



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Medicamentos Biossimilares: Uma perspetiva atual Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação

Luís Miguel Botelho Dias

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

Orientadora: Prof. Doutora Fani Pereira de Sousa

Covilhã, Abril de 2018

*“It matters not how strait the gate,
How charged with punishments the scroll,
I am the master of my fate,
I am the captain of my soul.”*

– William Ernest Henley, Echoes of Life and Death;

“Success is not final, failure is not fatal: it is the courage to continue that counts.”

– Winston S. Churchill

Agradecimentos

Em primeiro um agradecimento à Prof. Doutora Fani Pereira de Sousa pelo apoio que me deu durante a realização deste trabalho, pelas inúmeras correções e pela paciência e esforço despendidos para que eu pudesse cumprir com os prazos académicos.

Um especial agradecimento à Dra. Beatriz Cardoso a minha orientadora de estágio em Farmácia Comunitária, assim como a toda a equipa da Farmácia Reis, que me receberam de braços abertos e que com profissionalismo e amizade me apoiaram e me transmitiram a sua experiência, de forma a que eu pudesse enriquecer a minha.

Desejo também deixar um agradecimento especial à Dra. Sandra Queimado, a minha coorientadora de estágio em Farmácia Hospitalar e diretora-técnica dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, assim como ao resto da equipa dos serviços farmacêuticos pela forma carinhosa com que me receberam, pelo seu profissionalismo, amizade e apoio em todos os momentos. Também gostava de agradecer pela oportunidade única que me deram para participar na elaboração de uma monografia sobre a terapêutica da Doença de Alzheimer a ser publicada no Boletim do CIM da ordem dos farmacêuticos.

À minha Família, os meus pais, a minha querida irmã e os meus avós, que foram os meus alicerces e que com o seu amor e apoio incondicional em todos os momentos, deste longo caminho, nunca me permitiram baixar os braços e sempre me encorajaram em seguir em frente.

Á minha avó Felismina: o Tempo não cura, a Memória não morre e a Saudade só aumenta.
Amo-te avó!

A todos os meus amigos, aqueles que cresceram comigo e aqueles que já me conheceram crescido. Pelo convívio, pelas jantaras, jogos de futebol, palhaçadas e idas ao Estádio da Luz, pelo apoio, ânimo e amizade quando as coisas não correram bem, por estarem sempre presentes quando preciso e por me chatearem quando não preciso.

A todos um grande e sincero *Bem-Haja!*

Resumo

Este trabalho surge no culminar de um percurso de formação académica, centrado no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O trabalho tem por base o conhecimento adquirido durante as três vertentes do Estágio Curricular: Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar e Projeto de Investigação encontrando-se para tal dividido em três capítulos.

O primeiro capítulo aborda a experiência pessoal e profissional, assim como os conhecimentos adquiridos durante o período de estágio curricular em farmácia comunitária, que decorreu de 11 de setembro a 24 de novembro de 2017, na Farmácia Reis localizada na cidade de Castelo Branco. Neste capítulo descrevem-se as atividades desempenhadas e as competências adquiridas durante este breve contacto com a realidade da atividade profissional em farmácia comunitária assim como o papel do farmacêutico enquanto profissional de saúde inserido na comunidade

O segundo capítulo diz respeito à experiência profissional adquirida durante o estágio curricular em farmácia hospitalar que decorreu na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE., durante o período de 27 de novembro de 2017 a 19 de janeiro de 2018. De forma semelhante ao capítulo anterior, aqui são abordadas as atividades desempenhadas pelos farmacêuticos hospitalares enquanto profissionais de saúde, assim como as normas e legislação que rege a prática farmacêutica hospitalar.

O terceiro e último capítulo, consiste no projeto de investigação desenvolvido no decorrer do estágio curricular, onde se aborda e desenvolve o tema dos Medicamentos Biossimilares.

Desde a sua introdução no mercado, os medicamentos biológicos demonstraram ser ferramentas valiosas no tratamento de várias patologias, pelo que rapidamente se converteram num dos segmentos mais promissores e lucrativos da indústria farmacêutica. A queda de patentes destes medicamentos, permitiu a entrada dos medicamentos biossimilares neste mercado multimilionário e despertou o interesse de vários Países com a promessa de criar maior poupança financeira para os Sistemas Nacionais de Saúde e permitir o acesso de um maior número de doentes a estes medicamentos.

Desde muito cedo os medicamentos biossimilares encontraram como um dos seus principais desafios em afirmar-se no mercado, a demonstração de um perfil de qualidade, segurança e eficácia semelhante aos medicamentos biológicos de referência. Atualmente, os sistemas de licenciamento exigem ao fabricante a realização de estudos exaustivos de comparabilidade, de forma a demonstrar essa alta similaridade entre ambos produtos e assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos biossimilares. Além disso, a constante expansão do mercado de biossimilares associada a uma ausência no aumento de número de reações adversas em

comparação os medicamentos biológicos de referência, ganhou a estes produtos certa credibilidade junto dos profissionais de saúde e dos doentes.

Sendo ainda relativamente recentes, os biossimilares irão necessitar de mais tempo, para que sejam resolvidas as controvérsias que os rodeiam. Sendo que o investimento crescente no setor, a promessa de poupanças financeiras significativas e o aumento no conhecimento destes produtos pelos profissionais de saúde e doentes, serão pontos fundamentais para a afirmação destes medicamentos no mercado e nos sistemas de saúde.

Palavras-chave

Biossimilar, Biossimilaridade, Comparabilidade, Imunogenicidade, Segurança, Interpermutabilidade, Biológicos, Biotecnologia, Autorização, EMA, FDA, OMS, Receios, Controvérsia, Mercado, Cuidados de Saúde.

Abstract

This document emerges at the culmination of a course of academic training, centered on the study plan of the Integrated Masters in Pharmaceutical Sciences. The document is divided into three chapters based upon the knowledge acquired during the three components of the curriculum of the Internship: Community Pharmacy, Hospital Pharmacy and Research Project.

The first chapter, deals with personal and professional experience, as well as the knowledge acquired during the period of curricular internship in community pharmacy, which ran from September 11th to the 24th of November 2017, at Farmácia Reis located in the city of Castelo Branco. This chapter describes the activities performed and the skills acquired during this brief contact with the reality of professional activity in community pharmacy, as well as the role of the pharmacist as an healthcare professional inserted in the community.

The second chapter, concerns the professional experience acquired during the curricular internship in hospital pharmacy that took place at Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE., during the period from November 27th, 2017 to the 19th January 2018. Like in the previous chapter, here we discuss the activities performed by hospital pharmacists as healthcare professionals, as well as the norms and legislations that govern the hospital pharmaceutical practice.

The third and final chapter, consists of the research project developed during the aforementioned curriculum, where the topic of Biosimilar Medicines is approached and developed.

Since its introduction to market, biological medicines or biologics have proved to be valuable tools in the treatment of various pathologies and therefore have rapidly become one of the most promising and profitable segments of the pharmaceutical industry. The fall of patents allowed the entry of biosimilar medicines in this multimillion-dollar market and has aroused the interest of several Countries with the promise of creating greater financial savings for the National Healthcare Services and allowing a greater number of patients to have access to these medicines.

From a very early stage, biosimilars have identified one of their main challenges in asserting themselves in the market, such being the demonstration of a quality, safety, and efficacy profile highly similar to reference biologics. Currently, regulators devised licensing systems that require the manufacturer to conduct an exhaustive comparability study in order to prove the high similarity between both products and ensure the quality, safety, and efficacy of biosimilars. Furthermore, the constant expansion of the biosimilar market quota associated with an absence of increase in adverse reactions when compared to reference biologics, gained these products a certain credibility among healthcare professionals and patients in general.

Still, by being novelties, biosimilars will require more time to resolve the controversies surrounding them, nevertheless the growing investments in the sector, the promise of significant financial savings and increased awareness from healthcare professionals and patients, will be fundamental points for the affirmation of these medicines in the market and the healthcare systems.

Keywords

Biosimilar, Biosimilarity, Comparability, Immunogenicity, Safety, Interchangeability, Biologics, Biotechnology, Authorization, EMA, FDA, WHO, Concerns, Controversies, Market, Healthcare.

Índice

Capítulo 1 - Farmácia Comunitária	1
1. Introdução	1
2. Caracterização da Farmácia Reis	1
2.1 Localização da Farmácia Reis	1
2.2 Organização da Farmácia Reis.....	2
2.2.1 Espaço exterior	2
2.2.2 Espaço interior	3
2.2.2.1 Área de atendimento geral	3
2.2.2.2 Área de atendimento personalizado	4
2.2.2.3 Área de receção de encomendas	4
2.2.2.4 Área de Armazenamento	4
2.2.2.5 Laboratório	5
2.2.2.6 Escritório.....	5
2.2.2.7 Instalações Sanitárias.....	6
2.2.2.8 Outros	6
2.2.3 Recursos Humanos.....	6
2.2.4 Horário de funcionamento	8
2.2.5 Sistema Informático.....	8
2.2.6 Utentes da Farmácia Reis	9
3. Informação e Documentação	10
4. Aprovisionamento, gestão e armazenamento dos produtos farmacêuticos	10
4.1 Aprovisionamento e gestão de stocks	10
4.1.1 Aquisição de produtos farmacêuticos.....	11
4.1.1.1 Aquisição a armazenistas	12
4.1.1.2 Aquisição a laboratórios.....	12
4.1.2 Encomendas	13
4.1.2.1 Realização de encomendas	13
4.1.2.2 Receção de Encomendas	13
4.2 Marcação de preços e etiquetagem	14
4.3 Organização e armazenamento dos medicamentos recebidos.....	15
4.4 Controlo das validades.....	15
5. Atendimento.....	16
5.1 Dispensa de medicamentos	17

5.1.1	Medicamentos Sujeitos a Receita Média (MSRM).....	18
5.1.1.1	Prescrição médica e validação farmacêutica	20
5.1.2	Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)	22
5.2	Automedicação	23
6.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	23
6.1	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	23
6.2	Produtos dietéticos para alimentação especial	24
6.3	Fitoterapia e suplementos alimentares	25
6.4	Medicamentos de uso veterinário	26
6.5	Dispositivos médicos	27
7.	Cuidados de Saúde prestados na Farmácia Reis	27
7.1	Farmacovigilância	27
7.2	Recolha de medicamentos fora de validade	28
7.3	Sessões de nutrição e rastreios	28
7.4	Determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos	28
7.4.1	Parâmetros antropométricos e tensão arterial	28
7.4.2	Parâmetros bioquímicos.....	30
8.	Farmacotecnia.....	32
9.	Contabilidade e gestão.....	32
9.1	Processamento de receituário e faturação a entidades participantes.....	32
9.2	Contabilidade e aspetos fiscais	34
10.	Formação contínua	34
11.	Conclusão.....	35
Capítulo 2 - Farmácia Hospitalar.....		38
1.	Introdução	38
2.	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE	38
2.1.	Serviços Farmacêuticos.....	39
3.	Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos.....	41
3.1.	Aprovisionamento	41
3.2.	Sistemas e critérios de aquisição	42

3.2.1.	Aquisição de bens abrangidos pelo Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde	43
3.2.2.	Aquisição de bens não abrangidos pelo Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde	44
3.2.3.	Aquisição a farmácias comunitárias e pedidos de empréstimo a outros hospitais	44
3.2.4.	Aquisição de medicamentos que necessitam de autorização de utilização especial	44
3.2.5.	Aquisição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	45
3.3.	Receção e conferência de encomendas	46
3.4.	Armazenamento	47
3.5.	Gestão de Stocks.....	48
4.	Sistemas de distribuição de medicamentos	49
4.1.	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária de medicamentos	49
4.2.	Distribuição Tradicional de medicamentos	51
4.3.	Pyxis	51
4.4.	Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório	52
4.5.	Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial	54
4.5.1.	Distribuição de medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos ..	54
4.5.2.	Distribuição de Hemoderivados	55
4.5.3.	Distribuição de citotóxicos.....	56
4.5.4.	Distribuição de Vacinas.....	56
5.	Farmacotecnia.....	57
5.1.	Manipulação galénica não estéril	58
5.2.	Preparação dos Medicamentos Citotóxicos	58
5.3.	Reembalagem e rotulagem de medicamentos.....	60
6.	Farmácia Clínica.....	62
6.1.	Acompanhamento da visita médica	62
6.2.	Ensaio Clínicos	63
6.3.	Farmacovigilância	63
7.	Comissões de Apoio Técnico	64
8.	Conclusão	65
Capítulo 3 - Medicamentos Biossimilares: Uma perspetiva atual.		68

1.	Introdução	68
2.	Métodos	69
3.	Enquadramento Científico	69
3.1.	Biotecnologia	69
3.2.	Classificação da Biotecnologia	69
3.2.1	Biotecnologia na saúde e medicina (biotecnologia vermelha)	70
4.	Medicamentos Biológicos	71
5.	Medicamentos Biossimilares.....	74
5.1.	Conceito de medicamento biossimilar	74
5.2.	Biossimilares não são Medicamentos Genéricos.....	77
6.	Conceito de Biossimilaridade e Exercício de Comparabilidade	80
7.	Regulamentação dos Biossimilares.....	83
7.1.	União Europeia - <i>Agência Europeia do Medicamento</i>	84
7.2.	Estados Unidos da América - <i>Food and Drug Administration</i>	88
7.3.	Japão - <i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)</i>	90
7.4.	Organização Mundial de Saúde.....	92
8.	Farmacovigilância.....	93
9.	Análise de mercado	95
9.1.	Biossimilares em Portugal: Importância para o Sistema Nacional de Saúde.	96
10.	Receios dos profissionais de saúde	98
10.1.	Imunogenicidade e segurança	98
10.2.	Interpermutabilidade e substituição automática	100
10.3.	Extrapolação de indicações.....	101
11.	Conclusões.....	102
	ANEXOS	111

Lista de Figuras

Figura 1 - Circuito Hospitalar de Distribuição de Medicamentos (adaptado de 3)	50
Figura 2 - Kardex Pharmatriever	50
Figura 3 - Máquina Semiautomática de Reembalagem (Auto-Print Unit Dose Systems - MPI) ..	61
Figura 4 - Exemplos das diferenças de complexidade e tamanho estrutural entre medicamentos de síntese química e biológicos	72
Figura 5 - Exemplo da variabilidade estrutural (zona a amarelo) numa cadeia de aminoácidos (círculos), entre biossimilar e o biológico de referência (adaptado de 37)	75
Figura 6 - Processo de fabrico de biológicos (adaptado de 16)	78
Figura 7 - Pilares para a Aprovação de um Biossimilar (adaptado de 26).....	80
Figura 8 - Etapas do exercício de comparabilidade entre um biossimilar e o produto de referência (adaptado de 48)	83
Figura 9 - Processo de preparação de uma Guideline na UE (retirado de 57)	85
Figura 10 - Diferenças entre as evidências científicas exigidas pelas secções 351(a) e 351(k) da PHS no licenciamento de novos produtos biológicos e biossimilares respetivamente (adaptado de 59)	89
Figura 11 - Esquema do processo de avaliação e autorização de Biossimilares pela PMDA - Japão (adaptado de 39).....	91
Figura 12 - Produtos biológicos que perderam a patente ou que pode finalizar nos próximos anos (adaptado de 72)	95

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Funcionários da Farmácia Reis e respectivas funções	7
Tabela 2 - Classificação da pressão arterial em adultos	29
Tabela 3 - Valores de referência para glicemia capilar	30
Tabela 4 - Parâmetros e valores de glicemia para diagnóstico de DM	31
Tabela 5 - Valores de referência do Colesterol Total no sangue ⁱ	32
Tabela 6 - Valores de Referência de Triglicéridos no sangue	32
Tabela 7 - Recursos Humanos dos SFH da ULSCB.....	40
Tabela 8 - Comparação entre as principais características de medicamentos químicos e biofarmacêuticos	72
Tabela 9 - Características específicas dos medicamentos Biossimilares (Adaptado de 37).....	76
Tabela 10 - Comparação do desenvolvimento e características entre genéricos e biossimilares (adaptado de 37 e 14).....	79
Tabela 11 - Biossimilares atualmente autorizados pela EMA (adaptado de 58)	86
Tabela 12 - Processos de aprovação de biossimilares da EMA, FDA e OMS (adaptado de 53). .	93

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução de Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AP	Artrite Psoriática
APH	Avaliação Prévia Hospitalar
AR	Artrite Reumatoide
ARS	Administração Regional de Saúde
AUE	Autorização de Utilização Especial
BLA	Biologics License Applications
BPCIA	Biologics Price Competition and Innovation Act
BsUFA	Biosimilar User Fee Act
CA	Conselho de Administração
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CE	Comissão Europeia
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHMP	Comité de Medicamentos de Uso Humano
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CNP	Código Nacional de Produto
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DIDDU	Distribuição Individual Diária por Dose Unitária
DM	Diabetes Mellitus
DMARDS	Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença
EA	Espondilite Anquilosante
EC	Ensaio Clínicos
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EPAR	European Public Assessment Report
EPE	Entidade Pública Empresarial
FDA	Food and Drug Administration
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
FR	Farmácia Reis
GCL-PPCIRA	Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos
G-CSF	Fatores Estimulantes dos Granulócitos
HAL	Hospital Amato Lusitano
HTA	Hipertensão Arterial
ICH	International Conference on Harmonization

ICR	Insuficiência Renal Crónica
IFN α	Interferões- α
IGM	Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.
INN	International Nonproprietary Name
IRC	Imposto Rendimento de pessoas Coletivas
IRS	Imposto sobre Rendimento pessoas Singulares
IV	Via Intravenosa
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MHLW	Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar (Japão)
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácias
MSRN	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NDA	New Drug Applications
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAP	Programa de Acesso Precoce
PD	Pedido individual para Doente
PE	Pedidos Extra Acordo
PHSa	Public Health Service Act
PIC	Preço em Caixa
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japão)
PPACA	Patient Protection and Affordable Care Act
PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RS	Reposição de Stock
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários
SAR	Autorização de comercialização de medicamentos sem autorização ou registo válidos em Portugal
SBUK	Samsung Bioepis UK Limited
SC	Subcutânea
SF/SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICMH	Sistema de gestão integrada do circuito do medicamento hospitalar
SIATS	Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde
SNC	Sistema de Normalização Contabilística

SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
SPMSTA	Tensão arterial
TDT	Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
UE	União Europeia
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco
UNAN	United States Adopted Names Council

Capítulo 1 - Farmácia Comunitária

1. Introdução

“A farmácia comunitária, dada a sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde. 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].

As sempre crescentes responsabilidades do farmacêutico comunitário passam não só pela cedência e aconselhamento de medicamentos, mas também pela prestação de outros cuidados de saúde essenciais, como a monitorização do estado de saúde dos utentes e a sua adesão à terapêutica, a deteção precoce ou a identificação de problemas graves de saúde, realizando o encaminhamento dos utentes para o médico. Além disso, o farmacêutico comunitário deve também promover a realização rastreios e ações de formação, entre outros eventos destinados a aumentar o conhecimento da população sobre determinadas patologias e seus fatores de risco, assim como a promoção constante da adoção de estilos de vida saudáveis.

Neste sentido, o estágio curricular em farmácia comunitária permite aos alunos de ciências farmacêuticas, enquanto futuros farmacêuticos, contactar com a realidade da farmácia comunitária, tendo a oportunidade de ganhar experiência e aplicar os conhecimentos adquiridos durante a formação académica antes da sua entrada no mercado de trabalho.

É durante o estágio que, como alunos, somos verdadeiramente testados e nos apercebemos das nossas deficiências, é também durante o estágio que temos a oportunidade de nos adaptarmos e progredir enquanto futuros profissionais de saúde. Assim, este relatório pretende transmitir algum semblante do conhecimento e experiência adquiridos durante o meu estágio comunitário na Farmácia Reis em Castelo Branco compreendido entre 11 de Setembro e 24 de novembro de 2018.

2. Caracterização da Farmácia Reis

2.1 Localização da Farmácia Reis

A Farmácia Reis (FR) encontra-se inserida no centro da Urbanização da Granja na cidade de Castelo Branco. Graças à sua localização a FR presta serviços farmacêuticos a quatro zonas residenciais, são elas as Urbanizações da Granja, Violetas, Granja Parque e Monte do Índio. É de realçar que estas são zonas de elevada densidade populacional, apresentando um número

apreciável de clínicas privadas, que por proximidade leva os utentes a dirigirem-se à FR para obter os seus medicamentos após as consultas. Além disso, a FR encontra-se nas imediações dos Bombeiros Voluntários de Castelo Branco, do Centro de Saúde de São Tiago, assim como do Hospital Amato Lusitano. Esta localização estratégica, faz com que os utentes da FR sejam muito diversos, observando-se uma elevada amplitude ao nível de faixas etárias, classe social, nacionalidade e patologias.

2.2 Organização da Farmácia Reis

2.2.1 Espaço exterior

A farmácia é facilmente identificada pelo letreiro contendo a designação “FARMÁCIA REIS” assim como pela cruz luminosa de cor verde, símbolo representativo das farmácias portuguesas aprovado pela Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), e que se encontra afixada de forma bem visível na fachada do edifício.

O acesso ao interior da farmácia pode ser realizado de duas formas, pela entrada principal que dá acesso direto à zona de atendimento geral e está destinada aos utentes ou pela entrada secundária que está destinada ao pessoal da farmácia. A entrada principal dá acesso à zona de atendimento geral da farmácia e apresenta-se ao nível da rua havendo um corrimão e uma ligeira rampa de baixo declive, que garantem o acesso a todo o tipo utentes, sem descurar aqueles que possuem deficiências ou dificuldades de locomoção. É também nesta entrada que se encontra permanentemente afixado o calendário anual das farmácias de serviço para a cidade de Castelo Branco, bem como as suas localizações e informação de contacto, em cumprimento das Boas Práticas em Farmácia Comunitária [1]; assim como a placa informativa com a designação da farmácia, o nome da diretora técnica e o horário de funcionamento semanal. Por sua vez, a entrada secundária dá acesso direto à zona de descanso e ao armazém, sendo, portanto, a entrada utilizada para a receção de encomendas. É também junto a esta estrada que se encontra o postigo para o atendimento noturno nos dias em que a farmácia se encontra de serviço.

A FR possui quatro montras exteriores localizadas nas laterais das entradas anteriormente referidas. Com o objetivo de criar um primeiro impacto comercial, estas montras são permanentemente “decoradas” com produtos sazonais ou de interesse para a farmácia, campanhas promocionais ou temáticas, promovidas pela farmácia ou pelos laboratórios com os quais a FR mantém parcerias.

2.2.2 Espaço interior

A FR cumpre com a diretrizes das Boas Práticas em Farmácia Comunitária, apresentando um ambiente tranquilo, profissional e acolhedor, reunindo as condições necessárias para uma boa comunicação e interação com os utentes [1,2].

2.2.2.1 Área de atendimento geral

Esta zona cujo acesso é realizado pela entrada principal, constitui o espaço destinado ao atendimento geral dos utentes e é caracterizada por ser amplo e iluminado, exibindo várias estantes e expositores, que facilitam o acesso dos utentes a uma ampla variedade de produtos não medicamentosos e disponíveis na farmácia, como são exemplos:

- Produtos de dermocosmética;
- Produtos ortopédicos;
- Pedicure;
- Produtos de Higiene Oral;
- Complexos vitamínicos;
- Produtos pediátricos;
- Produtos sazonais;

Ainda nesta zona encontram-se os cinco balcões de atendimento, cada um equipado com um computador, um dispositivo de leitura ótica e uma impressora de faturas e talões. É maioritariamente nestes balcões que os profissionais de saúde da FR interagem com os utentes. Os balcões em si possuem gavetas nas quais se encontram alguns produtos de grande rotação, nomeadamente alguns Medicamentos Não sujeitos a Receita Médica (MNSRMs) assim como, seringas, compressas e adesivos.

Ainda neste local encontramos a caixa automática “CashGuard”, que se encontra conectada ao programa Sifarma2000 da rede interna da farmácia e que armazena os pagamentos em efetivo, gerando automaticamente o troco a entregar aos utentes. Este dispositivo, é de grande utilidade na farmácia pois facilita e agiliza o atendimento na hora de efetuar o pagamento, assim como simplifica e melhora o ato de conferir a caixa, realizado no final de cada dia.

Dispostos nesta área estão também presente assentos e cadeiras para os utentes e acompanhantes que esperam pela sua vez, uma pequena área para as crianças assim como uma balança automática que possibilita a medição dos parâmetros antropométricos como o peso, altura e IMC dos utentes.

2.2.2.2 Área de atendimento personalizado

Além da zona de atendimento geral a FR possui um pequeno gabinete de atendimento personalizado, onde se assegura a privacidade e confidencialidade do utente em alguma situação mais delicada e onde o farmacêutico e o utente podem manter um diálogo aberto. É neste gabinete que são realizadas as determinações de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, nomeadamente a tensão arterial, glicémia e colesterol total; também é neste gabinete que têm lugar as consultas de nutrição e os rastreios. Para tal, o espaço consta de uma mesa, duas ou três cadeiras e um armário onde se encontram armazenados os dispositivos e os materiais necessários à realização das determinações de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como são exemplo os tensiómetros e glicosímetros, o algodão, o álcool, as lancetas e as luvas. O gabinete conta ainda com um lavatório e desinfetante para ambos profissionais de saúde e utente, efetuarem a higiene das mãos.

2.2.2.3 Área de receção de encomendas

Esta zona tem acesso direto pela entrada secundária e é constituída por uma bancada onde se encontra um computador, um dispositivo de leitura ótica, uma impressora de códigos de barra e uma impressora/fax. Por cima da bancada encontramos as prateleiras onde são armazenadas as notas de encomenda, as guias de remessa e as faturas das encomendas chegadas dos laboratórios (Vichy, Caudalie, etc...) e dos armazéns de distribuição (Alliance, Cooprofar, Plural, OCP e outros) guardadas em duplicado, sendo que o original é enviado no final de cada mês para a contabilidade e o duplicado fica na farmácia ao cargo do Dr. Daniel para uma dupla verificação «in situ» de acordo com o resumo enviado pelos armazenistas.

2.2.2.4 Área de Armazenamento

A área de armazém da FR pode ser dividida em duas zonas. A primeira corresponde ao local onde são armazenados os medicamentos de marca e localiza-se num corredor amplo localizado por detrás dos balcões de atendimento, que liga a zona de atendimento geral ao resto da farmácia. Aqui encontram-se uma série de gavetas deslizantes onde se armazenam por ordem alfabética e forma farmacêutica as especialidades farmacêuticas de marca sujeitas a receita médica, havendo, no entanto, algumas especialidades não sujeitas a receita médica. Por cima das gavetas deslizantes encontram-se as prateleiras basculantes onde são armazenados pelo mesmo critério os xaropes, as ampolas bebíveis, produtos de uso externo, os medicamentos em carteira ou pó, sistemas transdérmicos e os injetáveis. No lado oposto do corredor encontramos um móvel onde se localizam os produtos de validade mais curta. É também neste corredor que encontramos o frigorífico, equipado com um termo-higrómetro

que regista a temperatura e a humidade, onde estão armazenados os produtos que requerem temperaturas entre os 2°C e os 8°C para a sua ótima conservação.

A segunda área encontra-se por trás da zona de receção de encomendas e é aqui que são armazenados os medicamentos genéricos assim como os excedentes de todos os produtos vendidos na farmácia que, por falta de espaço, não puderam ser armazenados nos seus respetivos lugares. A ordem de armazenamento é igual à anteriormente referida sendo, que no caso dos genéricos, é realizada em função da sua Denominação Comum Internacional (DCI). É também nesta zona, próxima ao armazém, que são guardados os medicamentos psicotrópicos num local específico para essa finalidade e devidamente segregado da restante medicação.

2.2.2.5 Laboratório

Apesar de na FR já não ser realizada a preparação de manipulados farmacêuticos, a farmácia continua a contar com uma pequena zona de laboratório, com balcão, lavatório, chaminé com exaustor e vários materiais de laboratório como Erlenmeyers, copos precipitação, vidro de relógio, almofarizes de vidro e de porcelana, varetas de vidro, etc..; uma balança de precisão com calibração efetuada para o ano 2017 e um banho maria.

Durante o estágio, tive a oportunidade de realizar a reconstituição de preparações extemporâneas como são alguns xaropes pediátricos, nomeadamente antibióticos, que vêm nos frascos em forma de pó ao qual é necessário a adição de uma quantidade precisa de água purificada, para a reconstituição do mesmo.

2.2.2.6 Escritório

Localizado entre o corredor e a zona de armazém, encontramos o escritório da diretora técnica. O escritório está equipado com um terminal informático que mantém proximidade com 2 terminais telefónicos através dos quais se procede ao contacto com os armazenistas, laboratórios e quando necessário, médicos prescritores das receitas médicas dos utentes. É também no escritório que se encontra a biblioteca da FR.

Este local está normalmente ocupado pelo Dr. Daniel que é o responsável por estabelecer os contactos com os laboratórios assim como outras funções relacionadas com a gestão da farmácia, sendo também neste local onde normalmente são recebidos os delegados de informação médica.

2.2.2.7 Instalações Sanitárias

A FR possui duas casas de banho, uma usada apenas pelo pessoal da farmácia e localizada entre o corredor principal e zona de armazém/receção de encomendas, e a outra localizada junto ao gabinete de atendimento personalizado para uso dos utentes.

2.2.2.8 Outros

A FR possui ainda uma pequena divisão junto à entrada secundária onde se encontra um sofá para uso dos profissionais de saúde da farmácia nos intervalos de trabalho, uma máquina de café, um frigorífico, prateleiras de arrumação individuais, destinadas a cada um dos profissionais de saúde da farmácia, e mantas. O sofá e as mantas servem para acomodar a pessoa responsável nos dias em que a farmácia se encontra em serviço noturno.

2.2.3 Recursos Humanos

A farmácia portuguesa, devido à sua grande proximidade com o público e à facilidade com que proporciona o acesso a profissionais de saúde qualificados, é cada vez mais o local de eleição escolhido pelo doente para esclarecer dúvidas que possam surgir no seguimento da terapêutica instituída pelo médico ou solicitar ajuda com algum problema de saúde. Neste âmbito, durante o estágio apercebi-me que existe um número considerável de utentes que recorrem aos profissionais de saúde da farmácia, com o intuito de solicitar uma opinião profissional sobre se deveriam, ou não, consultar um médico acerca de determinado problema de saúde. Assim sendo, é imprescindível que a equipa de profissionais de saúde que constituem as farmácias sejam pessoas responsáveis, informadas e de elevado profissionalismo. Que tenham em atenção não só a saúde e bem-estar do doente particular, mas a saúde pública no seu geral, procurando promover e defender o direito a um tratamento de qualidade, eficácia e segurança [1].

A equipa técnica da FR é composta por oito elementos, cada um com diferentes tarefas e diversas responsabilidades, atribuídas pela Diretora Técnica (Tabela 1), sendo que toda a equipa recebe formação e está habilitada para desempenhar as várias funções existentes na farmácia. Outros colaboradores externos à farmácia, mas que nela exercem a sua atividade são: O Dr. António Cordeiro Gomes - nutricionista e a D. Margarida - funcionária de limpeza.

Na farmácia o farmacêutico é responsável pelo aconselhamento dos doentes sobre o uso racional dos medicamentos assim como pela monitorização dos doentes no âmbito dos cuidados farmacêuticos. Como elemento imprescindível, o Farmacêutico tem a obrigação de se manter atualizado e informado com o conhecimento científico, ético e legal mais recentes, sendo a formação continua uma obrigação profissional. Além disso, é das competências do

farmacêutico a supervisão das tarefas delegadas no pessoal de apoio, intervindo sempre que necessário para garantir a qualidade do serviço prestado, o uso racional do medicamento e a segurança dos doentes. Deve também garantir que o pessoal de apoio possui formação atualizada para as tarefas que desempenha [1].

Tabela 1 - Funcionários da Farmácia Reis e respetivas funções

Funcionários	Função
Dr.ª Regina dos Reis Cardoso	-Diretora Técnica e Proprietária da Farmácia -Gestão geral da farmácia
Dr.ª Ana Catarina Cardoso	-Farmacêutica; -Atendimento -Aconselhamento; -Responsável pela formação da equipa; -Receção de delegados de Dermofarmácia e Dermocosmética. -Geração de encomendas; -Determinação parâmetros Fisiológicos e Bioquímicos;
Dr.ª Maria Beatriz Cardoso	-Farmacêutica; -Atendimento; -Aconselhamento; -Gestão das validades; -Determinação parâmetros Fisiológicos e Bioquímicos;
Dr.ª Sofia Liberato	-Farmacêutica; -Atendimento; -Aconselhamento; -Formação contínua da equipa; -Processamento de receituário; -Determinação parâmetros Fisiológicos e Bioquímicos;
Dr. Daniel Cunha	-Farmacêutico; -Gestão de Stocks; -Faturação; -Receção delegados informação médica; -Geração de encomendas; -Atendimento; -Aconselhamento; -Determinação parâmetros Fisiológicos e Bioquímicos;
Catarina Almeida	-Técnica de Farmácia -Atendimento; -Receção de encomendas; -Regularização de devoluções; -Determinação parâmetros Fisiológicos e Bioquímicos;
Joana Costa	-Técnica de Farmácia -Atendimento; -Receção de encomendas; -Regularização de devoluções; -Determinação parâmetros Fisiológicos e Bioquímicos;
Hélio Almeida	-Auxiliar de Farmácia; -Atendimento; -Gestão de stocks e validades; -Determinação parâmetros Fisiológicos e Bioquímicos;

2.2.4 Horário de funcionamento

O horário de funcionamento da FR é contínuo das 9h às 19h30, de Segunda a Sexta-feira, sem encerramento para hora de almoço. Aos sábados a farmácia encontra-se aberta entre as 9h e as 13h00, dispondo de um horário alargado de serviço à população. Nas instâncias em que a farmácia se encontra de serviço permanente a mesma permanece aberta as 24h, sendo que apenas mantém as portas abertas até às 23h, hora a partir da qual o serviço é realizado através do postigo. Este horário semanal em jornada contínua, juntamente o com meio-dia de serviço ao sábado permite cumprir com as cinquenta e cinco horas semanais previstas por lei [2].

Durante o estágio, por opção pessoal com o intuito de ganhar essa experiência, tive a oportunidade de estar de serviço em um sábado de manhã.

2.2.5 Sistema Informático

Todos os computadores da FR estão equipados com o programa Sifarma2000 da Associação Nacional de Farmácias (ANF). O programa é bastante intuitivo e simplista, sendo de grande ajuda no atendimento aos utentes, uma vez que permite o acesso facilitado às informações relativas ao medicamento em dispensa, como são exemplo a posologia, interações medicamentosas, contraindicações, efeitos adversos e algumas precauções que os utentes devem observar na hora de tomar a medicação. O programa conta ainda com várias opções de menus, como são exemplo o menu de atendimento, o menu de receção de encomendas e o menu de gestão, onde podemos aceder à ficha de todos os produtos disponíveis na farmácia, assim como a informação sobre o stock, últimos movimentos e prazos de validade, entre outros, permitindo uma fácil gestão e organização de stocks na farmácia e assumindo um papel fundamental na gestão da farmácia.

O Sifarma encontra-se, de um modo geral, permanentemente atualizado sendo que ditas atualizações são realizadas em período noturno nos dias em que farmácia não está de serviço. Deste modo o programa, e por seu intermédio a farmácia e os profissionais de que nela trabalham, estão habilitados a responder prontamente à constante evolução do setor farmacêutico e do medicamento, assegurando deste modo a qualidade do serviço prestado aos utentes.

Ainda sobre as vantagens do Sifarma pode-se dizer que este oferece também a possibilidade de criar fichas de cliente onde se podem incorporar dados biográficos do utente, valores de parâmetros fisiológicos e bioquímicos das consultas realizadas na farmácia, assim como possibilita o registo da medicação a ser efetuada pelo utente assim como as patologias de

que o mesmo possa padecer. Toda esta informação ajuda a um atendimento de maior qualidade mais centrado no utente e abre a possibilidade de que se possa realizar um seguimento farmacoterapêutico dos utentes.

2.2.6 Utentes da Farmácia Reis

No decorrer do estágio fui-me apercebendo de que a FR conta com um elevado número de utentes regulares e fidelizados com cartão da farmácia. Estes utentes, na sua maioria residem nas urbanizações que rodeiam a farmácia, havendo, no entanto, ainda bastantes clientes que vivem em aldeias circundantes à cidade de Castelo Branco e que ao realizarem as consultas no Hospital ou no Centro de Saúde de São Tiago, optam pela FR para aviarem os seus medicamentos.

Os idosos, na sua maioria polimedicados para patologias como a Hipertensão Arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM) Tipo 1 e Tipo 2, Hipercolesterolemia, Depressão, Insónias e Obstipação, constituírem a maior parte dos clientes da FR, no entanto, devido à localização e consequente proximidade com a residência de estudantes e o hospital, a FR conta com a presença, praticamente diária, de utentes pertencentes a várias faixas etárias, que de forma regular se dirigem à farmácia para aviar receitas, comprar produtos sazonais e produtos de dermocosmética.

A fidelização dos utentes na FR é feita mediante a criação de uma ficha no programa Sifarma2000 à qual é atribuída um número e ao utente é fornecido um cartão da farmácia identificado com dito número de cliente. Aos utentes fidelizados é dada a vantagem do averbamento de pontos para o cartão, este averbamento é processado da seguinte forma; por cada produto com IVA a 6% que o utente compra são adicionados dois pontos ao cartão, no caso dos produtos com IVA a 23% é colocado em pontos o valor unitário em euros (€) da compra sendo estes também inseridos no cartão. Quando o utente acumula 100 pontos pode converter os mesmos em um desconto de 5 euros, ou numa nova compra de produtos com IVA a 23%.

Acho ser uma excelente indicação do serviço de grande qualidade que é proporcionado na FR quando durante o meu estágio testemunhei situações em que, utentes habituais da farmácia praticamente todos os dias passavam na mesma e paravam um bocadinho simplesmente para cumprimentar os colegas que constituem a equipa da FR, demonstrando deste modo a boa relação que a farmácia mantém com os seus utentes.

3. Informação e Documentação

A documentação disponível para consulta na biblioteca da FR, compreende todos os recursos bibliográficos recomendados pela Boas Práticas Farmácia Comunitária, manual também presente na FR; como o Prontuário e Índice Terapêutico, a Farmacopeia Portuguesa edição 8 versão impressa e a edição 9 em formato digital, entre outros. Como bibliografia adicional ainda podemos encontrar o Mapa de Medicamentos não prescritos da ANF, vários volumes do Simpósio terapêutico e as circulares legislativas e técnicas emitidas pela ANF e pelo INFARMED, assim como outros recursos como folhetos e revistas informativas fornecidas pelos laboratórios, com o objetivo manter o farmacêutico atualizado sobre produtos específicos. É de notar que o próprio programa informático, Sifarma2000, possui acesso a uma base de dados onde encontramos disponibilizados os vários RCM's dos medicamentos assim como vários documentos técnico-informativos sobre algumas classes de medicamentos com recomendações importantes que o profissional de saúde deve observar e ter em atenção [1].

Apesar de estar apto e de ser altamente qualificado para responder ou resolver dúvidas relacionadas com a terapêutica dos utentes, o farmacêutico não deixa de ser humano e com o constante avanço da medicina e da tecnologia farmacêutica, é normal que perante certas questões mais particulares e específicas que podem ser colocadas pelos utentes o farmacêutico tenha a necessidade de confirmar a informação que dispõe e conhece, este facto é ainda mais relevante nos estagiários e presumo, durante os primeiros tempos após a entrada no mercado de trabalho, onde a inexperiência em lidar diretamente com os utentes possa ser mais pronunciada. Deste modo, a existência de uma biblioteca na farmácia, que disponibilize os recursos anteriormente mencionados é de especial importância pois possibilita uma consulta rápida, informada e específica do problema, com o objetivo de resolver as dúvidas do utente e do farmacêutico sobre o tema em questão.

4. Aprovisionamento, gestão e armazenamento dos produtos farmacêuticos

4.1 Aprovisionamento e gestão de stocks

Numa farmácia o aprovisionamento e a gestão de stocks constituem os dois pilares fundamentais para um funcionamento saudável da mesma. É então fundamental que a aquisição de produtos farmacêuticos esteja diretamente relacionada com a dispensa dos mesmos. Para um bom funcionamento da farmácia torna-se necessário a realização de uma precisa e criteriosa gestão de stocks, acompanhada por um aprovisionamento inteligente e eficaz dos produtos farmacêuticos, permitindo diminuir a imobilização do capital da farmácia e a compra excessiva de produtos farmacêuticos, ao mesmo tempo que se aumenta o capital disponível para outros processos comerciais.

É de realçar que para uma boa gestão de stocks, torna-se necessária a frequente verificação física das existências e a sua atualização nos stocks informáticos, permitindo acautelar situações de quebra de produtos, controlo eficiente das validades e da integridade física das embalagens, abrindo a oportunidade para a obtenção de novos produtos substituindo aqueles que não se vendem ou não apresentam poucas saídas de stock. De um modo geral, é essencial que durante o processo de aquisição, aqueles produtos com maior rotatividade e que representem o maior volume de vendas, existam em maiores quantidades que aqueles produtos com poucos movimentos de stock.

Durante o meu estágio apercebi-me que esta relação entre o aprovisionamento e a gestão de stocks não é de nenhuma maneira estática ou inflexível, sendo que, na realidade trata-se de uma relação flexível que varia por exemplo em função de vários fatores determinados pelos responsáveis da farmácia como são exemplo a medicação dos utentes habituais e aqueles fidelizados da farmácia, a altura do ano pela sazonalidade de determinadas patologias, as tendências de mercado criadas pelos anúncios de televisão e o universo de utentes, pelas condições comerciais oferecidas pelos laboratórios ou pelos seus representantes e também pela própria inovação na indústria farmacêutica.

4.1.1 Aquisição de produtos farmacêuticos

É possível definir aprovisionamento como o trabalho que tem lugar na farmácia, englobando todos os procedimentos administrativos e/ou comerciais, com o objetivo de assegurar um stock que permita satisfazer as necessidades dos utentes da farmácia.

Na FR a aquisição dos produtos farmacêuticos é realizada recorrendo a armazenistas e a laboratórios, ficando ao critério da farmácia a decisão de qual o fornecedor mais adequado e vantajoso para a mesma. A decisão é tomada após a cuidadosa ponderação de alguns fatores como a frequência e a rapidez de entrega das encomendas, as condições de pagamento e os descontos ou as bonificações oferecidas á farmácia, assim como a qualidade e relação entre a esta e o fornecedor. A aquisição de psicotrópicos, é realizada do mesmo modo que as restantes especialidades farmacêuticas, no entanto, a fatura, vêm acompanhados de uma requisição especial em duplicado. O duplicado deve ser assinado pelo Diretor Técnico, carimbado e devolvido ao fornecedor, sendo o original arquivado na farmácia durante 3 anos [3].

4.1.1.1 Aquisição a armazenistas

A maior parte das aquisições de produtos farmacêuticos realizadas pela FR, são efetuadas recorrendo a armazenistas. Esta decisão foi tomada pelos responsáveis da farmácia tendo possivelmente em conta a maior frequência e rapidez à hora da realização de entregas, assim como o facto de existir a obrigação de adquirir grandes quantidades de produtos, quando comparados com os laboratórios.

A FR lida preferencialmente com o fornecedor Alliance Healthcare, devido em parte à existência de um armazém deste fornecedor em Castelo Branco que, coadjuvada com a parceria estabelecida com a FR, abre a possibilidade para que o armazenista realize três entregas por dia na farmácia, a primeira pelas 9:00, a segunda sobre as 12:30 e a última pelas 17:30. Além disso, a proximidade com o armazém possibilita que um farmacêutico da FR possa, em regime de exceção, levantar medicamentos faturados diretamente no armazém, em situações em que o utente tenha certa urgência e que a entrega do medicamento, apesar de presente no armazém, somente se processaria no dia seguinte. Além da Alliance a FR lida também com a Cooprofar, a Plural e a OCP, no entanto nestes casos, as encomendas demoram em média um ou dois dias úteis, dependendo da localização do armazém que processa a encomenda, sendo que os dois primeiros armazenistas fazem pelo menos uma entrega por dia na FR.

4.1.1.2 Aquisição a laboratórios

A aquisição a laboratórios também chamada por vezes por “pedido direto” devido ao facto de neste caso não haver intermediários entre a farmácia e o laboratório, sendo que o pedido é realizado através dos delegados da informação médica que são os representantes diretos dos laboratórios. Este tipo de aquisição de produtos, quando comparada com a aquisição a armazenistas, comporta maiores bonificações e benefícios monetários, no entanto, estes benefícios estão associados à compra de grandes quantidades de produtos farmacêuticos. Desta forma terá de ser realizada uma avaliação tendo em conta a rotação do produto e o stock existente na farmácia, as bonificações e a relação preço/unidade ou a época do ano, as condições e formas de pagamento aceites pelo laboratório, e obviamente a o capital que a farmácia tem disponível. De uma forma geral as duas grandes desvantagens deste tipo de aquisições são a obrigatoriedade de aquisição de um número mínimo de unidades assim como um prazo de entrega da encomenda em muito superior ao dos armazenistas, impossibilitando o uso deste tipo de aquisição para a reposição diária e pontual de stocks.

Na FR, este género de aquisições é mais frequente nos produtos de dermocosmética, a marcas como a Caudalie®, a Vichy® e a Isdin®; produtos de higiene corporal e dispositivos médicos. No caso dos MSRM durante o meu estágio, testemunhei a aquisição direta aos laboratórios

Mylan[®], Ciclum[®] e Alter[®] de vários medicamentos genéricos comercializados por estes dos quais são exemplos o paracetamol, a atorvastatina, o bisoprolol e o omeprazol. Além disso, também testemunhei a aquisição direta de xaropes Ben-U-Ron[®], Brufen[®] e Fluimucil[®] 4% assim como comprimidos Ben-U-Ron[®] 1g e Spidifen[®] 600mg e Fluimucil[®] 600. Basicamente são realizadas aquisições diretas de produtos de dermocosmética e de produtos de alta rotação e com grande saída.

4.1.2 Encomendas

4.1.2.1 Realização de encomendas

De um modo geral na FR realiza-se uma encomenda diária, sempre por volta das 11 horas da manhã, preferencialmente para o armazenista Alliance Healthcare, com o objetivo de repor os stocks de produtos farmacêuticos dispensados durante a tarde do dia anterior assim como durante a manhã do dia em questão. A encomenda diária é realizada exclusivamente de forma eletrónica recorrendo ao programa Sifarma2000. No caso das encomendas instantâneas de produtos farmacêuticos não existentes no stock habitual da farmácia, que são solicitados pelos utentes, a encomenda é realizada no momento da dispensa, informaticamente pelo programa Sifarma2000, pelo gadget da Cooprofar ou por intermédio de um contacto telefónico com o armazenista. Já as encomendas a laboratórios, no ato de aquisição é preenchido pelo delegado de informação médica uma nota de encomenda cujo duplicado é armazenado na farmácia para depois ser inserido no sistema informático, permitindo a verificação da encomenda aquando da receção. Estas encomendas também podem ser realizadas telefonicamente, por fax ou por email.

4.1.2.2 Receção de Encomendas

Uma encomenda ao chegar á farmácia, vem normalmente acompanhada da respetiva guia de remessa ou fatura, sendo que dependendo do fornecedor, estes documentos chegam normalmente acompanhados de um duplicado. No caso das faturas vêm discriminados os seguintes dados:

- Identificação do fornecedor e da farmácia;
- Número de fatura;
- Descrição individualizada dos produtos código nacional produto (CNP), nome comercial, forma farmacêutica, dosagem e o tamanho da embalagem;
- Quantidade pedida e quantidade enviada de cada produto;
- Preço custo unitário;
- Percentagem do Imposto de Valor Acrescentado (IVA) - referente a cada produto;
- Preço de venda à farmácia (PVF) e o desconto efetuado se tal for o caso;

- Preço de venda ao público (PVP) - Exceto nos produtos de venda livre, nos quais o PVP é calculado pela farmácia através de um fator de ponderação que considera o IVA do produto e a margem da farmácia.

O processo de receção da encomenda é efetuado de forma informática através do programa Sifarma 2000, por intermédio do menu de “Receção de Encomendas”. Neste menu encontram-se listadas por ordem cronológica as várias encomendas realizadas pela farmácia e que ainda estão pendentes de entrega. Com recurso à fatura realiza-se a seleção da encomenda ou encomendas visadas na mesma, procedendo posteriormente ao preenchimento dos campos relativos ao número da fatura e ao valor da mesma, seguido da leitura ótica dos códigos de barras dos produtos, tendo especial atenção à apresentação do produto, nomeadamente o estado físico, à validade do mesmo, ao preço venda à farmácia e, nos casos pertinentes, ao valor indicado como Preço em Caixa (PIC) ou à necessidade de impressão de etiqueta. Terminada a entrada de todos os produtos e conferido que as quantidades e que o valor total estão conforme a fatura, é finalizado o processo de entrada da encomenda. Sendo que a fatura original é direcionada para a contabilidade, o duplicado é entregue ao Dr. Daniel para dupla confirmação e os produtos são direcionados para os seus lugares designados.

Há ainda que referir a particularidade de que as encomendas instantâneas realizadas pelo telefone aos fornecedores, por serem realizadas externamente ao Sifarma 2000, não aparecem no menu de “receção de encomendas” pelo que será necessário a criação manual das mesmas no menu “Gestão de Encomendas”, procedendo-se posteriormente com a receção como referido anteriormente. Também, encomendas com produtos de frio, são prioritárias, devendo ser rececionadas primeiro e seguidamente armazenadas, de forma a minimizar o risco de alterações dos medicamentos.

Na receção de encomendas, caso seja verificada uma não conformidade como por exemplo a falta de algum produto já faturado, é contactado o fornecedor sobre os produtos em falta para que o mesmo seja enviado, sendo que na eventualidade do fornecedor não possuir o produto, é criada uma nota de crédito e a encomenda é transferida para outro fornecedor. No caso em que é enviado um produto adicional ou que o produto não cumpre os requisitos de apresentação, é contactado o fornecedor sobre a não conformidade e procede-se à criação de uma nota de devolução. No caso de a devolução não ser aceite o valor do produto será contabilizado para o valor das “quebras” da contabilidade anual da farmácia.

4.2 Marcação de preços e etiquetagem

Na FR com a exceção dos produtos farmacêuticos com PIC, isto é, com um PVP designado pelo fabricante e impresso na caixa do produto de que são exemplo os MSRM, todos os restantes produtos disponíveis na farmácia apresentam um PVP designado pela mesma, em

conformidade com a legislação vigente, como são exemplo os cremes, perfumes e produtos de puericultura, entre outros [4]. Este PVP é calculado recorrendo a um fator de ponderação que tem em conta o PVF, a percentagem do IVA (6% ou 23%) e a margem da farmácia. Nestes produtos, após o cálculo do PVP, é necessário proceder com a marcação do preço do produto no Sifarma 2000 através do menu “Gestão de Produtos” na ficha do produto, efetuando-se de seguida a impressão das etiquetas, onde consta o CNP, que se trata de um código numérico de 7 dígitos que identifica produto a nível nacional, o código de barras do produto, a designação do mesmo, o PVP em euros e a taxa de IVA aplicada. As etiquetas autocolantes são posteriormente colocadas na caixa do produto com o cuidado de não obstruir informação relevante como as recomendações de utilização, o lote, a validade e a lista dos constituintes, que á falta de melhor termo, compõem o produto.

4.3 Organização e armazenamento dos medicamentos recebidos

Realizada a receção das encomendas, os produtos são armazenados observando os critérios de armazenamento e as condições de armazenamento, como luminosidade, temperatura e humidade, estabelecidos na legislação vigente [1,2]. A fim de assegurar que as condições de armazenamento são preservadas, na FR são utilizados dois termo-higrómetros, que medem os valores de temperatura e humidade relativa, no referente á luminosidade os medicamentos são protegidos da ação foto-oxidante da luz ao serem mantidos dentro das embalagens. Periodicamente os valores de temperatura e humidade são registados, estando facilmente acessíveis em suporte papel e em suporte digital nos computadores da farmácia [1,2].

Na FR após o ato de receção, marcação de preços e etiquetagem, os produtos farmacêuticos são armazenados nos seus lugares designados, seja na zona de atendimentos geral estando expostos aos utentes da farmácia como os dermocosméticos, ou nas gavetas deslizantes ou armários da zona de armazenamento, como os MSRM. A seleção de onde deve ser colocado cada produto está definida pela Diretora Técnica, sendo no entanto algo dinâmico, seguindo alguns critérios como a natureza do produto, sendo que há uma separação entre produtos sujeitos a receita médica obrigatória e outros, como os produtos de dermocosmética; a sazonalidade de algumas patologias e a elevada rotatividade de alguns produtos como o paracetamol; o prazo de validade dos produtos, estando definido que o produto com validade mais curta deve ser o primeiro a sair, observando a regra “First to Expire, First Out”; e a forma farmacêutica, entre outros.

4.4 Controlo das validades

O controlo das validades é uma tarefa fundamental na gestão de stocks assim como na prestação continuada de um serviço farmacêutico de qualidade. A dispensa equivocada de um

medicamento fora de validade, pode implicar uma diminuição/ausência de eficácia terapêutica, além disso, a degradação do princípio ativo pode também significar um aumento na toxicidade do medicamento, sendo que ambas situações podem colocar em risco a segurança do doente.

Este controlo é efetuado mensalmente sendo realizada uma verificação dos prazos de validade, com a posterior segregação daqueles produtos cujo prazo de validade termina nos cinco meses seguintes. Para esta verificação é gerada uma lista, através do programa Sifarma2000, daqueles produtos com validade a expirar sendo esta posteriormente comparada com o stock físico, o que culmina com a segregação dos produtos de validade. Estes são ordenados por DCI e por ordem crescente de validade, no corredor que liga a zona de atendimento ao público e a zona de receção de encomendas e armazém, estando assim visíveis e com acesso facilitado aos elementos da farmácia, sendo do interesse da mesma o escoar destes produtos antes que termine a sua validade. Com esta finalidade, são também colocados nos locais habituais de armazenamento desses produtos, onde se encontram aqueles de maior validade, apoios visuais em escala de cor para sinalar a existência nas “validades” daquele produto farmacêutico. Os produtos que não foram vendidos até 2/3 meses do fim da sua validade são devolvidos ao fornecedor.

5. Atendimento

O atendimento ao público na farmácia comunitária tem várias vertentes, desde a dispensa, passando pelo aconselhamento fármaco-terapêutico, o marketing e o cross-selling, no entanto, neste relatório irei focar-me mais na vertente do ato de dispensa.

Atualmente o ato farmacêutico da dispensa de medicamentos acompanhado pelo devido aconselhamento, é sem dúvida a faceta mais destacada da nossa profissão. Ao ser o farmacêutico o último profissional de saúde a contactar com o doente antes de este iniciar a terapêutica, cabe ao mesmo a grande responsabilidade de não cometer erros na hora da dispensa, da deteção precoce de possíveis erros de prescrição ou interações, consultando e alertando o médico prescriptor para a situação e recapitular com o doente a informação necessária sobre a forma correta de tomar a medicação, assegurando-se da sua compreensão e de que o doente irá seguir escrupulosamente a posologia estabelecida pelo médico. O ato da dispensa é então de especial importância, uma vez que pode determinar o sucesso ou insucesso da terapêutica [1,5].

O início do meu estágio na FR foi aquilo a que podemos chamar de “terapia de choque”. Devido a uma confluência de fatores que passaram pelas férias de alguns membros da equipa ou pela inusual afluência de utentes á farmácia quando comparado com anos anteriores, ao contrario das minhas expectativas, iniciei o atendimento ao público logo na primeira semana de estágio. Nos primeiros dois dias simplesmente acompanhei e observei os atendimentos dos

colegas, sendo que a Dra. Catarina me foi explicando o procedimento a seguir durante uma dispensa de medicamentos assim como as responsabilidades do farmacêutico durante a mesma. Com o aumento da afluência de utentes durante aquelas primeiras duas semanas de estágio, os colegas por força da necessidade, foram-me deixando realizar a dispensa de algumas receitas, conferindo e verificando as mesmas, certificando-se de que não havia erros e aquando da existência destes, era-me explicado qual o erro que estava a cometer e a forma correta de proceder. Confesso que os meus primeiros dias ao balcão “sozinho” foram complicados, cometia muitos erros e constantemente tinha dúvidas que atrasavam a dispensa. Parecia que tudo o que havia aprendido na faculdade de nada servia e quando era confrontado com questões colocadas pelos utentes, como pedidos de informação sobre marcas comerciais, muitas foram as situações em que perante a receita médica os utentes me questionavam sobre os nomes de marca de um ou mais princípios ativos, ou com solicitações de aconselhamento fármaco-terapêutico - “posso tomar este comprimido ao almoço, junto com estes outros?” - eu bloqueava sem saber como responder, ou em alguns casos, se deveria ou não responder com receio de referir algo que fosse em contra a indicação médica e que pudesse levar o doente a cometer erros durante a toma do medicamento, ou a que o doente descontinua-se a terapêutica. Portanto, quase que de forma constante, recorria aos colegas que sempre me aconselhavam sobre a melhor forma de proceder. Recordo-me agora como eles diziam que só com a prática e o consequente acumular de experiência é que essas dúvidas iriam diminuir e efetivamente, pouco a pouco, a verdade é que lá fui ganhando experiência, as dúvidas lá foram diminuindo e os erros lá se foram minimizando.

5.1 Dispensa de medicamentos

O «Estatuto do Medicamento», estabelecido pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, define «medicamento» 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”* [5]. No mesmo documento, um «medicamento genérico» é definido como 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”* [5].

O Estatuto do Medicamento, classifica os medicamentos em 2 grupos quanto à dispensa, os *medicamentos sujeitos a receita médica e os medicamentos não sujeitos a receita médica* [5].

Já a dispensa de medicamentos vem regulada pela Portaria n.º 224/2015, de 27 julho, onde no artigo 17º, se destaca a obrigatoriedade das farmácias em *“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 homogêneo” [6]. No ato de dispensa o utente deve ser informado sobre a possibilidade de escolha, sendo que por lei, deve ser dispensado “o medicamento de menor preço de entre os referidos no número anterior, salvo se for outra a opção do utente” [6].

5.1.1 Medicamentos Sujeitos a Receita Média (MSRM)

Segundo o Estatuto do Medicamento, são designados por «MSRM» aqueles medicamentos que cumpram qualquer uma das seguintes condições: “possam constituir um risco para a saúde do doente...”, “quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam”, “caso contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar” e ainda se são “destinados a ser administrados por via parentérica” [5].

A legislação atual define que os MSRM podem ser ainda classificados em:

- Medicamentos de receita médica renovável: dizem respeito a medicamentos que se destinam ao tratamento de determinadas doenças, ou em tratamentos prolongados [7,8] permitindo que os doentes possam adquirir os medicamentos mais de que uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica. Estas receitas são constituídas por três exemplares impressos, com a indicação 1^a, 2^a e 3^a via, com seis meses de validade [5].
- Medicamentos de receita médica especial: são todos aqueles que preencham uma de das seguintes condições, que contenham em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico; que a sua utilização anormal pode originar ou aumentar o risco de situações de abuso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais; ou quando por motivos preventivos, a título da novidade ou propriedades do medicamento se considere que deve ser incluído [5].

Uma «substância psicotrópica» é toda a “substância que atua modificando o comportamento psíquico, agindo direta ou indiretamente sobre o sistema nervoso central, resultando em alterações no comportamento, humor e cognição”. Já uma «substância estupefaciente» é toda a “substância que atua nos centros nervosos apresentando funções sedativas, narcóticas e euforizantes, e cujo uso prolongado provoca habituação e dependência”. Ambos psicotrópicos e estupefacientes são legislados pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro e subsequentes alterações.

Durante a dispensa destes medicamentos o farmacêutico deve obrigatoriamente registar informaticamente, pelo programa Sifarma2000, os seguintes dados: Identificação do doente e do adquirente (nome, data nascimento, número cartão de cidadão/bilhete de identidade/carta de condução ou passaporte no caso de estrangeiros e a validade do documento), nome e nº de carteira profissional do prescriptor, número de prescrição, morada do doente e do adquirente, caso seja o caso, e idade do doente/adquirente. Desta forma, é absolutamente obrigatória a apresentação de uma das identificações anteriormente referidas no ato da dispensa. Terminada a dispensa são impressos 2 talões comprovativos da saída de psicotrópicos com todos os dados recolhidos, que são arquivados na farmácia durante um período de 3 anos [3].

O INFARMED como entidade responsável pelo controlo e fiscalização dos medicamentos, através da Circular Informativa nº 166/CD/100.20.200, determina a obrigatoriedade do envio mensal (até dia 8 do mês seguinte), da informação relativa às vendas de produtos psicotrópicos efetuadas na farmácia. A circular determina ainda que as farmácias devem enviar anualmente o registo das entradas e saídas destes medicamentos (mapa de balanço). Na FR o cumprimento da circular é efetuado através do envio informático pelo programa sifarma2000 [9].

- Medicamentos de receita médica restrita: são aqueles medicamentos cuja utilização está reservada para uso hospitalar e a patologias cujo diagnóstico é efetuado apenas em meio hospitalar e que requerem na sua maioria a prescrição de uma receita médica emitida por especialista [5].

Os MSRM constituíram a maior parte das dispensas que realizei durante o meu estágio comunitário, nomeadamente medicamentos para a terapêutica da DM Tipo 2, hipertensão arterial e alguns analgésicos/anti-inflamatórios como o paracetamol 1g ou ibuprofeno 600mg que pelas dosagens apresentadas incluem-se na lista de medicamentos sujeitos a receita medica.

O procedimento para a dispensa deste tipo de medicamentos só pode ser iniciado mediante a apresentação de uma receita médica válida. Enquanto farmacêuticos, temos o dever de analisar cuidadosamente a receita, avaliando a mesma e no caso de serem detetadas algumas não conformidades, se necessário, contactar com médico prescriptor. Na sua maioria, os utentes da FR fazem-se acompanhar pelas guias de tratamento das receitas eletrónicas desmaterializadas, sendo já menores os casos em que ainda aparecem com receitas eletrónicas materializadas ou manuais.

Na FR o procedimento da dispensa de medicamentos é realizado através do sistema informático. Nas receitas eletrónicas, o número de receita e código de acesso são

introduzidos no programa sifarma2000 que, por sua vez, disponibiliza a lista de medicamentos prescritos por DCI, salvo exceções, com informação sobre a dosagem, forma farmacêutica, número de embalagens e posologia. Ao farmacêutico cabe informar e questionar o utente sobre o seu direito de opção e avaliar a existência de possíveis não conformidades, como a adequação da medicação e da posologia ao utente, a existência de interações medicamentosas ou de erros de prescrição que possam ser prejudiciais ao utente; e na sua eventualidade contactar com o médico para esclarecer e resolver as mesmas. Feito isto, os medicamentos são reunidos, tendo especial atenção, na minha curta experiência, às dosagens e formas farmacêuticas, em especial nos comprimidos, sendo realizada uma dupla confirmação através da leitura ótica dos CNP. Com tudo confirmado a dispensa termina com o ato de pagamento.

5.1.1.1 Prescrição médica e validação farmacêutica

A Portaria n.º 224/2015, de 27 julho é o documento legislativo que “*estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes*”. Além disso, o Infarmed também procedeu à criação do Manual Normas Relativas à Prescrição e Dispensa de Medicamentos, para facilitar aos profissionais de saúde a compreensão de todo o conjunto de decretos lei existentes [10]. A legislação atual determina que a prescrição medica deve ser preferencialmente realizada pela via eletrónica no formato materializado (ANEXO I) ou não-materializado, onde o doente geralmente recebe um email, mensagem ou a guia de tratamento (ANEXO II), onde se encontram os códigos identificativos da prescrição e do doente, salvo em situações excecionais como a falência informática, a inadaptação do prescritor à prescrição eletrónica (previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem), a prescrição de menos de quarenta receitas por mês ou a prescrição no domicílio. Nestes casos é permitido aos clínicos realizarem a prescrição através de uma receita manual (ANEXO III) [6].

As receitas eletrónicas e as receitas manuais necessitam cumprir certas normas para serem consideradas válidas, sendo essas visadas pelos artigos 9º e 12º da portaria anteriormente referida. A prescrição de um medicamento deve conter obrigatoriamente, um número de receita, o local de prescrição ou o respetivo código, a identificação do médico, os dados do utente (nome e número de utente), entidade financeira responsável e regime especial de comparticipação, se aplicável. Além disso, a DCI da substância ativa, a dosagem, forma farmacêutica, dimensão e número de embalagens, assim como a data de prescrição e a assinatura do médico. No caso da prescrições eletrónicas estas também devem conter o Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) [6,10]. Quanto às regras de prescrição mencionadas no artigo 5º, uma receita pode ter prescritos até quatro medicamentos diferentes, sendo que apenas é possível, no máximo, serem prescritas duas

embalagens por medicamento. Exceções a esta regra, são os medicamentos dispensados em quantidade individualizada, aqueles sob a forma de embalagem unitária, os estupefacientes ou psicotrópicos e os medicamentos para tratamentos prolongados, que apresentam regras específicas de prescrição [6;7;10].

Apesar de ser obrigatória a prescrição de medicamentos por DCI existem exceções a esta regra. Estes casos de prescrição por designação comercial estão previstos na legislação e ocorrem, a título excepcional, quando não existem genéricos compartilhados disponíveis no mercado ou só existe o medicamento de marca, e quando existe uma justificação técnica por parte do médico. Apenas são admissíveis três situações passíveis de justificação, na prescrição de medicamentos com índice estreito terapêutico, reação adversa previamente reportada e tratamento com duração superior a 28 dias, identificadas pelas alíneas a), b) e c), respetivamente. Estas exceções devem ser assinaladas num local próprio da receita sob a seguinte forma, “Exceção a) art.º 6”, Exceção b) art.º 6”, Exceção c) art.º 6. Nas exceções a) e b), o utente não pode optar por outro medicamento, na exceção c) o doente pode optar pelo medicamento prescrito ou um de valor inferior [10].

A atual legislação prevê a possibilidade de comparticipação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial, o qual se aplica a situações específicas que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes, sendo necessária a identificação destes regimes especiais de comparticipação, pois estes são importantes para a faturação. Neste âmbito, nas receitas eletrónicas as siglas a observar, junto aos dados do doente, são “O” correspondente ao regime especial de comparticipação em função de patologia, que deve ser devidamente acompanhado pelo despacho que consagra o respetivo regime, e “R” no caso dos pensionistas abrangidos pelo regime especial de comparticipação. Nas receitas manuais a distinção é observada ao nível da cor das vinhetas, onde o regime geral de comparticipação possui uma vinheta azul, enquanto que o regime especial dos pensionistas possui uma vinheta verde [6,10]. A portaria n.º 195-D/2015, de 30 junho, estabelece os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos de medicamentos que podem ser objeto de comparticipação e os respetivos escalões de comparticipação [11].

Nos casos em que há um sistema e um subsistema que compartilham o medicamento a comparticipação pode ser superior em relação a quando o medicamento é apenas compartilhado pelo regime geral do sistema nacional de saúde, como é o caso dos organismos do Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários (SAMS), Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas e Sindicato dos Bancários Centro e Norte, que possuem acordos com o ANF. Nestes casos, o utente deve apresentar o cartão que lhe confere essa complementaridade, sendo o código identificativo introduzido no programa sifarma2000 que processa o valor da comparticipação. No caso particular das receitas manuais, cabe ao Farmacêutico tirar uma fotocópia ao cartão e à receita, de forma a que se possa enviar a

receita original para a entidade principal e a fotocópia da receita, juntamente com a fotocópia do cartão para o organismo de complementaridade.

5.1.2 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Os MNSRM são aqueles que não se enquadram em nenhuma das condições legislativas mencionadas anteriormente relativas aos MSRM. Tal como a sua designação indica, estes medicamentos não necessitam de receita médica para que sejam adquiridos apresentando também a particularidade de não serem comparticipáveis, a não ser nos casos definido pelo regime de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos [5].

Durante o estágio apercebi-me do facto de que a não necessidade de receita médica para a aquisição destes medicamentos, leva os utentes a trivializar o seu uso. Muitos encaram a toma de MNSRM com a mentalidade incorreta de que uma vez que não necessitam receita médica, estes medicamentos não apresentam efeitos adversos. Encontrei casos em que utentes tomavam oximetazolina e fenilefrina para a congestão nasal ininterruptamente há mais de 20 dias quando o recomendado é usar estes produtos durante não mais de 4 dias seguidos. Outro caso foi o de um utente de meia-idade que estava a tomar Ben-u-ron® 500, 2 comprimidos de 8/8h para alívio da dor traumática, resultante de um acidente durante a apanha da azeitona, e Cêgripe® 2 comprimidos também de 8/8h porque se tinha constipado no mesmo evento. Embora o utente estivesse a cumprir a posologia (indicada nos folhetos informativos) corretamente, ambos medicamentos possuem paracetamol o que implica que o utente em questão estava a tomar 6g de paracetamol por dia, sendo a dose máxima recomendada para adultos é de 4g diários. Parece que um número ainda apreciável de utentes, com frequência faz uma associação entre o nome de marca de um medicamento e o tratamento de certas patologias menores, não considerando os princípios ativos. É de extrema importância que durante a dispensa de MNSRM, o farmacêutico se inteire dos sinais e sintomas que o utente manifesta e conduza este a uma automedicação responsável, além disso, o Farmacêutico deve em todo o momento disponibilizar e promover a informação e educação do doente quanto à utilização racional de medicamentos.

Resta apenas referir que os MNSRM ainda se podem classificar como MNSRM de dispensa exclusiva em Farmácias (MNSRM-EF). Esta subclassificação dos MSNRM foi introduzida pelo Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro e permitiu a reclassificação de alguns medicamentos que eram sujeitos a receita médica de modo a que pudessem ser dispensados em Farmácias independentemente de prescrição como MNSRM-EF [12].

5.2 Automedicação

Automedicação é então a utilização de MNSRM com o objetivo de aliviar e tratar queixas de saúde passageiras e sem gravidade como cefaleias ligeiras, diarreia de duração inferior a três dias, sintomatologia associada a constipações ou estados gripais ligeiras e dor muscular ligeira a moderada, entre outros; com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde [13].

Deste modo, a importância dos MNSRM na automedicação de patologia ligeiras e sazonais é tremenda, agilizando o processo de tratamento do doente e impedindo ou diminuindo a congestão dos serviços primários de saúde. Também podemos considerar a vantagem da autorresponsabilização e informação/educação do utente sobre o uso racional de medicamentos. A automedicação apresenta vantagens económicas e sociais claras, tanto para o utente como para o estado. A farmácia sendo uma das portas de acesso ao Sistema Nacional de Saúde (SNS), é talvez o local de eleição a que os utentes recorrem quando têm problemas de saúde menores que não acarretam grandes cuidados de saúde ou justificam uma deslocação ao centro de saúde ou serviços de urgência.

6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Como referido anteriormente, além dos medicamentos, a FR oferece uma grande variedade de produtos higiénicos, cosmético, dermofarmacêuticos e dietéticos, entre outros. Cabe aos profissionais de saúde, farmacêutico incluído, prestar aconselhamento personalizado sobre estes produtos a todos os utentes que demonstrem interesse nos mesmos, maximizando o efeito que o utente irá retirar da utilização dos mesmos.

6.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

O Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro, define um «produto cosmético» como *“qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”* [14]. Atualmente há uma maior informação e maior preocupação por parte da sociedade com a aparência e o bem-estar físico e corporal, o que leva a uma maior procura de produtos relacionados com cosmética e dermofarmácia. Também aumentaram nos últimos anos a incidência de patologias de pele como o eczema atópico e a psoríase.

Logo, os produtos cosméticos, de higiene e dermofarmacêuticos constituem uma grande fatia de todos os produtos vendidos na FR e durante o estágio constatei que com frequência os utentes, na sua maioria do sexo feminino, ao aviar as receitas aproveitavam o programa de pontos disponibilizado pela FR para adquirir produtos cosméticos das linhas Caudalie® ou Vichy®, entre outros produtos dermofarmacêuticos como cremes hidratantes e cicatrizantes. Muito populares são também os géis de banho exfoliantes/hidratantes para higiene corporal e as linhas de perfume para homem e mulher. Além disso, tive a oportunidade de me familiarizar com a grande variedade de linhas de produtos de cosmética, assistindo a formações da Caudalie®, da Dercos® e da Vichy®, pude também aplicar esses conhecimentos ao aconselhar alguns produtos cosméticos e dermofarmacêuticos, nomeadamente champôs e cremes para cuidados diários de pele.

6.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

O Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 junho, transpõe as normas do Parlamento Europeu que regulam o regime jurídico aplicável aos «géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial», definindo os mesmos como *“géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo”*, englobando os preparados ou alimentos destinados a lactantes ou crianças de pouca idade, a pessoas com défices no metabolismo ou no processo de assimilação, e a pessoas que com condições fisiológicas especiais que necessitam de uma ingestão controlada de determinadas substâncias encontradas nos alimentos [15].

São ainda de referir os «alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos» que se definem como *“géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não «géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial» ou por uma combinação de ambos”*.

Alguns destes produtos, são dispensados com a comparticipação de 100%, desde que sejam prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães (IGM) ou nos centros de tratamento dos hospitais protocolados com o referido Instituto (ANEXO IV) [10,16].

A composição e formulação destes produtos tem por base critérios médicos e nutricionais devendo a sua utilização cumprir com diversos critérios de segurança e efetividade no que

respeita à satisfação das necessidades nutricionais particulares dos doentes. Este tipo de produtos é utilizado com diversos objetivos como por exemplo na terapêutica de estados diarreicos e eméticos, ou em situações de maior complexidade como as doenças oncológicas, situações de stress pós-operatório, doenças autoimunes gastrointestinais, casos de disfagia e malnutrição, sendo estes alimentos podem incluso vir a constituir a única fonte alimentar do doente [17].

Durante o meu estágio na FR realizei a dispensa de alguns destes produtos, como é exemplo o Fortimel[®], que dispensei a um jovem desportista se dirigiu a farmácia para adquirir um suplemento proteico. Tive também a oportunidade presenciar o aconselhamento e a dispensa de produtos dietéticos infantis indicados para situações relacionadas com a alimentação de transição para crianças novas e de lactentes, assim como patologias relacionadas com a alimentação destas, como a obstipação, regurgitações e cólicas resultantes da acumulação de gases. No caso da alimentação de transição foram dispensados leite em pó e outros produtos da marca Nestlé[®].

6.3 Fitoterapia e suplementos alimentares

Segundo o estatuto do medicamento, por «medicamento à base de plantas» entende-se *“qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”* [5].

A maioria dos produtos fitoterapêuticos disponíveis na FR, encontram-se sob a forma de comprimidos, cápsulas ou chá. Durante o estágio pude observar que os produtos fitoterapêuticos mais solicitados foram os produtos das linhas Arkocápsulas[®] para o emagrecimento e problemas digestivos, ou medicamentos da linha Valdispert Noite[®] para a insónia associada a estados ansiosos.

Por sua vez, os suplementos alimentares são definidos como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias/nutrientes ou outras com efeitos nutricionais ou fisiológicos (...)” [18]. São geralmente constituídos por vitaminas, sais minerais e antioxidantes, entre outros; de forma a complementar e preencher as lacunas nutricionais de uma alimentação normal, sendo que de nenhuma forma devem ser considerados alternativas ou substitutos a uma alimentação completa e equilibrada, sendo isto o que os distingue das preparações dietéticas para fins especiais. É importante destacar que este tipo de produtos não se encontra regulado pelo INFARMED, mas sim pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), pelo que qualquer notificação sobre reações adversas,

apesar de raras, deve ser encaminhada para esta última. Durante o estágio, os suplementos alimentares mais requisitados foram os suplementos vitamínicos das marcas Centrum® e Win-Fit®, ambos solicitados/aconselhados para o cansaço intelectual e melhoria da memória.

6.4 Medicamentos de uso veterinário

Quanto aos medicamentos de uso veterinário, a legislação atual define estes produtos como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [19].

É importante ter presente que estes medicamentos, apesar de não terem grande destaque na farmácia pois os veterinários estão autorizados a comprar e vender os mesmos, são importantes em termos de saúde pública, uma vez que protegem e mantêm o estado de saúde dos animais de estimação e por sua vez, a saúde dos seus donos. Deste modo, a FR conta com um «espaço animal», onde se encontram expostos apenas os medicamentos de uso veterinário disponíveis na farmácia, como são exemplo os anticontraçtivos e os antiparasitários de externos e internos. É de referir também que este tipo de medicamento não é sujeito a comparticipação e apresentam uma rotulagem especial, sendo normalmente identificados pela designação de “uso veterinário” em fundo verde [19,20].

Apesar da existência de um modelo normalizado de receita médico-veterinária, destinado exclusivamente à prescrição de medicamentos veterinários sujeitos a receita médica e consistindo num modelo de receita em triplicado, onde cada um dos intervenientes, prescritor, utente e farmácia fica com um exemplar, pela experiência que tive durante o estágio, o recurso a este modelo normalizado é raro, sendo caso para dizer que durante todo o estágio não tive uma única dispensa de produtos veterinário com uma receita no formato do formulário normalizado, tendo por todas as vezes sido confrontado com uma prescrição manual com vinheta. Nestes casos, o farmacêutico deve fotocopiar e arquivar as receitas validadas, juntamente com o talão da venda [21]. Por vezes também aparecem prescrições veterinárias de medicamentos de uso humano para tratar patologias nos animais, um dos casos que encontrei por várias vezes foi o uso de alopurinol para tratamento da leishmaniose nos cães.

6.5 Dispositivos médicos

De acordo com o Decreto-Lei N.º 145/2009 de 17 de junho, «dispositivo médico» é um instrumento, *aparelho, equipamento, software, material ou artigo cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios. Deste modo, um dispositivo médico é em seres humanos para fins de: i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, lesão ou deficiência, assim como em estudo, substituição ou alteração da anatomia ou processo fisiológico e como meio de controlo da conceção*” [22].

Durante o meu estágio tive a oportunidade de dispensar e aconselhar alguns dispositivos médicos, como meias de descanso, adesivos e gases esterilizadas para a realização de pensos, joelhos e pés elásticos, ligaduras, dispositivos intrauterinos e preservativos.

7. Cuidados de Saúde prestados na Farmácia Reis

7.1 Farmacovigilância

“Farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos” [1,5].

O papel do farmacêutico neste âmbito passa pela identificação e comunicação das suspeitas de reações adversas que encontre e que possam ter sido causadas por medicamentos. Perante a deteção ou suspeita de uma reação adversa a medicamentos (RAM), o farmacêutico deverá comunicar a mesma ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), através do preenchimento do formulário em papel ou através do acesso ao “Portal RAM - Notificação de Reações Adversas a Medicamentos”, para que o SNF possa avaliar o caso [1,5]. Atualmente a notificação espontânea de RAM pode ser realizada pelo profissional de saúde ou pelo próprio utente recorrendo ao Portal RAM, mencionado antes. No entanto para que uma notificação seja válida é necessário fornecer 4 informações consideradas indispensáveis: começamos por indicar qual é a reação adversa, passamos à identificação de qual o medicamento ou medicamentos suspeitos de causar a RAM, devem constar na notificação os dados do doente (iniciais do nome, idade, sexo), por fim devem constar os dados de contato do notificador. É de realçar que apesar de somente serem necessários estas 4 informações para que a notificação seja válida para facilitar a avaliação do caso devem-se introduzir o maior número de dados possível [23].

7.2 Recolha de medicamentos fora de validade

Para além da dispensa de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos, a FR é também um ponto de recolha de medicamentos. Através de um protocolo com a sociedade sem fins lucrativos VALORMED®, na FR encontra-se um contentor específico para recolha das embalagens vazias e medicamentos que dos utentes que se encontrem fora de prazo de validade ou que os doente já não tomem. Na FR, quando o contentor está cheio, o mesmo é selado, pesado e substituído por um contentor novo, é também preenchida a ficha respetiva com a identificação da farmácia e o peso do contentor. Após a recolha do contentor a Farmácia fica com o duplicado da ficha, que é arquivada. O contentor é posteriormente enviado para um centro de triagem onde são classificados e separados os materiais recicláveis dos medicamentos que são enviados para incineração [24].

Durante o meu estágio, muitos foram os utentes que se dirigiram á farmácia simplesmente para entregar um saco de medicamentos fora do prazo de validade. Foi então, que me apercebi de duas realidades, uma menos positiva a é de todos os utentes terem uma pequena farmácia em casa, e a outra, mais positiva, é a que representa o elevado grau de adesão e de informação dos utentes na reciclagem de medicamentos.

7.3 Sessões de nutrição e rastreios

A FR disponibiliza aos utentes sessões de nutrição com um profissional de saúde especializado na área, estas apresentam uma periodicidade de duas vezes por mês, e estão destinadas aqueles utentes que têm interesse em perder peso com uma dieta personalizada ou simplesmente aqueles que pretendem adotar uma alimentação cuidada e saudável. Durante o meu estágio, tive ainda a oportunidade de observar a realização de um rastreio esporádico gratuito de saúde oral, realizado por uma profissional de saúde qualificada na área.

7.4 Determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos

Como referido anteriormente, a FR dispõe de um pequeno gabinete de atendimento personalizado ao utente onde se realiza a determinação dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos, nomeadamente parâmetros antropométricos, tensão arterial, glicémia e colesterol.

7.4.1 Parâmetros antropométricos e tensão arterial

A FR conta com uma balança digital que possibilita a medição simultânea do peso e da altura, calculando de forma automática o índice de massa corporal (IMC) e fornecendo ao utente um

talão com os valores. É da responsabilidade do Farmacêutico e outros profissionais de saúde da farmácia, informar e auxiliar o utente na interpretação dos valores, aconselhando o mesmo, caso seja necessário, sobre algumas mudanças necessárias para a adoção de um estilo de vida mais saudável. Além disso, também está disponibilizado aos utentes a determinação da tensão arterial (TA), que como referido anteriormente, é realizada no gabinete de atendimento personalizado de forma a garantir a privacidade do doente, providenciando um ambiente tranquilo que não afetem os valores de TA do utente. Para a correta determinação da TA o profissional de saúde pode seguir as «Guidelines da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial» observando sempre as normas da Direção-Geral de Saúde de forma a garantir a fiabilidade e exatidão dos resultados obtidos, sendo que a determinação de valores superiores ou inferiores ao de referência (tabela 2), deve merecer especial atenção. Nestes casos o profissional de saúde deve realizar uma avaliação do caso, em linha com as normas ditadas pela DGS, e proceder ao aconselhamento do utente, indicando se há ou não, a necessidade de encaminhar o utente para o médico [25,26].

Durante o meu estagio na FR, a determinação da TA foi um dos cuidados de saúde prestados na FR mais requisitados, sendo raro os dias em que não aparecia um utente para medir a TA. Quando o utente apresenta valores acima ou abaixo do normal, deve ser aconselhado ao mesmo a monitorização da sua pressão arterial durante alguns dias e caso os valores se mantenham alterados procurar aconselhamento médico. Ainda assim, o Farmacêutico pode e deve aconselhar o utente a adotar um estilo de vida saudável, informando-o que medidas não farmacológicas, tais como a redução da ingestão de sal, prática regular de exercício físico, redução da ingestão de gorduras e de álcool, aumento da ingestão de frutas e vegetais e cessação dos hábitos tabágicos, poderão ser suficientes para normalizar os valores de pressão arterial e evitar o recurso a medicação farmacológica.

Tabela 2 - Classificação da pressão arterial em adultos¹

Categoria	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Pressão Arterial Diastólica (mmHg)
<i>Ótima</i>	< 120	< 80
<i>Normal</i>	120 – 129	80 – 84
<i>Normal (alta)</i>	130 – 139	85 - 89
<i>HTA – Grau 1</i>	140 – 159	90 – 99
<i>HTA – Grau 2</i>	160 – 179	100 - 109
<i>HTA – Grau 3</i>	≥ 180	≥ 110
<i>Hipertensão sistólica isolada</i>	≥ 140	< 90

¹ Adaptado da Norma da Direção-Geral de Saúde N.º 020/2011 de 28/09/2011 e atualizada em 19/03/2013.

7.4.2 Parâmetros bioquímicos

Dentro dos cuidados de saúde prestados na FR, refere-se ainda a determinação de parâmetros bioquímicos, como a determinação da glicémia, do colesterol e dos triglicéridos. A determinação destes parâmetros é realizada no gabinete de atendimento personalizado através da análise de uma gota de sangue recorrendo a aparelhos específicos para a tarefa como são exemplo os glicosímetros para a medição dos valores de glicémia capilar, além disso, no gabinete estão disponíveis todos os materiais necessários para a correta realização das determinações bioquímicas em questão, assim como para a respetiva eliminação dos dispositivos utilizados como as luvas, as lancetas, fitas descartáveis, etc...

Durante o estágio, tive a oportunidade de realizar a determinação de todos os parâmetros anteriormente mencionados, no entanto, a determinação da glicémia e do colesterol de entre os três, foram os mais comuns. A determinação de glicémia capilar é importante no controlo e diagnóstico da doença de *Diabetes Mellitus* e por essa razão, sempre que eram determinados valores superiores ou inferiores aos de referência (tabela 3), o utente era aconselhado a realizar a automedicação em casa, registando os valores obtidos e voltar à farmácia, noutra dia, para repetir a medição a fim de se determinar se se trataria de uma situação isolada ou recorrente. Apesar de não ter sido necessário, na eventualidade da recorrência de determinações seguidas com valores anormais, o utente seria encaminhado para o médico de família para que este analise e determine a causa da anomalia [27].

Tabela 3 – Valores de referência para glicémia capilar²

	Valores referencia para glicémia no sangue considerados pela OMS (mg/dL)
Glicémia pré-prandial (jejum)	< 110
Glicémia pós-prandial (até 2h após refeição)	< 140

Um grande número dos utentes da FR sofre DM, pelo que normalmente apresentam valores de glicémia superiores aos de referência. Uma vez que estes valores são importantes para o estabelecimento do diagnóstico, ajudam no controlo da patologia e na avaliação da eficácia do tratamento, é com frequência que os utentes solicitam a realização deste teste na farmácia. Portanto, o profissional de saúde deverá estar familiarizado as normas atuais, emitidas pelas instituições nacionais e europeias de saúde. No caso da DM a Norma N.º 002/2011, de 14 janeiro da DGS, determina os parâmetros, valores de glicémia (tabela 4) e condições para o estabelecimento de um diagnóstico e classificação da doença. Já no que

² Adaptado de ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal [Internet]. 2013 [citado 20 fevereiro 2018];34(39):3035-3087. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/39/3035/503593>

respeita ao protocolo observado, durante o estágio, optei por seguir o protocolo com que estava familiarizado da formação académica (ANEXO V) [28].

Como referido em cima além da determinação da glicémia os utentes também podem realizar a determinação de colesterol total e dos triglicéridos. O colesterol elevado e as outras dislipidemias são um fator de risco importante para doenças cardiovasculares, estando frequentemente associado ao sedentarismo com falta de exercício físico e a uma má alimentação, ainda possa ter uma reconhecida componente genética.

Tabela 4 - Parâmetros e valores de glicémia para diagnóstico de DM³

Glicemia pré-prandial (jejum)	≥ 126 mg/dL
Glicémia ocasional	≥ 200 mg/dL
Glicémia às 2h na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75mg de glicose	≥ 200 mg/dL
Hemoglobina Glicada A1c (HbA1c)	≥ 6,5%

Como referido em cima além da determinação da glicémia os utentes também podem realizar a determinação de colesterol total e dos triglicéridos. O colesterol elevado e as outras dislipidemias são um fator de risco importante para doenças cardiovasculares, estando frequentemente associado ao sedentarismo com falta de exercício físico e a uma má alimentação, ainda possa ter uma reconhecida componente genética.

Durante o estágio realizei por várias vezes a determinação do colesterol total e dos triglicéridos, seguindo um protocolo semelhante ao observado na determinação da glicémia (ANEXO V). Os valores de referência (tabelas 5 e 6) devem ser utilizados na interpretação dos resultados, sendo que o farmacêutico deve observar as Guidelines da DGS, nomeadamente a Norma N.º 019/2011, de 28 de setembro e atualizada a 30 julho de 2015, realizando um aconselhamento consciente do grau de risco cardiovascular do utente e promovendo sempre medidas não farmacológicas com vista a promover ou manter a saúde do utente, como são a adoção de um estilo de vida saudável, com uma dieta equilibrada, prática regular e continuada de exercício físico e restrição do consumo excessivo de álcool e cessação tabágica [29;30;31].

³ Adaptado da Norma da Direção-Geral de Saúde N.º 002/2011, de 14 janeiro.

Tabela 5 - Valores de referência do Colesterol Total no sangue^{4;5}

Colesterol Total	Valores de Referência (mg/dL)
Normal	≤ 190
Elevado	200 – 239
Muito Elevado	≥ 240

Tabela 6 - Valores de Referência de Triglicéridos no sangue⁶

Triglicéridos	Valores de Referência (mg/dL)
Normal	< 150
Normal-Elevado	150 – 199
Elevado	200 – 499
Muito Elevado	> 500

8. Farmacotecnia

No que respeita à preparação de medicamentos, durante o estágio tive a oportunidade de, por várias vezes, realizar a preparação dos antibióticos, que vêm na forma de pós aos quais é necessária a adição de água destilada para formar a suspensão. No entanto, como a FR não produz manipulados, não tive a oportunidade de observar ou realizar a preparação dos mesmos. Apesar disto, como foi referido anteriormente, a FR conta com todas as condições necessárias de equipamentos e materiais necessários à preparação de manipulados.

9. Contabilidade e gestão

9.1 Processamento de receituário e faturação a entidades participantes

De forma a que a Farmácia possa receber o valor correspondente à participação dos medicamentos dispensados sob receita médica, é necessário realizar a organização e o respetivo envio das receitas dispensadas, para o Centro de Conferência de Faturas (CCF), quando o organismo responsável pela participação é o SNS, ou para a ANF, quando o organismo responsável corresponde a outra entidade.

Este procedimento de organização e envio do receituário deve ser realizado de forma mensal (até dia 5 do mês seguinte para o SNS ou até dia 8 para a ANF), sendo que o farmacêutico

⁴ Adaptado da Norma da Direção-Geral de Saúde N.º 019/2011 de 28 de setembro e atualizada a 30 de julho de 2015.

⁵ Adaptado de High Blood Cholesterol | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) [Internet]. Nhlbi.nih.gov. 2018 [citado 20 fevereiro 2018]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/high-blood-cholesterol>

⁶ Retirado de American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocrine Practice [Internet]. 2017 [citado 21 fevereiro 2018];23 (Suplemento 2):11. Disponível em: <https://www.aace.com/files/lipid-guidelines.pdf>

responsável por esta tarefa, com frequência deve conferir o receituário, observando os seguintes aspetos:

- Número da receita e a legibilidade do código de barras;
- Local de prescrição;
- A identificação e assinatura do médico prescritor;
- Validade da receita;
- Correspondência entre o que foi dispensado pelo farmacêutico e o que estava prescrito;
- Verificar as quantidades de embalagens por receita;
- Verificar o código do organismo responsável pela comparticipação;
- Verificar a data da dispensa acompanhada pelo carimbo e rubricas do profissional de saúde responsável pela dispensa e do utente.
- Confirmar a conformidade da dispensa dos produtos farmacêuticos ou, no caso de existirem, detetar os possíveis erros na dispensa ou na faturação dos produtos farmacêuticos.

Depois de conferido o receituário, este é organizado por Lotes e Entidades de comparticipação, sendo que cada lote é composto por 30 receitas. Posteriormente, recorrendo ao programa informático procede-se ao fecho de todos os lotes, o que abre uma nova série para o receituário do mês seguinte. A cada lote fechado é automaticamente atribuído um Verbete, onde se resume a informação das receitas que constituem esse lote. De seguida, e antes de se realizar a faturação dos lotes em questão, o Sifarma2000 emite uma Relação Resumo de Lotes que é adicionada aos lotes e verbete, e aos quais se adiciona posteriormente a Fatura e respetiva Guia de Fatura. Todos estes documentos são depois enviados para as respetivas entidades. As receitas médicas que apresentem irregularidades não são aceites pelas entidades responsáveis pelo que são devolvidas à farmácia devidamente acompanhadas por um documento justificativo da devolução. A farmácia deve tomar as medidas necessárias de forma a tentar resolver a situação e processar a receita no mês seguinte, caso contrário a farmácia perderá o valor da comparticipação.

O ato de dispensa farmacêutica é de extrema importância e como tal o farmacêutico deve ter a perfeita consciência de que é responsável pelas suas receitas, pelo que, deve ter grande atenção à hora de conferir as mesmas quando lhe são apresentadas, e de proceder à correta dispensa dos produtos farmacêuticos nelas indicados. Durante o estágio apercebi-me de que por mais cuidadoso que se seja, é certo que se irão cometer erros, logo com plena consciência deste facto, é importante tomar medidas que ajudem a minimizar a ocorrência dos mesmos, estando particularmente atento à hora da dispensa e realizar uma verificação frequente do receituário.

9.2 Contabilidade e aspetos fiscais

Na Farmácia Reis a contabilidade e os aspetos fiscais relacionados com a atividade da farmácia como uma microempresa, estão entregues a um escritório de contabilidade. No entanto, enquanto profissional do circuito do medicamento, é importante que o farmacêutico tenha conhecimentos básicos de gestão, de forma a que consiga colaborar e participar ativamente na gestão da farmácia. No seu dia-a-dia o farmacêutico lida com documentos que são essenciais á gestão da farmácia como guias de remessa, faturas, recibos, notas de crédito e notas de devolução, entre outros; todos estes documentos são enviados mensalmente para o escritório de contabilidade para a elaboração dos balanços mensais, ficando na farmácia os duplicados para que a pessoa responsável, neste caso o Dr. Daniel realize uma dupla confirmação dos documentos e da sua conformidade.

No respeitante á contabilidade diária, todos os dias após o encerramento ao publico da farmácia os membros da equipa presentes, realizam um balanço das transações realizadas, comparando os valores de caixa resultantes de pagamentos em efetivo e de pagamentos por multibanco, com as dispensas de medicamentos, e respetivo valor monetário indicado pelo programa informático. No caso da existência de discrepâncias estas devem ser identificadas e indicadas por escrito num documento impresso (folha de caixa) com os valores discriminados. Resta ainda referir os aspetos que englobam todas as obrigações fiscais, nomeadamente pagamentos de impostos como IVA o Imposto sobre Rendimento pessoas Singulares (IRS) e o Imposto sobre Rendimento de pessoas Coletivas (IRC); que a farmácia tem com as Finanças, assim como as obrigações para com os trabalhadores da farmácia como o pagamento de salários e respetivos descontos salariais.

10. Formação contínua

A evolução científica e tecnológica (sendo a segunda a aplicação da primeira) nos campos da medicina e outras ciências da saúde, tem originado um crescente e rápido desenvolvimento de novos medicamentos e novas terapêuticas. Neste contexto de constantes mudanças, o farmacêutico tem o dever de acompanhar esta evolução, mantendo-se atualizado deste progresso científico e tecnológico assim como das novas e emergentes terapêuticas que dele resultam. Do mesmo modo, deve também estar atento a alterações na legislação que rege a dispensa destes novos medicamentos ou afete o desempenhar da sua profissão. Resumidamente, a formação continuada é uma obrigação da profissão farmacêutica, devendo o Farmacêutico manter-se informado a nível científico, ético e legal, para que possa prestar um serviço eficaz e de qualidade durante o exercício da sua profissão. É ainda de referir que esta formação continua é uma exigência para a renovação da carta profissional e para a progressão na carreira de farmacêutico.

No meu estágio na FR, apercebi-me de que a formação é uma constante da vida profissional de um farmacêutico e que de forma habitual aparecem na farmácia delegados da informação médica com novas novidades. Deste modo, tive a oportunidade de assistir e participar em algumas formações que decorreram na farmácia. Destaco as formações na área da dermocosmética da Caudalie, Eucerin e Vichy, que obrigaram a uma deslocação sendo que a formação teve como público alvo farmacêuticos da zona centro. Na formação recebi informações sobre os produtos e sobre os esquemas terapêuticos aconselhados, assim como os erros que mais comuns que surgem no decorrer da utilização destes produtos. Tive também formações sobre dispositivos médicos ou produtos medicamentosos, onde destaco a formação sobre Arkocápsulas, Fluimucil, Spidifen e Spidiplast. Também participei em formações da marca Vitis, sobre as suas linhas de produtos de higiene oral, e da marca NUK, sobre as linhas de produtos destinados a grávidas, mães em amamentação e bebés.

11. Conclusão

Após anos de estudo e de rotina académica, com aulas, livros, praticas e exames, a oportunidade de colocar em prática todos esses conhecimentos adquiridos atraiu-me bastante. Assim, iniciei o estágio com grande entusiasmo, mas depressa me dei conta de que apesar de terminadas as cadeiras do curso e com elas as avaliações e as aulas, a minha formação estava longe de terminar. Nos primeiros dias as dúvidas surgiam de forma interminável, e perdi a conta ao número de vezes que depois de finalizado o trabalho na farmácia, cheguei a casa e fui consultar os cadernos e livros em busca de respostas a perguntas que os utentes me haviam colocado durante o dia. Apesar disto, confesso que o entusiasmo inicial não diminuiu, mas aumentou, com o passar dos dias, cada pergunta à qual tinha uma resposta para dar ao utente aumentava o meu entusiasmo, assim como, aumentava a minha experiência facilitando a toma de decisões e a interpretação dos problemas de saúde dos utentes.

Durante o estágio fui sempre acompanhado pelos colegas da FR que me auxiliaram nos diversos problemas que encontrei e que guiaram na resolução das dúvidas que iam surgindo, acho que este ponto foi fundamental e que me ajudou bastante durante o estágio, dando-me confiança e experiência ajudando a que com o passar do tempo a minha própria mentalidade mudasse, transitando de uma mentalidade de aluno para uma de profissional de saúde.

A título de conclusão refiro somente que o estágio comunitário me surpreendeu bastante e que na minha opinião foi uma experiência agradável e verdadeiramente positiva. Assim como, deixo aos colegas da Farmácia Reis os meus mais sinceros agradecimentos por me terem recebido e partilhado comigo os seus conhecimentos e experiências de forma a que eu enriquecesse os meus.

Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmacêuticas para a farmácia comunitária. 3rd ed.; 2009.
2. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada.
3. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada.
4. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Lei n.º 25/2001, de 16 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada.
5. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada.
6. Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015, de 27 julho. Diário da República.
7. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada.
8. Conselho diretivo do INFARMED. Deliberação n.º 51/CD/2014.
9. INFARMED. Circular Informativa n.º 166/CD/100.20.200, de 15 setembro 2015.
10. Ministério da Saúde. Normas Relativas à Prescrição e Dispensa de Medicamentos. INFARMED. 2015.
11. Gabinete Jurídico e Contencioso. INFARMED. Portaria n.º 195-D/2015, de 39 junho. Legislação Farmacêutica Compilada.
12. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. Atualizado pela Retificação n.º 47/2013, de 04/11. Diário da República.
13. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada.
14. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada.
15. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 junho. Diário da República.
16. Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Despacho n.º 25 822/2005 (2.ª série). Diário da República.
17. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro. Diário da República
18. Ministério da Saúde. Decreto-Lei N.º 145/2009 de 17 de junho. Diário da República.
19. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro. Diário da República.
20. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 232/99, de 24 de junho. Diário da República.
21. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Portaria n.º 1159/2005, de 17 de novembro. Legislação Farmacêutica Compilada.

22. Ministério da Saúde. Decreto-Lei N.º 145/2009 de 17 de junho. Diário da República.
23. Notificação de Reações Adversas (RAM) [Internet]. 2018. [Acesso a 10 de janeiro de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>
24. ValorMed [Internet]. 2018. [Acesso a 15 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/>
25. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281-1357
26. Direção-Geral de Saúde. Norma n.º 020/2011 de 28/09/2011 e atualizada em 19/03/2013. Normas e Circulares Normativas.
27. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* [Internet]. 2013 [20 fevereiro 2018];34(39):3035-3087. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/39/3035/503593>
28. Direção Geral de Saúde. Norma n.º 019/2011, de 28 de setembro e atualizada a 30 julho de 2015. Normas Circulares e Normativas.
29. Direção Geral de Saúde. Norma n.º 019/2011, de 28 de setembro e atualizada a 30 julho de 2015. Normas Circulares e Normativas.
30. High Blood Cholesterol | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) [Internet]. Nhlbi.nih.gov. 2018 [citado 20 fevereiro 2018]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/high-blood-cholesterol>
31. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocrine Practice* [Internet]. 2017 [citado 21 fevereiro 2018];23 (Suplemento 2):11. Disponível em: <https://www.aace.com/files/lipid-guidelines.pdf>

Capítulo 2 - Farmácia Hospitalar

1. Introdução

A legislação define a Farmácia Hospitalar como sendo o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados, com vista à colaboração em funções de assistência, promoção da investigação científica e do ensino. Estas atividades são exercidas através de Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) [1].

O farmacêutico hospitalar tem à sua responsabilidade uma grande variedade de tarefas e funções inerentes ao serviço hospitalar, que deve realizar no dia-a-dia. Estas responsabilidades englobam a gestão de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, nomeadamente a seleção, pedido de aquisição, armazenamento e distribuição dos mesmos; a implementação e monitorização da política de medicamentos como indicada na legislação e o uso racional da mesma; O desempenhar de funções incluídas no âmbito de farmácia clínica, como a participação em ensaios clínicos, sendo o farmacêutico responsável pela gestão dos medicamentos experimentais (Ensaio Clínicos), a participação na visita médica aos serviços hospitalares, a consulta farmacêutica e as atividades de farmacovigilância. O farmacêutico hospitalar deve ainda participar em Comissões Técnicas “de apoio à administração da instituição”, etc. [1].

A farmácia hospitalar, tal como a comunitária, ocupa uma posição de destaque para o farmacêutico no exercício da sua profissão. Por esta razão e outras diretamente relacionadas, optei pela realização do estágio hospitalar, com o intuito de ganhar alguma experiência nesta outra vertente da profissão, assim como ganhar alguma perspetiva sobre como se insere e qual o papel do farmacêutico hospitalar no SNS. Neste âmbito, optei pela realização do estágio na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB) sob a orientação da Dra. Sandra Queimado, tendo iniciado o mesmo, no dia 27 de novembro de 2017 e finalizado no dia 19 de janeiro de 2018.

2. Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE

A Unidade Local de Saúde de Castelo Branco faz parte do novo modelo de gestão do Ministério da Saúde que integra em uma mesma entidade pública, dotada de gestão empresarial e como tal designada por Entidade Pública Empresarial (EPE), os serviços e instituições pertencentes ao SNS, presentes no município, com o objetivo de melhorar a articulação entre os cuidados de saúde primários e os cuidados diferenciados e deste modo aumentar a eficácia destes serviços e otimizar a gestão dos mesmos. A ULSCB é deste modo, constituída pelo Hospital

Amato Lusitano (HAL), que é o responsável por toda a coordenação da ULSCB, e pelos centros de saúde da Beira Interior Sul e Pinhal Interior Sul [2].

2.1. Serviços Farmacêuticos

“Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares têm por objeto o conjunto de atividades farmacêuticas, exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados, que são designadas por atividades de Farmácia Hospitalar”. São um departamento hospitalar que por lei apresenta autonomia técnica e científica⁷, estando sujeitos à orientação geral e supervisão dos Órgãos de Administração Hospitalar, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício. É da responsabilidade dos SFH todas as vertentes relacionadas com a gestão do medicamento, como a preparação, seleção para aquisição, receção, armazenamento e distribuição; assim como a gestão de outros produtos farmacêuticos de utilidade hospitalar como os produtos químicos, os dispositivos médicos, os desinfetantes e detergentes, etc. É ainda da responsabilidade dos serviços farmacêuticos (SF) a notificação de reações adversas relacionadas com o uso de medicamentos no âmbito da farmacovigilância ou a validação das prescrições médicas previa à dispensa dos medicamentos e farmacocinética, no âmbito de farmácia clínica [3;1].

Os SFH da ULSCB estão divididos em várias secções, estando organizados de acordo com o estipulado pela legislação e pelas Boas praticas da Farmácia Hospitalar, cujas funções serão desenvolvidas no decorrer deste relatório. Segundo a legislação vigente, a direção dos SFH é obrigatoriamente assegurada por um farmacêutico hospitalar sendo a Dra. Sandra Queimado a diretora dos SF da ULSCB, à qual compete a coordenação e representação do serviço junto do Conselho de Administração (CA) da ULSCB, assim como a organização e gestão dos SF através da distribuição de funções, planeamento de ações de formação continua e elaboração do plano e relatório de atividades, etc.; e a integração e representação dos SF na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), no conselho técnico e nas comissões de escolha de medicamentos; entre outras competências [1,3,4].

Durante o meu estágio, os SF da ULSCB, contavam com oito farmacêuticas distribuídas pelos vários serviços associados aos SF, incluindo a Dra. Sandra Queimado na qualidade de diretora de serviço. Além disso, os SF contavam ainda com cinco técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT) e quatro auxiliares de farmácia (tabela 7). Ainda posso referir os administrativos associadas ao gabinete de aprovisionamento que de forma constante trabalham com os SF.

⁷ Decreto-Lei n.º 44/204, de 2 de fevereiro de 1962.

Tabela 7 - Recursos Humanos dos SFH da ULSCB

Farmacêuticos	
Dra. Sandra Queimado	<ul style="list-style-type: none"> - Diretora dos Serviços Farmacêuticos - Organização e planeamento do serviço - Distribuição de funções - Elaboração dos respetivos relatórios, previsões de consumo e plano de atividades - Validação prescrição ...
Dra. Sofia Jesus	<ul style="list-style-type: none"> - Substituição da diretora de serviços, nos seus impedimentos - Gestão de stocks - Colaboração com os serviços de aquisição - Elaboração dos pedidos de compra - Supervisão da receção de encomendas - Controlo do registo das validades - Distribuição Tradicional de medicamentos
Dra. Rita Gardete	<ul style="list-style-type: none"> - Responsável pela área de distribuição individual de dose diária unitária de medicamentos (validação da prescrição e dispensa dos serviços psiquiatria, hospital de dia, pediatria, medicinas, gastro) - Responsável dos SF pelo processo de Acreditação do serviço - Ensaio clínicos
Dra. Ana Paula Roque	<ul style="list-style-type: none"> - Farmácia de Ambulatório - Circuito de Hemoderivados
Dra. Carla Ponte	<ul style="list-style-type: none"> - Dispensa de vacinas para as unidades de cuidados primários - Farmacotecnia (produção de Estéreis e manipulados não estéreis, preparação de citotóxicos)
Dra. Sara Esteves	<ul style="list-style-type: none"> - Validação da prescrição e dispensa dos serviços de Especialidades médicas - Circuito dos Estupefacientes
Dra. Maria José	<ul style="list-style-type: none"> - Farmacotecnia - Controlo e validação da reembalagem de medicamentos para ajuste a dose unitária
Dra. Maria do Carmo	<ul style="list-style-type: none"> - Validação da prescrição e dispensa do Serviço de Ortopedia, participação na visita médica - Coordenação entre os SF e as unidades de - cuidados primários - Consulta Farmacêutica
Técnicos de diagnóstico e terapêutica	
Jorge	<ul style="list-style-type: none"> - Chefe e coordenador do pessoal técnico e auxiliar - Receção de encomendas - Entrada no Sistema informático de revertência de medicação por parte dos serviços
Joana	<ul style="list-style-type: none"> - Reposição de stocks nos Pyxis - Preparação de citotóxicos - Dispensa por dose unitária - Reembalagem de medicamentos
Maura	<ul style="list-style-type: none"> - Dispensa medicamentos por dose unitária - Dispensa de prescrições alteradas - Reposição stock no Kardex
Manuela	<ul style="list-style-type: none"> - Dispensa medicamentos por dose unitária - Dispensa de prescrições alteradas - Dispensa por via tradicional
Helena	<ul style="list-style-type: none"> - Preparação de citotóxicos - Reposição de stocks nos Pyxis - Dispensa por dose unitária
Auxiliares de farmácia	
Sr. José	<ul style="list-style-type: none"> - Distribuição por dose unitária - Arrumação e organização das revertências
Sr. Ricardo	<ul style="list-style-type: none"> - Distribuição tradicional de produtos farmacêuticos
Dona Esperança	<ul style="list-style-type: none"> - Reembalagem de medicamentos para ajuste a dose unitária
Sr. Fernando	<ul style="list-style-type: none"> - Receção e armazenamento dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos no armazém dos SF. - Distribuição de soluções de Diálise.

Tanto quanto pude perceber na ULSCB é utilizado um sistema de gestão integrada do circuito do medicamento hospitalar (SGICMH), da empresa Glintt. Este tipo de programa integra ambas as vertentes de prescrição médica e a dispensa de medicamentos, com a vantagem de permitir a interligação, em tempo real, das duas vertentes, o que possibilita aos profissionais de saúde dos SF o acesso atualizado ao do perfil farmacoterapêutico dos doentes, com as informações sobre o diagnóstico, análises clínicas e alterações na prescrição médica, o que aumenta a eficácia da validação farmacêutica da terapêutica, reduzindo os riscos associados aos erros de prescrição e dispensa, existência de interações e promovendo o uso racional de medicamentos e a segurança da terapêutica. A validação farmacêutica é sempre realizada pela farmacêutica responsável pelo serviço hospitalar respetivo, ou no caso de ausência da mesma por outra farmacêutica designada. A utilização deste programa informático comporta outras vantagens, ao nível do controlo dos stocks possibilitando definir níveis de stocks mínimos e sistemas de alerta que contribui para reduzir a ocorrência de quebras, facilita o controlo de validades e a elaboração de previsões de consumo, assim como o controlo dos consumos das unidades de cuidados primários associadas à ULS, entre outras vantagens.

Os SF do Hospital Amato Lusitano, localizam-se no piso 2, ao nível da entrada principal do Hospital. Resumidamente os SF constam com uma sala ampla para a dispensa de medicamentos em dose unitária, um armazém com estantes móveis e frigoríficos para armazenamento dos produtos farmacêuticos e uma sala de armazenamento para aqueles produtos inflamáveis, uma zona onde se processa a receção de encomendas e uma biblioteca/arquivo onde se encontram diversos recursos bibliográficos e onde também se armazenam em um armário fechado os documentos referentes a ensaios clínicos (EC). Além disso, temos ainda o gabinete da diretora do serviço, um gabinete de farmacêuticos, uma sala com balcão para a dispensa de medicamentos em ambulatório, 2 casas de banho e uma copa/sala de pessoal. Falta ainda referir o gabinete dos administrativos, a sala de reembalagem, a sala de preparação de medicamentos manipulados e a câmara de preparação de citostáticos.

3. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos

3.1. Aprovisionamento

As aquisições de medicamentos e outros produtos farmacêuticos são da competência do Serviço de Aprovisionamento da ULS, todavia e por uma questão de eficiência, existe uma cooperação entre estes serviços e os SF de modo a otimizar custos e procedimentos. Neste sentido, é da competência dos SF o controlo e a gestão de stocks e também a emissão de uma relação de necessidades/pedidos de compra, que são encaminhados para o Serviço de Aprovisionamento onde se emite a nota de encomenda e se adiciona o código numérico de compromisso emitido pelos serviços financeiros. Por fim é realizada a encomenda ao

fornecedor, com a devida autorização do responsável pelo aprovisionamento ou do CA em função do valor monetário envolvido. Os SF devem também contribuir com a criação e implementação de critérios de seleção para a aquisição de produtos farmacêuticos, assim como a emissão de pareceres técnico-científicos prestando apoio ao serviço de aprovisionamento [3,4].

O Despacho n.º 1571-B/2016, de 29 de janeiro, determina a obrigatoriedade da aquisição central de bens e serviços do ministério da saúde, sendo esta assegurada pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Por norma, o aprovisionamento hospitalar de medicamentos é realizado diretamente a laboratórios/fornecedores mencionados no catálogo dos SPMS, sendo normalmente selecionados os fornecedores com preço mais reduzido, ou aqueles, cujas condições de venda, melhor se enquadram nos critérios estabelecidos pelos SF. Neste âmbito, para a seleção de produtos farmacêuticos a adquirir, o farmacêutico tem à sua disposição várias ferramentas de gestão, como a análise ABC, os índices de consumo, os níveis de stock, etc., que juntamente com as características do produto e as condições oferecidas pelos fornecedores, são instrumentais para a toma de uma decisão informada. Então, o farmacêutico hospitalar, além das suas responsabilidades como profissional da terapêutica e do medicamento, deve possuir suficientes conhecimentos de gestão para que possa contribuir para a melhoria do serviço prestado aos doentes, através da toma de decisões informadas e da otimização dos custos relacionados com a aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, garantindo o doente tem acesso à medicação apropriada, em doses adequadas, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de observar o processo de aquisição de medicamentos, começando com a seleção e realização do pedido de compra nos SF, seguido da criação da nota de encomenda no serviço de Aprovisionamento e da incorporação do código numérico de compromisso financeiro. Sendo que surgiu o caso de uma encomenda de um medicamento para a qual o laboratório exigia um valor mínimo de encomenda. Neste caso, havia ainda a particularidade adicional de que este laboratório era fornecedor único, em Portugal, do medicamento em questão. Portanto, uma vez que as quantidades solicitadas não cumpriam com as exigências mínimas do laboratório, foi necessária a realização de uma outra encomenda de um medicamento distinto, sendo esta agrupada com a encomenda inicial do medicamento pretendido de forma a atingir o valor mínimo de encomenda exigido pelo laboratório.

3.2. Sistemas e critérios de aquisição

A legislação atual determina a obrigatoriedade da aquisição central de medicamentos e produtos farmacêuticos, por parte dos hospitais do SNS, através do catálogo dos SPMS [5]. Outros tipos de aquisição hospitalar de medicamentos são, o concurso publico limitado ou o

ajuste direto no caso da aquisição de bens que não se encontram no catálogo referido, a autorização de utilização especial (AUE), e por fim as compras urgentes a fornecedores locais ou os empréstimos a outros hospitais, nos casos de rotura de stock. A lista de medicamentos autorizados a nível nacional, sob o formato do Formulário Nacional de Medicamentos (FNM)⁸, em conjunto com as necessidades terapêuticas dos doentes do hospital constituem a base na qual assenta a seleção de medicamentos para aquisição hospitalar [3].

Em conjunto com as ferramentas de gestão já referidas, os SF devem estabelecer uma série de critérios ou parâmetros que facilitem a seleção de bens e serviços a adquirir. Neste âmbito, quanto à seleção de medicamentos, os SF da ULSCB manifestam a sua preferência, em função do preço, nos medicamentos já adaptados à distribuição individual diária por dose unitária (DIDDU), aqueles apresentam melhores condições de armazenamento, tamanho de embalagem mais pequeno, assim como aqueles medicamentos que já vêm preparados são preferidos em prejuízo daqueles que necessitam preparação adicional.

3.2.1. Aquisição de bens abrangidos pelo Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde

Como já foi referido, a legislação atual determina a obrigatoriedade das EPE e outras instituições pertencentes ao SNS, na aquisição centralizada de medicamentos através do catálogo dos SPMS⁹. Este visa simplificar, desburocratizar e garantir maior transparência no processo de aprovisionamento assumindo-se como um instrumento facilitador da aquisição de bens e serviços, providenciando às instituições do SNS o acesso a contratos públicos de aprovisionamento previamente negociados entre a Administração Central e os fornecedores. Além disso, os SPMS, recorrendo às previsões de consumo elaboradas pelas instituições do SNS, pretende, através da negociação centralizada de bens e serviços com os fornecedores, a obtenção de melhores condições económicas e deste modo reduzir os custos associados à aquisição de bens e serviços no SNS. Neste âmbito, no catálogo apenas vêm indicados aqueles fornecedores que durante o processo de negociação com o Estado, apresentaram melhores propostas para a aquisição de bens e serviços, pelo que, para a aquisição de um determinado medicamento, as instituições de saúde devem consultar e restringir-se aos fornecedores indicados no catálogo.

⁸ <http://app10.infarmed.pt/pt/fnm/prefacio.php>

⁹ <https://www.catalogo.min-saude.pt/CEC/Publico/Default.aspx>

3.2.2. Aquisição de bens não abrangidos pelo Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde

Nos casos em que o medicamento pretendido não exista no catálogo dos SPMS, então fica à responsabilidade do gabinete de aprovisionamento da instituição, a criação de um concurso público para que os fornecedores interessados possam apresentar as suas propostas. Existe ainda a particularidade do procedimento de aquisição por ajuste direto, neste caso, quando se trata de pequenos contratos públicos de aquisição, nomeadamente de valores inferiores a 5000€, a entidade adjudicante pode convidar diretamente várias entidades à sua escolha para uma consulta de preços e selecionar aquela com melhores condições. Ambos procedimentos de aquisição são ferramentas abrangidas pelo código da contratação pública, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 18/2008, de 8 de janeiro e nas alterações posteriores ao mesmo. Havendo a obrigatoriedade da criação de um caderno de encargos, no qual vêm discriminados os critérios de seleção definidos pelos SF para os bens ou serviços [6].

3.2.3. Aquisição a farmácias comunitárias e pedidos de empréstimo a outros hospitais

Em casos de emergência, quando é necessário um medicamento que os SF não têm em stock, estes podem realizar a aquisição extraordinária a um fornecedor local ou solicitar um empréstimo do medicamento a outro hospital, neste último é necessário estabelecer contacto com o diretor dos SF do hospital pretendido, proceder ao envio do pedido de empréstimo por fax e como agendar a respetiva devolução.

3.2.4. Aquisição de medicamentos que necessitam de autorização de utilização especial

Os artigos 92º e 93º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, determinam as condições sob as quais o INFARMED pode emitir uma AUE. Em seguimento, a Deliberação n.º 1546/2015, do INFARMED, determina ainda, *“os procedimentos e as condições de atribuição da Autorização de utilização excepcional e da Autorização de comercialização de medicamentos sem autorização ou registo válidos em Portugal (SAR) para uso humano”* [7,8].

A AUE consiste em uma autorização solicitada pelos hospitais do SNS e concedida pelo INFARMED, para que, nos casos determinados e abrangidos pela legislação, os hospitais possam importar produtos farmacêuticos não comercializados em Portugal ou em rotura de stock. Deste modo, podemos dividir as AUE em autorizações para aquisição de medicamentos sem autorização ou registo válido em Portugal (AUE/SAR) e autorizações para adquirir medicamentos que já possuem autorização de introdução de mercado, mas cujo processo de

avaliação previa hospitalar (APH) ainda não terminou (AUE/PAP). No caso das AUE/SAR os requerentes devem realizar anualmente, um novo pedido de autorização para cada um dos medicamentos que consideram ser de benefício clínico reconhecido, para vigorar no ano seguinte, uma vez que as AUE concedidas pelo INFARMED apenas têm a validade de um ano civil [9]. Já no caso das AUE/PAP, os hospitais requerentes devem enviar os pedidos após ter sido realizada uma avaliação cuidada pela CFT da instituição, sendo o requerimento de autorização apresentado por doente através da descrição da história clínica do mesmo e com a devida fundamentação da imprescindibilidade do tratamento. Recentemente, o Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, estabelece que desde a data de autorização introdução de mercado, mesmo não tendo terminado a APH, a *“cedência dos medicamentos objeto de AUE deve ser efetuada ao abrigo do programa de acesso precoce (PAP)”* [10].

Nos casos de medicamentos sem avaliação prévia, a submissão de pedidos de AUE é feita através do portal do Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS) do INFARMED. Durante o meu estágio, foi-me solicitada uma análise da lista de AUE's de 2017 e a criação de uma tabela resumo, com os vários dados relevantes, relacionados com os medicamentos incluídos na lista, e as autorizações previamente concedidas. Deste modo, a Dra. Sandra Queimado, na qualidade de diretora dos SF, poderia avaliar a necessidade ou não, de realizar novo requerimentos ao INFARMED para a utilização excecional de qualquer medicamento da lista anterior. Além da análise de quais os medicamentos que iriam necessitar de AUE, foram também realizadas as previsões para 2018 tendo por base o número de doentes a fazer a medicação em questão e os índices de consumo mensal e anual. Por fim, após a seleção dos medicamentos para os quais seriam solicitadas as AUE's, foi efetuada uma consulta de preços (valor total e valores unitários) junto dos vários fornecedores, assim como analisadas as condições de venda em função dos critérios de seleção definidos pelos SF.

3.2.5. Aquisição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

A legislação que rege o circuito de medicamentos que contêm estupefacientes e psicotrópicos (MEP) tem por base o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, assim como as alterações do mesmo, introduzidas por várias Leis, Decretos e Portarias subsequentes, ainda se destaca a Deliberação n.º 292/2005, de 17 de fevereiro que determina o registo de psicotrópicos e estupefacientes [11,12]. Todos os medicamentos ou produtos farmacêuticos, que contenham as substâncias designadas psicoativas, que constam na lista atualizada da Portaria n.º 154/2013, de 10 de outubro, são objeto de controlo acrescido pelos SF, estando este circuito obrigatoriamente sob a supervisão de um farmacêutico.

No referente à aquisição destes produtos, o processo de aquisição direta a fornecedores deve ser sempre acompanhado pelo ANEXO VII (anexo V) em suporte físico, devidamente assinado e carimbado pelo diretor técnico dos SFH, sendo este processo registado no “Livro de registo e

de requisições”. É de referir que na ULSBC os SF solicitaram, junto do INFARMED, a realização do registo e requisições destes produtos em suporte informático, sendo obrigatório o envio destes dados de forma trimestral para o INFARMED [13].

3.3. Receção e conferência de encomendas

Nos SF da ULS de Castelo Branco, a receção e conferência de encomendas é realizada por um técnico de diagnóstico e terapêutica sob a supervisão de um farmacêutico. A receção processa-se numa zona específica próxima ao armazém e junto à entrada para cargas e descargas de mercadorias situada nas traseiras do hospital.

Todas as encomendas que chegam aos SF devem ser acompanhadas pela respetiva guia de remessa e antes de ser aceites, devem ser alvo de uma verificação a fim de determinar se estão conformes, com a nota de encomenda realizada pelo serviço de aprovisionamento e disponibilizada pelo programa informático. O técnico que se encontra na receção de encomendas confere se o número do pedido indicado na guia de remessa corresponde ao indicado na nota de encomenda e se for o caso, é atribuída a data de receção e o duplicado da guia de remessa é assinado e carimbado com a informação “HAL-RECEÇÃO SUJEITA A CONFERÊNCIA”. De seguida, procede-se à abertura da encomenda e à conferência dos produtos encomendados quanto ao número do lote, da quantidade recebida (e da quantidade encomendada) e a da validade [3,4]. Por fim, em função da conformidade ou não da encomenda a mesma é categorizada através de um sistema de classificação de cores:

- Vermelho - Encomendas não conformes e a para devolução
- Amarelo - Existem dúvidas ou pequenas não conformidades e a encomenda fica pendente de decisão pelo farmacêutico responsável;
- Verde - Encomenda conforme e pendente de ser arrumada no armazém. Nestes casos, a conferência e arquivo dos boletins de análise e o registo de entrada serão concluídos pelos serviços de aprovisionamento a fim de permitir a faturação da encomenda pelos serviços financeiros.

No caso particular dos MEP, as encomendas devem ser sempre acompanhadas pela requisição de MEP/anexo VII, devidamente assinado e preenchido pelo diretor técnico dos SFH e pelo diretor técnico do fornecedor. Por vezes, junto com a encomenda é enviada uma fotocópia assinada e carimbada do anexo VII, sendo o original enviado por correio registado. É ainda notório o facto de que, a receção de encomendas contendo MEP deve obrigatoriamente ser validada por um farmacêutico.

Já os hemoderivados devem ser acompanhados pelo respetivo certificado de análise do INFARMED.

3.4. Armazenamento

O armazenamento geral de medicamentos, produtos farmacêuticos ou dispositivos médicos é da responsabilidade dos SF, pelo que estes devem tomar medidas com o objetivo de criar as condições necessárias de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança, assim como assumir a responsabilidade pela monitorização das mesmas, de forma a assegurar o estado de conservação destes produtos e a qualidade do tratamento oferecido aos doentes. Neste âmbito, o armazém ter condições ambientais adequadas, nomeadamente, proteção frente ao contato direto com a luz solar, uma temperatura não superior a 25°C e níveis de humidade inferiores a 60% [3,4].

O armazém geral dos SF da ULS de Castelo Branco possui estantes moveis destinadas ao armazenamento da maior parte dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos existentes na ULS. Estes produtos são armazenados alfabeticamente segundo a sua denominação comum internacional e forma farmacêutica, com a exceção dos produtos de frio que, por indicação do fornecedor, devem ser mantidos a temperaturas entre os 2 e 8°C, sendo armazenados em frigoríficos. Já os produtos de circuitos especiais como as benzodiazepinas, os hemoderivados e os estupefacientes, assim como os produtos citotóxicos e os inflamáveis são armazenados de forma segregada. No caso particular dos estupefacientes, estes são guardados em uma caixa forte cujo acesso é limitado ao farmacêutico responsável. Já os produtos inflamáveis são armazenados em uma sala á parte do armazém, munida de um sistema contra incendio com detetor de fumo, porta e de paredes reforçadas. Os citotóxicos pelas propriedades manifestamente tóxicas são armazenados em um armário e uma camara frigorífica segregada e localizadas em proximidade com a camara de preparação destes produtos [3,4]. Os medicamentos de ensaios clínicos, são armazenados num armário com fechadura que se encontra na biblioteca, sendo de extrema importância que estes medicamentos estejam separados e identificados por ensaio clínico, de modo a minimizar erros, como trocas de medicamentos entre ensaios clínicos. É ainda de referir o caso dos medicamentos de ambulatório, que por uma questão de agilizar a dispensa, se localizam em maior proximidade com farmácia de ambulatório, sendo a exceção o caso das epoetinas que se encontram armazenadas num frigorífico do armazém geral.

A monitorização dos parâmetros de temperatura e humidade é feita através da utilização de termo-higrómetros com sistema de alarme automático que dispara na ocorrência de variações da temperatura ou da humidade acima dos valores padronizados.

Para terminar, refere-se ainda a existência de pequenos armazéns contendo stocks de apoio em cada serviço hospitalar, onde se podem encontrar os medicamentos de maior rotatividade e utilizados naquele serviço. Estes são utilizados maioritariamente pelos enfermeiros, em casos de emergência, dispensando a necessidade da deslocação do enfermeiro aos SF para

levantar medicação, no entanto, a monitorização e reposição de medicamentos destes armazéns é da competência dos SF.

3.5. Gestão de Stocks

Tal como na farmácia comunitária um aspeto essencial ao bom funcionamento de uma farmácia hospitalar passa pela gestão saudável de stocks, de forma a garantir o acesso ao doente a um serviço de saúde de qualidade com base no uso racional de medicamentos. Neste âmbito, é importante que a gestão de stocks seja realizada com recurso ao programa informático, pois este agiliza todo o processo de gestão garantindo uma atualização automática e constante dos stocks. Tem ainda a vantagem acrescida de também disponibilizar vários indicadores de gestão, como são exemplos os indicadores de consumo utilizados para a realização de relatórios e previsões de consumo, e o facto de gerar de forma automática um pedido de compra baseado nos indicadores referidos, ficando este para análise do farmacêutico responsável pelos pedidos de compra. Ainda assim, apesar do maior controlo na gestão de stocks oferecido pelo sistema informático e de todas as vantagens que o sistema oferece, o Decreto-Lei n.º 158/2009, de 13 de julho, que determina a criação do Sistema de Normalização Contabilística (SNC) adapta as normas europeias para a gestão de empresas e estipula a adoção das mesmas ao sistema de inventário permanente, sendo que deve ser realizado um inventário das existências através de uma contagem física, pelo menos uma vez por ano, de forma a confirmar as existências indicadas no programa informático [3,14,15].

Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar na realização do inventário, sendo que este decorreu entre os dias 9 e 10 de janeiro de 2018 sob a supervisão da direção dos SF e de uma equipa de auditores externos composta por técnicos oficiais de contas. Assim, nestes dias foi realizada a contagem física de todas as existências, assim como o levantamento de todos os medicamentos ou produtos farmacêuticos com prazo de validade a terminar no ano 2018. É de referir que para a realização do inventário, os SF, com notificação prévia dos restantes serviços hospitalares, encerraram portas, no entanto esteve sempre assegurada a disponibilidade de um farmacêutico, em regime de prevenção, de forma a garantir a prestação dos serviços mínimos exigidos por lei.

Ainda no âmbito da gestão de stocks resta-me referir que de forma anual os SF realizam um relatório com as previsões de consumo, geralmente nos últimos meses do ano com os consumos estimados para o ano seguinte. Com este a administração da ULS pode avaliar e alocar o orçamento necessário para cumprir com os gastos previstos, no entanto é de referir que estes valores são meramente estimativas realizadas com base em valores de consumo históricos e possíveis dados epidemiológicos, sendo possível que durante o curso do ano ocorram desvios dos valores estimados (3,4).

4. Sistemas de distribuição de medicamentos

A distribuição de medicamentos é a atividade farmacêutica de maior relevo no ambiente hospitalar, sendo da responsabilidade dos SF e realizada com o objetivo de garantir o cumprimento da prescrição médica, racionalizar a distribuição de medicamentos e os custos relacionados com a terapêutica, garantir a correta utilização e administração de medicamentos diminuindo os erros associados ao seu uso, e monitorizar e efetuar uma validação farmacêutica da terapêutica dos doentes [3].

A obrigatoriedade da implementação do sistema de distribuição individual diária em dose unitária foi determinada pelo despacho Conjunto dos Gabinetes dos Secretários de Estado Adjunto do Ministro da Saúde e da saúde, de 30 de janeiro de 1991, sendo exceção aqueles “*serviços clínicos cujas particularidades revelam não ser adequada a distribuição de medicamentos por este sistema*” [3,4]. Deste modo, é importante ter presente que num hospital existem vários sistemas de distribuição que se adaptam às necessidades dos serviços clínicos e dos doentes, assim como às exigências da legislação corrente como é o caso da distribuição de medicamentos de circuito especial.

4.1. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária de medicamentos

Desde a sua implementação a distribuição em dose unitária demonstrou ser o sistema com melhor desempenho em ambiente hospitalar, em especial para os doentes dos serviços com internamento, oferecendo a garantia de que os medicamentos chegam de forma correta e segura ao doente, permitindo o acompanhamento farmacoterapêutico do mesmo e contribuindo para a redução de erros associados á toma de medicamentos [3,4]. É de referir que para a realização da DIDDU, é necessária a embalagem de todos os medicamentos que não estejam adaptados a este sistema. Normalmente a distribuição de medicamentos é realizada para um período de 24 horas, com a exceção de feriados e fins-de-semana, em que é fornecida medicação para 48 ou 72 horas, respetivamente.

O circuito de distribuição de medicamentos (Figura 1) inicia-se com a prescrição médica e o seu envio on-line para a farmácia. O farmacêutico responsável pelo serviço clínico faz uma avaliação da terapêutica tendo em conta parâmetros clínicos do doente, da condição deste e caso não haja não-conformidades e/ou oportunidades de otimização, a prescrição médica é validada e os TDT procedem á distribuição dos medicamentos pelos “carros módulo” de cada serviço, colocando a medicação em gavetas individuais correspondentes ao número da cama assignada a cada doente e devidamente identificada com o nome e número de processo. Posteriormente, o farmacêutico deve realizar uma segunda validação, respetiva ao trabalho

dos TDT, e autorizar a saída dos carros para os serviços respetivos onde os enfermeiros são responsáveis pela administração de medicamentos.

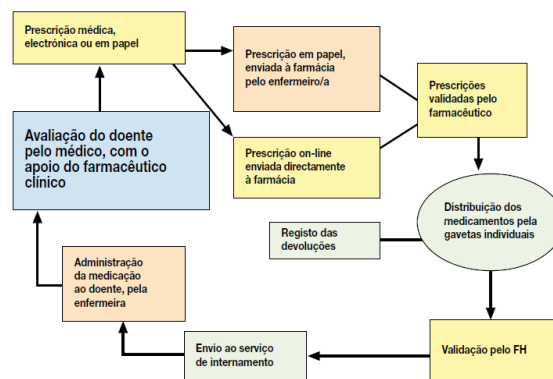


Figura 1 - Circuito Hospitalar de Distribuição de Medicamentos (adaptado de 3)

Para a preparação da medicação os TDT contam com a ajuda de um armário semiautomático, designado por Kardex Pharmatriever (Figura 2), este é operado por equipas de dois elementos em turnos rotativos de seis meses. Durante o processo de distribuição, um elemento da equipa retira a quantidade exata de medicamentos indicando a cama ou camas às que estes se destinam, já o segundo elemento verifica se as quantidades e os medicamentos são corretos e procede á distribuição dos mesmos pela cama ou camas previamente indicadas. As vantagens operativas oferecidas por este equipamento permitem uma distribuição mais ágil e a minimização de erros, no entanto para uma correta dispensa de medicamentos é essencial que os níveis de stock sejam exatos e que quantidades retiradas sejam exatas.



Figura 2 - Kardex Pharmatriever

Com frequência, após a visita médica e subsequente reavaliação do doente, o médico realiza alterações na medicação, sendo que estas, recebem a designação de “alteradas” e normalmente chegam á farmácia após a validação farmacêutica inicial das prescrições médicas e também estas devem ser alvo de nova revalidação prévia a preparação dos medicamentos. Portanto, importa referir que toda a prescrição médica deve ser alvo de validação farmacêutica prévia a ser preparada a medicação pelos TDT.

Como referido, a DIDDU adapta-se especialmente aos serviços hospitalares em que os doentes ficam sob regime de internamento durante algum tempo sem que se manifestem grandes alterações no seu perfil farmacoterapêutico. No entanto, já os casos da unidade de cuidados intensivos polivalente (UCIP), do serviço de urgência e do bloco operatório, pelas suas características particulares, como as constantes avaliações, emergências médicas, estado crítico dos doentes e as constantes alterações na terapêutica, faz com que a DIDDU não seja a mais indicada [4]. Por fim resta referir que toda a medicação não administrada ao doente é devolvida aos SF de forma a que possa ser reintroduzida no stock da farmácia, através de um processo designado por revertência.

4.2. Distribuição Tradicional de medicamentos

A distribuição tradicional de medicamentos consiste na reposição dos stocks de apoio, existentes na maioria dos serviços clínicos. De acordo com uma periodicidade previamente acordada ou por requisição do enfermeiro-chefe, os SF realizam a reposição de medicamentos, produtos farmacêuticos ou dispositivos médicos com o objetivo de satisfazer as necessidades específicas de cada serviço, preservando a capacidade dos mesmos em responder a emergência médicas ao manter nivelados os stocks de apoio existentes nos serviços [3]. Deste modo, aos SF da ULSCB, costumam chegar três tipos de requerimentos relacionados com a distribuição tradicional de medicamentos, produtos farmacêuticos ou dispositivos médicos. Estes requerimentos são os «Pedido individual Doente» (PD) realizados com base na prescrição médica para doentes internados fora do horário de DIDDU; as «Reposição de Stock» (RS) que correspondem às reposições de stocks nivelados dos armazéns de apoio de cada serviço; e por fim os «Pedidos Extra Acordo» (PE) que compreendem a requisição de produtos que não fazem parte dos stocks de apoio previamente acordado entre os serviços clínicos e os SF. Nos SF da ULSCB, a distribuição tradicional, é validade por um farmacêutico e é realizada pelos TDT que posteriormente delegam aos Auxiliares de Saúde o transporte da medicação até aos serviços requerentes.

A distribuição tradicional de medicamentos apresenta algumas desvantagens, nomeadamente a falta de controlo e de acompanhamento farmacoterapêutico do doente por um farmacêutico, dificuldades na gestão de stocks, que com frequência leva à acumulação desnecessária de medicamentos nos stocks de apoio à DIDDU destes serviços, etc.

4.3. Pyxis

Na ULSCB este sistema avançado de distribuição de medicamentos, encontrava-se instalado em quatro serviços clínicos do hospital, Nefrologia, Urgência, Bloco Operatório e UCIP. Sendo que os medicamentos disponibilizados nestes equipamentos são determinados pelas necessidades do serviço em quantidades ou níveis de stock acordados previamente com os SF.

Os sistemas pyxis são basicamente pequenos armazéns semiautomáticos de medicamentos que contém no seu interior a medicação dividida por gavetas apresentando vários níveis de controlo e acesso. São utilizados pelo pessoal autorizado do serviço clínico onde estão instalados, tendo a particularidade de que para o acesso á medicação neles contida, é necessária a utilização conjunta de um código pessoal e da impressão biométrica da pessoa associada ao código em questão. Deste modo, qualquer acesso aos pyxis fica registado com a data de acesso, as quantidades retiradas e o profissional que realizou a saída de medicamentos. Em função do tipo de acesso ou do nível de segurança do mesmo, durante a retirada de medicamentos dos pyxis o profissional de saúde pode ter acesso à gaveta completa, no caso dos níveis de segurança mínimos, ou apenas ao número de doses individuais que vão ser administradas como é o caso dos estupefacientes que apresentam um nível de segurança máximo. Frisar mais uma vez que as quantidades retiradas ficam sempre registadas.

Este sistema oferece as vantagens de um maior controlo na utilização de medicamentos, reduzindo eventuais erros de administração ou situações de abuso e oferece um maior controlo ao nível da gestão de stocks, pois todos os pyxis estão conectados informaticamente com um terminal informático situado nos SF, onde se faz um controlo efetivo das saídas de medicamentos e dos níveis de stock para reposição. Deste modo, diariamente os TDT dos SF realizam diariamente a reposição de stocks mínimos dos pyxis, sendo que um farmacêutico faz a reposição de stocks máximos todas as sextas-feiras. Por norma, o TDT que se encontra na preparação de citotóxicos de manhã é o responsável pela reposição dos pyxis durante a tarde.

Durante o estágio pude acompanhar um TDT a realizar a reposição de stocks mínimo no serviço de diálise e também acompanhei uma farmacêutica a fazer a reposição de estupefacientes aos pyxis do bloco operatório e da UCIP.

4.4. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório

A distribuição de medicamentos em ambulatório permite aos doentes continuar a terapêutica em ambiente familiar oferecendo a estes um maior conforto e reduzindo os riscos inerentes a um internamento hospitalar, como infeções nosocomiais. Além disso, a distribuição em ambulatório advém da necessidade de haver um maior controlo e vigilância de determinadas patologias respetivas terapêuticas, assegurando uma monitorização da condição o doente, adesão ao tratamento e a ocorrência de efeitos secundários.

O serviço de ambulatório dos SF é ainda importante na dispensa de medicamentos em caso de emergências, para as quais as farmácias comunitárias não têm como fornecer medicamentos, por serem exclusivos ao uso/dispensa hospitalar. Neste âmbito, os elevados custos

económicos destes medicamentos e o facto de estes somente serem comparticipados a 100% quando dispensados pelos SFH, levam a que somente seja possível a dispensa em regime de ambulatório. Neste contexto, a dispensa de medicamentos em ambulatório é obrigatoriamente realizada por um farmacêutico [3,4].

Na farmácia de ambulatório do HAL a dispensa gratuita de medicamentos realiza-se ao abrigo dos procedimentos internos - “Dispensa gratuita de medicamentos em ambulatório hospitalar” e “Dispensa de medicamentos gratuitos sem suporte legal em ambulatório hospitalar” - aprovados pelos organismos da instituição, e que englobam os medicamentos com suporte legal indicados na legislação atual, assim como aqueles medicamentos de uso exclusivo hospitalar, para os quais não existe qualquer diploma legal de cedência gratuita, e deste modo a sua dispensa em regime de ambulatório é avaliada “caso-a-caso” pelo CA da instituição com parecer técnico da CFT. Ainda neste âmbito, é de referir que todos os pedidos de medicamentos com elevado valor monetário, cuja aquisição implica um grande impacto económico para a instituição, mesmo com a existência de suporte legal, necessitam de uma autorização prévia do CA para que se possa realizar a dispensa ao doente. Após validação da prescrição o farmacêutico deve ceder apenas medicação para um mês, sendo a exceção os doentes de oncologia, em que a medicação é cedida para o período entre consultas. Assim, no ato da dispensa é importante conferir os dados do doente, o fármaco, a forma farmacêutica, a dose e o número de unidades a dispensar, sendo obrigatório o registo da legislação vigente que abrange os medicamentos dispensados, assim como a quantidade e os lotes dos mesmos. No caso particular dos medicamentos biológicos abrangidos pela Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, é ainda necessário o preenchimento do formulário do Registo Mínimo que é enviado mensalmente para o IMFARMED. É ainda de referir que durante a primeira cedência a novos doentes é solicitado a assinatura de um termo de responsabilidade, em como os doentes se responsabilizam pela medicação assim que ela sai dos SF. Além disso, junto com a medicação é fornecida a informação necessária ao doente e são abordadas quaisquer dúvidas que este possa ter sobre o transporte, armazenamento, a correta utilização e os efeitos adversos da medicação de forma a promover a sua adesão à terapêutica [16,17,18].

Existem ainda os casos particulares de doentes com receitas médicas de outras instituições do SNS, mas exteriores à ULSCB, que por uma razão de conveniência vêm à farmácia de ambulatório do HAL levantar medicação. Nestes casos a dispensa de medicamentos é realizada ao abrigo do modulo MED (no programa informático), selecionando a Administração Regional de Saúde (ARS) respetiva. Desta forma a faturação dos medicamentos fica a cargo da respetiva ARS, ficando nos SF a receita assinada pelo doente e pelo farmacêutico devidamente carimbada com a data da dispensa para que seja entregue ao serviço de contabilidade. Posteriormente, o valor do medicamento é devolvido ao HAL.

Existe ainda, o caso da dispensa de medicamentos em ambulatório para tratamento pós-operatório. Neste caso a medicação é dispensada no momento de Alta do doente, devendo esta ser restrita a medicamentos passíveis de ser administrados por via oral, rectal ou tópica e pertencentes aos grupos de analgésicos, antieméticos, protetores da mucosa gástrica e inibidores da bomba de protões. Podem ser ainda dispensados, analgésicos estupefacientes como a codeína ou o tramadol, no caso de o procedimento cirúrgico estar associado a dor de intensidade não-tolerável com outros analgésicos, no entanto, a quantidade de medicamentos dispensada deve apenas ser suficiente para um período não superior a 7 dias após a intervenção cirúrgica [19].

4.5. Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial

Os circuitos especiais de distribuição, aplicam-se àqueles medicamentos que por razões de segurança necessitam de um controlo mais rigoroso, estando regulados por uma legislação específica. Estes medicamentos englobam os estupefacientes e psicotrópicos, os hemoderivados, os citotóxicos e os medicamentos de ensaios clínicos [4]. Durante o estágio pude contactar com todos estes circuitos, exceto com o dos medicamentos de ensaios clínicos. Isto porque o ensaio clínico que estava em curso terminou pouco depois do início do estágio e durante o decorrer deste não foram realizados novos ensaios clínicos.

4.5.1. Distribuição de medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos

Os MEP de um ponto de vista farmacológico, são fármacos que atuam ao nível do sistema nervoso central, possuindo uma estreita margem terapêutica e com grande possibilidade de causar dependência e/ou tolerância. Por estas razões os MEP são alvo de uma monitorização e controlo mais rigoroso de forma a garantir a sua correta utilização e impedir situações de abuso. A legislação que rege o circuito de medicamentos que contêm estupefacientes e psicotrópicos tem por base o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, no entanto ao longo do tempo várias Leis, Decretos e Portarias subsequentes, foram introduzindo alterações, onde se destacam as atualizações à lista de substâncias psicoativas indicadas pela Portaria n.º 154/2013, de 10 de outubro. Este circuito é obrigatoriamente supervisionado por um farmacêutico, sendo que apenas este, ou quem o substitua na sua ausência, pode aviar receitas respeitantes a estes medicamentos. Além disso, o farmacêutico deve recusar-se a aviar as receitas que não obedeçam às normas legislativas impostas a este tipo de substâncias, sendo ainda os SF obrigados a fazer um controlo regular das existências deste tipo de produtos, e a enviar trimestralmente este registo para o INFARMED, assim como conservar as receitas e registos de dispensa em arquivo por prazo de cinco anos. [11,12]

As particularidades destes medicamentos fazem com que a distribuição seja realizada por pyxis ou de forma tradicional. Em ambos os casos deve ser feita uma requisição de MEP aos SF, devidamente acompanhada pelo anexo X (ANEXO VII) corretamente preenchido com a informação do serviço requerente, assinatura do diretor-serviço, o nome do doente, o medicamento em questão, a forma farmacêutica, a dosagem e as quantidades. Perante a conformidade da requisição, o farmacêutico responsável dá a saída informática dos medicamentos gerando um número sequencial de dispensa, que é anotado no anexo X. Por fim, a medicação é colocada em sacos individuais selados e entregue a um auxiliar dos SF que assina o anexo X e transporta a medicação até ao serviço requerente, onde a pessoa que recebe a medicação também assina o anexo [11,13]. Durante todo o processo um duplicado do anexo X fica nos SF em arquivo, seguindo o original para o serviço requerente, onde os enfermeiros vão registando as administrações e observações relevantes. Para finalizar o circuito de distribuição, o original é devolvido aos SF e arquivado junto com o duplicado durante pelo menos 5 anos.

Além da distribuição tradicional, os MEP também são distribuídos com recurso aos pyxis nos serviços de bloco operatório e UCIP. Neste caso, mais uma vez, apenas o farmacêutico responsável pelo circuito pode fazer a reposição de stocks sendo também responsável pelo controlo da medicação retirada do pyxis. Neste contexto, durante o meu estágio, tive a oportunidade de acompanhar a farmacêutica responsável pelo circuito dos MEP, tanto na dispensa de MEPS por distribuição tradicional como na reposição dos pyxis do serviço de bloco operatório e UCIP. No caso dos pyxis, aquando da reposição de stocks foi também realizada a contagem de MEPS usados em cada serviço e verificada as existências no equipamento. No final do processo de reposição de stock o equipamento emite um ticket que é posteriormente agraphado á requisição nos SF.

4.5.2. Distribuição de Hemoderivados

Os hemoderivados são produtos farmacêuticos obtidos por fracionamento do sangue ou plasma humano. Como tal, apresentam um elevado risco de contaminação e por consequência de transmissão de doenças infecciosas. Deste modo, a distribuição destes produtos está sujeita, tal como no caso dos MEP, a um controlo rigoroso sob a monitorização de um farmacêutico hospitalar.

A distribuição de hemoderivados vem legislada pelo Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, que especifica devem ser registadas todos os atos de requisição, distribuição e administração de hemoderivados, utilizando para tal a “Ficha de Modelo” incluída no despacho mencionado (ANEXO VIII). A ficha modelo é constituída por duas vias, “Via farmácia” e “Via Serviço”, que deverão ser enviadas para os SF devidamente preenchidas pelo médico prescriptor. Nos SF, o farmacêutico analisa a requisição e regista a dispensa no

quadro respetivo da “Via farmácia”, com as informações do hemoderivado, nome, lote, quantidade, laboratório de origem e n.º certificação do INFARMED. A via anterior é arquivada nos SF e a “Via serviço” é enviada, juntamente com a medicação, para o serviço requerente, onde será utilizada para documentar as administrações ao doente. No final, a “via serviço” é devolvida aos SF onde é arquivada junto com a “via farmácia” [20]. Na eventualidade de ser dispensada uma quantidade superior de hemoderivados que aquela que é administrada ao doente, o excedente é devolvido aos SF e reintroduzido no stock. É também importante destacar que a administração de hemoderivados é sempre realizada por um enfermeiro do serviço de sangue do HAL.

Durante o estágio observei por várias vezes a dispensa de produtos hemoderivados assim como a análise e preenchimento da ficha modelo. Além disso, também participei na realização do balanço mensal, que os SF fazem sobre os consumos de hemoderivados de cada serviço hospitalar e na etiquetagem de cada embalagem de hemoderivados com os dados do doente destinatário, antes de sair dos SF.

4.5.3. Distribuição de citotóxicos

Os citotóxicos, também chamados de citostáticos, compreendem um grupo de medicamentos, normalmente utilizados no tratamento de neoplasias, cujo efeito terapêutico assenta na destruição de células que crescem de forma rápida e descontrolada por meios de inibição do seu ciclo de replicativo [21].

O circuito de distribuição destes produtos inicia-se com a prescrição médica sendo que esta deve ser validada pelo farmacêutico responsável, de forma previa à preparação. Após a validação o farmacêutico procede com a impressão do protocolo de produção e dos respetivos rótulos individualizados por doente. Por fim os medicamentos preparados são acondicionados em sacos individuais, selados e colocados em caixas de transporte que são transportadas manualmente até aos serviços requerentes por um auxiliar dos SF.

4.5.4. Distribuição de Vacinas

Após a criação da ULSCB a gestão e distribuição de vacinas passou a ser da responsabilidade dos SF que devem controlar os stocks de vacinas existentes nos serviços de cuidados primários associados à ULS e em função das necessidades de estes proceder com a reposição de vacinas, reforçando o uso racional destes medicamentos e minimizando os desperdícios. Neste contexto, as vacinas armazenadas nos SF são na sua maioria destinados à reposição dos stocks dos centros de saúde de forma a cumprir com o Plano Nacional de Vacinação. No entanto, é de referir que existem duas consultas do viajante associadas à ULSCB e que decorrem nos centros de saúde de São Tiago e São Miguel, em Castelo Branco, como tal para estas consultas

os centros de saúde têm ainda as vacinas especiais (febre amarela, etc..) destinadas à profilaxia dos viajantes. Além disso, a ULSCB é um dos bancos de vacinas contra a Raiva, pelo que também estas estão ao cuidado dos SF.

Para que se possa realizar um controlo efetivo da utilização destes medicamentos, os centros de saúde estão equipados com armazéns avançados e de cada vez que é retirada uma vacina do armazém o profissional do centro saúde dá a saída das vacinas informaticamente por lote. Visto que existe uma conexão informática entre os armazéns avançados e a farmácia do hospital, os SF têm acesso atualizado aos níveis de stock dos centros de saúde e podem quando estes necessitam, iniciar o processo de reposição de stocks, dando saída das vacinas por lote do armazém dos SF para os armazéns avançados dos centros de saúde.

5. Farmacotecnia

Farmacotecnia ou “arte do medicamento”, é hoje designada por Tecnologia Farmacêutica sendo a ciência que estuda a formulação e a preparação de medicamentos [22].

No âmbito hospitalar a farmacotecnia encontra-se dividida em várias áreas, cada uma sob a monitorização e da responsabilidade de um farmacêutico, com regras e boas praticas determinadas pela legislação, que devem ser seguidas de forma a que seja garantida a segurança e qualidade dos medicamentos produzidos, assim como a segurança e qualidade da terapêutica e do doente [3,23,24]. Atualmente, a produção de medicamentos está quase que inteiramente entregue á indústria farmacêutica. No entanto, a evolução dos cuidados de saúde e o seu cada vez maior foco no doente, levam a que seja imprescindível a existência de serviços de farmacotecnia integrados nos SFH. Aqui a produção de medicamentos tem o objetivo de responder às necessidades terapêuticas de doentes individuais e específicos, como é o caso das fórmulas pediátricas, da adaptação da dose em insuficientes renais e hepáticos, assim como a preparações citotóxicas individualizadas [3]. Além, da preparação de medicamentos referida, dentro da farmacotecnia podemos incluir a reembalagem de medicamentos para adaptação à DDDU e realização de preparações assépticas, como soluções e diluições de desinfetantes utilizados pelos serviços do bloco operatório e a UCIP.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de observar a preparação, de fórmulas pediátricas através de manipulação não estéril e de citotóxicos, assim como o funcionamento operativo do processo de reembalagem de medicamentos, pelo que me irei restringir a estas vertentes de farmacotecnia.

5.1. Manipulação galénica não estéril

No HAL a produção e distribuição de manipulados é realizada pelos SF, estando á responsabilidade de um farmacêutico. Como tal, os SF contam com umas instalações devidamente equipadas, cumprindo com as “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados” aprovadas pela Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. A “sala de manipulados” está destinada exclusivamente á manipulação galénica de medicamentos e conta com um conjunto de normas, que devem ser observadas durante a manipulação e que estão afixadas na sala em questão [3,4,24].

Á farmácia do hospital, com alguma frequência chegam requisições do serviço de pediatria, para a preparação de manipulados com a finalidade de ajustar a dose ou facilitar a administração da terapêutica. A produção de manipulados inicia-se como sempre, com a prescrição médica. Esta deve ser validade pelo farmacêutico responsável pelo serviço e posteriormente é enviada para o farmacêutico responsável pelo serviço de produção de manipulados. Para a produção de manipulados é utilizado uma ficha/protocolo de produção, retirado e/ou adaptado da literatura disponível como Farmacopeias (ponto 7.9.7 da farmacopeia americana), Formulário Galénico Português, da ordem dos farmacêuticos e de escolas médicas de renome, como o instituto John Hopkins, entre outras fontes. Na ficha vêm discriminadas as características das matérias-primas utilizadas, o procedimento e a identificação das características do produto final, realizada por ensaios de verificação. Além disso, a ficha de produção serve para que o farmacêutico rubrique cada passo de forma a que todo o processo de produção possa ser duplamente verificado e validado por outro farmacêutico. Para finalizar, o produto final é rotulado e transportado por um auxiliar para o serviço requerente. O rótulo conta com as informações sobre a DCI do medicamento, a dosagem, a forma farmacêutica, a quantidade, a validade do manipulado, o número de lote, entre outras informações que possam ser necessárias.

Durante o estágio, pude observar a preparação de xarope simples com essência de banana por requisição do serviço de pediatria, assim como a preparação de capsulas com doses micrométricas de um fármaco, que seriam utilizadas em ordem crescente de dosagem, para determinar a existência ou não de alergia ao composto farmacológico em questão, aderindo a um protocolo de sensibilização.

5.2. Preparação dos Medicamentos Citotóxicos

Como já foi referido, a preparação de citotóxicos inicia-se com a prescrição médica e validação farmacêutica dos doentes. É ainda de referir que a prescrição e preparação de citotóxico é na sua maioria realizada através do recurso a protocolos terapêuticos adaptados

da literatura disponível, como são exemplo os protocolos FOLFOX (ácido folínico, fluorouracilo e oxaliplatina) e FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracilo e irinotecano).

Os critérios mínimos de validação de uma prescrição de citotóxicos são:

- Identificação do doente;
- Nome e assinatura do médico prescritor;
- Nome do citotóxico, por DCI;
- Dose;
- Via de administração;
- Peso (Kg), altura (cm) e superfície corporal (m²) do doente;
- Data de prescrição.

Além destes critérios recomenda-se ainda, dados sobre o diagnóstico e estadiamento, data de início do ciclo, a periodicidade, o volume e tempo de perfusão e o local onde será realizado a administração [25]. Após a validação dos doentes o farmacêutico imprime os protocolos de produção e rótulos, prepara a pré-medicação que será administrada ao doente em conjunção com o citotóxico e reúne os materiais de que serão necessários à preparação dos citotóxicos em bacias metálicas de inox. Por exemplo, no caso da pré-medicação, os doentes que fazem a OXALIPLATINA fazem juntamente em associação DEXAMETASONA para prevenção da êmese aguda. É ainda de referir, que os rótulos são impressos em triplicado e colocados na ficha de produção, no acondicionamento primário do medicamento preparado (saco ou dispositivo médico de perfusão) e no acondicionamento secundário (saco de plástico resistente específico e identificado, para citotóxicos) onde se coloca o citotóxico preparado.

Na ULSCB os citotóxicos são preparados durante a manhã numa câmara de fluxo laminar vertical, em condições de assepsia, dentro de uma sala limpa de pressão negativa, equipada com filtros HEPA e com um sistema de duas portas herméticas que ligam a sala limpa à antecâmara e esta ao exterior (SF). A sala limpa foi especificamente construída com a finalidade de produção de citotóxicos e biológicos em cumprimento com as exigências mencionadas na literatura [3,25]. Para a preparação destes produtos, na câmara entram um TDT e um farmacêutico, do lado de fora encontra-se um segundo farmacêutico que fornece os materiais necessários à preparação, recebe a medicação preparada e realiza a dupla verificação dos medicamentos e procede ao acondicionamento desta nos sacos e nas caixas de transporte [25].

A produção dos citotóxicos é feita com base na técnica asséptica¹⁰, assim para que possam aceder à sala limpa onde se localiza a câmara de fluxo laminar vertical, o TDT e o farmacêutico têm primeiro de entrar na antecâmara, onde devem seguir um escrupuloso

¹⁰ Manual de preparação de citotóxicos. Ordem dos farmacêuticos. 2013

protocolo de vestuário, com o objetivo de manter as condições de assepsia da sala limpa e assegurar a qualidade e segurança dos medicamentos a preparar. Devem:

- Retirar todos os adereços (anéis, brincos, relógios, etc.);
- Entrar e colocar as “botas” ou protetores de pés;
- Fechar a porta;
- Colocar a Touca e de seguida a máscara protetora;
- Realizar a higiene das mãos;
- Calçar o 1º par de luvas;
- Colocar a bata;
- Colocar o 2º par de luvas (luvas específicas para a manipulação de citotóxicos).

Concluído este protocolo, ambos acedem à sala limpa e o TDT realiza uma limpeza das superfícies de bancada e da câmara de fluxo laminar vertical utilizando para tal, álcool isopropílico esterilizado. É de extrema importância, que para aceder à sala limpa a porta que liga a antecâmara ao exterior deve obrigatoriamente estar fechada.

A manipulação propriamente dita, é realizada por um TDT através da técnica asséptica, o farmacêutico que se encontra na sala limpa é responsável pela verificação da medicação e validação do método de produção [25]. A introdução dos materiais necessários à produção, é feita através de uma pequena janela de dupla porta, sendo realizada a esterilização dos mesmos com álcool isopropílico esterilizado. O material utilizado, assim como qualquer quantidade de citotóxico remanescente são devidamente descartados e acondicionados em sacos identificados com a designação dos SF para que sejam levados para inceneração e os custos sejam imputados ao serviço. Um dos protocolos impressos é assinado pelos dois farmacêuticos e pelo TDT e é arquivado de modo a que conste nos SF o registo de citotóxicos preparados. Resta apenas referir que a câmara de produção citotóxicos é novamente limpa por um auxiliar ao fim do dia com amónio quaternário e pelo menos uma vez por semana com desinfetantes de alto nível.

Durante o estágio tive a oportunidade de observar e participar nos passos antecedentes à produção propriamente dita de citotóxicos, também tive a oportunidade de entrar na sala limpa e observar pessoalmente os cuidados que se devem ter de forma a manter as condições de assepsia da sala, como o protocolo de vestuário, também pude assistir à atuação do TDT e dos farmacêuticos no processo de produção destes medicamentos.

5.3. Reembalagem e rotulagem de medicamentos

A reembalagem e rotulagem de medicamentos é por norma utilizada em medicamentos sólidos orais (comprimidos e capsulas) destinados à DDDU. Neste contexto, a reembalagem é

realizado quando, informações essenciais à identificação do medicamento como a DCI, dosagem, lote, laboratório e prazo de validade, não se encontram em cada medicamento de forma individualizada; ou quando se pretende garantir a existência do medicamento em dosagens para as quais não existe alternativa no mercado. Deste modo, a reembalagem de medicamentos permite aos SF reduzir os riscos de manipulações adicionais no momento da administração, o tempo de enfermagem dedicado à preparação de medicamentos e os erros de administração (3). Deste modo, nos SF do HAL os medicamentos que se enquadrem nos critérios referidos, são encaminhados para a sala de reembalagem, onde sob a supervisão de um farmacêutico, responsável pelo serviço, um TDT realiza a reembalagem com recurso a um equipamento semiautomático de reembalagem (Figura 3). Para garantir a qualidade e segurança dos medicamentos, o TDT está devidamente equipado com bata, luvas, touca e máscara. É ainda de referir que a “*quantidade de medicamento a reembalar deverá ser inferior ao consumo de seis meses*” (3).

A reembalagem consiste então no reacondicionamento de medicamentos em novas embalagens de forma a cumprir com a necessidade dos SF, garantindo a identificação do medicamento reembalado, a proteção de fatores ambientais e preservando a integridade, higiene e ação farmacológica do medicamento. O prazo de validade do medicamento reembalado é igual á do original sempre que este não seja retirado do blister original. Caso não seja o caso, a validade é alterada para um máximo de 6 meses. No entanto, quando a validade do medicamento é inferior a 6 meses, então a validade do medicamento reembalado deve ser ajustada à validade remanescente.



Figura 3 - Máquina Semiautomática de Reembalagem (Auto-Print Unit Dose Systems - MPI)

Durante o estágio assisti à reembalagem de medicamentos para ajuste ao sistema DIDDU, observando todo o processo de desblisterização assim como o funcionamento do programa informático associado ao equipamento semiautomático de reembalagem. Também pude observar e participar no processo de validação.

6. Farmácia Clínica

“A farmácia clínica é um conceito que transforma a farmácia hospitalar de fabricante e dispensador de medicamentos, para uma intervenção farmacêutica baseada no doente e na melhor maneira de lhe dispensar os cuidados farmacêuticos com os menores riscos possíveis” [3].

6.1. Acompanhamento da visita médica

Atualmente a visita médica é efetuada por uma equipa multidisciplinar, que visa reunir em si o maior conhecimento possível com o intuito de beneficiar o doente e a sua rápida recuperação. Neste âmbito, a equipa é composta pelos vários profissionais que prestam cuidados de saúde hospitalares, como os médicos, os farmacêuticos e os enfermeiros, sendo que, pelo menos uma vez por semana, estes elementos realizam uma visita aos doentes com o objetivo de avaliar a evolução do estado destes e determinar em um ambiente multidisciplinar qual a melhor opção a tomar para o benefício do doente. Neste contexto, o farmacêutico hospitalar é cada vez mais um elemento essencial à composição destas equipas. Enquanto profissional do medicamento o farmacêutico deve disponibilizar os seus conhecimentos em matérias relacionadas com a terapêutica instituída ao doente, tomando uma posição crítica e fundamentada sobre qual a posologia, forma farmacêutica ou via de administração são as mais indicadas para o doente. Além disso, o farmacêutico também deve estar atento para a deteção de RAM ou de interações medicamentosas, assim como verificar se a utilização de antibióticos é justificada e se estes estão a ser corretamente utilizados.

Durante o estágio, tive a oportunidade de acompanhar uma farmacêutica na visita médica ao serviço de ortopedia. Esta iniciou-se com a reunião dos profissionais de saúde que constituem a equipa no serviço em questão, seguindo-se a visita individual a cada doente, onde os médicos apresentam a história clínica de cada doente assim como evolução do seu estado clínico ou novos dados relevantes. O farmacêutico anota dados relativos ao seu campo que sejam pertinentes de ser analisados, intervindo quando seja necessário e em benefício do doente. Terminada a visita o farmacêutico reúne-se com o enfermeiro-chefe e em conjunto fazem uma revisão da terapêutica do doente, realizando ajustes onde estes sejam apropriados. Um exemplo de ajustes que testemunhei foi a troca da via de administração de um doente que estava a receber medicação por via venosa, quando poderia estar a fazer a mesma por via oral. Ainda durante a visita médica houve uma questão médica relacionada com o medicamento Ibustrim® que um doente, recentemente internado, trazia de casa com receita do médico de família. A farmacêutica indicou que o medicamento em questão era um antiagregante plaquetário, pelo que na eventualidade de ser necessária cirurgia, o mesmo teria de ser suspenso, por norma pelo menos 8 dias prévios ao procedimento.

6.2. Ensaio Clínicos

A Lei n.º 21/2004, de 16 de abril, define «Ensaio clínico» 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”* [26].

Infelizmente, os ensaios clínicos que estavam a decorrer na ULSCB, terminaram durante a minha primeira semana de estágio e como tal não tive a oportunidade de entrar em contato com esta vertente na farmácia hospitalar. Apesar de tudo, pude constatar que no HAL, por norma os SF selecionam dois farmacêuticos para participarem nos EC, um deles é a Dra. Rita Gardete, que é a farmacêutica designada para acompanhar estes estudos e o outro é por norma, o farmacêutico responsável pelo serviço clínico onde sobre o que irá incidir o ensaio. Durante o decorrer do EC, o farmacêutico hospitalar tem à sua responsabilidade os medicamentos experimentais, destinados à utilização no EC, cabendo-lhe a tarefa de controlar e monitorizar o circuito destes medicamentos, sendo diretamente responsável, pela sua receção, armazenamento, preparação, distribuição e devolução/destruição. Além disso, os SF devem também elaborar um documento descritivo do circuito destes medicamentos assim como manter registos detalhados sobre o mesmo [26].

6.3. Farmacovigilância

“Farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos” [27].

Todos os profissionais de saúde, são parte integrante do Sistema Nacional de Farmacovigilância, tendo o dever de notificar todas as reações adversas que ocorram do uso de medicamentos. Neste circuito o papel do INFARMED, passa pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do SNF [3]. Neste âmbito, o farmacêutico hospitalar, pelas particularidades do ambiente em que se encontra inserido, onde os doentes são constantemente monitorizados por profissionais de saúde, tendo controladas a sua alimentação, terapêutica e o estado clínico, faz com que a deteção e identificação de RAM, assim como a sua rastreabilidade ao agente causador seja mais precisa e eficaz. Além disso, as características já referidas do ambiente hospitalar ajudam ainda a que os erros na

administração de medicamentos sejam menores, assim como diminuem a existência de casos de automedicação que possam dificultar a identificação de RAM. Desta forma, o farmacêutico hospitalar, enquanto profissional do medicamento está particularmente capacitado para a realização desta tarefa de saúde pública.

A notificação de uma RAM deve ser comunicada ao SNF, através do preenchimento do formulário em papel (ANEXO IX) ou informaticamente através do “Portal RAM - Notificação de Reações Adversas a Medicamentos¹¹”, para que o SNF possa avaliar o caso. Para que uma notificação seja válida é necessário fornecer 4 informações consideradas indispensáveis, a reação adversa em questão, a identificação do medicamento ou medicamentos suspeitos, os dados do doente, os dados de contato do notificador. Para facilitar a avaliação do caso devem ser incluídos o maior número de dados possível na notificação.

7. Comissões de Apoio Técnico

As comissões de apoio técnico de um hospital, são órgãos consultivos que atuam com independência técnico-científica e têm o dever de colaborar com o CA da instituição, por iniciativa própria ou a pedido deste, em matérias da sua competência. Estas comissões são constituídas por uma equipa multidisciplinar de elementos que podem ou não pertencer à instituição e que pelas suas qualificações e experiência relevantes para a respetiva área de atuação da comissão, são nomeados pelo CA da instituição [28]. Na ULSCB existem duas comissões de apoio técnico de carácter obrigatório em hospitais do sistema público, nas quais deve haver a presença de um farmacêutico. A Comissão de Farmácia e Terapêutica e o Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA) [29,30,31].

Destas comissões apenas tive a oportunidade de analisar as decisões tomadas por uma reunião da CFT, pelo que me irei focar nesta comissão. A CFT é então composta por seis elementos, metade médicos e metade farmacêuticos, mais a presidente da comissão. Compete à CFT, ser um órgão de ligação entre os serviços de ação médicos e os serviços farmacêuticos, elaborar as adendas privativas de aditamentos ou exclusão ao FHNM, emitir pareceres e relatórios técnicos sobre os medicamentos a incluir ou não no FHNM e garantir que este último é cumprido. Além disso, a CFT deve participar na correção da medicação de doentes quando é solicitada, avaliar o custo associado com a terapêutica, de cada serviço hospitalar e definir a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços clínicos [31].

¹¹ <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

8. Conclusão

Desde o primeiro dia tentei encarar este estágio como um profissional de saúde e não como um estudante, e desse modo, penso que desempenhei o meu papel de forma correta e profissional.

Fazendo um balanço geral do estágio curricular em Farmácia Hospitalar, em particular nos serviços farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, considero que a título pessoal, este foi sem dúvida um período de grande importância para o meu futuro como farmacêutico e como pessoa. Refiro ainda que apesar de um balanço positivo achei que o período destinado ao estágio hospitalar, tendo em conta a complexidade dos SFH, foi demasiado curto e que mais tempo deveria ser alocado para uma maior familiarização com a vertente hospitalar da carreira de um farmacêutico.

No contexto dos SFH, destaco os setores da distribuição de medicamentos em regime de dose unitária e em regime de ambulatório, juntamente como os respetivos processos da validação farmacêutica, e a produção de citotóxicos, como aqueles setores que mais me aliciaram. No entanto, não posso deixar de referir que a componente de gestão dos SFH, que ao contrario do que esperava, foi um dos setores que mais interesse me despertou assim como a vontade de aprofundar os meus conhecimentos nesta vertente mais gestora dos serviços farmacêuticos.

Para terminar, refiro apenas que o estágio hospitalar correspondeu com todas as minhas expectativas, inclusive superando-as em muitos pontos e locais que não esperava. Os vários setores da competência farmacêutica dentro do sistema hospitalar e a multiplicidade da profissão no ambiente hospitalar proporcionaram-me uma experiência reveladora de uma vertente profissional com a qual, afinal não estava tão familiarizado como pensava. Saio deste estágio com sérias reflexões sobre a vertente hospitalar da profissão e com intenções de um dia mais tarde, se surgir a oportunidade, regressar a este ambiente hospitalar na qualidade de farmacêutico.

Bibliografia

1. Gabinete Jurídico e Contencioso. INFARMED. Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de fevereiro 1962. Legislação Farmacêutica compilada.
2. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n. 318/2009, de 2 de novembro. Diário da República.
3. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual de Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde; 2005.
4. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar; 1999.
5. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Despacho n.º 1571-B/2016, de 29 de janeiro. Legislação Farmacêutica compilada.
6. Decreto-Lei n.º 18/2008, de 8 de janeiro
7. Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada
8. Deliberação n.º 1546/2015, do Ministério da Saúde
9. Ministério da Saúde. INFARMED. Deliberação n.º 1546/2015, do Ministério da Saúde. Diário da República, 2ª série - N.º 152, de 6 de agosto 2015. 2015
10. Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro
11. Gabinete Jurídico e Contencioso. INFARMED. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Legislação farmacêutica compilada.
12. Deliberação n.º 292/2005, de 17 de fevereiro
13. Gabinete Jurídico e Contencioso. INFARMED. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada.
14. Ministério das Finanças. Decreto-Lei n.º 158/2009, de 13 de julho
15. Ministério das Finanças. Decreto-Lei n.º 98/2015, de 2 de junho.
16. Procedimento Inferno. Serviços Farmacêuticos Hospitalares. “Dispensa gratuita de medicamentos em ambulatório hospitalar”. Unidade Local de Saúde de Castelo Branco.
17. Procedimento Inferno. Serviços Farmacêuticos Hospitalares. “Dispensa de medicamentos gratuitos sem suporte legal em ambulatório hospitalar”. Unidade Local de Saúde de Castelo Branco.
18. Ministério da saúde. Portaria n.º 48/2016, de 22 de março. Diário da República, 1.ª série - N.º 57 - 22 março de 2016.
19. Gabinete Jurídico e Contencioso. INFARMED. Decreto-Lei n.º 13/2009, de 12 de Janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada.

20. Gabinete jurídico e contencioso. INFARMED. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada
21. Sessink P, Sewell G, Vandembroucke J. Preventing occupational exposure to cytotoxic drugs. European Policy recommendations [Internet]. 2016 [Consultado a 14 Março 2018];. Disponível em: <http://www.europeanbiosafetynetwork.eu/preventing-occupational-exposure-to-cytotoxic-drugs/>
22. CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO - Boletim do CIM - Manipulação de Medicamentos na Farmácia Hospitalar, atual. 2011. [acedido a 14 de março de 2018]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/boletim-do-cim/boletim-do-cim-jan-fev-2011/>
23. Gabinete Jurídico e Contencioso. INFARMED. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Legislação Farmacêutica Compilada.
24. Gabinete Jurídico e Contencioso. INFARMED. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada.
25. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de preparação de citotóxicos. Ordem dos farmacêuticos. 2013
26. Gabinete Jurídico e Contencioso. INFARMED. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Legislação Farmacêutica Compilada.
27. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmacêuticas para a farmácia comunitária. 3rd ed.; 2009.
28. Regulamento Interno da ULSCB. Circular Informativa N.º 93, de 4 dezembro de 2015. Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE.
29. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de maio. Diário da República.
30. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 188/2003. Diário da República.
31. Gabinete Jurídico e Contencioso. INFARMED. Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada.

Capítulo 3 - Medicamentos Biossimilares: Uma perspetiva atual.

1. Introdução

Nas últimas décadas observou-se um crescimento exponencial da Biotecnologia, fruto das inúmeras possibilidades deste campo e das suas múltiplas aplicações. Os desenvolvimentos associados à biotecnologia têm-se refletido nas mais diversas áreas científicas, desde a agricultura à medicina. O desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante e do hibridoma, abriram caminho ao desenvolvimento de diversos produtos biofarmacêuticos, que hoje são fulcrais no tratamento de várias patologias, como o cancro, a artrite reumatóide e a diabetes mellitus, entre muitos outros exemplos [1,2].

Neste contexto, os produtos biofarmacêuticos surgem na designação de medicamentos biológicos, uma vez que são produzidos em sistemas vivos, com recurso a métodos biotecnológicos, o que os diferencia dos medicamentos tradicionais de síntese química [3]. Estas diferenças, invariavelmente, levaram a que fosse necessário um quadro regulamentar específico e adaptado a estes novos medicamentos.

Rapidamente, os medicamentos biológicos assumiram um papel de relevância no tratamento de várias patologias, o que levou a uma valorização considerável destes produtos no mercado global de produtos farmacêuticos, atingindo valores de vendas cumulativas na ordem dos milhares de milhões de dólares. Deste modo, nos últimos 10 anos, com várias patentes de medicamentos biológicos, em especial “blockbusters”, expiradas ou prestes a expirar, os medicamentos biossimilares surgem como alternativas equivalentes, tendo despertado o interesse de várias indústrias ligadas ao sector e conduzindo a uma verdadeira expansão no desenvolvimento e pedido de licenciamento destes produtos. Daqui, será igualmente expectável um aumento da oferta, criando uma competição saudável no mercado.

A presente monografia tem como objetivo a contextualização, a nível científico, regulamentar e económico, dos medicamentos biossimilares, expondo as particularidades que os distinguem dos medicamentos de síntese química, assim como os riscos e benefícios relacionados com a sua comercialização, evidenciando algumas controvérsias na sua utilização. É de salientar que ao longo da monografia, apesar de serem referidas várias entidades estatais e reguladoras destes medicamentos, é colocado ênfase especial na perspetiva e posição da União Europeia e da Agência Europeia do Medicamento sobre o assunto.

2. Métodos

Foi realizada uma pesquisa sobre o tema recorrendo a literatura científica disponível assim como às Guidelines e Normas que regem a aprovação e comercialização destes medicamentos. A pesquisa foi realizada inteiramente sob o formato digital, recorrendo a motores de busca específicos para a literatura científica, como o Google Scholar e a base de dados PubMed, assim como os websites das várias instituições reguladoras que regulam estes medicamentos como a Agência Europeia do Medicamento (EMA), a Food and Drug Administration (FDA), a Organização Mundial de Saúde (OMS) e outras que reúnem diversas informações sobre o tema como os sítios online da Medicines for Europe e da EuropaBio, entre outros. Foram ainda consultadas as várias recomendações e orientações do INFARMED e da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), assim como os documentos informativos da União Europeia (UE), nomeadamente as guias de informação sobre medicamentos biossimilares para profissionais de saúde e para doentes.

3. Enquadramento Científico

3.1. Biotecnologia

O termo biotecnologia deriva de três palavras gregas: *bios* que significa vida, *technos* que significa tecnologia e *logos* que significa conhecimento [4]. O conceito de biotecnologia é relativamente recente tendo sido proposto inicialmente em 1919 por Karl Ereky visando designar a aplicação da tecnologia científica ao campo da Biologia. Desde então têm surgido várias definições deste ramo da ciência sugeridas por vários autores e instituições [5]. Em 1992 as Nações Unidas na sua *Convenção sobre Biodiversidade Biológica*, definiu biotecnologia como “*qualquer aplicação tecnológica que utilize sistemas biológicos, organismos vivos, ou seus derivados, para produzir ou modificar produtos ou processos para utilização específica*” [6]. Mais tarde a UE adotou a versão da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), que define biotecnologia como “a aplicação de princípios científicos e tecnológicos ao processamento de materiais por agentes biológicos” [7,8]. De acordo com estas definições, a biotecnologia não aparenta ser assim tão recente e parece que há milhares de anos que o Homem recorre a organismos vivos como bactérias e leveduras para fermentar sumo de uva e obter vinho, ou para coagular o leite e obter queijo em processos biotecnológicos [1].

3.2. Classificação da Biotecnologia

Atualmente, a utilização da biotecnologia foi alargada a vários campos científicos e áreas de interesse estratégico para o Homem, com aplicações tão variadas como na área ambiental, na

agricultura, na indústria alimentar, na saúde, etc.; sendo frequentemente associada à manipulação genética do DNA [1]. Devido às suas variadas aplicações em diferentes sectores, as vertentes da biotecnologia podem ser classificadas mediante um sistema colorimétrico, sendo o mais utilizado o sistema colorimétrico arco-íris do *Electronic Journal of Biotechnology* [4]:

- Cor Verde - Biotecnologia aplicada na agricultura;
- Cor Amarela - Biotecnologia nutricional ou aplicada na indústria alimentar;
- Cor Vermelha - Biotecnologia na saúde e medicina;
- Cor Branca - Biotecnologia industrial;
- Cor Cinzenta - Biotecnologia ambiental, nomeadamente aplicação no controlo de poluição;
- Cor Azul - Biotecnologia aplicada na exploração e aproveitamento da biodiversidade de organismos marinhos;
- Cor Castanho - Biotecnologia aplicada em regiões desérticas e áridas, que se baseia no desenvolvimento de plantas que se adaptem ao crescimento nestes locais com vista a produção agrícola ou reflorestação;
- Cor Dourada - Biotecnologia com aplicação na área informática;
- Cor Violeta - Enquadramento regulamentar, legislativo e ético da biotecnologia;
- Cor Negra/Preto - Biotecnologia com aplicação no terrorismo e desenvolvimento de armamento biológico;

3.2.1 Biotecnologia na saúde e medicina (biotecnologia vermelha)

Dedicada à preservação da saúde, a *Biotecnologia Vermelha* tem atualmente um grande impacto na indústria farmacêutica e na medicina moderna. As suas contribuições para o desenvolvimento continuado destes campos, englobam a descoberta de novos tipos de medicamentos, terapêuticas, técnicas de diagnóstico, novas vacinas, etc. [9,1,10].

Antes, o processo de desenvolvimento de novos medicamentos levava os investigadores em busca de novas moléculas que possuíssem eficácia clínica frente a uma determinada doença. Hoje, com os avanços proporcionados pela biotecnologia, o mecanismo da patologia é estudado aprofundadamente, os genes causadores assim como os agentes externos (vírus, bactérias) são identificados, sendo posteriormente desenvolvido um novo medicamento que irá atuar sobre os alvos identificados, minimizando os efeitos secundários [1]. Além disso, o processo de obtenção de medicamentos também sofreu uma grande revolução. Durante anos alguns medicamentos eram obtidos diretamente de fontes naturais o que não garantia uma pureza ou qualidade adequada, assim como aumentava o preço destes produtos. Um claro exemplo é o método de obtenção de insulina, que durante anos foi extraída do pâncreas de animais (porco ou vaca), não sendo exatamente igual à insulina humana pelo que apresentava alguns efeitos adversos, e atualmente, utilizando técnicas biotecnológicas, a insulina recombinante humana, é principalmente manufaturada por bactérias como a *Escherichia coli*

e fungos como a *Saccharomyces cerevisiae* que foram modificadas geneticamente para permitirem a expressão de grandes quantidades do biofármaco de interesse, diminuindo o preço destes produtos em relação com as técnicas anteriores aos métodos biotecnológicos [1,11].

4. Medicamentos Biológicos

Um medicamento biológico (ou biofarmacêutico, ou biofármaco) é definido como aquele cujas substâncias ativas são de origem biológica, isto é, são "sintetizadas por" ou "extraídas de" uma fonte biológica, como são exemplos, células e tecidos de origem humana, animal ou vegetal e microrganismos vivos [12]. Assim, por exemplo, estes medicamentos podem ser constituídos por extratos completos de sangue ou plasma, ou ainda por produtos resultantes de terapia gênica, no entanto, a grande maioria destes medicamentos são constituídos por moléculas proteicas obtidas através de meios biotecnológicos recorrendo a células bacterianas, animais ou vegetais [10]. Aproximadamente 90% dos medicamentos biológicos são produzidos a partir de três fontes principais, a *Escherichia coli*, leveduras e as células do ovário de hamsters chineses [3].

Para a caracterização e determinação da qualidade dos medicamentos biológicos, é necessário recorrer à realização de vários ensaios físicos, químicos e biológicos, assim como um controlo rigoroso do processo de fabrico [12]. Uma vez que estes produtos são altamente sensíveis a mudanças no meio, e não havendo duas células exatamente iguais, é natural que qualquer alteração no processo de fabrico invariavelmente resulte em alterações estruturais no produto biofarmacêutico final. Além disso, nestes produtos existe ainda a possibilidade de contaminação microbiológica dos materiais de partida [13,10]. Deste modo a definição destes produtos é fundamentada em parte pela origem/fonte biológica das substâncias ativas e em parte pela sua alta dependência no processo de fabrico [14,15,13]. Neste âmbito, os medicamentos biológicos são fundamentalmente diferentes quando comparados com os medicamentos tradicionais de síntese química, sendo que estas diferenças (tabela 8) prendem-se não só com a maior complexidade do processo de fabrico, mas também com a maior complexidade estrutural e o maior tamanho das substâncias ativas (figura 4), que são normalmente entre 100 a 1000 vezes maiores que nos medicamentos de síntese química e apresentam alguma heterogeneidade estrutural, consequência da variabilidade natural inerente aos sistemas vivos [16,15,17,10].

Além disso, os produtos de origem biológica têm também menor estabilidade física que os medicamentos de síntese química, o que leva a que sejam necessários cuidados específicos na sua conservação e administração, sendo que condições variáveis podem provocar alterações que afetam a eficácia e segurança do medicamento [18,15,13]. Esta particularidade destes medicamentos inviabiliza a ampla utilização da via oral como via de administração, limitando

praticamente a administração à via parentérica (geralmente intravenosa e subcutânea) [15,18]. Isto implica um maior risco, especialmente em casos de erro de administração, o que obriga a que a administração seja realizada por profissionais de saúde, ou a que os doentes recebam treino sobre o procedimento correto para a autoadministração com os dispositivos de administração tipo “caneta”.

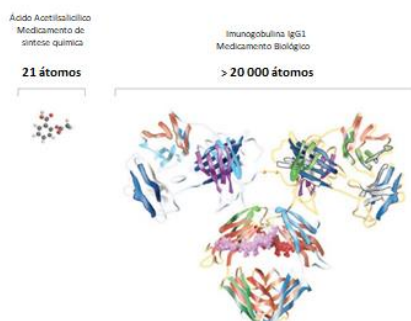


Figura 4 - Exemplos das diferenças de complexidade e tamanho estrutural entre medicamentos de síntese química e biológicos¹²

Tabela 8 – Comparação entre as principais características de medicamentos químicos e biofarmacêuticos

Característica	Medicamentos Químicos	Medicamentos Biológicos
Tamanho	Pequenas; baixo peso molecular (normalmente <1000Da) Ex: paclitaxel - 854Da	Grandes; elevado peso molecular (5000 – 160000Da) Ex: Insulina – 5800Da; Filgrastim – 18000Da
Estrutura	Simple	Complexa
Caracterização	Fácil	Difícil com os métodos atuais
Produção	Processo de síntese com reações químicas controláveis e previsíveis; fácil produção de cópias idênticas	Processo realizado a partir de células vivas (linhas celulares) originando uma certa variabilidade inerente aos sistemas vivos; altamente dependentes do processo e das condições.
Estabilidade	Estável	Instável devido ao tamanho e complexidade molecular.
Via de administração	Geralmente ORAL	Parentérica (IV ou SC)
Imunogenicidade	Baixa potencial imunogénico	Moderado potencial imunogénico

Os medicamentos biológicos têm sido desenvolvidos desde a década de 80 e atualmente são utilizados para tratar uma grande variedade de doenças, como o cancro, a anemia, a hepatite, a diabetes e patologias autoimunes [19,10,20,21,22,23]. Os primeiros biológicos eram então cópias de proteínas humanas endógenas como a eritropoietina, a insulina e as citocinas, produzidas por tecnologia de DNA recombinante, tendo o seu aparecimento revolucionado o tratamento de muitas patologias [24]. Desde então o desenvolvimento da indústria farmacêutica e por consequência destes medicamentos, tem contribuído para um maior destaque e relevância do papel que estes têm na terapêutica e na saúde pública. São

¹² Adaptado de: (39) EuropaBio. Guide to Biosimilars in Europe: When Science meets Policy - Fonte Original: Amgen Science Resources 2014

medicamentos altamente rentáveis e benéficos, contribuindo para um aumento da esperança média de vida de muitos doentes em várias patologias, com um aumento significativo da sua qualidade de vida.

Devem considerar-se como biológicos os medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, tais como as insulinas humanas, eritropoietinas, as hormonas de crescimento, fatores estimulantes dos granulócitos (G-CSF) e interferões- α (IFN α) [24,25,10]. Além dos referidos devem considerar-se também aqueles medicamentos obtidos por processos biotecnológicos de tecnologia de DNA recombinante, uma sequência de DNA artificial que resulta da combinação de diferentes sequências de DNA criada com recurso a engenharia genética, com expressão controlada de genes que codificam proteínas biologicamente ativas em procariontes e eucariontes, assim como métodos com hibridomas e anticorpos monoclonais [25]. Ainda devem ser incluídos os medicamentos de terapia avançada como são os medicamentos de terapia genética (não incluindo as vacinas) e os medicamentos de terapia celular, com células somáticas [12].

É ainda de referir, que os medicamentos biológicos, pelas particularidades já referidas, possuem um sistema de autorização de utilização na UE específico, estando este controlado de forma centralizada pela EMA. Ao abrigo deste processo centralizado, os fabricantes interessados em comercializar produtos biofarmacêuticos em qualquer estado-membro da UE, devem realizar um único pedido de autorização de introdução no mercado junto da EMA, sendo que posteriormente a decisão deste organismo se aplicará em todos os estados membros da União. Recebido o pedido para autorização de comercialização, a EMA delega a análise e avaliação do pedido, assim como dos dados científicos facultados pelo fabricante do biofarmacêutico ao Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) que após uma análise cuidada segundo as Guidelines existentes emitirá um parecer que será comunicado à EMA para que esta tome a decisão final [26,27].

Desde o seu aparecimento, rapidamente os medicamentos biofarmacêuticos assumiram um papel de destaque no tratamento de várias patologias. Atualmente, a utilização de medicamentos biológicos para o tratamento de doenças oncológicas tornou-se essencial sendo que tudo indica que a utilização e desenvolvimento destes produtos tenha tendência a aumentar [21]. A entrada no mercado de anticorpos monoclonais como o bevacizumab e trastuzumab, e a sua aplicação conjunta com regimes quimioterapêuticos, ajudaram a melhorar significativamente a taxa de sobrevivência e a limitar a progressão de doenças oncológicas como o cancro colo-rectal e o cancro da mama, respetivamente [28,29,30,31]. Outro exemplo, seria a utilização do biofarmacêutico rituximab, um anticorpo monoclonal aprovado pela FDA no ano 1997 com indicação para o tratamento de Linfoma Não-Hodgkin de Células B, para o qual demonstrou prolongar a sobrevivência dos doentes quando adicionado ao regime de quimioterapia padrão [21,32].

Outra aplicação relevante dos produtos biofarmacêuticos foi na terapêutica de patologias autoimunes como por exemplo a artrite reumatóide. Aqui o conhecimento crescente do mecanismo fisiopatológico da doença levou à criação de terapias focadas especificamente nas citocinas, mais especificamente no Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), que desempenha um papel relevante na resposta inflamatória [33]. Assim, de forma a completar e melhorar a terapêutica desta patologia, surgiram três produtos biofarmacêuticos inibidores do TNF- α , o etanercept, infliximab e adalimumab. Estes produtos, depressa se converteram em poderosas ferramentas no tratamento desta patologia, sendo especialmente úteis em doentes refratários à terapêutica tradicional com drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARDS) [20]. Apesar de aumentarem o risco de infeções e de os doentes terem de ser monitorizados com regularidade, a utilização terapêutica de biofarmacêuticos provou ser eficaz e com elevada tolerância, e a existência no mercado de vários inibidores de TNF- α oferece aos doentes o benefício de realizar um switching para outro inibidor TNF- α eventualidade de não obter resposta ao tratamento o biofármaco inicial [34].

5. Medicamentos Biossimilares

5.1. Conceito de medicamento biossimilar

Apesar de o conceito de biossimilar ser transversal a todas as agências de medicamentos, a designação destes medicamentos pode variar. Assim, por exemplo, a agência do medicamento dos Estados Unidos da América, a FDA, atribui a estes medicamentos a designação de “follow-on Biologics” ou “follow-on protein products” e por sua vez a agência de saúde do Canadá, a Health Canada, designa-os como “subsequent-entry biologics”. Já a Organização Mundial de Saúde, designa-os como “similar biotherapeutic products” [35], e a EMA atribui a estes medicamentos a designação de “medicamento biossimilar”, ou simplesmente “biossimilar”, definindo-os como *“medicamento biológico altamente similar a outro medicamento biológico já comercializado na UE, ao qual se designa como medicamento de referência”* [36,37].

É importante ter presente que apesar de um biossimilar conter uma versão da substância ativa do biológico de referência, existirão ligeiras diferenças estruturais entre ambos, como exemplificado na figura 5. Estas diferenças devem-se em parte à complexa natureza biológica destes compostos, e em parte à elevada complexidade do processo de produção e à inerente variabilidade que resulta da utilização de sistemas vivos.

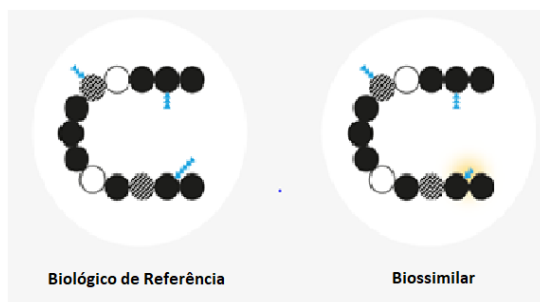


Figura 5 - Exemplo da variabilidade estrutural (zona a amarelo) numa cadeia de aminoácidos (círculos), entre biossimilar e o biológico de referência (adaptado de 37)

A situação evidenciada na figura 5 é comparável à variabilidade que pode ocorrer entre diferentes lotes do mesmo medicamento biológico. Estas pequenas diferenças como a glicosilação evidenciada pelos triângulos azuis são geralmente aceitáveis, desde que a sequência de aminoácidos (círculos) e a atividade biológica se mantenham inalteradas. Neste caso, a variabilidade corresponde a uma glicosilação fruto de uma modificação pós-tradução que é frequentemente observada em proteínas terapêuticas derivadas de processos biotecnológicos. Esta modificação é particularmente sensível a alterações no processo de crescimento celular da cultura e como tal constitui uma das possíveis diferenças que existem entre um biossimilar e o biológico de referência. Uma alteração no padrão de glicosilação pode induzir alterações na forma como o biossimilar interatua com as células alvo, pelo que, no processo de avaliação e autorização estas pequenas alterações são alvo de estudo para avaliar o potencial grau de imunogenicidade do novo composto [38].

Assim, esta variabilidade natural ou micro heterogeneidade é comum tanto a biossimilares como aos biológicos de referência [26]. No entanto, por vezes estas pequenas diferenças nas características moleculares das substâncias ativas, podem originar consequências graves do ponto de vista da segurança, eficácia e atividade destes medicamentos. Assim, para que estes produtos recebam autorização de Biossimilares, “*deve ser demonstrada a similaridade ao medicamento de referência em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia, através da realização de estudos comparativos exaustivos*” [36]. Neste âmbito, como já foi referido, a autorização dos medicamentos biológicos e como tal dos biossimilares, ocorre de forma centralizada na UE num processo controlado pela EMA, sendo a demonstração da inexistência de diferenças clínicas relevantes, a base deste processo [16,26].

Tal como para os restantes medicamentos, para que os biossimilares sejam comercializados, tem de lhes ser concedida uma Autorização de Introdução de Mercado (AIM), no seguimento da avaliação científica relativa aos estudos comparativos realizados, que comprovem a qualidade, segurança e eficácia do biossimilar em relação ao biológico de referência. No entanto, esta autorização somente pode ser concedida após um período de 10 anos de proteção de mercado, desde a aprovação do medicamento biológico de referência [37]. Este

período é consequência dos direitos da patente e atribui ao detentor desta, a exclusividade de comercialização reservando-se o direito de impedir terceiros de produzir, vender, usar e importar o produto durante um período limitado. Além disso, os direitos da patente também podem impedir a utilização de um processo específico, ou vender um produto feito por esse processo, durante um período limitado [39]. No entanto, no ano 2004, em uma revisão da diretiva 2001/83/EC da União Europeia, foi introduzida uma cláusula que possibilita aos fabricantes de biossimilares iniciarem o desenvolvimento dos seus produtos, antes do termo da patente do biológico de referência [40].

As características específicas, determinadas pela EMA, que devem ser comuns a todos os Biossimilares vêm indicadas na tabela 9.

Tabela 9 - Características específicas dos medicamentos Biossimilares (Adaptado de 37)

Alto grau de similaridade com o biológico de referência	O biossimilar possui propriedades físicas, químicas e biológicas altamente similares ao medicamento de referência. Devido à variabilidade inerente destes compostos, podem existir pequenas diferenças entre os dois, no entanto, estas não são significativas e não têm qualquer impacto na eficácia e segurança do biossimilar.
Biossimilar não apresenta grandes diferenças clínicas quando comparado com o biológico de referência	Não são espectáveis diferenças a nível de atividade. Os ensaios clínicos realizados para a autorização do biossimilar, demonstram que qualquer diferença em relação ao medicamento de referência não tem qualquer efeito na segurança e eficácia do biossimilar. Assim, <i>“a demonstração da falta de diferenças clínicas relevantes forma a base da aprovação regulamentar de um biossimilar¹³”</i> .
A variabilidade do biossimilar é mantida dentro de limites restritos	As pequenas diferenças, ou variabilidade, apenas são permitidas quando as evidências científicas demonstram que estas não afetarão a eficácia e segurança do biossimilar. Assim os níveis de variabilidade permitidos ao biossimilar são os mesmos que existem entre lotes do biológico de referência. A variabilidade é controlada através de um controlo estrito do processo de fabrico, assegurando que todos os lotes de medicamentos apresentam a mesma qualidade.
Biossimilar deve cumprir os mesmos parâmetros de qualidade, segurança e eficácia que o biológico de referência.	Os Biossimilares são aprovados de acordo com os mesmos parâmetros de qualidade, segurança e eficácia que são exigidos a qualquer outro medicamento.

Nos últimos 10 anos várias patentes de medicamentos biológicos têm expirado o que levou a um grande fluxo na cedência de autorizações de biossimilares, aumentando a oferta e criando competição no mercado de medicamentos, o que levou a uma diminuição do preço destes medicamentos. O medicamento Omnitrope®, uma hormona humana recombinante de crescimento, foi o primeiro biossimilar a ser aprovado e comercializado na UE no ano 2006 [40].

¹³ Differentiating biosimilarity and comparability in biotherapeutics. Clinical Rheumatology. 2016

5.2. Biossimilares não são Medicamentos Genéricos

É especialmente importante ter presente que os medicamentos biossimilares não são o mesmo que os medicamentos genéricos. Estes últimos são medicamentos que contêm “cópias exatas” da mesma substância ativa que o medicamento original de marca [19], enquanto que os Biossimilares, são medicamentos “altamente similares” aos respectivos medicamentos biológicos de referência [37]. Esta distinção deve-se, em parte, às principais diferenças que existem entre os genéricos e os biossimilares, sendo estas a maior complexidade e tamanho molecular dos biossimilares, assim como a maior complexidade do processo de fabrico, como referido anteriormente, que origina moléculas heterogéneas complexas e relativamente instáveis. Para além disso a diferença pode estar também associada aos métodos analíticos disponíveis, que são insuficientes e não permitem a completa caracterização físico-química destes produtos e como tal não permitem demonstrar que a substância ativa do biossimilar é idêntica ao biológico de referência, o que acontece com os genéricos [2]. Um exemplo das diferenças de complexidade e tamanho molecular entre os genéricos e os biossimilares, pode ser encontrado na comparação entre a molécula de paclitaxel, que é um agente antineoplásico, e que apresenta um tamanho molecular de 854 Da e a molécula de filgrastim, que é um G-CSF e tem um tamanho de aproximadamente 18000 Da. Ainda dentro dos biológicos, os anticorpos monoclonais são ainda maiores apresentando tamanhos moleculares na ordem dos 145000 - 160000 Da [3,2].

Relativamente à complexidade do processo de fabrico, no caso dos biossimilares e biológicos em geral, a figura 6 resume todo o processo. O processo biotecnológico de produção da proteína de interesse inicia-se com a clonagem do gene relevante e utilizando um vetor, realiza-se a transferência do gene para células hospedeiras, num processo denominado transfeção. Após a expressão da proteína de interesse, é selecionada a linha celular com melhor expressão ou cujas características se enquadram nos critérios inicialmente estabelecidos pelo fabricante. Escolhida a linha celular, esta é expandida por meio de fermentação e as células são integradas em biorreatores otimizados para a linha celular selecionada, com o objetivo de melhorar a produção da proteína de interesse. Esta é posteriormente purificada e submetida a uma série de verificações que determinam a validade da proteína e do processo. Posteriormente, é iniciada a produção em massa da proteína de interesse, que ainda terá de ser submetida a testes que determinarão a sua segurança e eficácia clínica [16]. Todo este processo é invariavelmente mais complexo que a produção de um medicamento de síntese química como são os genéricos.

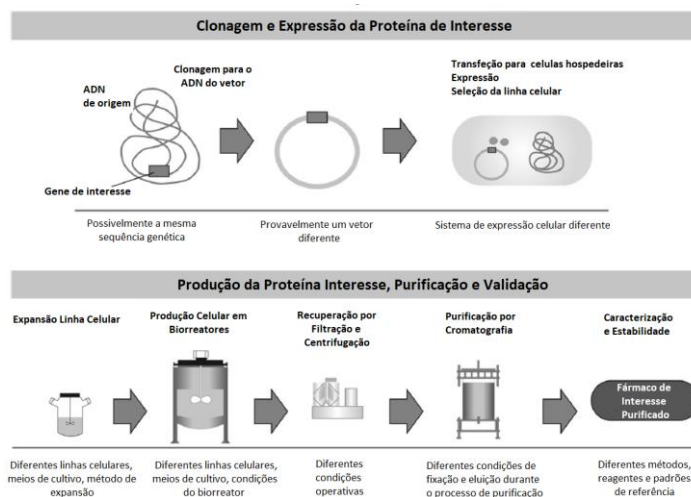


Figura 6 - Processo de fabrico de biológicos (adaptado de 16)¹⁴

Fruto de toda esta complexidade, os medicamentos biológicos e os biossimilares, são extremamente sensíveis e dependentes do processo e das condições de fabrico, o que faz com que seja inevitável a existência de pequenas diferenças entre lotes do mesmo produto. É a esta particularidade natural e inerente aos medicamentos biológicos que chamamos de variabilidade. Esta é ainda mais acentuada quando comparamos produtos de fabricantes distintos, pois é impossível que o fabricante de um biossimilar reproduza completamente o processo de fabrico do biológico de referência, ou que tenha acesso às mesmas matérias primas e à informação privilegiada do fabricante original sobre o processo de produção ou os métodos e critérios elegidos para a análise do mesmo [14,16,2].

Por outro lado, o biossimilar deve ser produzido utilizando os métodos e técnicas biotecnológicas mais recentes, que certamente incluirão métodos que não estariam disponíveis na altura da criação do biológico de referência e que invariavelmente irão ser a causa de alguma variabilidade entre os dois medicamentos. Neste âmbito, qualquer uma das etapas do processo de fabrico de um biossimilar tem um risco associado de influenciar o produto final, seja a nível da sua estrutura, qualidade, pureza, atividade clínica, segurança e eficácia [16]. Deste modo, possíveis exemplos da origem da variabilidade intrínseca aos medicamentos biológicos, incluindo os biossimilares, é o facto de não existirem dois bancos de células exatamente iguais, da mesma forma que, durante a síntese de proteínas os sistemas de expressão celular, por si só, dão origem a várias isoformas do mesmo péptido [41]. Por outro lado, o processo da transfecção das células do hospedeiro, é um evento único e a repetição do mesmo originará apenas uma nova linha de células produtoras com propriedades ligeiramente diferentes. O desempenho do biorreator e o processo de purificação, também são fontes de variabilidade entre estes produtos [16].

¹⁴ Fonte original: Mellstedt H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol. 2008;19(3):411–9 by permission of the Official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO.

Assim, devido ao grau de variabilidade inerente a estes produtos, o conceito de medicamentos genéricos não se adequa aos medicamentos biossimilares e conseqüentemente, para a aprovação destes produtos são necessários mais estudos que aqueles necessários para a aprovação de medicamentos genéricos, de forma a garantir que as pequenas diferenças não afetam de forma alguma a segurança ou eficácia do medicamento [37]. Na tabela 10 é apresentada uma breve e resumida comparação entre medicamentos genéricos e biossimilares ao nível das suas características e do seu desenvolvimento.

Tabela 10 - Comparação do desenvolvimento e características entre genéricos e biossimilares (adaptado de 37 e 14)

Medicamentos genéricos	Medicamentos biossimilares
Normalmente produzido por síntese química	Obtido de uma fonte biológica (sistemas celulares vivos) com recurso à Biotecnologia
Obtêm-se por norma moléculas idênticas	Obtêm-se moléculas com um elevado grau de similaridade, devido à complexidade do método de fabrico e à inerente variabilidade dos sistemas vivos
Normalmente as moléculas são pequenas e de fácil caracterização	No geral as moléculas são mais complexas e com maior tamanho molecular, sendo que requerem múltiplas técnicas de caraterização (métodos atuais ainda não permitem a caraterização integral da molécula)
A aprovação do novo genérico é descentralizada (por cada estado membro da UE) ou centralizada (EMA)	A aprovação do biossimilar é obrigatoriamente centralizada (EMA)
Necessários estudos completos sobre a qualidade farmacêutica do medicamento	São necessários estudos completos sobre a qualidade farmacêutica do produto, aos quais se acrescentam, estudos de qualidade comparativa, sobre a estrutura e atividade biológica, em relação ao medicamento biológico de referência
Desenvolvimento apoiado na demonstração de bioequivalência, (exemplo: o genérico e o medicamento de referência libertam a substância ativa da mesma forma nas mesmas condições)	Desenvolvimento é baseado na demonstração de biossimilaridade através de estudos de comparabilidade exaustivos (é realizada uma comparação ponto-a-ponto entre o biossimilar e o biológico de referência, de forma a demonstrar alta similaridade entre os dois em termos estruturais, atividade biológica, eficácia, segurança e imunogenicidade)
Os dados clínicos necessários são por norma os estudos farmacocinéticos de bioequivalência	Além dos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, os estudos de segurança e eficácia podem ser necessários, nomeadamente nos casos de moléculas biológicas mais complexas
Com a demonstração de bioequivalência, o genérico é aprovado para todas as indicações terapêuticas do medicamento de referência.	Qualquer indicação deve ser justificada com estudos de segurança e eficácia. No entanto, não é necessária a realização de ensaios clínicos com o biossimilar para todas as indicações do biológico de referência. Após a demonstração de biossimilaridade, é possível realizar uma extrapolação para outras indicações desde que existam evidências científicas que abordem todos os aspetos específicos dessas indicações.
Os fabricantes necessitam de aproximadamente 0,6-4 milhões de euros e 2-3 anos para o desenvolvimento do genérico	São necessários 30-100 milhões de euros e 6-7 anos para o desenvolvimento de um biossimilar
A farmacovigilância dos genéricos é realizada de forma normal	A farmacovigilância dos biossimilares é realizada com uma monitorização adicional. Há ainda um plano detalhado para a gestão de riscos.

6. Conceito de Biossimilaridade e Exercício de Comparabilidade

O desenvolvimento de um biossimilar está baseado na informação adquirida a partir do medicamento biológico de referência, no entanto, grande parte dessa informação não é divulgada, pelo que, o fabricante do biossimilar não conhece o processo de fabrico do biológico, os critérios de seleção utilizados neste processo biotecnológico ou a informação sobre a caracterização do biológico de referência. Assim, o fabricante do medicamento biossimilar, seguindo as Guidelines internacionais, deve tentar criar um processo biotecnológico de fabrico que produza um medicamento biossimilar igual ao medicamento biológico de referência. No entanto, devido à variabilidade inerente aos sistemas biológicos, é certo que o biossimilar produzido apresentará pequenas diferenças em relação ao produto de referência, por estas razões, de forma a reduzir as diferenças entre os dois produtos, é necessário um processo de fabrico robusto e um controlo rigoroso do mesmo e das condições em que este decorre.

Deste modo, como já foi referido, para a aprovação de um candidato a biossimilar, este deve demonstrar um perfil de qualidade, segurança e eficácia altamente similar ao biológico de referência, isto é, deve demonstrar biossimilaridade com o produto de referência (figura 7) [37]. Para tal é necessária a realização de vários estudos que, com base num exercício de comparabilidade exaustiva, analisam ponto-a-ponto o candidato a biossimilar e o biológico de referência, caracterizando ambos fármacos de forma a demonstrar as similaridades e as pequenas diferenças entre os dois produtos a nível estrutural, funcional, de segurança e de eficácia [19,42].

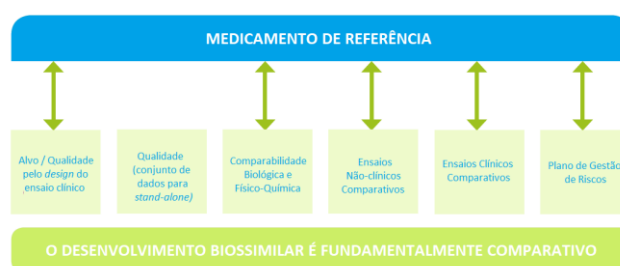


Figura 7 - Pilares para a Aprovação de um Biossimilar (adaptado de 26)

Neste âmbito, o exercício de «comparabilidade» tem o objetivo de garantir a qualidade, segurança e eficácia do produto biológico, incluindo os biossimilares, avaliando e comparando os produtos antes e depois de alterações realizadas ou introduzidas no processo de fabrico, e deve indicar a existência, ou não-existência de diferenças entre os dois. A demonstração de comparabilidade não significa que os produtos antes e depois das mudanças no processo de fabrico são idênticos, apenas que estes são altamente similares. O exercício de comparabilidade é baseado numa combinação de estudos analíticos, biológicos e em alguns casos ensaios clínicos [43]. Em casos específicos, como são os medicamentos biológicos mais

simples, se os estudos de comparabilidade analíticos e não-clínicos proporcionarem a garantia de similaridade das características físico-químicas e da atividade biológica do candidato a biossimilar face ao biológico de referência, os estudos comparativos clínicos de eficácia e segurança podem não ser necessários, desde que estes parâmetros possam ser deduzidos através de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos existentes. No entanto, nos pontos em que a comparabilidade entre a qualidade, segurança e eficácia, não for estabelecida e sejam observadas diferenças entre os produtos, então é recomendável a realização de estudos clínicos e não-clínicos sobre a qualidade dos produtos [42,43].

As características do medicamento biológico de referência formam a base para os estudos de comparabilidade que serão realizados, deste modo antes da realização destes é necessário fazer uma caracterização completa do biológico de referência [36]. Posteriormente inicia-se a realização dos estudos comparativos com o objetivo de demonstrar similaridade entre o biossimilar e o biológico de referência. Assim, as etapas do exercício de comparabilidade (figura 8) são:

- Primeira etapa - Realização dos estudos de comparabilidade analítica:

Esta etapa compreende a realização de estudos analíticos comparativos, através dos quais são analisadas as características físico-químicas, atividade biológica, pureza e estrutura molecular, etc., do biossimilar e comparadas com o respectivo medicamento de referência [42,44]. Estes estudos basicamente realizam uma caracterização estrutural comparativa entre o biossimilar e o medicamento de referência. Apesar de estes estudos serem necessários e altamente relevantes na identificação das pequenas diferenças entre os dois fármacos, nenhum estudo analítico por si só é suficiente para demonstrar o alto nível de similaridade que é necessário existir entre um biossimilar e o respectivo biológico de referência [42], pelo que a comparabilidade deve incluir a análise das diferentes propriedades dos fármacos recorrendo a metodologias que se baseiam em princípios diferentes, para além de ser completada com as etapas subsequentes.

- Segunda etapa - Realização de estudos de comparabilidade não-clínica (ensaios *in vitro* e avaliação da necessidade de ensaios *in vivo*):

Em seguimento dos estudos de comparabilidade analítica, na segunda etapa realizam-se estudos não-clínicos. Estes estudos fornecem informação comparativa sobre as características relacionadas com a função biológica e a eficácia do biossimilar em relação ao biológico de referência, completando a informação recolhida pelos estudos de comparabilidade analítica e possibilitando a determinação do impacto das diferenças identificadas nestes estudos [42].

Assim, a segunda etapa de estudos de comparabilidade inicia-se com a realização de ensaios *in vitro*, nestes são analisados os locais de ligação entre o biossimilar e os alvos

celulares relevantes, especialmente aqueles recetores conhecidos e de especial importância para os processos toxicológicos e farmacocinéticos do biológico de referência. Também são analisadas as vias de transdução de sinais e a atividade funcional ou viabilidade de células conhecidas como sendo relevantes para os efeitos fármaco-toxicológicos do medicamento de referência [45]. Estes ensaios ajudam a prever a eficácia do bioequivalente em condições *in vivo* e são críticos para a avaliação da sua atividade farmacológica, biodisponibilidade, bioequivalência, farmacocinética e toxicologia [45,42].

A extensão dos estudos de comparabilidade não-clínica é função do nível de similaridade demonstrado pelos ensaios analíticos [42,46]. Deste modo, além dos ensaios *in vitro* pode ainda ser necessária a realização de ensaios não-clínicos *in vivo*. Estes são normalmente realizados quando são detetadas diferenças potencialmente relevantes a nível de qualidade, entre o bioequivalente e o biológico de referência, assim como, quando existem diferenças ao nível da formulação, como a utilização de excipientes que não são habitualmente utilizados no processo de fabrico de medicamentos biológicos. É de referir que apesar de nenhum dos fatores mencionados obrigar à realização de ensaios *in vivo*, deve ser realizada uma avaliação do nível de interesse e da necessidade destes ensaios. No caso de as etapas 1 e 2 do exercício de comparabilidade serem consideradas suficientes então os ensaios não-clínicos *in vivo* são dispensáveis [42,45]. Na eventualidade de ser necessária a realização de um ensaio não-clínico *in vivo*, este deverá seguir os princípios dos 3R's (Redução, Reposição e Refinamento) de acordo com o artigo 4 da diretiva 2010/63/EU sobre testes de medicamentos em animais [45].

Devido à baixa sensibilidade dos testes animais, estes estudos não são os mais indicados para a deteção de diferenças subtis como aquelas que existem entre um bioequivalente e o seu biológico de referência, por esta razão e outras, atualmente os estudos *in vitro* são cada vez mais usados e preferidos em detrimento dos estudos *in vivo*, ficando estes últimos apenas para situações onde surgem diferenças imprevisíveis entre os dois fármacos [42,45,47].

- Terceira etapa - Estudos de comparabilidade clínica (ensaios clínicos):

Para demonstrar comparabilidade clínica entre os dois produtos é normalmente necessária a realização de um ensaio clínico comparativo. No entanto a extensão destes ensaios não é a mesma que seria necessária caso se tratasse de uma nova substância ativa, devido à experiência e informações clínicas provenientes do biológico de referência. Além disso, os ensaios clínicos de medicamentos bioequivalentes não pretendem demonstrar a eficácia e segurança em si, mas sim a comparabilidade destes parâmetros em relação ao medicamento de referência para o qual estes parâmetros já foram estabelecidos [48]. O objetivo dos ensaios clínicos passa por confirmar a comparabilidade

do desempenho clínico do biossimilar com o biológico de referência. Como tal, os estudos de comparabilidade clínica são desenhados tendo em conta a natureza e as características do medicamento, a finalidade para a qual será utilizado e a verificação da comparabilidade. Deste modo, durante os ensaios clínicos realiza-se uma análise às características farmacocinéticas, farmacodinâmicas do biossimilar, seguidos de ensaios sobre a segurança e eficácia do biossimilar [42,45,48].

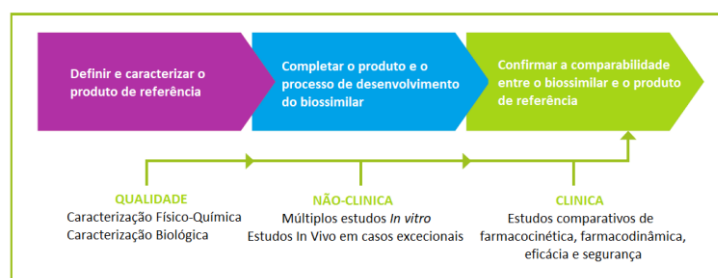


Figura 8 - Etapas do exercício de comparabilidade entre um biossimilar e o produto de referência (adaptado de 48)

Após todo este exercício de comparabilidade, o conceito de «biossimilaridade» surge então, como a propriedade de um produto biológico em relação ao produto biológico de referência, resultante de uma avaliação de comparabilidade entre estes dois produtos oriundos de processos de fabrico diferentes, com foco na qualidade, segurança e eficácia dos mesmos [13,49,50]. É importante que ambos os produtos sejam comparados no mesmo estudo e utilizando os mesmos procedimentos e que alterações intencionais de forma a melhorar a eficácia do produto não são compatíveis com o conceito de biossimilar, além disso a demonstração de eficácia e segurança do candidato a biossimilar deve ser realizada segundo os critérios indicados na diretiva 2001/83/EC [49,36].

7. Regulamentação dos Biossimilares

Atualmente os medicamentos biossimilares são considerados uma alternativa aos medicamentos biológicos de referência, à semelhança do que acontece entre medicamentos de síntese química de marca e genéricos, tendo demonstrado a mesma eficácia, segurança e qualidade. A sua introdução no mercado e a utilização cada vez maior destes medicamentos trouxe consigo uma maior competição entre os fabricantes de produtos biossimilares e biológicos de referência, tendo esta o potencial de melhorar o acesso dos doentes a estes produtos e contribuir para a sustentabilidade dos sistemas de saúde de países com políticas de comparticipação de medicamentos, ao permitirem uma redução significativa da despesa [51,52].

Como já foi referido neste documento, os biossimilares são muito diferentes dos medicamentos químicos, e como tal o conceito de genéricos e os protocolos existentes para a aprovação e regulamentação destes, não se adaptam à realidade dos biossimilares [37].

Assim, tornou-se cada vez mais, necessária a criação de Guidelines e requisitos regulamentares específicos para estes medicamentos. No entanto a existência de várias entidades reguladoras resultou em várias adaptações de diretrizes, e a “International Conference on Harmonization” (ICH) procurou harmonizar as Guidelines para a demonstração de comparabilidade utilizadas nos maiores mercados de medicamentos biológicos como são a Europa, Estados Unidos e Japão [40]. A OMS procurou também fazer o mesmo para o modelo de aprovação de biossimilares [14].

7.1. União Europeia - *Agência Europeia do Medicamento*

A UE foi a primeira região a definir uma política e um enquadramento regulamentar para a aprovação de medicamentos biossimilares, assim, o enquadramento regulamentar da UE para estes produtos serviu de modelo para muitos outros países e organizações, como a OMS, a Suíça, o Canadá, a Austrália, o Japão e os Estados Unidos, entre outros [14,53,54].

De forma similar, o conceito de “medicamento biológico similar” foi oficialmente introduzido na legislação europeia no ano 2001 pela Diretiva 2001/83/EC, no entanto, já no ano 1998 num *concept paper* da EMA foi contemplada a possibilidade de desenvolvimento de uma Guideline para a comparabilidade de produtos derivados de biotecnologia. Durante o ano 2003, foi incorporado um anexo à diretiva já referida, com o objetivo de precisar e clarificar o processo para a introdução no mercado dos medicamentos biossimilares, assim como os estudos e as condições necessárias para a sua autorização [40,48]. Mais tarde, no ano 2004, uma nova revisão da diretiva introduziu a cláusula que permite o desenvolvimento de um biossimilar antes da expiração da patente do biológico de referência [40].

O sistema de concessão de AIMS de medicamentos na UE pode processar-se por quatro vias diferentes: via centralizada, descentralizada, reconhecimento mútuo e os procedimentos nacionais. Como já foi referido, os medicamentos biológicos, onde se inserem os biossimilares, na UE são aprovados mediante um mecanismo centralizado supervisionado pela EMA [16,26,55]. Assim, estes medicamentos são primeiro avaliados pelo CHMP que é composto pelos membros representantes de cada uma das autoridades reguladoras de medicamentos da UE, assim como por profissionais de renome e especialistas nas áreas de interesse. Assim, após uma análise rigorosa e cuidada da informação, o CHMP manifesta a sua posição através da emissão de um parecer científico que é comunicado à EMA, a entidade responsável pela decisão final [14,48].

A base legal para a aprovação dos medicamentos biossimilares na UE é definida pelo artigo 10 da diretiva 2001/83/CE e pelo artigo 6 do Regulamento (CE) N.º 726/2004 do parlamento europeu [36,56]. No entanto devem ainda ser observadas as Guidelines emitidas em conjunto pela EMA e o CHMP, assim como outras instituições, onde são abordados vários aspetos

relacionados com o desenvolvimento, processo de fabrico, avaliação de comparabilidade, análise físico-química e biológica, nomenclatura, regulamentação e processo de autorização dos medicamentos biossimilares [48,56]. As Guidelines da EMA são atualizadas frequentemente, com base na experiência adquirida e na inovação e evolução científica e tecnológica. Além disso, a EMA disponibiliza-se a aceitar e avaliar os conselhos científicos dos fabricantes, do CHMP e de outras instituições associadas ao campo dos medicamentos biológicos e biossimilares, num processo de transparência e cooperação científica (figura 9) [57].

A estrutura do processo de aprovação de biossimilares consiste numa extensão das guidelines para a comparabilidade após alterações no processo de fabrico de biológicos de referência, tendo estas sido adaptadas à demonstração de similaridade em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia, entre o biossimilar e o biológico de referência [53]. Perante a dificuldade em criar Guidelines aplicáveis a todas as classes de medicamentos biológicos, a EMA criou guidelines específicas para algumas classes de produtos biológicos, tendo por base o grau de complexidade e o mecanismo de ação de cada classe de biológicos. Alguns exemplos são as insulinas, a somatotropina humana, eritropoietina, os fatores estimulantes das colónias de granulócitos, heparinas de baixo peso molecular, anticorpos monoclonais e interferões, entre outros [14].

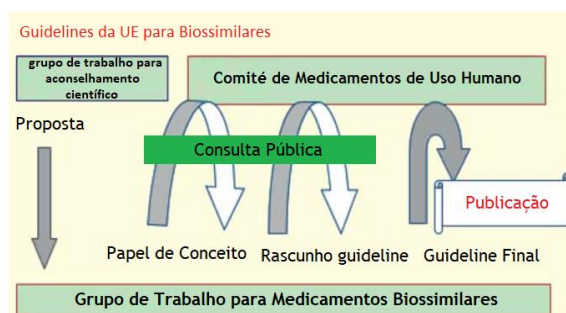


Figura 9 - Processo de preparação de uma Guideline na UE (retirado de 57)

É ainda de referir que, uma vez concedida a autorização centralizada para introdução de mercado a um medicamento biossimilar, esta é válida para todos os estados membros da união, pelo que o detentor da AIM, por norma o fabricante, poderá proceder com a comercialização do biossimilar em todos estes estados [14,55]. Na página web da EMA¹⁵, são publicados os EPAR (*European Public Assessment Report*) juntamente com as evidências científicas que fundamentam a aprovação e autorização dos medicamentos em questão [14]. A tabela 11 reúne a informação sobre todos os biossimilares autorizados pela EMA para comercialização na UE até à data.

¹⁵ www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

Tabela 11 - Biossimilares atualmente autorizados pela EMA¹⁶ (adaptado de 58)

Nome Medicamento	DCI	Detentor da AIM	Monitorização adicional	Indicação Terapêutica	Data de Autorização
Omnitrope	Somatotropina	Sandoz GmbH	Não	Nanismo pituitário, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Turner	12/04/2006
Abseamed	Epoetina alfa	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	Não	Anemia, Cancro, Insuficiência Renal Crónica (ICR)	28/08/2007
Epoetin Alfa Hexal		Hexal AG	Não		28/08/2007
Binocrit		Sandoz GmbH	Não	Anemia, ICR	28/08/2007
Retacrit	Epoetina zeta	Hospira UK Limited	Não	Anemia, Cancro, ICR, Transfusão de Sangue Autóloga	18/12/2007
Silapo		Stada Arzneimittel AG	Não		18/12/2007
Ratiograstim	Filgrastim	Ratiopharm GmbH	Não	Cancro, Transplante de Medula Óssea, Neutropenia	15/09/2008
Tevagrastim		Teva GmbH	Não		15/09/2008
Filgrastim Hexal		Hexal AG	Não		06/02/2009
Zarzio		Sandoz GmbH	Não		06/02/2009
Nivestim		Hospira UK Ltd	Não		08/06/2010
Inflectra	Infliximab	Hospira UK Limited	Sim	Artrite Reumatoide (AR) e Artrite Psoriática (AP), Psoríase, Colite ulcerativa, Doença de Crohn, Espondilite Anquilosante (EA)	10/09/2013
Remsima		Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Sim		10/09/2013
Ovaleap	Folitropina alfa	Teva Pharma B.V.	Sim	Anovulação	27/09/2013
Grastofil	Filgrastim	Apotex Europe BV	Sim	Neutropenia	18/10/2013
Bemfola	Folitropina alfa	Gedeon Richter Plc.	Sim	Anovulação	27/03/2014
Abasaglar (antes Abasria)	Insulina glargine	Eli Lilly Nederland B.V.	Sim	DM	09/09/2014
Accofil	Filgrastim	Accord Healthcare Ltd	Sim	Neutropenia	18/09/2014
Benepali	Etanercept	Samsung Bioepis UK Limited	Sim	AR e AP, Psoríase	14/01/2016
Flixabi	Infliximab	Samsung Bioepis UK Limited	Sim	AR e AP, Psoríase, Colite ulcerativa, Doença de Crohn, Psoríase, EA	26/05/2016
Inhixa	Enoxaparina sódica	Techdow Europe AB	Sim	Tromboembolismo venoso	15/09/2016
Thorinane		Pharmathen S.A.	Sim		15/09/2016
Lusduna	Insulina glargina	Merck Sharp & Dohme Limited	Sim	DM	04/01/2017

¹⁶ European Medicines Agency. European public assessment reports (EPAR) for human medicines. [Internet]. 2018 [acedido a 28 março 2018].

Medicamentos Biossimilares: Uma perspectiva atual

Nome Medicamento	DCI	Detentor da AIM	Monitorização adicional	Indicação Terapêutica	Data de Autorização
Terrosa	Teriparatida	Gedeon Richter Plc.	Sim	Osteoporose	04/01/2017
Movymia		STADA Arzneimittel AG	Sim		11/01/2017
Truxima	Rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Sim	AR, Leucemia Linfocítica Crônica, Linfoma Não-Hodgkin Células B, Poliangeíte microscópica, Granulomatose de Wegener	17/02/2017
Amgevita	Adalimumab	Amgen Europe B.V.	Sim		22/03/2017
Solymbic	Adalimumab	Amgen Europe B.V.	Sim	AR e AP, Colite ulcerativa, Doença de Crohn, Hidradenite Supurativa, Psoríase, EA	22/03/2017
Rixathon	Rituximab	Sandoz GmbH	Sim	AR (adulta e juvenil), Leucemia Linfocítica Crônica, Linfoma Não-Hodgkin Células B, Poliangeíte microscópica, Granulomatose de Wegener	15/06/2017
Riximyo		Sandoz GmbH	Sim	AR, Linfoma Não-Hodgkin Células B, Poliangeíte microscópica, Granulomatose de Wegener	15/06/2017
Erelzi	Etanercept	Sandoz GmbH	Sim	AR e AP, Psoríase, EA	23/06/2017
Blitzima	Rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Não	Leucemia Linfocítica Crônica, Linfoma Não-Hodgkin Células B	13/07/2017
Ritemvia		Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Não	Linfoma Não-Hodgkin Células B, Poliangeíte microscópica, Granulomatose de Wegener	13/07/2017
Rituzena (antes Tuxella)		Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Não	Leucemia Linfocítica Crônica, Linfoma Não-Hodgkin Células B, Poliangeíte microscópica, Granulomatose de Wegener	13/07/2017
Insulina lispro Sanofi	insulina lispro	sanofi-aventis groupe	Sim	DM	19/07/2017
Imraldi	Adalimumab	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	Sim	Artrite, AR e AP, Colite Ulcerativa, Doença de Crohn, Hidradenite Supurativa, Psoríase, EA, Uveíte	24/08/2017
Cyltezo		Boehringer Ingelheim International GmbH	Sim		10/11/2017
Ontruzant	Trastuzumab	SBUK	Não	Neoplasias mamárias, Neoplasias de estômago (metástases)	15/11/2017
Mvasi	Bevacizumab	Amgen Europe B.V.	Sim	Neoplasias mamárias, trompas de Falópio, ovários, peritoneais; Carcinoma não-pequenas células, Carcinoma células renais	15/01/2018

No que respeita à nomenclatura destes produtos, na União Europeia a lei determina a obrigatoriedade de que todos os medicamentos comercializados devem possuir um nome de marca inventado, ou serem identificados pelo nome da substância ativa junto com o nome do fabricante. Deste modo, cada medicamento biossimilar é identificado por um nome único que possui o parecer da EMA como parte do processo de autorização. O nome científico é normalmente designado por International Nonproprietary Name (INN), sendo normalmente mais conhecido como nome genérico, que também deve ser aprovado pela EMA durante o processo de autorização do biossimilar [48]. A identificação do medicamento biossimilar é extremamente importante para uma correta e clara identificação do medicamento, para uma prescrição e dispensas seguras, assim como para uma correta e eficaz monitorização de farmacovigilância [48]. Devido à grande experiência e amplitude de conhecimento na área, a Europa continua a ser uma referência nos programas de desenvolvimento de biossimilares assim como um mercado-chave para a aprovação e comercialização destes produtos [56].

Recapitulando, o processo de autorização de um medicamento biossimilar pela EMA tem por base o exercício de comparabilidade exaustiva entre o biossimilar e o respetivo biológico de referência, incluindo a caracterização de ambos produtos, em termos físico-químicos e biológicos, através da realização de estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, ensaios clínicos e não-clínicos assim como uma análise detalhada da imunogenicidade do biossimilar. Tudo isto tem o objetivo de demonstrar a alta similaridade que existe entre os dois produtos em termos de qualidade, eficácia e segurança. O biossimilar é aprovado para a indicação terapêutica principal do medicamento biológico de referência, no entanto quando a comparabilidade foi demonstrada em uma indicação, a extrapolação de dados clínicos para outras indicações do produto de referência pode ser aceitável, mas precisa ser justificada cientificamente com estudos de segurança e eficácia, ou através de uma extrapolação baseada em evidências científicas que abordem todos os aspetos específicos das respetivas indicações. A extrapolação de indicações terapêuticas para os biossimilares aprovados será mais aprofundada mais a frente no *ponto 9.3*.

7.2. Estados Unidos da América - *Food and Drug Administration*

Nos EUA, os produtos biossimilares estão licenciados através da secção 351(k) da *Public Health Service Act* (PHSa), enquanto que os medicamentos biológicos de referência são licenciados pela secção 151(a) do mesmo documento [56,59]. Como já foi referido, a FDA atribui a estes produtos a designação de “follow-on Biologics” ou “follow-on protein products” [35]. No ano 2010 foi introduzida uma alteração à PHSa denominada *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCIA), que criou uma via abreviada para a regulamentação dos medicamentos biossimilares nos Estados Unidos, permitindo o desenvolvimento e a aprovação de medicamentos biológicos que demonstrem biossimilaridade ou interpermutabilidade com um medicamento biológico de referência aprovado pela FDA

[48,56,59]. Além disso, a BPCIA define um “*follow-on biologic*” como um “*produto altamente similar ao produto de referência, apesar da existência de pequenas diferenças de componentes clinicamente inativos*”, o documento indica ainda que “*não existem diferenças clínicas significativas entre o produto biológico e o produto de referência em termos de segurança, pureza e potência do produto*” [56]. A BPCIA foi adicionada à lei que rege o sistema de saúde norte-americano (*Healthcare Law*), através da Patient Protection and Affordable Care Act (PPACA) [48]. Apesar da abreviação do processo de aprovação de biossimilares, a BPCIA não diminui em nenhum sentido os padrões de segurança, pureza e eficácia exigidos aos fabricantes, simplesmente promove um processo de desenvolvimento e aprovação mais ágil, de menor duração e menos dispendioso [59].

Segundo a secção 351(k) PHS o biossimilar pode receber aprovação para todas as indicações terapêuticas do biológico de referência [56]. Além disso, as evidências científicas exigidas para o licenciamento de um biossimilar, sob esta secção, são diferentes das exigidas pela secção 351(a) para a autorização de um produto biológico inovador (figura 10). Esta diferença fundamenta-se na finalidade do processo de desenvolvimento de ambos produtos, onde no caso dos biossimilares, o objetivo final do processo é a demonstração de similaridade com o medicamento biológico de referência já aprovado e como tal, não é o objetivo deste processo redemonstrar a segurança e eficácia do mesmo, pelo que é dado maior ênfase aos estudos analíticos. Já no caso do licenciamento de um medicamento biológico inovador, o ênfase do processo incide sobre os estudos clínicos, com vista a comprovar a eficácia e segurança do produto [59].

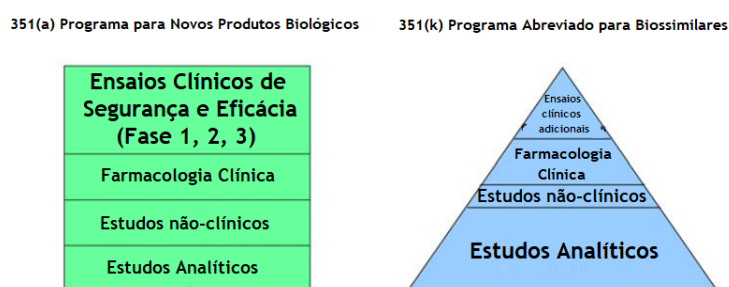


Figura 10 - Diferenças entre as evidências científicas exigidas pelas secções 351(a) e 351(k) da PHS no licenciamento de novos produtos biológicos e biossimilares respetivamente (adaptado de 59)

Nos Estados Unidos alguns produtos biológicos destinados ao tratamento de doenças metabólicas e endócrinas, têm sido licenciados como novos fármacos sob a “New Drug Applications” (NDA) em vez de serem licenciados como seria normal sob a “Biologics License Applications” (BLA). Neste âmbito, a cláusula “Deemed to be a License” introduzida pela BPCIA, é especialmente relevante, pois possibilita a transição gradual dos medicamentos biológicos comercializados sob a licença NDA para uma comercialização sob a licença BLA como é correto [56].

Por fim resta referir a “*Biosimilar User Fee Act*” (BsUFA), aprovada e introduzida pela FDA em 2012 e que permite à FDA avaliar e cobrar taxas associadas aos biossimilares (até ao ano 2017), sendo estas utilizadas para financiar o processo de avaliação e o licenciamento destes produtos. Já a renovação desta lei (BsUFA II), introduzida em 2017, preserva as cláusulas anteriores e visa aumentar a transparência no processo de revisão, permitindo maior comunicação entre os requerentes e a instituição, durante o ciclo de revisão [56,59]. Em 2016 a FDA publicou o ensaio “*Labeling for Biosimilar Products*”, onde enumera várias recomendações para a rotulagem dos medicamentos biossimilares [48].

No que respeita à identificação e nomenclatura destes medicamentos, a FDA considera que seria confuso e dificultaria a rastreabilidade específica de biossimilares e dos seus efeitos, se todos os biossimilares associados ao mesmo biológico de referência tivessem o mesmo *nome não-proprietário*. Por outro lado, se todos os biossimilares tivessem nomes únicos, poderiam causar problemas e confusão durante a prática clínica, em especial com situações de substituição e interpermutabilidade. Deste modo, com a publicação em 2017 do documento “*Nonproprietary Naming of Biological Products*”, a FDA determinou que cada produto biológico possuirá um nome base ao que se anexa um sufixo de 4 letras sem qualquer significado associado. O nome base deve ser consistente com a designação dada pelo “*United States Adopted Names Council*” (UNAN), a entidade responsável pela aprovação de todos os *nomes não-proprietários* para substâncias ativas de medicamentos. Assim, se o produto de referência for designado por replicamab, o biossimilar recebe a designação de replicamab-czsd ou replicamab-kkld, em que os fabricantes devem submeter à FDA uma lista com 10 sufixos de 4 letras, de entre os quais a FDA selecionará um [13].

7.3. Japão - *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)*

Como já foi referido as vias específicas de avaliação e autorização de biossimilares utilizadas no Japão são baseadas nas guidelines da EMA. Do mesmo modo, o enquadramento regulamentar é baseado no modelo da UE. Assim, também no Japão são aplicados os mesmos princípios básicos referentes à regulamentação destes produtos como: o enquadramento regulamentar dos medicamentos genéricos não se adapta aos medicamentos biossimilares; o biossimilar deve demonstrar similaridade em termos de qualidade, segurança e eficácia em relação ao produto biológico de referência; e a demonstração de similaridade deve ser baseada num exercício de comparabilidade exaustiva; a avaliação de biossimilares é feita caso-a-caso [41,53,60,61].

A PMDA japonesa é o organismo responsável pela avaliação, autorização e regulamentação de medicamentos genéricos e biossimilares no Japão. Mais especificamente, no caso dos biossimilares, o “Gabinete para produtos baseados em células e tecidos” da PMDA, é o

responsável pela avaliação de todos os produtos biológicos, incluindo os biossimilares [60]. O processo da avaliação de produtos biossimilares vem resumido na figura 11.

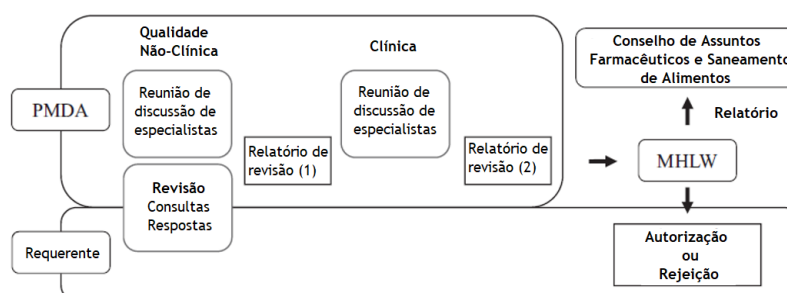


Figura 11 - Esquema do processo de avaliação e autorização de Biossimilares pela PMDA – Japão (adaptado de 39)

No processo de autorização, os produtos de referência desempenham um papel chave no desenvolvimento de ambos medicamentos genéricos e biossimilares, pois a PMDA exige aos fabricantes a realização de estudos comparativos entre estes últimos e os produtos de referência [60]. No entanto, ao contrário da sua posição com os medicamentos genéricos, em que a PMDA exige que para o seu desenvolvimento os fabricantes utilizem produtos de referência japoneses, em 2015 o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar (MHLW), clarificou as medidas regulamentares sobre os biossimilares, indicando que, para o seu desenvolvimento a PMDA pode, em alguns casos, aceitar a utilização de produtos biológicos de referência desenvolvidos no estrangeiro, desde que os fabricantes assegurem que o processo de fabrico e toda a informação obtida por ensaios de comparabilidade são idênticas às dos produtos de referência japoneses [60,61]. Um exemplo foi o caso do biossimilar infliximab em que os fabricantes japoneses utilizaram um biológico de referência autorizado na UE [60].

Normalmente para a autorização de um biossimilar, as Guidelines da PMDA exigem a realização de ensaios clínicos a fim de demonstrar a comparabilidade clínica de eficácia existente entre o biossimilar e o biológico de referência. No entanto, à semelhança do que acontece na UE, em certos casos, a realização de estudos comparativos de farmacocinética e farmacodinâmica podem ser suficientes para demonstrar comparabilidade clínica entre os dois produtos, não sendo necessária a realização dos ensaios clínicos [61]. À semelhança do que acontece noutros países, as Guidelines japonesas determinam que a extrapolação de indicações terapêuticas num biossimilar com comparabilidade clínica demonstrada, para uma indicação terapêutica específica de um biológico de referência, pode ser realizada para todas as outras indicações terapêuticas do produto de referência, desde que os dados clínicos obtidos demonstrem ou sugiram efeitos farmacológicos equivalentes [62].

Em termos de rotulagem, os biossimilares são identificados pelo nome não-proprietário, as siglas “BS” identificando que se trata de um biossimilar, a via de administração, a dosagem e o nome do fabricante do biológico de referência (siglas) (Ex. “Nome não-proprietário + BS + via administração + dosagem + siglas fabricante (produto referência) [60]. Já no que respeita à nomenclatura dos biossimilares, a PMDA adota o nome não-proprietário do produto de referência para o biossimilar. Assim, por exemplo, no caso de o produto de referência ter o nome de *Epoetina Alfa (Genetical Recombination)*, o respetivo biossimilar será designado por *Epoetina Kappa (Genetical Recombination) [Epoetina Alfa Biossimilar 1]* [60].

7.4. Organização Mundial de Saúde

Em 2007, com o crescente número de biossimilares ou “similar biotherapeutic products” em desenvolvimento ou já licenciados em vários países, a OMS reconheceu a necessidade de estabelecer guidelines internacionais para a autorização e regulamentação destes produtos [63]. Assim, no ano 2009, com o objetivo de promover a harmonização do processo de autorização de medicamentos biossimilares, a OMS publicou uma série de Guidelines¹⁷ baseadas no modelo de aprovação destes produtos da EMA [14]. Deste modo, com a adoção destas guidelines pelo Comité para a Padronização de Biológicos da OMS, o organismo definiu os critérios básicos e obrigatórios, incluídos em uma abordagem passo-a-passo para a demonstração de similaridade em termos de qualidade, segurança e eficácia, entre o biossimilar e o produto biológico de referência, com o objetivo de alcançar a autorização harmonizada destes produtos em qualquer parte do mundo [63,64]. Estas Guidelines, à semelhança das da EMA, não são geograficamente específicas e como tal seriam o modelo pelo qual, agências reguladoras de outros países estabelecem as normas nacionais que regulamentam estes produtos [64].

Devido às particularidades dos produtos biológicos designados por anticorpos monoclonais (MABs), nomeadamente a sua alta complexidade estrutural, heterogeneidade e múltiplas indicações terapêuticas, o processo de demonstração de comparabilidade entre biossimilar e biológico de referência, demonstrou ser particularmente complicado tanto para fabricantes como para os reguladores, o que em 2014 motivou uma solicitação à OMS para a atualização das Guidelines referentes a estes produtos. Deste modo, em 2016 a OMS publicou Guidelines específicas para os MABs¹⁸ [64].

A tabela 12 resume as principais diferenças que existem entre EMA, FDA e OMS no que respeita ao processo de aprovação e autorização de biossimilares.

¹⁷ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 2009. [39]

¹⁸ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on Evaluation of Monoclonal Antibodies as Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 2016 [40]

Tabela 12 – Processos de aprovação de biossimilares da EMA, FDA e OMS (adaptado de 53).

	EMA	FDA	OMS
Classificação de biossimilaridade	“... um medicamento biológico (biossimilar) que contém uma versão da substância ativa de um medicamento biológico original já autorizado (medicamento de referência).”	“... o produto biológico (biossimilar) é altamente similar ao produto de referência, não obstante pequenas diferenças em componentes clinicamente inativos” e “não há diferenças clinicamente significativas entre o produto biológico (biossimilar) e o produto de referência em termos de segurança, pureza e potência do produto.”	“Um produto biofarmacêutico que é similar em termos de qualidade, segurança e eficácia, a um produto biofarmacêutico de referência já licenciado.”
Requerimentos essenciais para confirmação de similaridade com o biológico de referência	Comparabilidade em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia.	Segurança, pureza e potência.	Qualidade, segurança e eficácia.
Sistema de autorização de introdução de mercado	Processo passo-a-passo de comparabilidade entre o biossimilar e o biológico de referência: <ol style="list-style-type: none"> 1. Estudos analíticos compreensivos das características físico-químicas e biológicas; 2. Estudos não-clínicos; 3. Estudos clínicos. 		

8. Farmacovigilância

A Agência Europeia do Medicamento define farmacovigilância como a ciência e as atividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou qualquer outro problema relacionado com a utilização de medicamentos. A EMA é o organismo responsável pela coordenação do sistema de farmacovigilância da União Europeia (EudraVigilance), coordenando e apoiando as várias agências reguladoras existentes nos estados membros da União [65]. O regulamento 1235/2010 da UE, alterou a filosofia do sistema de farmacovigilância, passando este a adotar uma posição mais proativa, focando e dando maior relevância à minimização dos riscos inerentes ao uso de medicamentos, em vez da simples detecção e avaliação dos problemas de segurança [66].

Na UE o titular da AIM é responsável pela monitorização continuada da utilização e efeitos dos medicamentos. Para tal, o titular da AIM deve dispor de um sistema que possibilite, recolher, detetar, avaliar e comunicar qualquer RAM ou problemas relacionados com os mesmos [48]. O sistema de farmacovigilância da EMA de forma constante e contínua, avalia o risco-benefício dos medicamentos comercializados na UE, tomando as precauções necessárias para garantir a segurança dos doentes. No caso específico dos biossimilares, a monitorização é feita segundo as mesmas normas que regem a farmacovigilância dos medicamentos biológicos [37].

Como parte do processo de autorização do biossimilar, o fabricante deve incluir um plano detalhado para a gestão de riscos que deve ser aprovado pela EMA e é publicado nos EPAR após a autorização. Neste plano deve ser descrito o método pelo qual o fabricante irá monitorizar o produto, assim como as medidas que considera necessárias para prevenir ou minimizar os riscos potenciais (cartões com sinais de alerta e guias informativos para doentes e profissionais de saúde, formação do novo doente na forma correta de administrar o medicamento, etc.). No caso dos Biossimilares o plano de riscos é baseado no perfil de segurança e em estudos sobre o medicamento de referência [37,48].

A realização de estudos pós-comercialização que permitam aferir a segurança do biossimilar, assim como a recolha e análise de dados de segurança, têm particular importância em dados oriundos de ações de farmacovigilância destes produtos, em especial no que respeita à monitorização da incidência de reações adversas raras, mas graves. Além da realização destes, os fabricantes devem também submeter relatórios periódicos de segurança, onde reúnem informação atual e disponível sobre a segurança do produto [37,48,66]. Atualmente os novos medicamentos são fortemente monitorizados após a sua introdução no mercado. Os medicamentos biológicos aprovados após 1 de janeiro de 2011, são sujeitos a uma monitorização adicional (facilmente identificados pelo pequeno triângulo invertido de cor preta acompanhado da frase - *Este medicamento é sujeito a monitorização adicional*) o que significa que estes medicamentos são alvo de particular atenção por parte dos reguladores (mas não implica um maior risco de segurança), sendo monitorizados mais rigorosamente [37].

A rastreabilidade dos produtos biossimilares é um aspeto fundamental para o exercício de farmacovigilância, envolvendo a reconstituição da história do produto farmacêutico, identificando a origem dos seus componentes e os processos aos que foi submetido, assim como a sua distribuição e localização, desde o seu fabrico e durante todo o seu “ciclo de vida” [67]. No caso de produtos farmacêuticos o sistema de rastreabilidade deve ser implementado pelos profissionais (laboratórios, distribuidores, farmacêuticos, médicos e enfermeiros) que tenham algum tipo de intervenção no percurso do medicamento (produção, comercialização, distribuição e dispensa) [68,69].

Em Portugal, a informação sobre as notificações de reações adversas a medicamentos, são recolhidas e encaminhadas para os centros regionais de farmacovigilância assim como para o INFARMED, que posteriormente, realiza o envio da informação para a EMA, através do sistema de informação EudraVigilance [70]. Desde a aprovação do primeiro biossimilar em 2006, vários outros passaram os testes requeridos pela EMA e receberam autorização de comercialização na UE (tabela 4), sendo que até à data, nenhum biossimilar aprovado pela EMA foi retirado ou suspenso do mercado por razões de segurança ou eficácia [37].

fabricantes de biossimilares, como a Coherus e a Celltrion, assim como indústrias fabricantes de outros medicamentos biológicos de referência, como a Biogen e a Amgen [74].

É estimado que o processo de desenvolvimento e produção de um medicamento de referência represente uma despesa aproximada de 1,9 biliões de dólares e que tenha a duração de um período de 10 a 15 anos [75]. Já no caso dos medicamentos biossimilares, o custo estimado de desenvolvimento varia de 40 a 150 milhões de dólares, com um período de desenvolvimento e consequente aprovação de 6 a 7 anos [14]. Estes valores são consideravelmente inferiores aos custos de desenvolvimento de um medicamento de referência, o que resulta na diferença de preço observada entre os biossimilares e os respetivos medicamentos biológicos de referência, aquando da entrada no mercado. Na UE esta diferença de preços varia entre 20% e 45%, dependendo do estado membro, o que possibilita aos biossimilares ganharem alguma margem de mercado aos produtos de referência [56,73]. Deste modo, com o crescente número de autorizações concedidas a biossimilares e a sua introdução no mercado europeu, observou-se uma queda nos preços dos medicamentos de referência, em muito semelhante à observada durante a década de 80, com a introdução no mercado dos medicamentos genéricos [48].

9.1. Biossimilares em Portugal: Importância para o Sistema Nacional de Saúde.

Em Portugal, os medicamentos biológicos, onde se englobam os biossimilares, são classificados como medicamentos sujeitos a receita médica sendo que a maioria destes é de dispensa restrita podendo apenas ser dispensados em regime de ambulatório através das farmácias hospitalares para o tratamento de um determinado número de patologias abrangidas pela legislação atual, aplicando-se um regime excecional de comparticipação [76]. A insulina glargina e a folitropina alfa estão autorizadas a serem dispensadas em farmácia comunitária [77].

Durante os últimos 10 anos, os custos com os medicamentos biológicos têm aumentado de forma significativa, sendo que em 2015 a despesa com estes medicamentos representava uma cota de mercado de aproximadamente 34% dos encargos do SNS com medicamentos hospitalares [78]. Os medicamentos biossimilares oferecem uma terapêutica equivalente, mas mais custo-efetiva, que aquela realizada com os medicamentos biológicos de referência. Isto possibilita que para o mesmo orçamento seja possível tratar um maior número de doentes [48]. Uma das mais valias da prescrição dos biossimilares é o facto de permitirem uma redução na despesa entre 50% a 70% o que permite assegurar a sustentabilidade do SNS [52]. Em Portugal os medicamentos biossimilares entram no mercado nacional com um preço 20% menor que os biológicos de referência, no entanto, estudos recentes indicam que a introdução de concorrência neste mercado e as subsequentes negociações com o fabricante podem levar a uma maior redução nos preços [53,78]. Segundo dados do Infarmed, em 2016 a quota média dos medicamentos biossimilares utilizados pelos centros hospitalares era de

31,8%, já em novembro de 2017 a mesma era de 36,4%. Apesar de tudo, os dados demonstram um aumento aproximado de 5% e são reveladores da confiança crescente dos clínicos na prescrição destes produtos. É de referir, que alguns biossimilares apresentam quotas de mercado bem superiores aos valores da média anual de 2017, um claro exemplo destes é o caso dos biossimilares filgrastim, com uma quota de 99,8%, ou o infliximab, com uma quota de 44,5% [79]. Estes casos permitem uma redução ainda mais acentuada da despesa, no caso do filgrastim o aumento da sua utilização permitiu uma redução da despesa em 77% o equivalente a 7,5 milhões de euros [52].

Apesar de tudo, no tema da utilização de biossimilares, Portugal é um dos países europeus com melhores quotas de mercado, estando em algumas áreas localizado bem acima da média europeia. No entanto, há ainda um potencial de poupança, que pode ser alcançado nas outras áreas, onde ocorre o contrário, traduzindo as poupanças obtidas em investimento na inovação e num maior acesso ao tratamento dos doentes [52]. Neste sentido, a CNFT realizou uma série de recomendações de forma a aumentar a quota de mercado dos medicamentos biossimilares, mas priorizando acima de tudo a saúde e o bem-estar dos doentes. Entre estas recomendações destacam-se [51,72,80]:

- Na seleção entre alternativas terapêuticas, envolvendo medicamentos biológicos, é recomendado optar, sempre que possível, por substâncias ativas que disponham de biossimilares;
- Em cada novo doente a iniciar tratamento, é recomendada a prescrição do medicamento com menor custo para a instituição, sendo o objetivo alcançar todos os novos doentes. Para tal a instituição deve informar todos os prescritores, internos ou externos, sobre este objetivo;
- Em doente que já fazem tratamento com um medicamento biológico, quando existam alternativas ao mesmo (biossimilares ou outro medicamento biológico) que signifiquem uma redução significativa da despesa, deverá ser implementado um processo de mudança de medicação para a opção de menor custo;
- É recomendada a troca do biológico de referência pelo biossimilar, para os medicamentos infliximab, etanercept e rituximab, em doentes a fazer tratamento. Esta recomendação está baseada nas evidências científicas que indicam que tal mudança não acarretará perda de eficácia ou aumento do risco de reações adversas;
- Deverá ser objetivo de cada instituição promover a mudança em todos os doentes clinicamente estáveis;
- Todas estas recomendações sobre as mudanças entre medicamentos biológicos devem salvaguardar o seguinte:
 - O processo é promovido pela CFT da instituição hospitalar, das administrações regionais de saúde e em articulação com os prescritores externos.
 - A mudança do medicamento não pode ser realizada em doentes com períodos de tratamento inferiores a 6 meses;

- Todos os intervenientes no processo (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) devem ser envolvidos e informados sobre a mudança e as vantagens da mesma;
- O doente deve ser informado pelo médico prescritor, sendo fornecido toda a informação necessária com o objetivo de esclarecer o doente sobre a segurança e eficácia do biossimilar do medicamento alternativo;
- O processo de mudança é avaliado caso-a-caso e em caso de recusa, do prescritor ou do doente, a mesma deve ser comunicada aos SFH e à CFT, sendo respeitada a decisão do médico ou do doente;
- A prescrição deve ser realizada, como sempre, por DCI e deve ser registada a data da mudança, a marca e o lote do novo medicamento, assegurando as condições de rastreabilidade do mesmo, para efeitos da monitorização essencial ao processo de farmacovigilância.

Resta somente referir, que a existência de competição de mercado, diminui a despesa para os sistemas de saúde, assegurando a sua sustentabilidade e promove a inovação, disponibilizando capital financeiro para aumentar a acessibilidade dos doentes a novos tratamentos inovadores [48,71].

10. Receios dos profissionais de saúde

Apesar de já terem decorrido mais de 10 anos desde a entrada dos medicamentos biossimilares no mercado europeu, e de não existir um único caso de que um biossimilar tenha sido retirado ou suspenso do mercado, por razões de segurança ou eficácia, a aplicação destes medicamentos continua a não ser tão rápida como seria de esperar. Alguma desta resistência, deve-se às preocupações dos profissionais de saúde, nomeadamente da comunidade médica, que aparenta ainda ter alguma relutância em considerar os biossimilares como alternativas mais custo-efetivas, mas igualmente seguras, que os medicamentos biológicos de referência [2]. Estas preocupações da comunidade médica prendem-se com a imunogenicidade destes medicamentos que está inerentemente relacionada com a sua segurança, o processo de autorização abreviado dos mesmos, a questão da interpermutabilidade e da substituição automática e a extrapolação de indicações terapêuticas [2].

10.1. Imunogenicidade e segurança

Uma das principais preocupações dos profissionais de saúde, assenta na questão da imunogenicidade dos biossimilares, um ponto que é comum a todos os medicamentos biológicos, devido ao facto que estes produtos são na sua maioria macromoléculas, péptidos ou proteínas, que no geral podem ser reconhecidos como substâncias estranhas pelo sistema

imunitário, sendo assim, considerados imunogénicos e como tal com a capacidade de desencadear uma resposta imune. Mais especificamente, a questão assenta na possibilidade destes produtos poderem vir a exibir um padrão de imunogenicidade diferente do biofármaco de referência, fruto da variabilidade inerente que existe entre os dois [48,81].

Recapitulando, imunogenicidade é a capacidade de uma substância específica induzir uma resposta imune, não pretendida, mas desencadeada por fatores inerentes ao doente, como a idade, o historial genético, o estado imunitário, a medicação concomitante, o esquema posológico e as comorbidades, ou por fatores inerentes ao medicamento, como o processo de fabrico, a formulação e a via de administração [14,48,82]. A resposta imunitária pode ser mínima sem grande relevância clínica ou potencialmente grave, indo desde a produção de anticorpos neutralizantes, que reduzem a eficácia do medicamento/terapêutica, até a uma reação anafilática grave, que pode levar à morte do doente. O problema é que estes efeitos são raros e dependem em muito da variabilidade interindividual de cada pessoa, o que faz com que sejam difíceis de prever ou de ser detetados nos ensaios clínicos realizados para o processo de autorização do medicamento biossimilar [14,48].

O caso de imunogenicidade resultante da utilização de medicamentos biológicos, mais conhecido e cujo exemplo é frequentemente referido pelos profissionais de saúde mais relutantes, é a dos casos de Anemia Aplásica de Glóbulos Vermelhos (PRCA - *pure red cell aplasia*) que se observaram entre 1998 e 2003 em indivíduos tratados com uma nova formulação de eritropoietina recombinante (Eprex[®]/Erypo[®]), que desencadeou uma reação imunitária com produção de anticorpos neutralizantes que acabaram por afetar não só a eritropoietina recombinante mas também a eritropoietina endógena, provocando situações graves de anemia nos doentes [83,84].

O processo de autorização de medicamentos biossimilares na UE é bastante rigoroso e preciso, sendo que as Guidelines da Agência Europeia do Medicamento, para o desenvolvimento e autorização destes produtos são bastante compreensivas e específicas sobre a demonstração de similaridade em termos de segurança, entre o biossimilar e o produto de referência, onde se englobam os estudos clínicos e não-clínicos de imunogenicidade. A EMA foi ainda mais além ao criar Guidelines específicas que devem ser observadas em função da substância ativa do produto biológico ou biossimilar em desenvolvimento. Além disso, como já foi referido, os fabricantes são obrigados a criar um plano de gestão de riscos e a realizar uma monitorização constante do produto em atividades de farmacovigilância [48].

Como já foi referido, desde a aprovação do primeiro medicamento biossimilar na UE, não houve ocorrência de um único caso de suspensão ou retirada do mercado destes medicamentos. Isto é exemplificativo do elevado perfil de segurança e eficácia destes produtos, assim como do rigoroso mecanismo pelo qual estes são autorizados e regulados.

Todos os medicamentos, sejam eles biológicos ou de síntese química, possuem um determinado risco associado à sua utilização. No caso dos primeiros, esse risco é maior estando comumente associado ao risco de imunogenicidade, no entanto, a ocorrência de reações adversas graves é rara e as evidências atuais demonstram que a razão risco/benefício destes medicamentos é claramente benéfica para os doentes. Assim, perante a inevitabilidade da ocorrência de reações adversas ao uso de medicamentos, sejam elas graves ou ligeiras, é fundamental a disponibilização de informação a ambos profissionais de saúde e doentes, de forma a que ambos estejam informados sobre a correta utilização destes medicamentos assim como a forma de proceder no caso de serem detetados problemas relacionados com a terapêutica.

10.2. Interpermutabilidade e substituição automática

Outro ponto de preocupação junto dos profissionais de saúde, é a questão dos riscos associados à interpermutabilidade, entre um medicamento biológico de referência e o respetivo biossimilar, durante um tratamento. A interpermutabilidade diz respeito à prática médica de permutar um medicamento por outro equivalente, por iniciativa ou consentimento do médico prescritor, esperando-se alcançar o mesmo efeito clínico [37,48,82]. Isto implica a troca entre um biológico de referência e um biossimilar, e vice-versa, ou trocar um biossimilar por outro, sendo que, esta troca poderia realizar-se por opção do clínico prescritor (*switching*) ou durante a dispensa de medicamentos, por exemplo pelo farmacêutico, sem que fosse consultado o prescritor (substituição automática), [37] como acontece por exemplo no caso dos medicamentos de síntese química, nomeadamente entre genéricos e medicamentos de marca.

No âmbito da interpermutabilidade e/ou substituição, estes pontos não são contemplados durante a avaliação científica dos produtos biossimilares realizada pela EMA/CHMP, pelo que este organismo aloca a decisão sobre este tema para as autoridades competentes de cada estado membro [14,37,82]. Atualmente existem vários estudos pós-comercialização que pretendem inferir se a interpermutabilidade entre os dois compostos pode ser realizada sem riscos clinicamente significativos para os doentes [2]. Um exemplo e talvez o estudo de intermutabilidade mais famoso ou aquele que mais vezes é citado, é o estudo norueguês *NOR-SWITCH*¹⁹, para o medicamento infliximab. Neste estudo, é realizada uma análise comparativa, durante um período de 52 semanas, entre o tratamento continuado com o medicamento infliximab de referência e o efeito comparativo do *switching* para o medicamento biossimilar (CT-P13). Os autores concluem que o tratamento após a mudança para o biossimilar não foi inferior ao tratamento continuado com o medicamento de referência [85]. Deste modo, com vários estudos a chegar às mesmas conclusões e com o

¹⁹ Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30068-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30068-5/fulltext)

suporte de sistemas de farmacovigilância rigorosos, várias entidades estatais, com o objetivo de diminuir a despesa e assegurar a sustentabilidade dos sistemas de saúde, recomendam que seja realizada a transição na terapêutica dos doentes, numa avaliação caso-a-caso de acordo com certas normas e restrições, de medicamentos biológicos de referência para medicamentos biossimilares [56,59,80]. Em Portugal apesar do caso particular da substituição automática não ser suportado ou excluído por lei, por norma este conceito não é aplicado [77], sendo que qualquer alteração ou troca ao nível de medicamentos biológicos é da inteira responsabilidade do médico prescritor.

Apesar do referido, são ainda prevalentes algumas reticências dentro da comunidade médica, sendo estas principalmente fundamentadas no receio de que a administração de diferentes produtos biofarmacêuticos, durante o tratamento, possa originar uma resposta imunitária, com a criação de anticorpos que sejam ativos para ambos produtos utilizados, invalidando a terapêutica e deixando o doente sem um tratamento a que recorrer. Por outro lado, há também o receio de que a resposta imunitária se estenda às proteínas endógenas do doente como no caso dos medicamentos Eprex[®] e Erypo[®] previamente mencionado [2].

10.3. Extrapolação de indicações

Outro dos receios dos profissionais de saúde e que tem gerado uma ampla discussão dentro da comunidade científica, prende-se com a extrapolação da eficácia e segurança de uma indicação terapêutica do medicamento biossimilar às outras indicações terapêuticas do medicamento biológico de referência [14,66]. A posição da EMA sobre este tema pode ser consultada por exemplo na guideline sobre os anticorpos monoclonais²⁰, onde se indica que a extrapolação é possível, mas não automática, devendo ser baseada em critérios científicos, considerando todas as evidências disponíveis tanto clínicas como não-clínicas [14,48,66].

Para o processo de autorização ambas FDA e EMA exigem a realização de um “ensaio clínico de comparabilidade de segurança e eficácia para a indicação principal e o conhecimento do mecanismo de ação, assim como a confirmação se este é extrapolável para outras patologias, a identificação dos alvos biológicos e a demonstração de segurança em diferentes populações”. A EMA exige ainda a “inclusão de populações homogêneas no estudo de forma a evitar alguma variabilidade e aumentar a robustez do estudo” [66]. O processo de extrapolação de indicações é mais complexo para anticorpos monoclonais pelo seu mecanismo de ação e recetores implicados, do que por exemplo as eritropoietinas e os fatores de colónias [14]. Neste tema a OMS considera que a extrapolação é possível desde que o mecanismo de ação para as múltiplas indicações terapêuticas seja conhecido e que o ensaio

²⁰ Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001382.jsp&mid=WC0b01ac058002958c

clínico permita aferir a eficácia e segurança do biossimilar, nomeadamente em termos de imunogenicidade [66].

Na UE a decisão final relativa à extrapolação de indicações é realizada pela EMA/CHMP após uma análise caso-a-caso da informação fornecida pelo fabricante sobre cada indicação individual, podendo a EMA solicitar/exigir ao fabricante estudos adicionais para que seja concedida a extrapolação [19].

11. Conclusões

Os medicamentos biossimilares devido à sua elevada complexidade estrutural e à inerente variabilidade, não se enquadram no conceito de medicamentos genéricos, pelo que, a simples realização de ensaios de bioequivalência e estudos de biodisponibilidade com a finalidade de obter uma AIM, não se adapta a estes medicamentos. Assim, a criação de Guidelines e métodos específicos para a produção, avaliação e autorização destes medicamentos tornou-se uma necessidade, sendo a EMA pioneira nesta matéria e tendo baseado a autorização destes produtos na demonstração de similaridade, realizada através de estudos de comparabilidade exaustiva, entre o biossimilar e o biológico de referência.

A atual quota de mercado dos medicamentos biofarmacêuticos, assim como a caducidade de várias patentes e o crescente número de autorizações de medicamentos biossimilares, representam uma oportunidade única para a realização de poupanças significativas na despesa pública com medicamentos, contribuindo desta forma para a sustentabilidade do SNS. Em Portugal, apesar de à entrada no mercado, os biossimilares serem 20% mais baratos que os medicamentos biológicos de referência, o Infarmed estima que atualmente as poupanças alcançadas com o *switching*, poderão atingir valores entre os 50% e 80%, em função da entrada destes medicamentos no mercado nacional, que por sua vez está dependente da prescrição médica e da aceitabilidade dos doentes.

Neste âmbito, a existência de controvérsias como as diferenças ao nível da nomenclatura, da extrapolação de dados, ou as disparidades regulamentares em questões de interpermutabilidade e substituição automática, apenas criam confusão e diminuem a confiança dos profissionais de saúde e dos doentes, suscitando questões sobre a eficácia e segurança dos medicamentos biossimilares e prejudicando a afirmação destes no mercado. Assim, cada vez mais, surge a necessidade de criar medidas adicionais com vista à harmonização global dos requisitos regulamentares e conceitos científicos dos produtos biossimilares, harmonizando os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia, assim como o processo de autorização destes produtos. Neste sentido, ambas a OMS e a ICH são instituições que promovem o processo de harmonização, apesar de apresentarem lacunas graves neste sector.

Além disso, é a opinião de vários autores, que apesar de válidos e meritórios de consideração, os receios relativos à utilização de biossimilares, no referente a questões de eficácia e segurança, não são recentes e devem-se em grande parte, tal como as restantes controvérsias relacionadas com os biossimilares, à relativa novidade destes produtos, assim como à falta de informação dos profissionais de saúde e dos doentes em geral. Deste modo, devem ser adotadas medidas que melhorem o acesso à informação e que promovam a comunicação em saúde, incluindo ambos profissionais e doentes no processo informativo. O acesso a informação é e será sempre o elemento essencial para diminuir os receios dos profissionais de saúde e aumentar a sua confiança nos medicamentos biossimilares.

Devem também ser esclarecidas as condições legislativas sobre a interpermutabilidade e da substituição automática destes medicamentos, mantendo soberano o direito dos médicos ao nível da prescrição e alteração da terapêutica. Além disso, a mudança na terapêutica entre um biológico de referência e um biossimilar, ou vice-versa, deve ser realizada observando o princípio de prudência, sendo feita uma análise caso-a-caso da razão risco/benefício para o doente, e priorizando em todos os momentos a segurança deste, sobrepondo-se esta a qualquer benefício económico ou financeiro para a instituição. Ainda no que respeita à prescrição de medicamentos biológicos por DCI, nomeadamente em relação à mudança entre produtos biológicos ou biossimilares, deverá ser identificada ou visível na prescrição eletrónica, a data da mudança, sendo necessário o registo de um conjunto de dados como o lote, marca e data da dispensa do novo medicamento de forma a assegurar a rastreabilidade destes produtos para atividades de farmacovigilância.

Concluindo, os medicamentos biossimilares são ainda relativamente recentes, pelo que será necessário mais tempo, para que estes de forma gradual aumentem a sua quota de mercado e sejam resolvidas as controvérsias que os rodeiam, à semelhança do que ocorreu com os medicamentos genéricos. É evidente que os biossimilares podem gerar benefícios tanto para os doentes como para os sistemas de saúde, pelo que, é importante o investimento continuado no sector e as poupanças conseguidas podem ser aplicadas no aumento do número de doentes com acesso a estas terapêuticas, assim como a realização de uma aposta em tratamentos inovadores.

Bibliografia

1. APIFARMA. Brochura de Inovação Biofarmacêutica. 2013. [acedido a 20 de março de 2018]. Disponível em: https://www.apifarma.pt/publicacoes/pubinst/biotecnologia/Documents/Brochura_Inovacao%20Biofarmaceutica_APIFARMA_2013.pdf
2. Fernandes, J.P. e Gonçalves J.; Segurança e eficácia clínica na substituição de medicamentos biossimilares: avaliação crítica da bibliografia. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, janeiro 2015, Vol. 7.
3. Dranitsaris, George, Eitan Amir, and Kristine Dorward. "Biosimilars of biological drug therapies." *Drugs* 71.12 (2011): 1527-1536. [acedido a 26 de março 2018]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F11593730-000000000-00000>
4. Kafarski, P. "Rainbow code of biotechnology." *Chemik* 66.8 (2012): 811-6.
5. AMGEN. An Introduction to Biotechnology. [INTERNET]. [acedido a 30/03/2018]. Disponível em: <http://www.biotechnology.amgen.com/>
6. Nations, United. "Convention on biological diversity." *United Nations* (1992).
7. Dahms, A. Stephen. "Biotechnology: What it is, what it is not, and the challenges in reaching a national or global consensus." *Biochemistry and Molecular Biology Education* 32.4 (2004): 271-278.
8. EuropaBio. What is biotechnology? [Internet]. [acedido a 30 de março de 2018]. Disponível em: <http://www.europabio.org/biotech-benefits/what-is-biotechnology>
9. Sasson A.: *Medical Biotechnology: Achievements, Prospects and Perceptions*. United Nations University Press, Tokyo 2005
10. Morrow T, Felcone LH (2004) Defining the difference: what makes biologics unique. *Biotechnol Healthc* 1:24-29. [acedido a 20 de março de 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564302/>
11. Baeshen, Nabih A et al. "Cell Factories for Insulin Production." *Microbial Cell Factories* 13 (2014): 141. *PMC*. Web. 17 Apr. 2018.
12. Europeu, Parlamento. "Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001." *Estrasburgo: Parlamento Europeu* (2001).
13. Crespi-Lofton, Judy, and Jann B. Skelton. "The growing role of biologics and biosimilars in the United States: Perspectives from the APhA Biologics and Biosimilars Stakeholder Conference." *Journal of the American Pharmacists Association* 57.5 (2017): e15-e27. [acedido a 20 de março de 2018]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1544319117307094>
14. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. Larráyo, B. Medicamentos biossimilares. 2015. Vol.23 - n.º 3. [acedido a 20 março 2018]. Disponível em: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+23/BIT+223+N+3.htm

15. Rader, Ronald A. "(Re)defining biopharmaceutical." *Nature biotechnology* 26.7 (2008): 743.
16. Azevedo, Valderilio, et al. "Differentiating biosimilarity and comparability in biotherapeutics." *Clinical rheumatology* 35.12 (2016): 2877-2886.
17. Crommelin, Daan JA, et al. "Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs." *International journal of pharmaceutics* 266.1-2 (2003): 3-16.
18. Redação News Farma. Medicamentos biológicos: o que são e quais os seus benefícios? [INTERNET]. [acedido em 20 de março 2018]. Disponível em: <http://www.newsfarma.pt/artigos/37-medicamentos-biol%C3%B3gicos-o-que-s%C3%A3o-e-quais-os-seus-benef%C3%ADcios.html>
19. O que precisa saber sobre medicamentos Biossimilares. Informação para doentes. 2016. [acedido a 25 de março 2018]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/cidadaos/medicamentos-de-uso-humano/informacao-tematica/-/journal_content/56/15786/2082238?tagName=outras-campanhas&queryValues=WzlwODQ3NzlsMjA3NTU4MCwxOTU5NTMzXQAEIOUAEIOU
20. Costello, Jill C., and Paul B. Halverson. "A new era in rheumatoid arthritis treatment." *WMJ-MADISON*- 102.7 (2003): 29-33.
21. Zelenetz, Andrew D., et al. "NCCN biosimilars white paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 9.Suppl 4 (2011): S-1.
22. Singh, Ajay K., et al. "Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease." *New England Journal of Medicine* 355.20 (2006): 2085-2098.
23. Böni-Schnetzler, M. and Donath, M. Y. (2013), How biologics targeting the IL-1 system are being considered for the treatment of type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 76: 263-268. doi:[10.1111/j.1365-2125.2012.04297.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04297.x)
24. Schellekens, Huub. "Biosimilar Therapeutics—what Do We Need to Consider?" *NDT Plus* 2. Suppl 1 (2009): i27-i36. *PMC*. [Internet]. [acedido a 20 março 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2638545/>
25. REGULAMENTO (CEE) No 2309/93 DO CONSELHO, de 22 de julho de 1993.
26. Centro Vasco de información de medicamentos. CEViME. Boletín INFAC - Medicamentos biossimilares: Aclarando conceptos. 2016. Vol.24 - n.º 03. [INTERNET]. [acedido a 20 março de 2018]. Disponível em: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2016/es_d ef/adjuntos/INFAC_Vol_24_n_3_biossimilares.pdf
27. The European regulatory system for medicines A consistent approach to medicines regulation across the European Union EMA/437313/2014
28. Tkaczuk, Katherine H. Rak, and Ira Allen Jacobs. "Biosimilars in oncology: from development to clinical practice." *Seminars in oncology*. Vol. 41. Elsevier, 2014
29. Cornes P. The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. *Targ Oncol*. 2012;7(Suppl 1): S57-67.

30. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335-42.
31. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344:783-92.
32. Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2008;359:613-626.
33. Choy, Ernest HS, and Gabriel S. Panayi. "Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis." *New England Journal of Medicine* 344.12 (2001): 907-916.
34. Perdriger, A. "Infliximab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis." *Biologics: Targets & Therapy* 3 (2009): 183-191. Print. [acedido a 17 de abril de 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2726073/>
35. Wang, Jun, and Shein-Chung Chow. "On the Regulatory Approval Pathway of Biosimilar Products." *Pharmaceuticals* 5.4 (2012): 353-368. *Crossref*. Web [acedido a 22 março 2018]. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1424-8247/5/4/353/htm>
36. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products, de 23 outubro 2014. [European Medicines Agency].
37. Agência Europeia do Medicamento, Comissão Europeia. Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals. 2017.
38. Committee for Medicinal Products for Human Use, and Committee for Medicinal Products for Human Use. "Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins." *London: European Medicines Agency* (2007). [acedido a 26 março 2018]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf
39. EuropaBio. Guide to Biosimilars in Europe: When Science meets Policy. 2014. [acedido a 23 de março de 2018]. Disponível em: https://www.lif.dk/SiteCollectionDocuments/Publikationer/europabio_guide_to_biosimilars_europe_2014.pdf
40. Schiestl, Martin, Markus Zabransky, and Fritz Sörgel. "Ten Years of Biosimilars in Europe: Development and Evolution of the Regulatory Pathways." *Drug Design, Development and Therapy* 11 (2017): 1509-1515. *PMC*. [acedido a 25 de março de 2018] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440034/>
41. Crommelin, Daan, et al. "Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecularweight pharmaceuticals." *Eur J Hosp Pharm Sci* 11.1 (2005): 11-7.
42. Ahmad, AL-Sabbagh, et al. "Development of biosimilars." *Seminars in arthritis and rheumatism*. Vol. 45. No. 5. Elsevier, 2016.

43. Guideline, ICH Harmonised Tripartite. "Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process Q5E." (2013). [acedido a 26 de março de 2018]. Disponível em: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf
44. Guideline, E. M. A. *on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues (Revision 1)*. EMA/CHMP/BWP/247713/2012 (May 2012), 2005. [acedido a 26 de março de 2018]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf
45. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. European Medicines Agency [Internet]. 2014 [acedido a 26 de março de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf
46. Ridgway, Anthony, et al. "Biosimilar products." *BioProcess Int* 11.10 (2013): 12-20. [acedido a 26 de março de 2018]. Disponível em: http://c.ymcdn.com/sites/www.casss.org/resource/resmgr/CMC_White_Papers/2012Jan_Biosimilars_BPIFINAL.pdf
47. van Meer, Peter JK, et al. "Contribution of animal studies to evaluate the similarity of biosimilars to reference products." *Drug discovery today* 20.4 (2015): 483-490.
48. European Generic Medicines Association. *Biosimilars handbook*. SAGE, 2011. [acedido a 26 de março de 2018]. Disponível em: http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/04/BIOSIMILAR-MEDICINES-HANDBOOK_INT_web_links2.pdf
49. Pinto, Valdair. "Entendendo os medicamentos biológicos." *São Paulo: Interfarma* (2012).
50. Weise, Martina, et al. "Biosimilars—why terminology matters." *Nature biotechnology* 29.8 (2011): 690.
51. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. "Medicamentos Biossimilares", Orientações da comissão nacional de farmácia e terapêutica, N.º1 de Abril/2016. Infarmed.
52. Infarmed. Biossimilares tratam com mesma eficácia e segurança e reduzem despesa entre 50% e 80%. Comunicado de Imprensa. 2016. [acedido a 28 de março de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1119657/12080351.PDF/08332334-4419-4248-95c5-0b4c2ff4ef0c>
53. Khraishi, Majed, et al. "Biosimilars: A multidisciplinary perspective." *Clinical therapeutics* 38.5 (2016): 1238-1249.

54. Hurley, P., J. Boren, and C. Congiatu. "Challenges in global biosimilar development: A regulatory perspective." *Contract Pharma* (2015).
55. EMA 2014a. The European regulatory system for medicines. A consistent approach to medicines regulation across the European Union (EMA/437313/2014). 2014
56. Patel, Dhiren, et al. "The rise of biosimilars: How they got here and where they are going." *Metabolism-Clinical and Experimental* 75 (2017): 45-53.
57. Pekka Kurki & Niklas Ekman (2015) Biosimilar regulation in the EU, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 8:5, 649-659
58. European Medicines Agency. European public assessment reports (EPAR) for human medicines. [Internet]. 2018 [acedido a 28 março 2018]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?searchType=name&mid=WC0b01ac058001d124&searchGenericType=biosimilars&keyword=Enter+keywords&alreadyLoaded=true&curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&status=Authorised&searchTab=searchByAuthType&pageNo=2
59. Dougherty, Michele K., Issam Zineh, and Leah Christl. "Perspectives on the Current State of the Biosimilar Regulatory Pathway in the United States." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 103.1 (2018): 36-38.
60. Kuribayashi, Ryosuke, and Kenji Sawanobori. "Current Japanese Regulatory Systems for Generics and Biosimilars." *Journal of pharmaceutical sciences* 107.3 (2018): 785-787.
61. Arato, Teruyo. "Japanese regulation of biosimilar products: past experience and current challenges." *British journal of clinical pharmacology* 82.1 (2016): 30-40.
62. MHLW. Guidelines for the quality, safety and efficacy assurance of follow-on biologics (in Japanese). Yakshoku shinsahatu 0304007, 4 March 2009.
63. World Health Organization. "Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)." *Geneva: World Health Organization* (2009).
64. World Health Organization. "Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs)." *Geneva, Switzerland: World Health Organization*. (2016).
65. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) (EMA/876333/2011 Rev. 4). (2017).
66. Vaz, António Faria, et al. "MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES." *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* 5.3 (2013): 44-51.
67. Serra López-Matencio JM, et al. Fármacos biosimilares: un nuevo escenario en las terapias biológicas. *Reumatol Clin*. 2016.
68. Lovis, Christian. "Traceability in healthcare: crossing boundaries." *Yearbook of medical informatics* 17.01 (2008): 105-113.
69. Parlamento Europeu. Regulamento (CE) nº 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de novembro de 2007 relativo a medicamentos de terapia avançada. Estrasburgo: Parlamento Europeu; 2007.


70. Portela, Maria da Conceição Constantino, et al. "Biologicals and Biosimilars: Gaps in the Pharmacovigilance System in Portugal." *Acta medica portuguesa* 30.3 (2017): 205-212.
71. Aitken, M. "Delivering on the potential of biosimilar medicines. The role of functioning competitive markets." IMS. *IMS Institute for Healthcare Informatics* (2016).
72. Paiva, Paulo. "Medicamentos Biológicos". 5 anos da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica - Assegurar a Inovação, Garantindo a Sustentabilidade, 9 de março de 2018, no Auditório do Edifício Tomé Pires, Infarmed, Lisboa. [acedido a 4 de abril de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2408537/Apresenta%C3%A7%C3%A3o+-+Paulo+Paiva+-+5+Anos+da+CNFT/9afabed4-7780-4416-a7e7-78d838837903>
73. Tabernero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open* 2016;1:e000142. doi:10.1136/esmoopen-2016-000142.
74. Dahodwala, Hussain, and Susan T. Sharfstein. "Biosimilars: Imitation Games." (2017): 690-693.
75. Singh S, Bagnato K. The Economic Implications of Biosimilars. *American Journal of Managed Care*. 2015.
76. Infarmed - Regime Especial de Comparticipação (Dispensa exclusiva em Farmácia Hospitalar) - consulta online. [acedido a 4 de abril de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excepcionais-de-competicacao>
77. Medicines for Europe. Market Review - European Biosimilar Medicines Markets 2017. Brussels, Belgium.
78. Furtado, Cláudia. "A realidade dos medicamentos biossimilares em Portugal". Boletim Infarmed Notícias, Número 60 - agosto 2016.
79. Dados de comercialização de medicamentos reportados pelas empresas (Taxa de Comercialização) - Hospitais Públicos. [acedido a 3 de abril de 2018]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2Fweb%2Finfarmed&_101_assetEntryId=1421620&_101_type=content&_101_urlTitle=medicamentos-biossimilares&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_redirect%3D%252Fweb%252Finfarmed%26_3_keywords%3Dbiossimilares%26_3_groupId%3D15786%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch
80. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. "Utilização de medicamentos biossimilares e mudança de medicamentos biológico de referência para um biossimilar", Orientações da comissão nacional de farmácia e terapêutica, N.º 5 fevereiro 2018. Infarmed.

81. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* [Internet]. 2008 Mar;19(3):411-9.
82. Esparteiro, Joana. "Medicamentos Biossimilares-Regulamentação Europeia e Nacional e Acesso ao Mercado". Ordem dos Farmacêuticos. [acedido a 5/04/2018]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Joana_Esparteiro.pdf
83. Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2005 Jun;20(6):vi3-9.
84. Mukovozov I, Sabljic T, Hortelano G, et al. Factors that contribute to the immunogenicity of therapeutic recombinant human proteins. *Thromb Haemost* [Internet]. 2008 Mai;99(5):874-82.
85. Jørgensen, Kristin K., et al. "Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial." *The Lancet* 389.10086 (2017): 2304-2316. [acedido a 6 abril 2018]. Disponível em: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30068-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30068-5/fulltext)

ANEXOS

ANEXO I - MODELO DE RECEITA MÉDICA ELETRONICA MATERIALIZADA

Processado por computador - software, versão - empresa

 <p>Receita Médica Nº (representação em código de barras e caracteres)</p>		<p>TIPO RECEITA</p>
Utilizador: _____ Telefone: _____ Entidade Responsável: _____	R.C.: _____ Nº de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)	(N.º do utente em código de barras e caracteres)
(N.º da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescriptor)		(Nome profissional)
Especialidade: _____ Telefone: _____		(Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres)
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia		Nº Externo Identificação Única
1 2 3 4		
Validade: 30 dias Data: aa-aa-mm-dd		(Assinatura do Médico prescriptor)

<p>Guia de tratamento para o utente</p>	
Receita Médica Nº: (representação em código de barras e caracteres)	
Local de Prescrição: Médico prescriptor: Utilizador: _____	Telefone: _____
Código Acesso: _____ (informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia)	Código Direção opção: _____
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	
1 2 3 4	
Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica	
1 (*) 2 (*) 3 (*) 4 (*)	
Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos: • Consulte «Frescura Medicamento», no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt); • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00); • Fale com o seu médico ou farmacêutico.	
Data: aa-aa-mm-dd	
Processado por computador - software, versão - empresa	

ANEXO III - MODELO RECEITA MÉDICA MANUAL

		Receita Médica N°	
		*99999999999999999999*	
Utente: N.º de Utente: Telefone: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário:		R.C.:	RECEITA MANUAL Exceção legal <input type="checkbox"/> a) Falência informática <input type="checkbox"/> b) Inadaptação do prescriptor <input type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) Até 40 receitas/mês
Vinheta do Prescritor	Especialidade: Telefone:	Vinheta do Local de Prescrição	
R _x DCI/ Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem		N.º	Extenso
1		Posologia	
2		Posologia	
3		Posologia	
4		Posologia	
Validade: 30 dias Data: ___/___/___ (aaaa/mm/ddd)	Assinatura do Prescritor	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Pretendo exercer o direito de opção (assinatura do Utente)

Mat. n.º 1036 (Código de NCM, CA)

ANEXO IV - Comparticipação de produtos dietéticos com carácter terapêutico (Circular ANF n.º 2223-2015)



Circular n.º 2223-2015

Lisboa, 12 de Outubro de 2015

Assunto: Comparticipação de produtos dietéticos com carácter terapêutico

Exmo. Associado,

Informa-se que a lista dos produtos dietéticos com carácter terapêutico, presente no Despacho n.º 4326/2008, de 23 de Janeiro, teve nova actualização em Março de 2014.

A lista dos produtos dietéticos comparticipados destinados aos doentes com erros congénitos do metabolismo é publicada e actualizada no sítio Internet da Direcção-Geral da Saúde (<http://www.dgs.pt/pagina.aspx?f=1&lws=1&mcna=0&lnc=&mid=5005&codigoms=0&codigono=651266676670AAAAAAAAAAAA>).

Face ao disposto, relembramos que os produtos dietéticos são comparticipados a 100% pelas farmácias, desde que sejam prescritos nos seguintes locais:

- 1 - Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães (IGM).
- 2 - Centros de tratamento dos seguintes hospitais:
 - a) Centro Hospitalar de Coimbra, EPE:
 - Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar de Coimbra;
 - Maternidade Bissaya Barreto;
 - Hospital Geral Colónia Portuguesa do Brasil - Hospital dos Covões.
 - b) Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE:
 - Hospital de Santa Marta;
 - Hospital de Dona Estefânia;
 - Hospital São José;
 - Hospital Santo António dos Capuchos.
 - c) Centro Hospitalar do Porto, EPE:
 - Hospital Central e Especializado de Crianças Maria Pia;
 - Hospital Geral de Santo António;
 - Maternidade Júlio Diniz.
 - d) Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, EPE:
 - Hospital Distrital de Vila Nova de Gaia;
 - Hospital Eduardo Santos Silva;
 - Hospital Nossa Senhora da Ajuda - Espinho.
 - e) Hospital Central do Funchal.
 - f) Hospital do Divino Espírito Santo, de Ponta Delgada.
 - g) Hospital de Santa Maria, EPE
 - h) Hospital de Santo Espírito, de Angra do Heroísmo.
 - i) Hospital de S. João, EPE
 - j) Hospitais da Universidade de Coimbra

Com os melhores cumprimentos,

Anexo:
- Lista de produtos


A DIRECÇÃO



Rua Marechal Saldanha, 1 · 1249-069 Lisboa
Tel: 21 340 06 00 · Fax: 21 347 29 94
email: anf@anf.pt | www.anf.pt

ANEXO V - PROTOCOLO MEDIÇÃO DE VALORES DE GLICÉMI

Atitudes (20%)				
9	Convidar o doente a entrar	2.5%	2 níveis	-
11	Convidar o doente a sentar-se	2.5%	2 níveis	-
13	Apresentar-se	2.5%	2 níveis	-
15	Identificar o doente e tratá-lo pelo nome	2.5%	2 níveis	-
17	Explicar o procedimento indicando que o vai efectuar sobre supervisão	2.5%	2 níveis	-
19	Disponibilizar-se a responder a alguma questão	2.5%	2 níveis	-
21	Obter consentimento	2.5%	2 níveis	-
23	Efectuar a higiene das mãos (protocolo específico)	2.5%	2 níveis	Eliminatório

Procedimento (60%)				
 A soma das cotações dos passos desta parte é diferente da cotação da parte (=60%).				
2	Pedir ao paciente para fazer higiene das mãos	5.4%	2 níveis	-
5	Colocar as luvas	5.5%	2 níveis	-
27	Armar porta lancetas	5.45%	2 níveis	-
29	Ligar aparelho para permitir calibração prévia e colocar a tira	5.5%	2 níveis	-
31	Usando o porta lancetas fazer uma pequena picada na região lateral da extremidade de um dedo do utente, na mão não dominante	5.4%	2 níveis	-
40	Obter amostra de quantidade suficiente para a quantificação	5.5%	2 níveis	-
46	Colocar o receptáculo da tira com a amostra	5.4%	2 níveis	-
50	Esperar que o glucómetro dê confirmação de amostra suficiente	5.5%	2 níveis	-
54	Fornecer material para limpar o dedo/hemostase (com compressa seca)	5.4%	2 níveis	-
56	Aguardar o tempo necessário e ler o valor obtido	5.4%	2 níveis	-
60	Registar o valor	5.5%	2 níveis	-

Finalização (10%)				
41	Informar que o procedimento terminou	1%	2 níveis	-
43	Facultar informações e orientações concordantes com o valor obtido	1%	2 níveis	-
45	Questionar sobre a existência de dúvidas e disponibilizar-se para responder a qualquer questão	1%	2 níveis	-
47	Despedir-se do utente e convidá-lo a sair	1%	2 níveis	-
49	Descartar material usado para recipiente apropriado	1.5%	2 níveis	Eliminatório
51	Efectuar a higiene das mãos (protocolo específico)	1.5%	2 níveis	Eliminatório
53	Registar os achados	3%	2 níveis	-

ANEXO VI - ANEXO VII (REQUISIÇÃO DE MEP)

ANEXO VII

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES
 COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
 ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM
 RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____ / ____
 Nota de encomenda N.º _____ / ____

(Nos termos do art.º 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro)

Requisita-se a _____

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida
Carimbo da entidade requisitante			D.T. ou Farmac. Responsável _____		
			N.º de insc na O. F. _/_/_/_/_/_		
			Data _/_/_		
			Ass. legível _____		
Carimbo da entidade fornecedora			Director Técnico _____		
			N.º de insc na O. F. _/_/_/_/_/_		
			Data _/_/_		
			Ass. legível _____		

ANEXO X⁵

REQUISICÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO N.º

Serviços Farmacêuticos
do

Código
SERVIÇO
SALA


Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código
----------------------	--------------------	---------	--------

Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
Total						

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto Data ____ / ____ / ____ N.º Mec. ____	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto. Data ____ / ____ / ____ N.º Mec. ____
Entregue por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ____ / ____ / ____ Recebido por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ____ / ____ / ____	

⁴ Com as rectificações decorrentes da Portaria n.º 1193/99, de 6 de Novembro
⁵ Com as rectificações decorrentes da Portaria n.º 1193/99, de 6 de Novembro

ANEXO IX - NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (FORMULÁRIO - PROFISSIONAIS DE SAÚDE)



SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA
Notificação de Reações Adversas a Medicamentos
 Profissionais de Saúde

Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa

A. Reação adversa a medicamento (RAM)

Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa

Descrição	Data início ¹	Data fim	Duração RAM		
			se < 1 dia	h	min
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Considere a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação)² grave? Sim Não

Se sim, porque considera grave?
 Resultou em morte Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.)
 Colocou a vida em risco Causou anomalias congénitas
 Motivo ou prolongou internamento Outra³ (especifique em F.)

B. Medicamento(s) suspeito(s)

#1	Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#2							

O medicamento foi suspenso devido à reação A reação melhorou após suspensão OU manteve-se
 Houve redução da posologia (especifique em F.) Suspeita de interação⁴ entre medicamentos (especifique em F.)
 O mesmo fármaco foi reintroduzido Ocorreu reação adversa idêntica quando da reintrodução
 São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco São conhecidas reações anteriores a outros fármacos
 Considers a relação causal: Definitiva (certa) Provável Possível Improvável

C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)

#3	Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#4						
#5						
#6						
#7						

D. Doente

Iniciais do nome Feminino Masculino Peso Kg Altura cm

Data de nascimento / / OU idade à data da ocorrência da(s) RAM(s)

Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)?
 Cura Em recuperação Persiste sem recuperação Morte sem relação com a reação
 Cura com sequelas Desconhecida Morte com possível relação com a reação

E. Profissional de saúde

Nome

Profissão Especialidade

Local de trabalho

Contactos*: Telefone/Telemóvel e-mail

Data / / Assinatura

vs.f.f.f.

F. Comentários (Dados relevantes de história clínica e farmacológica, alergias, gravidez, exames auxiliares de diagnóstico ou outros)

Obrigado pela sua colaboração

Para sua maior comodidade, pode notificar "on line" através do **PORTAL RAM** que se encontra disponível em www.informed.pt

- Se for inferior a 1 dia o intervalo de tempo entre a 1.ª administração do medicamento e a RAM, especifique em F.
- Se ocorreu mais do que uma RAM, considere a gravidade do caso i.e. o conjunto das reações adversas.
- No conceito de gravidade, o item "Outra" é utilizado quando a RAM não colocar imediatamente a vida em risco ou resultar em morte, ou em internamento, mas requiera intervenção do profissional de saúde para prevenir que a reação evolua para qualquer um dos outros critérios de gravidade.
- Se existir suspeita de interação, considere os respetivos medicamentos como suspeitos.
- Mencione os melhores meios de contacto para ser possível a partilha de informação durante o processamento da notificação. Os dados do profissional de saúde notificador são confidenciais.

Para ser considerada válida, uma notificação de reação adversa deverá ter, no mínimo: a informação do profissional de saúde com o meio de contacto; a identificação do doente por iniciais, data de nascimento, idade, grupo etário ou sexo; pelo menos um fármaco/medicamento suspeito e pelo menos uma reação adversa suspeita.

Devem ser notificadas todas as suspeitas de reações adversas graves, mesmo as já descritas; todas as suspeitas de reações adversas não descritas (desconhecidas até à data) mesmo que não sejam graves e todas as suspeitas de aumento da frequência de RAM (graves e não graves).

Entidade	Telefone	Fax	e-mail
DRGM/FARMED, I.P. Parque de Saúde de Lisboa - Avenida do Brasil, 51, 1749-004 Lisboa	217 985209		farmacovigilancia@informed.pt
Unidade Regional de Farmacovigilância de Guimarães Hospital de Guimarães Rua dos Cuidados, Creixomil, 4835-044 Guimarães	253 775 479		farmacovigilancia@ospicialdeguimaraes.mh.saude.pt
Unidade Regional de Farmacovigilância do Porto Faculdade de Medicina da Universidade do Porto Rua Doutor Pimenta da Costa, 4200-430 Porto Site: www.ubn.med.up.pt	220 426 952.943		ufporto@med.up.pt
Unidade Regional de Farmacovigilância de Coimbra - AIBILI Avenida de Serra Comba, Celas, 3000-548 Coimbra Site: http://www.ubn.med.up.pt	239 480 138 /111	239 480 117	ufc@ibili.pt
Unidade Regional de Farmacovigilância da Beira Interior Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior Av. Hítane D. Henrique, 6200-506 Covilhã	275 529 070	27529099	ufamh@fcsaude.ubi.pt
Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Piso 3 Faculdade de Medicina de Lisboa, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa	217 802 127/0		uflic@fmed.up.pt
Unidade Regional de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa Av. Prof. Gama Pires, 1649-003 Lisboa Site: http://ufsl.ubi.up.pt	217 971 340	217 971 340	uf@ff.ulisboa.pt
Unidade Regional de Farmacovigilância do Algarve e Alentejo Universidade do Algarve - Dep. Ciências Biomédicas e Medicina (DCBM) Campus de Gambelas, dal more do edifício 2, sala 2.52, 8005-139 Faro	289 800065		ufalgarve@alentejo@gmail.com