



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Trastuzumab no tratamento do Cancro da Mama:  
uma revisão do estado de arte  
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

**Ana Sofia Gonçalves Maximiano**

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

Orientador: Prof. Doutor Manuel Augusto Passos Morgado

**Covilhã, Outubro de 2015**



# Dedicatória

Dedico todo este percurso à minha mãe, por ser o meu maior exemplo de vida, por ter acreditado sempre em mim e me ter permitido concluir esta etapa. A ela ficarei grata para toda a vida e, levarei comigo toda a sua força e coragem que me foi transmitida nos momentos mais difíceis.



# Agradecimentos

Ao Professor Doutor Manuel Morgado, por ter aceite a orientação deste meu trabalho, quero expressar o meu agradecimento por todo o apoio demonstrado durante a execução da componente de investigação e pelos seus conhecimentos e experiência profissional,

À Doutora Nadina Nogueira e à *Farmácia Nogueira*, pela sua amabilidade, confiança, disponibilidade, amizade e experiência profissional que me transmitiram ao longo desta epata no meu percurso académico,

Aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, na pessoa do seu diretor, Doutora Olímpia Fonseca, pelo tempo dispensando na excelente orientação e por todos os conhecimentos que me transmitiram,

À minha família, e amigos pela compreensão, pelo apoio e pelo incentivo, fundamentais para ultrapassar todas as adversidades,

Ao João, pela amizade, pela cumplicidade, pela apoio incondicional, pelo amigo eterno que é,

Ao Paulo, por todo o carinho que me pauta diariamente, pela presença contínua, pela amizade constante, pela compreensão interminável, pelos momentos determinantes que me fizeram crescer, pela capacidade impulsionadora e espírito crítico, por todo o seu contributo, pela pessoa admirável que é,

A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, um muito obrigada!



# Resumo

O presente trabalho foi elaborado no contexto da experiência profissionalizante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e encontra-se dividido em três capítulos referentes respetivamente à vertente de Investigação, Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar.

O primeiro capítulo enquadra-se na componente de investigação e é intitulado por “Trastuzumab no tratamento do Cancro da Mama: uma revisão do estado de arte”. O cancro da mama (CM) é hoje a patologia oncológica com maior prevalência mundial nas mulheres, apresentando um inquestionável impacto negativo na saúde pública das sociedades modernas. Contudo, com o advento da biologia molecular e da imunoterapia, estamos hoje em condições de levar a cabo intervenções terapêuticas direcionadas, visando tratamentos mais ajustados às características individuais do doente e do cancro. Especificamente, a sobre-expressão do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano do tipo 2 (HER2) está envolvido na fisiopatologia do CM e representa um biomarcador de elevada relevância clínica para o seu tratamento. De facto, o Trastuzumab (TZ), um anticorpo humanizado recombinante direcionado para o HER2, foi o primeiro fármaco biológico aprovado para o tratamento do CM HER2-positivo e, embora existam atualmente disponíveis outras opções terapêuticas anti-HER2 (como por exemplo o Pertuzumab e o Lapatinib), o TZ permanece o *gold standard* para o tratamento deste subtipo da doença. Apesar disso, os tratamentos com o TZ têm apresentado alguns problemas, nomeadamente cardiotoxicidade e o desenvolvimento de resistência farmacológica. Para além disso, vários aspetos terapêuticos relacionados com o TZ permanecem pouco claros e têm sido abordados de forma dispersa. Assim, em prol de avanços terapêuticos futuros e melhorias dos resultados clínicos, existe uma verdadeira necessidade de providenciar à comunidade científica uma visão global e compreensiva neste âmbito. Numa tentativa de suprimir esta necessidade, este trabalho realiza uma revisão detalhada do estado da arte do TZ na farmacoterapia do CM, considerando os dados clínicos disponíveis até à data.

O segundo capítulo descreve a experiência profissionalizante na vertente da Farmácia Comunitária, a qual foi realizada na *Farmácia Nogueira*. Esta parte do trabalho relata as atividades desenvolvidas ao longo do estágio, considerando o enquadramento atual da Farmácia Comunitária na sociedade e as competências e responsabilidades afetas ao farmacêutico comunitário.

Similarmente, o terceiro e último capítulo aborda o estágio em Farmácia Hospitalar, realizado na Farmácia Hospitalar do Centro Hospitalar da Cova da Beira. Este relatório visou refletir sobre as competências técnico-científicas do farmacêutico hospitalar, assim como sobre a estrutura e metodologia dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.

# Palavras-chave

Cancro da Mama, HER2-positivo, Trastuzumab, Terapêutica Biológica, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar.

# Abstract

The present work was elaborated in the context of the professionalizing experience of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences and is divided in three chapters respectively related to the component of Research, Communitarian Pharmacy and Hospital Pharmacy.

The first chapter is framed in the scope of the research part and it is entitled as “Transtuzumab in the treatment of Breast Cancer: a review of the state of the art”. Breast cancer (BC) is the most common cancer in women worldwide with an unquestionable negative impact on the public health of the modern societies. However, with the advent of molecular biology and immunotherapy, we are today in conditions of to carry out targeted therapeutic interventions, aiming more adjusted treatments in relation to the individual characteristics of the patient and the disease.

Specifically, the overexpression of the human epidermal growth factor receptor (HER) 2 is implicated in the pathophysiology of BC and represents a clinically relevant biomarker for its treatment. Actually, trastuzumab (TZ), a recombinant antibody targeting the HER2, was the first biological drug approved for the treatment of HER2-positive BC and, although there are other anti-HER2 options nowadays available (e.g. pertuzumab and lapatinib), TZ remains the gold-standard for the treatment of this disease subtype. Despite this, TZ-based treatments have faced some troubles, such as cardiotoxicity and drug resistance. Moreover, several others therapeutic matters involving the TZ remain unclear and have been addressed in a disperse way.

Thus, in prologue of futures advances and better clinical outcomes, there is a real necessity of to provide to the scientific community a global and comprehensive overview in this scope. In an attempt to fill this need, this work performs a detailed review of the state of the art of TZ in the pharmacotherapy of BC, considering the clinical data available so far.

The second chapter describes the professionalizing experience in Communitarian Pharmacy, which was carried out in the *Farmácia Nogueira*. This part of the work reports the activities developed during the traineeship, considering the current state of the Communitarian Pharmacy in the society and the competences and responsibilities of the community pharmacist.

Similarly, the third and last chapter addresses the traineeship in Hospital Pharmacy, performed in the Hospital Pharmacy of the Cova da Beira Hospital Centre. This report aimed to reflect about the scientific-technical skills of the hospital pharmacist, as well as about the structure and methodology of the Hospital Pharmaceutical Services.

# Keywords

Breast cancer, HER2-positive, Trastuzumab, Biological Therapy, Communitarian Pharmacy, Hospital Pharmacy.

# Índice

<b>Capítulo 1 - Trastuzumab no tratamento do Cancro da Mama: uma revisão do estado de arte</b>	<b>1</b>
1.1 - Introdução	1
1.2 - Fisiopatologia do Cancro da Mama (CM)	3
1.3 - Visão geral do tratamento do Cancro da Mama (CM)	6
1.4 - O papel do HER2 na fisiopatologia e na clínica do Cancro da Mama (CM)	12
1.5 - Trastuzumab (TZ)	13
1.5.1 - Mecanismo de Ação	13
1.5.2 - Propriedades Farmacocinéticas	15
1.5.3 - Indicações Terapêuticas	19
1.5.3.1 - Cancro da Mama (CM) Precoce	19
1.5.3.2 - Cancro da Mama (CM) Avançado	22
1.5.4 - Perfil de Segurança	24
1.5.5 - Resistência ao tratamento	28
1.6 - Administração do Trastuzumab (TZ)	30
1.7 - Conclusão e Perspetivas Futuras	32
1.8 - Bibliografia	33
<b>Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária</b>	<b>41</b>
2.1 - Introdução	41
2.2 - Enquadramento legislativo da Farmácia Comunitária em Portugal	42
2.3 - Caracterização da Farmácia Nogueira	42
2.4 - Organização do espaço físico e funcional da Farmácia Nogueira	43
2.4.1 - Espaço Exterior	43
2.4.2 - Espaço Interior	44
2.4.3 - Software de gestão farmacêutica	46
2.4.4 - Recursos Humanos	46
2.5 - Informação e documentação científica	47
2.6 - Manual da Qualidade da Farmácia Nogueira	48
2.7 - Aprovisionamento e armazenamento	49
2.8 - Medicamentos e outros produtos de saúde	54
2.8.1 - Especificidade técnica e legal	54
2.9 - Interação farmacêutico-utente-medicamento	57
2.9.1 - Considerações éticas, deontológicas e técnicas	57
2.9.2 - A farmacovigilância e o reencaminhamento de medicamentos fora de uso	58

2.10 - Dispensa de medicamentos	59
2.10.1 - Receção da prescrição e confirmação da sua validade/ autenticidade	60
2.10.2 - Interpretação da prescrição	61
2.10.3 - Obtenção e cedência do medicamento/produto prescrito	63
2.10.4 - Dispensa de psicotrónicos e estupefacientes	64
2.10.5 - Dispensa de medicamentos manipulados	65
2.10.6 - Regime de comparticipação	65
2.10.7 - Verificação farmacêutica da receita após a dispensa	66
2.11 - Automedicação	68
2.12 - Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	69
2.12.1 - Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	69
2.12.2 - Produtos para alimentação especial, infantil e suplementos nutricionais	70
2.12.3 - Fitoterapia	71
2.12.4 - Medicamentos de uso veterinário	72
2.12.5 - Dispositivos médicos	73
2.13 - Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Nogueira	75
2.14 - Preparação de medicamentos	76
2.15 - Casos Práticos	80
2.15.1 - Caso Prático nº1	80
2.15.2 - Caso Prático nº2	80
2.15.3 - Caso Prático nº3	80
2.15.4 - Caso Prático nº4	80
2.15.5 - Caso Prático nº5	81
2.15.6 - Caso Prático nº6	81
2.16 - Conclusão	81
2. 17 - Bibliografia	83
<b>Capítulo 3 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar</b>	<b>87</b>
3.1 - Introdução	87
3.2 - Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos (SF)	87
3.2.1 - Aprovisionamento, receção e armazenamento	87
3.3 - Distribuição	90
3.3.1 - Distribuição clássica, reposição de stocks nivelados e distribuição semiautomática	91
3.3.2 - Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU)	93
3.3.3 - Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório	96
3.3.4 - Medicamentos sujeitos a um controlo especial	101
3.3.4.1 - Circuito de Estupefacientes e Psicotrónicos no CHCB, E.P.E.	101

3.3.4.2 - Circuito de Hemoderivados	103
3.3.4.3 - Dispensa de Talidomida	104
3.4 - Produção e Controlo	104
3.4.1 - Farmacotecnia	104
3.4.2 - Preparação de Nutrição Parentérica	105
3.4.3 - Preparação de citotóxicos e biológicos estéreis injetáveis	107
3.4.4 - Preparação de formas farmacêuticas não estéreis	110
3.4.5 - Reembalagem de medicamentos	111
3.5 - Farmacocinética clínica	112
3.6 - Farmacovigilância	113
3.7 - Informação e atividades de Farmácia Clínica	114
3.8 - Participação do Farmacêutico nos Ensaio Clínicos	115
3.9 - Comissões técnicas	116
3.10 - Conclusão	117
3.11 - Bibliografia	118
Anexos	121



# Lista de Figuras

Figura 1.1 - Representação estrutural do anticorpo monoclonal humanizado Trastuzumab	3
Figura 1.2 - Potencial mecanismo de ação do Trastuzumab	15



# Lista de Tabelas

Tabela 1.1 - Caracterização dos estádios do Cancro da Mama (CM) segundo o sistema TNM	4
Tabela 1.2 - Estádios do Cancro da Mama (CM)	6
Tabela 1.3 - Avaliação do risco do Cancro da Mama (CM)	7
Tabela 1.4 - Resumo da farmacoterapia do Cancro da Mama (CM)	8
Tabela 1.5 - Fármacos utilizados no tratamento adjuvante sistémico do Cancro da Mama (CM)	9
Tabela 1.6 - Fármacos utilizados no tratamento neoadjuvante sistémico do Cancro da Mama (CM)	10
Tabela 1.7 - Fármacos utilizados no tratamento Cancro da Mama (CM) de estadio IV	11
Tabela 1.8 - Indicações Terapêuticas do Trastuzumab (TZ) para o Cancro da Mama (CM) HER2-positivo aprovadas na União Europeia (UE) e nos Estados Unidos da América (EUA)	20
Tabela 1.9 - Efeitos indesejáveis notificados com o Trastuzumab (TZ)	27
Tabela 2.1 - Modalidade de Encomendas	50
Tabela 2.2 - Procedimento interno da Farmácia Nogueira para a receção de encomendas	52
Tabela 2.3 - Critérios Internos para a Inspeção dos Produtos da Farmácia Nogueira	53



# Lista de Acrónimos

ADCC	Citotoxicidade Celular Anticorpo-Dependente
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AO	Assistente Operacional
ANF	Associação Nacional de Farmácias
ARS	Administração Regional de Saúde
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
c	Estado clínico
CA	Conselho de Administração
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CDK	Quinase Ciclina-Dependente
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CFLH	Câmara de Fluxo de ar Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo de ar Laminar Vertical
CHCB	Centro Hospitalar da Cova da Beira
CISH	Hibridação <i>in situ</i> Cromogénica
CM	Cancro da Mama
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição individual diária em dose unitária
DGS	Direção-Geral da Saúde
EC	Ensaio Clínico
EMA	Agência Europeia do Medicamento
ERK	Quinase Regulada por sinal extracelular
EUA	Estados Unidos da América
FAP	Formulário de Autorização de Prescrição
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDS	Fast Dispensing System
FEFO	First expire/First out
FISH	Hibridação <i>in situ</i> de Fluorescência
FIP	Formulário de Início de Tratamento
FIP	Federação Internacional de Farmacêuticos
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
HER	Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
HER2	Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano do tipo 2
HIF	Fator de Indução de Hipoxia
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P
IHQ	Imunohistoquímica
INR	Rácio Internacional Normalizado
JCI	Joint Commission International
MEK	Proteína Quinase Mitogénio Ativada
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

MG	Medicamento Genérico
MNSR	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
mTOR	Proteína Alvo da Rapamicia em Mamíferos
NP	Nutrição Parentérica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
p	Classificação patológica
PDA	<i>Personal Digital Assistant</i>
PE	Ponto de Encomenda
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
PIP2	Fosfatidilinositol (4,5)-bifosfato
PIP3	Fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato
PRM	Problemas Relacionados com os Medicamentos
PTEN	Fosfatase e hómologo da tensina
PUV	Produto de Uso Veterinário
PVP	Preço de venda ao público
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RE	Recetores de Estrogénio
RP	Recetores de Progesterona
SAM	Sistema de Apoio ao Médico
SC	Serviços Clínicos
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SF	Serviços Farmacêuticos
SISH	Hibridação <i>in situ</i> de Prata
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TF	Técnico de Farmácia
TNM	T (Tamanho do cancro), N (extensão do cancro ao nível dos gânglios linfáticos), M (metástases à distância)
TZ	Trastuzumab
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UE	União Europeia
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
Vd	Volume de distribuição
VMER	Viatura Médica de Emergência

# Capítulo 1 - Trastuzumab no tratamento do Cancro da Mama: uma revisão do estado de arte

## 1.1 - Introdução

De toda a vasta panóplia de patologias humanas, o cancro é sem dúvida a principal preocupação de saúde pública no século XXI. Apesar das várias décadas de investigação, a doença oncológica continua a ser uma das patologias mais difíceis de tratar e curar, representando atualmente uma das principais causas de morbi-mortalidade e de gastos em saúde em todo o mundo. Um bom reflexo disso é a elevada taxa de mortalidade mundial que tem vindo a ser associada à doença nos últimos anos, contando com aproximadamente 8 milhões de mortes registadas em 2008 e uma previsão de 11 milhões em 2030 [1,2].

Entre os diversos tipos de cancro, o cancro da mama (CM) tem sido alvo de particular atenção, uma vez que, este é de longe o cancro mais prevalente nas mulheres e, consequentemente, a principal causa de mortalidade oncológica neste género ao nível mundial [1,3]. De facto, todos os dias milhares de mulheres em todo o mundo das mais diversas faixas etárias são diagnosticadas com CM. Estima-se que mais de um milhão de mulheres são anualmente diagnosticadas com esta patologia maligna e que a mesma é responsável por cerca de meio milhão de mortes [1,3,4]. Na Europa ocidental, a sua incidência é de 90 novos casos por ano em cada 100000 habitantes, incidência esta que mais do que duplica a partir dos 50 anos (passando a 200 casos por ano em cada 100000 habitantes), dado que a idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença. Também em Portugal têm sido observadas tendências epidemiológicas semelhantes [5].

Apesar da incidência crescente do CM, na última década têm vindo a ser alcançados progressos relevantes, tanto em termos da compreensão da fisiopatologia da doença, como em termos de diagnóstico e de tratamento [1,6-9]. Em particular, a evolução da biologia molecular abriu portas para o aumento do conhecimento no campo das variações genéticas, dos subtipos moleculares e das vias de sinalização subjacentes ao CM, permitindo o desenvolvimento de terapêuticas direcionadas. A estratégia em que assenta a terapêutica direcionada consiste em definir especificamente as vias que levam ao desenvolvimento da célula maligna como alvos terapêuticos, incluindo os processos cruciais envolvidos no ciclo celular, na angiogénese tumoral e na invasão celular e desenvolvimento de metástases [6,8,10]. A este nível, o primeiro feito marcante no âmbito do tratamento do CM ocorreu em meados da década de 1980, quando o tratamento hormonal foi introduzido para o CM recetores de estrogénio (RE) / recetores de progesterona (RP) positivo (dois subtipos de CM).

Mais tarde, em 1998, a introdução do Trastuzumab (TZ) (Figura 1.1) para o subtipo específico do CM Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano do tipo 2 (HER2) deu início à era da bioterapêutica, estabelecendo um novo paradigma no estado de arte da farmacoterapia do CM [6,7,9]. Desde então, que têm sido desenvolvidos diferentes fármacos biológicos para o tratamento do CM que permitem pôr em prática uma abordagem terapêutica mais específica e com benefícios consensualmente anunciados em comparação com a quimioterapia convencional. Este facto tem contribuído extensamente para uma melhoria considerável do prognóstico clínico dos doentes com CM, bem como para a conseqüente diminuição das taxas de mortalidade [1,6-9]. Surpreendentemente, há trinta anos atrás apenas metade dos doentes com CM sobreviviam por mais de 5 anos, enquanto que hoje a taxa de sobrevivência é de 8 em cada 10 doentes, aumentando de 9 em cada 10 doentes quando diagnosticados com o estadio I da doença [11].

Embora os progressos tenham sido notórios, a doença metastizada permanece incurável e o tratamento do CM continua a merecer uma atenção especial pelo mundo científico [8]. Hoje em dia, as opções terapêuticas para o CM incluem: a cirurgia, a radioterapia e a farmacoterapia sistémica, nomeadamente a quimioterapia, a terapia endócrina e a biológica. Neste âmbito, a escolha da estratégia terapêutica é baseada em diversos fatores, entre os quais: a histologia tumoral, as características clínicas e patológicas da neoplasia (isto é, o estadio da doença), a presença de adenopatia axilar, a idade e as preferências da doente e a presença de biomarcadores específicos, tal como é o caso do HER2 [6,8,12]. O HER2 é um recetor transmembranar tirosina quinase presente em tecidos normais, mas que é sobre-expresso em cerca de 25% a 30% dos casos de CM, sendo associado a um subtipo agressivo da doença (denominado por CM HER2-positivo) e a um conseqüente mau prognóstico clínico [8,10-12].

Nesta matéria, o TZ tem assumido um papel fulcral na terapêutica do CM, sendo considerado o fármaco de eleição para os doentes diagnosticados com CM HER2-positivo, tanto em monoterapia como em combinação com quimioterapia. De facto, a introdução deste fármaco biológico na prática clínica revolucionou o tratamento e a história natural deste subtipo da doença, porém não sem alguns inconvenientes [8,13]. A respeito desta última observação, a utilização clínica do TZ tem sido associada a efeitos adversos cardiovasculares, assim como a casos de desenvolvimento de resistência farmacológica e, até mesmo, a um maior potencial de desenvolvimento de metástases cerebrais aquando do seu uso como terapêutica adjuvante [14,15].

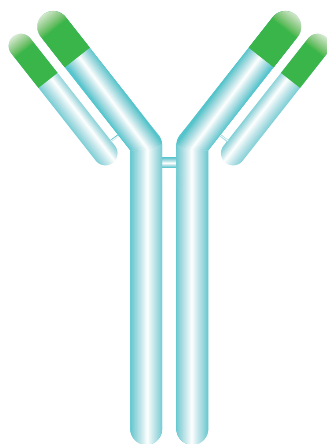
Para além disto, alguns aspetos terapêuticos relacionados com o fármaco têm sido recentemente alvo de discussão e controvérsia, tais como:

- Os estadios da doença onde o TZ deve ser utilizado;

- O esquema terapêutico mais adequado, isto é, em monoterapia ou em combinação com quimioterapia;
- O *timing* preferível do regime de quimioterapia (em administração simultânea ou sequencial);
- A duração ótima da terapêutica;
- A via de administração ideal (via intravenosa *versus* subcutânea) [9,11-13,16].

Em consonância com estes factos, foram recentemente publicadas e atualizadas *guidelines* internacionais para o tratamento do CM, nomeadamente no que concerne ao CM HER2-positivo, as quais são merecedoras de debate [17,18].

Assim, este trabalho providencia uma revisão global do estado da arte do TZ na farmacoterapia do CM, com enfoque no perfil de eficácia e segurança, tanto no contexto do CM em estadio precoce e estadio avançado, visando desta forma fornecer informação útil para a prática clínica.



**Figura 1.1: Representação estrutural do anticorpo monoclonal humanizado Trastuzumab (TZ) [19].**

## 1.2 - Fisiopatologia do Cancro da Mama (CM)

Ainda não foi possível definir aprofundadamente as causas do CM, porém são hoje evidenciados alguns fatores de risco, como a idade (considerado o maior fator de risco), os antecedentes familiares, os fatores hormonais (menopausa ou o uso de anticoncepcionais), a presença de doenças proliferativas mamárias, o excesso de peso e a exposição a radiações ionizantes [20]. Por outro lado, o CM é uma patologia que não apresenta sintomas exclusivos,

podendo os sintomas (como por exemplo, a presença de nódulos, dor ou sensibilidade no mamilo) estarem associados a outras doenças, como é o caso dos quistos benignos [21]. Na presença de um ou mais sintomas, recomenda-se realizar a mamografia de rastreio, a ecografia mamária, e, eventualmente uma ressonância mamária [22]. De acordo com os resultados dos exames, poderá ser realizada uma biopsia mamária caso se suspeite de um CM [22].

Esta patologia, é dividida em diferentes subtipos, designados por estádios. A caracterização mais frequentemente utilizada para definir o estadiamento do CM é a nomenclatura TNM [23]. Porém, importa referir que a classificação do CM também pode ser baseada tendo em conta as modificações histológicas [24].

Atualmente, são considerados cinco estádios, sendo distinguidos consoante o tamanho (T), a extensão do cancro ao nível dos gânglios linfáticos (N) e pela presença ou ausência de metástases à distância (M) [22,24]. A categoria N tem duas características de subdivisão, a primeira caracterizada pela letra c (estado clínico) e a segunda pela letra p (classificação patológica). Neste contexto, encontra-se definido nas Tabelas 1.1 e 1.2 a caracterização do CM segundo o sistema TNM [18,22,24].

**Tabela 1.1 - Caracterização dos estádios do Cancro da Mama (CM) segundo o sistema TNM [18,22,24].** c, estado clínico; N, extensão do cancro ao nível dos gânglios linfáticos; M, metástases; p, classificação patológica; T, tamanho do tumor.

Categoria T	T0	Ausência de cancro
	Tis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma intraductal <i>in situ</i></li> <li>• Carcinoma lobular <i>in situ</i></li> <li>• Doença de Paget do mamilo sem tumor invasivo no tecido mamário normal</li> </ul>
		T1
	T2	Tumor de diâmetro $> 2$ cm e $\leq 5$ cm
	T3	Tumor de diâmetro $> 5$ cm
	T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele, apenas de acordo com a descrição seguinte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T4a - extensão à parede torácica, não incluindo apenas a aderência/invasão do músculo peitoral</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T4b - edema ou ulceração da pele da mama, sem características de carcinoma inflamatório</li> <li>• T4c - ambos T4a e T4b</li> <li>• T4d - carcinoma inflamatório</li> </ul>
<b>Categoria N</b>	cN0 Ausência de metástases nos gânglios
	cN1 Metástases em gânglios palpáveis na axila ipsilateral, mas móveis
	cN2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• N2a - Metástases em gânglios ipsilaterais fixos ou aderentes</li> <li>• N2b - Metástases em gânglios ao nível da cadeia mamária interna ipsilateral</li> </ul>
	cN3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• N3a - Metástases em gânglios infraclaviculares ipsilaterais</li> <li>• N3b - Metástase em gânglios da cadeia mamária interna ipsilateral e em gânglios axilares ipsilaterais</li> <li>• N3c - Metástases em gânglios supraclaviculares ipsilaterais com ou sem envolvimento de metáteses de gânglios axilares ou da cadeia mamária interna</li> </ul>
	pN0 Ausência de metástases nos gânglios
	pN1 Metástases em 1 a 3 gânglios axilares e/ou em gânglios da cadeia mamária interna <ul style="list-style-type: none"> <li>• pN1mi - Gânglios envolvidos com tamanho <math>\leq 2</math> mm</li> </ul>
	pN2 Metástases em 4 a 9 gânglios axilares ou em gânglios da cadeia mamária interna
pN3 Metástases em 10 ou mais gânglios axilares envolvidos, ou gânglios de outras áreas à volta da mama	
<b>Categoria M</b>	M0 Ausência de metástases à distância
	M1 Metástases em órgãos distantes

A identificação do estágio do CM através do sistema TNM permite caracterizar especificamente o cancro e facilitar a seleção da terapêutica mais adequada para cada um dos casos.

**Tabela 1.2 - Estádios do Cancro da Mama (CM) [18,22,24]. ; M, metástases; T, tamanho do tumor; N , extensão do cancro ao nível dos gânglios linfáticos.**

Estadio anatómico / grupo prognóstico				Observações	
0		Tis	N0	M0	Cancro não invasivo
I	IA	T1	N0	M0	Cancro invasivo
	IB	T0	N1mi	M0	
			T1	N1mi	M0
II	IIA	T0	N1	M0	Cancro invasivo de maior tamanho
		T1	N1	M0	
		T2	N0	M0	
	IIB	T2	N1	M0	
		T3	N0	M0	
III	IIIA	T0	N2	M0	Inclui cancros maiores de 5 cm e com gânglios axilares ipsilaterais afetados
		T1	N2	M0	
		T2	N2	M0	
		T3	N1	M0	
		T3	N2	M0	
	IIIb	T4	N0	M0	Cancro que invade a parede torácica ou a pele, mas os gânglios podem não estar afetados
		T4	N1	M0	
		T4	N2	M0	
	IIIC	Qualquer T	N3	M0	Cancro que afeta 10 ou mais gânglios axilares
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	Cancro presente também em órgãos distantes	

Fala-se de CM avançado ou CM metastizado quando as células cancerosas do tumor original (primário) se separaram, deslocando-se para outra parte do corpo [25]. Estas, são transportadas na corrente sanguínea ou na linfa, alojando-se com maior frequência nos ossos, no fígado ou nos pulmões e, ocasionalmente, no cérebro. As células transportadas pela linfa instalam-se nos gânglios linfáticos e nas axilas, porém, em geral, o cancro não ataca todos estes locais simultaneamente [25].

### 1.3 - Visão geral do tratamento do Cancro da Mama (CM)

Durante muitos anos, os principais tratamentos para o CM, têm sido a quimioterapia e a radioterapia, fazendo parar a evolução do cancro por meio de poderosos fármacos citotóxicos (que destroem as células) ou de radiação. Para além destes, hoje em dia começam a estar

disponíveis novas terapêuticas muito importantes, incluindo fármacos que se dirigem diretamente às células cancerosas, sem os, por vezes graves, efeitos secundários associados aos antigos tratamentos [26].

O tratamento do CM tem sofrido uma enorme evolução nos últimos anos, com tendência a abordagens cada vez menos invasivas. Devido ao uso generalizado da mamografia e da ecografia mamaria como métodos de rastreio/profilaxia, a taxa de deteção tem aumentado significativamente [27]. O tratamento do CM implica um trabalho conjunto de vários especialistas que determinam a melhor estratégia para cada doente, pois não existe um único tratamento que seja o melhor para todos os doentes. A escolha de qual a terapêutica a optar é uma decisão importantíssima, que tem consequências a nível da duração e da qualidade de vida dos doentes.

É importante salientar que a cirurgia e a radioterapia tratam o cancro localizado na mama ou nos tecidos circundantes, enquanto que a terapêutica sistémica trata o cancro para além da mama; esta inclui a quimioterapia, a hormonoterapia e a terapêutica dirigida [22]. Muitas vezes, a terapêutica sistémica é utilizada para diminuir o tamanho do CM antes da cirurgia [22].

A estratégia do tratamento do CM tem em conta diversos fatores, como o estado dos recetores hormonais e do HER2, o grau (de 1 a 3 de acordo com a semelhança que as células cancerígenas apresentam quando comparadas com as células normais), a dimensão do tumor relativamente à dimensão da mama, a disseminação em órgãos distantes e o estado geral de saúde da pessoa [28]. Na seleção da terapêutica adjuvante deverá ser tido em consideração a categoria de risco de recorrência que foi estabelecida por um comitê de consenso oncológico internacional, o *Consenso de Saint Gallen*, indicada na Tabela 1.3 [23,27].

**Tabela 1.3 - Avaliação do risco do Cancro da Mama (CM) [23,27].** HER2, Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano do tipo 2; T, tamanho do tumor.

Baixo Risco	Risco Intermédio	Alto Risco
Gânglios negativos	1) Gânglios negativos e pelo menos uma das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T &gt; 2 cm</li> <li>• Grau 2 ou 3</li> <li>• Com invasão celular</li> <li>• HER2 positivo</li> </ul>	≤ 3 gânglios positivos e HER2 positivo
T ≤ 2cm		≥ 4 gânglios positivos
Grau 1		
Sem invasão vascular		
Sem sobre-expressão ou amplificação HER2		

Idade superior a 35 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade inferior a 35 anos</li> </ul>
	2) Gânglios positivos ( $\leq 3$ ) e HER2 negativo

Desta forma, com base nos diferentes estádios do CM, é possível avaliar qual o tratamento mais adequado. Nas situações em que o CM apresenta resposta endócrina aos RE ou aos RP poderá ser tratado com hormonoterapia, no caso do CM não apresentar resposta endócrina, a única opção de tratamento será a quimioterapia (Tabela 1.4).

**Tabela 1.4 - Resumo da farmacoterapia do Cancro da Mama (CM) [27].** HER2, Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano do tipo 2; T, tamanho do tumor; TZ, Trastuzumab.

**Terapêutica do Cancro da Mama**

Tipo de CM	Gânglios	Características	Terapêutica
Recetores Hormonais positivos e HER2 positivo	Gânglios Negativos	T < 0,5 cm	Hormonoterapia e/ou Quimioterapia (não está indicado o uso de TZ adjuvante nestes CM)
	Gânglios Negativos	T $\geq$ 0,5 cm	Quimioterapia + Hormonoterapia + TZ
	Gânglios Positivos	Qualquer T	Quimioterapia + Hormonoterapia + TZ
Recetores Hormonais negativos e HER2 positivo	Gânglios Negativos	T < 0,5 cm	Quimioterapia
		T $\geq$ 0,5 cm	Quimioterapia + TZ
	Gânglios Positivos	Qualquer T	Quimioterapia + TZ
Recetores Hormonais positivos e HER2 negativo	Gânglios Negativos	Baixo risco	Hormonoterapia
		Risco intermédio	Quimioterapia + Hormonoterapia
	Gânglios Positivos		Quimioterapia + Hormonoterapia
Recetores Hormonais negativos e HER2 negativo	Gânglios Negativos	T < 0,5 cm	Quimioterapia
		T $\geq$ 0,5 cm	Quimioterapia
	Gânglios Positivos		Quimioterapia

De um modo geral, tem sido recomendado a utilização da cirurgia para o tratamento do CM de estadio 0 [28]. Nos casos de CM em que os recetores hormonais sejam positivos, poderá ser introduzida a hormonoterapia, com o objetivo de diminuir o risco de desenvolvimento para CM invasivo [28]. Em estadios precoces (I e II) do CM invasivo recomenda-se efetuar o máximo controlo local através de radioterapia ou mastectomia, tendo sempre em conta as circunstâncias e as preferências pessoais dos doentes [27]. Nos casos de CM invasivos com tamanho superior a 2 cm, a abordagem terapêutica envolve a combinação de farmacoterapia sistémica com cirurgia e radioterapia [27]. Neste contexto, é ainda importante referir, que o tratamento do CM é dividido em duas fases: neoadjuvante e adjuvante. O tratamento neoadjuvante é administrado antes do tratamento definitivo (em geral a cirúrgica ou, mais raramente, a radioterapia); enquanto que o tratamento adjuvante é aquele que é administrado após o tratamento considerado definitivo. Deste modo, na Tabela 1.5 e na Tabela 1.6 estão indicados os fármacos utilizados sistemicamente no tratamento adjuvante e neoadjuvante do CM.

**Tabela 1.5 - Fármacos utilizados no tratamento adjuvante sistémico do Cancro da Mama (CM) [27].** HER2, Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano do tipo 2; TZ, Trastuzumab.

	Características	Esquema Terapêutico
Quimioterapia	Gânglios Negativos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Fluorouracilo + epirrubicina + ciclofosfamida</li> <li>• Em doentes com contra-indicações ao uso de antraciclinas: ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracilo</li> </ul>
	Cancros HER2-positivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel e carboplatina em combinação com TZ</li> </ul>
	Gânglios Positivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Fluorouracilo + epirrubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel</li> <li>• Docetaxel + epirrubicina + ciclofosfamida</li> <li>• Paclitaxel + doxorubicina + ciclofosfamida</li> <li>• Docetaxel + doxorubicina + ciclofosfamida</li> </ul>

**Tabela 1.6 - Fármacos utilizados no tratamento neoadjuvante sistémico do Cancro da Mama (CM) [27].** HER2, Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano do tipo 2; TZ, Trastuzumab.

	Subtipo de CM	Esquema Terapêutico
Quimioterapia	Estadio II	• <b>Quimioterapia:</b> epirrubicina + ciclofosfamida. Se não existir resposta clínica efetuar cirurgia ou docetaxel.
		• <b>CM HER2-positivo:</b> docetaxel + TZ
	Estadio III (Localmente avançado)	• <b>Quimioterapia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Paclitaxel + doxorrubicina + ciclofosfamida;</li> <li>✓ Docetaxel + doxorrubicina + ciclofosfamida</li> <li>✓ Docetaxel + epirrubicina</li> </ul>
		• <b>CM HER2-positivo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TZ</li> <li>✓ Docetaxel + epirrubicina seguido por Docetaxel + TZ</li> </ul>

Importa referir que a hormonoterapia (inibidores da aromatase ou tamoxifeno) é utilizada como alternativa à quimioterapia neoadjuvante (Tabela 1.6), em doentes em fase de pós-menopausa com recetores hormonais positivos e com uma das seguintes particularidades: idade avançada, risco cardíaco elevado, recusa de quimioterapia ou quando o doente apresenta contra-indicações para a quimioterapia.

Relativamente ao CM de estadio IV (CM metastizado), este é tratável mas não é curável, sendo que o objetivo principal do tratamento é a palição de sintomas. Consoante o tipo de metastização e evolução clínica, pode-se considerar dois grupos de doentes:

- Baixo risco - doença pouco agressiva com evolução lenta caracterizada pelo desenvolvimento de doença metastizada depois de um longo período sem manifestações clínicas de doença e/ou com recetores hormonais positivos e com metástases ósseas ou em tecidos moles isolados sem metastização visceral (hepática, pulmonar ou cerebral);
- Intermédio/alto risco - doentes com evolução acelerada, metástases viscerais, ausência de resposta a hormonoterapia anterior, tumores HER2-positivo, bem como a maior parte de doentes em fase de pré-menopausa. [27].

Na Tabela 1.7 estão indicados os esquemas terapêuticos utilizados para o CM de estadio IV.

Tabela 1.7 - Fármacos utilizados no tratamento Cancro da Mama (CM) de estadio IV [27].

HER2, Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano do tipo 2; LHRH, Hormona Libertadora da Hormona Luteinizante; TZ, Trastuzumab

	Risco	Esquema Terapêutico
Estadio IV (Avançado / metastizado)	Baixo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pós-menopausa:</b> tratamento hormonal de primeira linha com tamoxifeno ou inibidores da aromatase.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pré-menopausa:</b> tratamento hormonal com tamoxifeno com ou sem agonista da LHRH associado. A cirurgia também poderá ser uma alternativa.</li> </ul>
	Intermédio / alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Poliquimioterapia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 5-Fluorouracilo + epirrubicina + ciclofosfamida</li> <li>✓ 5-Fluorouracilo + metotrexato + ciclofosfamida</li> <li>✓ Docetaxel + epirrubicina</li> <li>✓ Capecitabina + docetaxel</li> <li>✓ Gemcitabina + paclitaxel</li> <li>✓ Paclitaxel + bevacizumab</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monoterapia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Paclitaxel</li> <li>✓ Docetaxel</li> <li>✓ Antraciclinas: doxorubicina</li> <li>✓ Vinorelbina</li> <li>✓ Capecitabina</li> <li>✓ Gemcitabina</li> <li>✓ 5-Fluorouracilo</li> </ul> </li> </ul>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CM HER2-potivo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TZ em monoterapia;</li> <li>✓ TZ em associação com: paclitaxel docetaxel.</li> <li>✓ Lapatinib associado a um inibidor da aromatase, em doentes sem condições clínicas para TZ e que tenham feito tamoxifeno.</li> </ul> </li> </ul>

## 1.4 - O papel do HER2 na fisiopatologia e na clínica do Cancro da Mama (CM)

Na era da medicina personalizada, o *status* do HER2 é um importante fator de prognóstico do CM e também um biomarcador preditivo da terapêutica. O conhecimento aprofundado acerca do papel do HER2 na fisiopatologia do CM tem determinado o desenvolvimento de terapêuticas inovadoras dirigidas para este recetor [10,18,29].

O HER2 pertence à família dos recetores tirosina quinase e medeia funções de sinalização críticas em diversos processos biológicos, tanto em tecidos mamários saudáveis como em tecidos mamários malignos, incluindo a proliferação e a diferenciação celular. A ativação deste recetor não ocorre diretamente via ligação de um ligando, mas sim através da dimerização com recetores molecularmente idênticos (formando homodímeros) ou com outros recetores membros da família HER (HER1, HER3 e HER4) com capacidade de serem ativados por um ligando, levando à formação de heterodímeros. Consequentemente, este processo de dimerização despoleta a fosforilação de resíduos de tirosina específicos no domínio intracelular do recetor, o que desencadeia a ativação em cascata de múltiplas vias de sinalização subsequentes. Deste modo, o HER2 desempenha uma função de coreceptor para outras proteínas HER, atuando como um amplificador de sinal [10,16,30]. Estes mecanismos estão representados na Figura 1.2.

Normalmente a proteína HER2 é expressa em baixos níveis na superfície destas células, no entanto, em cerca de 25% a 30% dos CM têm sido observados níveis elevados do HER2 induzido pela amplificação do gene HER2 (proto-oncogene) e pela conseqüente sobre-expressão da proteína HER2 [11,12]. Tal acontecimento tem sido relacionado com o aumento da carcinogenicidade desta neoplasia [8,10-12,16,30].

De facto, a elevada abundância de HER2 neste subtipo de CM estimula uma fosforilação constitutiva do HER2 e a ativação das vias de sinalização que culminam no crescimento da neoplasia. É de salientar que o heterodímero HER2-HER3 é a fonte de ativação mais potente das vias de sinalização subjacentes, apesar do homodímero HER2-HER2 também poder estar envolvido no processo de ativação. Por outro lado, tem sido proposto um mecanismo adicional de ativação do HER2 em CM HER2-positivos: a clivagem do domínio extracelular do recetor HER2 mediada por uma metaloprotease, a qual produz um fragmento terminal do HER2 cataliticamente ativo, conhecido como p<sup>95HER2</sup> [16,30]. Por outras palavras, o aumento dos níveis de HER2 nas células malignas promove a inibição da apoptose, a proliferação celular, a angiogénese e o desenvolvimento de metástases. Todos estes acontecimentos traduzem-se clinicamente num fenótipo de CM mais agressivo que inclui tumores de elevado grau, com taxas de crescimento aumentadas, metáteses sistémicas precoces e uma diminuição da sobrevivência global [8,10-12].

Deste modo, o HER2 é um alvo antineoplásico específico e muito promissor e, portanto, o uso de terapêuticas direcionadas para este, tal como o TZ, constituem uma abordagem muito atrativa. De acordo com MCKeage *et al.* (2008) a sobre-expressão do HER2 é um pré-requisito para o efeito citotóxico do TZ, devendo este fármaco ser utilizado apenas neste subtipo de neoplasia [11]. Assim, é crucial proceder-se à avaliação do *status* do HER2.

Neste contexto, as *guidelines* internacionais recomendam que a pesquisa do biomarcador deve ser realizada em todos os novos diagnósticos de CM invasivo através de análises de imunohistoquímica (IHQ) ou através de hibridação *in situ* de fluorescência (FISH) ou hibridação *in situ* cromogénica (CISH) ou hibridação *in situ* de prata (SISH). Por sua vez, todas as amostras analisadas por IHQ com resultados limítrofes (IHC 2+ - sobre-expressão moderada) devem ser reanalisadas por hibridização *in situ* [10,18].

Sobre esta matéria importa salientar que a exatidão do ensaio aplicado é de extrema importância clínica. Isto porque os resultados falsos negativos podem levar à ausência de um tratamento adequado com TZ, enquanto que resultados falsos positivos podem expor os doentes a potenciais efeitos secundários e culminar em gastos desnecessários associados ao tratamento. Pormenorizando, as análises de IHQ traduzem a expressão da proteína HER2 da superfície celular através de um *score* que varia entre 0 e 3+, dependendo da extensão e da localização da coloração observada (Anexo 1.1). Em neoplasias malignas classificadas como 3+, a sobre-expressão do HER2 tem sido correlacionada com a amplificação genética; porém em neoplasias classificadas como 2+ esta correlação tem demonstrado resultados ambíguos. Já por outro lado, a hibridização *in situ* envolve o uso de sondas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) marcadas para permitir a avaliação do número de cópias do gene HER2 em células individuais e, por isso, tem sido considerada uma ferramenta preditiva da resposta ao TZ mais fiável quando comparada com as análises de IHQ [10,31,32].

## 1.5 - Trastuzumab (TZ)

### 1.5.1 - Mecanismo de Ação

O conhecimento detalhado do mecanismo de ação do TZ é determinante na compreensão do seu perfil farmacológico, o que assume ainda maior relevância quando consideramos o potencial de resistência terapêutica a que o fármaco tem sido associado.

Atualmente é bem reconhecido que o TZ estabelece uma ligação de elevada afinidade com o domínio extracelular do HER2; todavia todo o mecanismo subjacente ao seu efeito terapêutico não é ainda perfeitamente compreendido. Apesar disso, é consensual que o efeito terapêutico resulta da co-influência de múltiplas ações, as quais estão representadas na Figura 1.2 [8,12,16,30,33,34] .

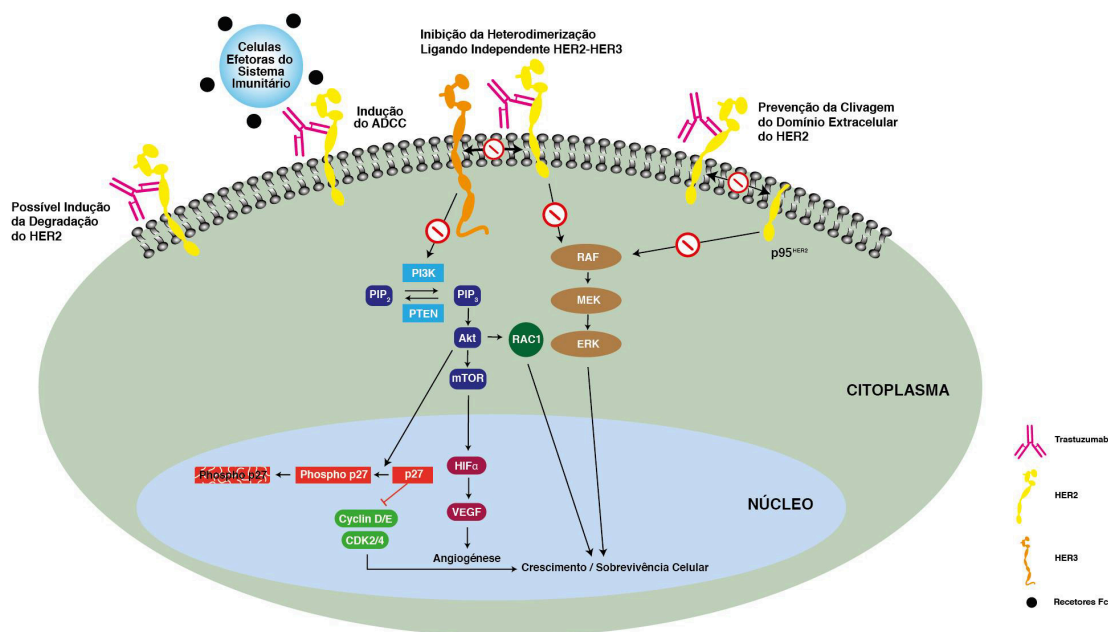
Recentemente, Pradip De e colaboradores (2013) levaram a cabo uma revisão extensiva do mecanismo de ação do TZ, tendo em conta as evidências clínicas e não clínicas disponíveis até ao momento. Neste trabalho, os investigadores propõem que o TZ atua diretamente em três principais níveis, os quais devem ser distinguidos dos efeitos secundários decorrentes da ativação destes mecanismos primários. Assim, a ligação do TZ ao HER2:

- Inibe a heterodimerização HER2-HER3 do tipo ligando-independente que ocorre em condições de sobre-expressão do HER2, não afetando significativamente o tipo de dimerização ligando-dependente;
- Previne a clivagem proteolítica do domínio extracelular do HER2 e a formação do fragmento p<sup>95HER2</sup> cataliticamente ativo;
- Induz a citotoxicidade celular anticorpo-dependente (ADCC) face a tumores HER2-positivos através da interação com os recetores Fc nas células efectoras do sistema imunitário [16].

Por sua vez, estas ações bloqueiam secundariamente as vias de sinalização do PI3K/Akt e da proteína quinase mitogénio ativada (MAPK), potenciando a importação nuclear e a estabilização do inibidor (p27) da quinase ciclina-dependente (CDK) (Figura 1.2). O resultado final é a redução da secreção de fatores angiogénicos e uma disfunção da resposta celular com consequente perda da viabilidade celular [16].

Em consonância, outros autores têm identificado estes mecanismos como os responsáveis pelos efeitos terapêuticos do TZ [12,30,33-35]. A este nível, importa salientar que o mecanismo imunológico de ADCC é considerado um fator chave para a eficácia do tratamento [12,16,30,33]. De facto, a capacidade do TZ despoletar/mediar a resposta de células imunitárias contra as células tumorais que sobre-expressam o HER2 tem sido amplamente descrita [12,16,30,36,37]. Como exemplo, Arnould *et al.* (2006) observou um aumento do número de células *natural killer* e de proteínas citotóxicas em infiltrados tumorais de doentes com CM avançado após o tratamento com TZ e docetaxel [37]. Por fim, é ainda de referir que o TZ pode também desencadear a degradação do HER2, embora não se saiba de que forma [30,33,34].

Globalmente, o resultado final de todas estas ações diretas e indiretas é o aumento do bloqueio do ciclo celular e da apoptose e a supressão da proliferação celular e da angiogénese [30,33].



**Figura 1.2: Potencial mecanismo de ação do Trastuzumab (TZ)** [8,12,16,30,33,34]. ADCC, citotoxicidade celular anticorpo-dependente; CDK, quinase ciclina-dependente; ERK, quinase regulada por sinal extracelular; HER, Recetor do fator de crescimento epidérmico humano; HIF, fator de indução de hipoxia; MEK, proteína quinase mitogénio ativada; mTOR, proteína alvo da rapamicina em mamíferos; PI3K, fosfatidilinositol 3-quinase; PIP<sub>2</sub>, fosfatidilinositol (4,5)-bifosfato; PIP<sub>3</sub>, fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato; PTEN, fosfatase e homólogo da tensina; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.

### 1.5.2 - Propriedades Farmacocinéticas

Ao longo dos anos, o perfil farmacocinético do TZ administrado por via intravenosa tem vindo a ser estudado em doentes com CM precoce e metastizado e, mais recentemente, o desenvolvimento de uma formulação subcutânea tem levado à comparação das duas vias de administração [13,32,38].

Na verdade, o perfil farmacocinético do TZ intravenoso está hoje bem caracterizado graças à análise farmacocinética populacional. A este nível, o TZ tem sido administrado por perfusão intravenosa considerando dois esquemas posológicos distintos ajustados ao peso corporal do doente:

- um esquema terapêutico de 3 em 3 semanas que consiste na administração de uma dose de carga correspondente a 8 mg/kg no primeiro dia seguido por doses de manutenção de 6 mg/kg a cada 3 semanas (com início 3 semanas após a dose de carga inicial);

- um esquema terapêutico semanal onde a dose de carga inicial é de 4 mg/kg seguido por uma dose de manutenção de 2 mg/kg semanalmente (com início uma semana depois da dose de carga inicial).

Numa fase inicial, os ensaios clínicos envolvendo o fármaco utilizavam o esquema posológico semanal, porém os dados farmacocinéticos populacionais demonstraram que o tempo de semivida de eliminação do TZ é muito superior ao que foi inicialmente descrito, permitindo assim uma administração única a cada 3 semanas [12,32,39]. Portanto, tendo em conta que estes regimes posológicos garantem o alcance das concentrações em estado estacionário necessárias para a eficácia do TZ, o esquema terapêutico a cada 3 semanas tem sido a posologia intravenosa mais utilizada na prática clínica e também no estudo da farmacocinética deste agente biológico.

Analisando especificamente a farmacocinética, o volume de distribuição (Vd) do TZ, descrito pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) no Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Herceptin, é de 3,02 L e de 2,68 L para o compartimento central e periférico, respetivamente; o que significa que o TZ é quase exclusivamente distribuído no fluido vascular. Esta questão é explicada pelo elevado peso/tamanho molecular e solubilidade em água das imunoglobulinas [12,32,38,40]. De uma forma geral, a difusão do TZ administrado sistemicamente é limitada, o que é corroborado pelo facto de apenas quantidades mínimas do fármaco penetrarem no líquido cefalorraquidiano. Então, considerando que as metástases do CM ocorrem normalmente no sistema nervoso central, não é surpreendente que o desenvolvimento de metástases cerebrais tenha sido observado em doentes tratados com o anticorpo ou que doentes com metástases cerebrais não respondam ao tratamento com TZ [40]. Na tentativa de solucionar este problema, tem vindo a ser investigada clinicamente uma via de administração intratecal, a qual tem alcançado resultados muito promissores [41].

Por sua vez, o estado estacionário deve ser alcançado após cerca de 27 semanas de tratamento [32], embora tenham sido registadas variações entre 6 a 37 semanas [12]. Sobre esta matéria, Garnock-jones e colegas (2010) reportaram concentrações médias no estado estacionário de 60 mg/mL para o regime de administração semanal e de 65,47 mg/mL para o regime trissemanal [12]. Quando utilizado o regime de administração de 3 em 3 semanas, as concentrações mínimas ( $C_{min}$ ) médias registadas foram cerca de 20% inferiores e, por sua vez, as concentrações máximas ( $C_{max}$ ) médias foram cerca de 70% superiores, indicando assim um índice de flutuação das concentrações sanguíneas superior. No entanto, a exposição sistémica média durante o tratamento com o TZ foi semelhante entre os dois regimes posológicos [12].

Relativamente à eliminação, contrariamente à maioria das proteínas, os anticorpos monoclonais exibem um tempo de semivida longo. Em conformidade, o tempo de semivida do TZ é cerca de 28 a 38 dias e, conseqüentemente, o seu período de *washout* é de pelo menos 27 semanas (190 dias ou 5 tempos de semivida de eliminação). As vias de eliminação do TZ

são desconhecidas. Porém, a sua clearance não parece ocorrer por excreção e metabolismo hepático tal como ocorre para os fármacos convencionais, mas sim por um mecanismo análogo ao da regulação homeostática das imunoglobulinas G endógenas.

Um anticorpo monoclonal é composto tipicamente por uma cadeia pesada, duas cadeias leves com regiões variáveis (local de ligação) e uma região constante (Figura 1.1) que se pode ligar a recetores celulares específicos, tais como os FcR $\gamma$  e FcR $\eta$ , os quais estão envolvidos no processo farmacocinético e farmacodinâmico do fármaco. Se, por um lado a ligação da região variável à imunoglobulina com os seus alvos induz a ADCC, a destruição do alvo e ainda a destruição da própria imunoglobulina, o que contribui para a clearance do agente biológico, por outro lado, a região constante medeia um sofisticado mecanismo homeostático de proteção contra a proteólise lisossomal, justificando o longo tempo de semivida do TZ. Tal proteção é alcançada pela ligação da imunoglobulina aos recetores FcR $\eta$  intracelulares dependente de um ambiente ácido. Como resultado, as imunoglobulinas ligadas ficam aptas a movimentarem-se intracelularmente e evitar a proteólise lisossomal. Posteriormente, num pH neutro estas são libertadas para o meio extracelular, podendo entrar através de transcitose nos vasos sanguíneos, ficando novamente prontas para induzir o seu efeito farmacológico [32,38,40].

Especificamente, a clearance proposta para o TZ considerando um indivíduo com peso corporal de 68 Kg é de 0,241L por dia.

Outro facto de referir é que as características individuais dos doentes (tais como a idade, o peso corporal e a creatinina sérica) não pareceram afetar a biodisposição do fármaco (absorção e distribuição). Além disso, como a eliminação do TZ não segue as vias clássicas, a insuficiência renal não parece ter grande impacto na sua eliminação. No entanto, é importante ter em conta que não foram levados a cabo estudos farmacocinéticos destinados a avaliar especificamente estas variáveis [12,32,40].

No que diz respeito à administração por via subcutânea, um estudo multicêntrico *open-label* de fase III (*HannaH study*), foi recentemente desenvolvido com o objetivo de demonstrar a não inferioridade da nova formulação de administração do TZ por via subcutânea em comparação com a formulação intravenosa, tanto em termos de eficácia e segurança, como em termos farmacocinéticos [42]. Neste estudo, 596 doentes com diagnóstico de CM HER2-positivo e com tumores localmente avançados ou inflamatórios operáveis, receberam aleatoriamente 600 mg de TZ por via subcutânea ou por via intravenosa a cada 3 semanas (não sendo necessária a administração de uma dose de carga na administração por via subcutânea). A este nível, os resultados farmacocinéticos demonstraram que a formulação subcutânea do TZ não apresenta inferioridade face à formulação intravenosa, considerando o *endpoint* farmacocinético primário estabelecido, a  $C_{\min}$  média após 7 ciclos de tratamento. De facto, a  $C_{\min}$  média medida antes da administração do 8º e do 13º ciclo foi superior no grupo

em que foi utilizado o TZ subcutâneo (78,7 µg/mL e 90,4 µg/mL respectivamente) em comparação com o grupo do TZ intravenoso (57,8 µg/mL e 62,1 µg/mL respectivamente). Contrariamente, a  $C_{max}$  média revelou-se inferior no grupo sujeito à administração de TZ por via subcutânea (149 µg/mL) quando comparado com o grupo submetido à administração de TZ por via intravenosa (221 µg/mL). Como seria de esperar, o estado estacionário foi alcançado primeiro no grupo do TZ intravenoso (ciclo 8º *versus* ciclo 13º). De um modo geral, equiparando a formulação subcutânea à intravenosa, a média da  $AUC_{0-21 \text{ dias}}$  após o 7º e o 12º ciclo de administração foi cerca de 10% e 20% superior para cada ponto do tempo respectivamente. Para além do estudo demonstrar a similaridade entre as duas formulações ao nível das  $C_{min}$  alcançadas, o mesmo também registou um perfil de eficácia e segurança semelhante, sugerindo que ambas as formulações são equivalentes em termos terapêuticos [13,32,42,43].

Por outro lado, outros estudos têm fornecido informação farmacocinética adicional acerca do TZ administrado por via subcutânea. Em particular, tem sido descrito que após a administração subcutânea o TZ é bem absorvido (84%), porém com uma taxa de absorção lenta (tempo para atingir o  $C_{max}$ : 4 a 6 dias) [43,44]. Como referido anteriormente, os anticorpos são macromoléculas solúveis em água, pelo que a sua absorção teórica após uma administração por via subcutânea é baixa. No entanto, a formulação usada para administrar o TZ subcutaneamente inclui uma enzima que permite obter uma biodisponibilidade adequada, a hialuronidase humana recombinante. Esta enzima liberta ácido hialurónico na área de administração, o que por sua vez, produz canais que facilitam a absorção destas macromoléculas [38].

Ainda sobre este assunto, têm sido avaliadas diferentes formas de administração do fármaco por via subcutânea, uma das quais através de um dispositivo ainda não aprovado de autoadministração. Neste âmbito, um estudo clínico envolvendo 114 voluntários saudáveis realizado recentemente comparou o perfil farmacocinético da administração subcutânea do TZ via seringa normal com o dispositivo de autoadministração, tendo concluído a sua bioequivalência [32,43-45]. No futuro, serão necessários estudos adicionais que corroborem estes dados e que permitam a introdução deste sistema na prática clínica com benefícios claros para o doente no que toca à conveniência e comodidade.

Assim, de um ponto de vista farmacocinético, a administração do TZ por via subcutânea representa uma alternativa perfeitamente legítima à via de administração intravenosa, temática abordada novamente na seção *Administração do Trastuzumab*.

### 1.5.3 - Indicações Terapêuticas

A importância terapêutica do TZ no CM HER2-positivo é indiscutivelmente traduzida pelo facto do fármaco ser atualmente utilizado ao longo de todos os estadios da doença. Neste âmbito, a presente seção aborda detalhadamente as indicações terapêuticas do fármaco no CM HER2-positivo precoce e avançado bem como as questões terapêuticas relacionadas, considerando em paralelo aquilo que está atualmente aprovado pelas duas principais entidades reguladoras do medicamento ao nível mundial, a Agência Europeia do Medicamento e a U.S. *Food and Drug Administration*.

#### 1.5.3.1 - Cancro da Mama (CM) Precoce

O CM em estadios precoces é definido como um carcinoma da mama primário invasivo, não metastizado. O tratamento do CM precoce é dividido em duas modalidades: o tratamento neo-adjuvante/primário e o tratamento adjuvante. Como anteriormente referido, enquanto que o objetivo do tratamento neo-adjuvante assenta na redução do tamanho de um tumor de grandes dimensões, de modo a torná-lo operável ou a diminuir a extensão da cirurgia, o objetivo do tratamento adjuvante é, por sua vez, curativo. Porém, todos os regimes terapêuticos usados como opção adjuvante, incluindo aqueles com TZ podem também ser utilizados como uma abordagem pré-operatória. Deste modo, não existem diferenças significativas a referir entre estas duas modalidades de tratamento. No entanto, se o TZ for utilizado em combinação com quimioterapia num âmbito neo-adjuvante, é recomendável manter o esquema de tratamento planeado sem paragens desnecessárias, isto é, sem os dividir num período pré-operatório e pós-operatório, independentemente da magnitude da resposta. É ainda de referir, que uma opção terapêutica adjuvante deve ser iniciada entre duas a seis semanas após a cirurgia, uma vez que tem sido verificado um decréscimo clinicamente relevante da eficácia terapêutica em casos onde a administração é feita após mais de 12 semanas da cirurgia [18].

Numerosos estudos clínicos multicêntricos de grandes dimensões têm avaliado a eficácia do TZ como terapêutica concomitante ou sequencial face à quimioterapia em doentes com CM HER2-positivo precoce, tanto numa abordagem neo-adjuvante como adjuvante. Contudo, dado que estes estudos têm sido extensivamente revistos [10,12,13,46-49] e que as *guidelines* internacionais para o tratamento do CM precoce foram inclusivamente publicadas recentemente [18,50], não é objetivo deste trabalho abordar os resultados de cada estudo em particular, mas sim os dados conclusivos com relevância para a prática clínica.

Em consonância com estes factos, uma das questões a salientar quando falamos nas indicações terapêuticas do TZ no CM é a diferença que existe entre o perfil de utilização do fármaco e algumas considerações farmacoterapêuticas aprovadas na União Europeia (UE) e nos Estados Unidos da América (EUA). No que toca a esta matéria, a Tabela 1.8 apresenta detalhadamente as indicações terapêuticas do TZ para CM HER2-positivo na UE e nos EUA.

**Tabela 1.8 - Indicações Terapêuticas do Trastuzumab (TZ) para o Cancro da Mama (CM) HER2-positivo aprovadas na União Europeia (UE) e nos Estados Unidos da América (EUA)**  
[15,18,32,51,52]

UE	EUA
<b>Cancro da Mama Precoce</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Após cirurgia, quimioterapia (neo-adjuvante ou adjuvante) ou radioterapia (se aplicável);</li> <li>• Em associação com paclitaxel ou docetaxel, na sequência de quimioterapia adjuvante com doxorrubicina e ciclofosfamida;</li> <li>• Em associação com quimioterapia adjuvante (constituída por docetaxel e carboplatina);</li> <li>• Em casos de CM localmente avançado (incluindo inflamatório) ou tumores de diâmetro superior a 2 cm, em associação com quimioterapia neo-adjuvante, seguida de terapêutica adjuvante com TZ.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Como tratamento adjuvante:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Como parte de um regime que consiste em doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel ou docetaxel;</li> <li>- Em associação com docetaxel e carboplatina;</li> <li>- Em monoterapia após terapêutica baseada em antraciclinas.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Cancro da Mama Avançado</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Como monoterapia, no tratamento de doentes com neoplasia metastizada, previamente submetidos a pelo menos dois regimes quimioterápicos para o tratamento da neoplasia. A quimioterapia prévia deve incluir pelo menos uma antraciclina e um taxano;</li> <li>• Em associação com paclitaxel ou docetaxel, no tratamento de doentes com neoplasia metastizada, não submetidos previamente a quimioterapia e para os quais as antraciclinas não sejam adequadas;</li> <li>• Em associação com um inibidor da aromatase, no tratamento de doentes pós-menopausa com CM metastizado com expressão de recetores hormonais, não tratados previamente com TZ.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Como opção de primeira linha para o tratamento do CM HER2-positivo metastizado:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Em combinação com paclitaxel;</li> <li>- Em monoterapia para doentes que receberam pelo menos um regime de quimioterapia para a doença metastizada.</li> </ul> </li> </ul>

Contrariamente à UE, nos EUA o âmbito de utilização do TZ no tratamento do CM precoce não contempla uma abordagem neo-adjuvante e, por outro lado, considera legítima a combinação do fármaco com uma antraciclina (doxorrubicina).

A associação do TZ aos protocolos de quimioterapia no tratamento de doentes com CM HER2-positivo em estadios precoces, quer em regime neo-adjuvante quer em regime adjuvante, é sem dúvida vantajosa, uma vez que fornece melhores resultados terapêuticos quando comparado com o uso de quimioterapia em monoterapia. De facto, esta estratégia terapêutica providencia taxas de resposta superiores e um risco de recidiva da doença e de morte inferior [18,48-50]. Em concordância, estudos farmacoeconómicos têm justificado o custo-efetividade do esquema terapêutico adjuvante nesta subpopulação de doentes envolvendo a associação de quimioterapia com TZ, face a um esquema terapêutico clássico de quimioterapia [11].

De um modo geral, o TZ pode ser utilizado de uma forma concomitante ou sequencial em relação aos fármacos quimioterápicos (isto é, integrado ou após terminar o regime de quimioterapia). A este nível, uma questão que tem sido alvo de debate, é se de facto existem diferenças relevantes entre as duas combinações terapêuticas e, se assim for, qual delas é a mais vantajosa. Considerando os dados atualmente disponíveis, existe uma forte tendência em favor da administração concomitante em termos de eficácia terapêutica, inclusive no CM precoce [13,18,47-50].

No entanto, as *guidelines* recentes da Sociedade Europeia de Oncologia Médica relativas ao diagnóstico, tratamento e seguimento do CM primário, subscritas pela EMA, alertam que o TZ pode ser rotineiramente coadministrado com quimioterapia não baseada em antraciclina e ainda com hormonoterapia. O uso concomitante com antraciclina não é recomendado, devido ao conhecido risco de cardiotoxicidade [18,32]. Como argumento desta recomendação, Feng Du e colaboradores (2014) levaram a cabo uma meta-análise de ensaios clínicos no sentido de investigar a segurança e a eficácia do uso concomitante de antraciclina com o TZ, concluindo que existe um risco acrescido de toxicidade cardíaca tanto em tratamentos neo-adjuvantes como no tratamento de CM metastizado (mesmo em períodos de tratamento curtos) [49]. Por sua vez, no ensaio clínico *BCIRG006* foram reportados menos acontecimentos cardíacos no grupo de doentes que recebeu a combinação de docetaxel com carboplatina e TZ, em comparação com o grupo de doentes onde foi usada uma associação com antraciclina [15,50].

De facto, embora a combinação de TZ com antraciclina seja aprovada pela FDA, a combinação com taxanos é mais segura e tem demonstrado ser mais efetiva do que o tratamento sequencial [18,32,51]. Para a maioria dos doentes, o uso de um regime terapêutico baseado em antraciclina seguido por um regime terapêutico envolvendo a combinação de um taxano com o TZ é a escolha preferida [18]. Estes pressupostos são também transversais para o tratamento do CM avançado e, por isso, devem ser tidos em conta.

Contrariamente, as recomendações atualmente preconizadas no que respeita à duração do tratamento com TZ diferem entre os dois principais estadios do CM [17,18]. Os doentes com CM precoce devem ser tratados com TZ durante um ano, ou (na UE) até à regressão da doença (aquele que ocorrer primeiro); a extensão do tratamento para além de um ano não é recomendada [32,51]. Não foram demonstrados benefícios adicionais com a administração de TZ durante dois anos e o risco de efeitos adversos pode aumentar substancialmente, particularmente no que concerne à taxa de disfunção cardíaca [31]. Tendo em conta o referido, tem vindo a ser avaliada a possibilidade de reduzir a duração do tratamento com TZ em doentes com CM HER2-positivo em estadio precoce: resultados similares foram obtidos com apenas 9 semanas de tratamento, porém a não-inferioridade do tratamento com TZ quando administrado por 6 meses não foi demonstrada e, portanto, a duração *standard* do tratamento continua a ser de 12 meses [18,53].

Por fim, é importante referir que não existem dados robustos acerca da eficácia do tratamento adjuvante com TZ em casos de CM de pequenas dimensões ( $T < 0,5$  cm) sem envolvimento nodular, nem em doentes com idade superior a 70 anos. Desta forma, não é possível estabelecer um benefício claro do uso de TZ nestes grupos [50,54]. Apesar dos estudos parecerem suportar a ideia de que a terapia adjuvante pode melhorar os resultados clínicos de tumores com menos de 1 cm, o uso de TZ neste quadro clínico não está ainda oficialmente aprovado. No entanto, devido ao elevado risco de insucesso terapêutico, as *guidelines* internacionais recomendam que o TZ deve mesmo ser considerado neste grupo de doentes, em particular naqueles com CM RE-negativo. Do mesmo modo, o TZ deve ser considerado para o tratamento adjuvante do CM HER2-positivo em mulheres idosas, particularmente quando o risco de recidiva é elevado, o risco de cardiotoxicidade associada ao TZ é baixo e o prognóstico sugira uma esperança média de vida prolongada [18,54].

### 1.5.3.2 - Cancro da Mama (CM) Avançado

Como referido anteriormente, o CM avançado é um estadio tratável mas geralmente incurável, onde os objetivos do tratamento centram-se no aumento da sobrevivência e da qualidade de vida do doente. As mulheres com CM metastizado foram o primeiro grupo de doentes na prática clínica a beneficiar do tratamento com o TZ [10,17].

Neste âmbito, as recomendações mundiais aconselham que a terapêutica com fármacos anti-HER2 deve ser disponibilizada precocemente a todas as mulheres com CM HER2-positivo metastizado [52,55]. Consequentemente, o TZ é hoje em dia utilizado em todo o mundo como tratamento de primeira linha para o CM HER2-positivo avançado [10]. O âmbito específico da utilização de TZ na UE e nos EUA são apresentados na Tabela 1.8. Em comparação, as indicações terapêuticas do TZ para este subtipo de CM na UE são mais restritivas e objetivas,

refletindo melhor as conclusões que têm vindo a ser alcançadas ao longo da extensa investigação realizada nesta área [32,51,52].

Para além destas indicações bem estabelecidas, os doentes com CM RE/HER2-positivo metastizado, em que a hormonoterapia foi escolhida em detrimento da quimioterapia, são também elegíveis para o tratamento com um agente anti-HER2 (entre eles o TZ). Esta consideração é baseada nos benefícios proeminentes que têm sido observados ao nível da taxa de sobrevivência livre de progressão com a associação da terapêutica anti-HER2 (quer o TZ quer o lapatinib) com a hormonoterapia [17,55].

Tendo em conta que atualmente existem outras opções terapêuticas anti-HER2 disponíveis no mercado (como por exemplo o pertuzumab e o lapatinib), é essencial salientar que como terapêutica de primeira linha para os doentes com CM HER2-positivo metastizado, previamente tratadas (em tratamento adjuvante) ou não tratados com TZ, a associação da quimioterapia com o TZ é superior à associação da quimioterapia com lapatinib em termos de taxa de sobrevivência livre de progressão e de taxa de sobrevivência global.

Ainda como opção terapêutica de primeira linha, a combinação de quimioterapia, TZ e pertuzumab tem demonstrado uma taxa de sobrevivência global superior face à associação de quimioterapia com TZ, principalmente para casos de CM HER2-positivo metastizado não tratados previamente. Isto significa que esta opção terapêutica é preferível, o que provavelmente se traduzirá numa atualização futura das indicações terapêuticas do TZ, de modo a contemplar o uso de um bloqueio duplo do HER2 neste contexto. Todavia, note-se que a posição terapêutica de outras opções anti-HER2 mais recentes, tais como o TZ-emtansina não tem sido considerada [17,50].

Em relação à duração do tratamento com TZ no CM metastizado, o intervalo de tempo ótimo permanece ainda desconhecido e, os doentes com este tipo de CM são tratados com fármaco biológico até à progressão da doença. Assim sendo, a duração do tratamento neste contexto é variável [32,51,55].

Segundo as *guidelines* internacionais mais recentemente publicadas sobre o CM avançado, o bloqueio das vias HER2 deve ser mantido mesmo em casos onde a progressão da doença ocorra perante um tratamento de associação de um agente anti-HER2 com um agente citotóxico ou endócrino [17]. Portanto, se o tratamento com TZ é normalmente a primeira linha terapêutica para estes casos, a questão que surge é: qual é a melhor opção farmacoterapêutica para doentes que progrediram após receberem um tratamento com TZ? Até muito recentemente existiam duas opções viáveis: continuar o tratamento com TZ em associação com outro agente quimioterapêutico ou alterar para lapatinib em associação com capecitabina. No entanto, não se conhece qual destas duas opções tem uma relação benefício-risco superior [18]. Em 2013, um conjugado anticorpo-fármaco, o TZ-emtansina,

que associa as propriedades antitumorais do anticorpo monoclonal (o TZ) com os efeitos citotóxicos de um fármaco quimioterápico que provoca a desregulação dos microtúbulos (conhecido por DM1), foi aprovado pela FDA especificamente para o tratamento de doentes com CM HER2-positivo metastizado a quem já tinha sido administrado previamente o TZ e um taxano [56,57]. De facto, depois do uso de um esquema terapêutico envolvendo o TZ como primeira linha terapêutica, o TZ-emtansina apresenta uma eficácia superior relativamente a outros fármacos anti-HER2 de segunda linha terapêutica [17]. Como exemplo, no estudo clínico de fase III EMILIA observou-se que as mulheres com CM HER2-positivo avançado resistentes à associação de TZ com um taxano, tiveram uma taxa de sobrevivência livre de progressão e uma taxa de sobrevivência global significativamente mais prolongada e com menor toxicidade quando tratadas em segunda linha terapêutica com TZ-emtansina em comparação com a associação de lapatinib com capecitabina [56,57]. Portanto, o TZ-emtansina deve ser a opção terapêutica preferida para os doentes que tenham sido sujeitos a pelo menos uma linha terapêutica envolvendo o TZ [17].

Para além das evidências já descritas na literatura científica, outros ensaios clínicos estão atualmente em curso com o objetivo de compreender o papel terapêutico da associação de TZ-emtansina no tratamento do CM precoce e avançado [57]. Por outro lado, os dados disponíveis no âmbito do tratamento de doentes com CM HER2-positivo avançado que tenham tido recaídas após o tratamento adjuvante com TZ são escassos e, atendendo ao baixo prognóstico desta população, é urgente levar a cabo estudos neste campo [17].

#### **1.5.4 - Perfil de Segurança**

O TZ é, de um modo geral, um fármaco seguro e bem tolerado, facto que é coerente com o seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico [18,58]. Enquanto fármaco biológico, o TZ apresenta um perfil farmacocinético atípico não condicionado pelas vias de eliminação clássicas e, para além disso, detêm um mecanismo de ação direcionado para um alvo molecular específico. Desta forma, é pouco provável que se desenvolvam problemas como interações farmacológicas e/ou a interação com outros alvos indesejáveis, uma das principais causas de efeitos adversos. No entanto, apesar do TZ atuar especificamente no HER2, sabe-se que este recetor medeia e interage com múltiplas vias de sinalização; não só nas células tumorais mas também na regulação homeostática das células normais, pelo que as preocupações de segurança associadas à administração do TZ prendem-se com a falta de especificidade do fármaco para as células tumorais.

Fazendo uma análise detalhada, as reações adversas mais comuns que têm vindo a ser associadas ao TZ são sintomas relacionados com a perfusão, tais como febre e calafrios. Estima-se que cerca de 40% dos doentes tratados com o fármaco biológico sofram algum tipo

de reação relacionada com a perfusão; porém na maioria dos casos este tipo de reações tem uma intensidade ligeira a moderada e desenvolvem-se na primeira infusão. Exemplos de reações adversas graves relacionadas com a perfusão do TZ que têm vindo a ser reportadas são: dispneia, hipotensão, pieira, hipertensão arterial, broncoespasmos, taquiarritmia supraventricular, diminuição da saturação de oxigénio, anafilaxia, dificuldade respiratória, urticária e angioedema [6,32].

Outras reações adversas frequentes são nomeadamente: efeitos gastrointestinais, toxicidade hematológica, infeções, erupção e eritema cutâneo, dores de cabeça, astenia, artralgia e mialgia [6,12,32,51,59,60]. Apesar destas reações não serem por norma severas, os doentes em tratamento com TZ devem ser monitorizados de perto. Ghani *et al.* (2014) descreveu um caso de neutropenia severa diretamente relacionada com a administração de TZ durante a terapêutica adjuvante de manutenção, onde foi necessário a descontinuação do tratamento [61]. Por outro lado, Kazuo Ishizuna e colegas (2014) alertam que embora o desenvolvimento de hepatotoxicidade seja raro, a monitorização periódica da função hepática deve ser tida em conta [58]. A tabela 1.9 descreve os efeitos adversos que têm vindo a ser registados com a administração do TZ por frequência de ocorrência.

Entre os efeitos adversos descritos, é inquestionável que a toxicidade ao nível pulmonar e ao nível cardíaco são os efeitos com maior importância clínica devido ao risco de morte que ambos representam e, no caso da cardiotoxicidade, devido à elevada tendência para ocorrer.

Em relação à toxicidade pulmonar, vários episódios têm vindo a ser registados, alguns dos quais fatais. A este nível, um importante marcador de risco de desenvolvimento de eventos pulmonares a ter em conta é a presença de dispneia em repouso e, portanto, os doentes com este quadro clínico não devem ser tratados com TZ [32].

Por sua vez, a cardiotoxicidade é o efeito adverso mais estudado. O espectro de acontecimentos varia desde disfunção sistólica ventricular esquerda a insuficiência cardíaca congestiva, última das quais se verifica com frequência e apresenta um elevado risco de morte.

Nos últimos anos, o mecanismo pelo qual o TZ potencialmente induz cardiotoxicidade tem sido alvo de investigação, sendo que parece estar associado ao efeito inibitório da função homeostática do HER2 nas células cardíacas [62-65]. Resumidamente, as vias de sinalização mediadas pelo HER2 no coração, contribuem para:

- O aumento da produção de fatores de transcrição celular que previnem a apoptose dos cardiomiócitos;
- O aumento da produção de óxido nítrico, que leva à vasodilatação dos vasos sanguíneos coronários e ao conseqüente aumento do fluxo sanguíneo do miocárdio;

- A inibição da produção de espécies reativas de oxigénio;
- A regulação da integridade dos sarcómeros nos cardiomiócitos.

Desta forma, o bloqueio das vias de sinalização do HER2 induzido pelo TZ pode influenciar a vasculatura, através do aumento da produção de espécies reativas de oxigénio que provocam a lesão do endotélio e a redução da produção de óxido nítrico. Este acontecimento, provavelmente é responsável por induzir a apoptose nos cardiomiócitos, debilitando assim a vasodilatação, juntamente com um decréscimo concomitante do fluxo sanguíneo do miocárdio. Estes efeitos culminam na disfunção do endotélio, reduzindo a eficiência contráctil, aumentando a carga de trabalho por parte do miocárdio, manifestando-se clinicamente como uma insuficiência cardíaca congestiva [63,65,66].

Curiosamente, a disfunção cardíaca associada ao TZ não está relacionada com a dose, sendo frequentemente reversível, contrariamente ao que se verifica, por exemplo, com as antraciclina [10]. Conforme já discutido, uma vez que as antraciclina também induzem cardiotoxicidade, a combinação com TZ não é recomendada [6]. No entanto, estes efeitos têm sido igualmente observados em doentes sujeitos à monoterapia com o agente biológico ou à associação com taxanos, particularmente após quimioterapia com uma antraciclina [10,32,63,67,68]. A explicação sugerida para estes resultados, é que em doentes expostos previamente a antraciclina, as vias de sobrevivência do HER2 estão ativadas para contrariar o *stress* induzido nos cardiomiócitos pelas antraciclina, mas a subsequente administração de TZ bloqueia estas vias de sobrevivência, exercendo um *stress* adicional no tecido cardíaco [63]. Por outro lado, os doentes que receberam antraciclina após a interrupção da terapêutica com o TZ podem apresentar um risco superior de disfunção cardíaca, isto porque o fármaco apresenta um elevado tempo de semivida, podendo permanecer em circulação até 27 semanas após o término do tratamento [6,32].

De acordo com os factos anteriormente referidos, todos os candidatos para o tratamento com TZ devem ser submetidos inicialmente a uma avaliação da função cardíaca e a monitorizações periódicas durante o tratamento [18,32]. A este nível, têm sido destacados diversos fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de cardiotoxicidade, entre os quais: um elevado índice de massa corporal, doentes com um risco cardíaco aumentado (hipertensão arterial, fármacos anti-hipertensivos, doença arterial coronária, insuficiência cardíaca congestiva, fração de injeção do ventrículo esquerdo inferior a 55%), idade avançada e ainda doentes que tomam antraciclina. Estes fatores podem ser importantes indicadores do prognóstico cardíaco no âmbito do tratamento com TZ [32,64,68].

Em consequência deste perfil de efeitos adversos, a interrupção ou a descontinuação da terapêutica com o TZ é normalmente requerida em casos de cardiotoxicidade, de reações severas à perfusão e em casos de toxicidade pulmonar [6,32,51,60].

A segurança da administração do TZ na gravidez e no aleitamento ainda não foi estabelecida, pelo que o seu uso deve ser evitado, a menos que os benefícios para a mãe se sobreponham aos riscos para o feto. As mulheres não devem amamentar durante o tratamento com o TZ, nem durante os 7 meses após o término do tratamento. Para além disso, o fármaco também é contraindicado em doentes com hipersensibilidade às proteínas murinas [6,32].

Por último, outro ponto relevante sobre esta temática da segurança é o perfil de interações farmacológicas. Porém, este campo não tem sido amplamente estudado, dado que não é esperado que o TZ interaja significativamente com outros fármacos. Dentro dos estudos realizados, não foi detetada qualquer interação significativa, nomeadamente com cisplatina, ciclofosfamida, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel, epirubicina e doxorrubicina [32,40,69].

**Tabela 1.9 - Efeitos indesejáveis notificados com o Trastuzumab (TZ) [31]**

Frequência	Reações Adversas
<b>Muito Frequente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infeções</li> <li>• Alterações do sistema circulatório e sistema linfático: neutropenia, anemia, leucopenia</li> <li>• Diminuição de peso, anorexia</li> <li>• Perturbações do foro oncológico (insónia)</li> <li>• Cefaleias</li> <li>• Hipotensão arterial, hipertensão arterial, batimento cardíaco irregular, palpitações</li> <li>• Dispneia, tosse, epistaxe, rinorreia</li> <li>• Diarreia, vómitos, náuseas, dor abdominal</li> <li>• Eritema, erupções cutâneas</li> <li>• Perturbações gerais e alterações no local de administração: astenia, dor torácica, arrepios, fadiga, síndrome gripal, reações associadas à perfusão, dor, pirexia, inflamação da mucosa, edema periférico</li> </ul>
<b>Frequente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidade</li> <li>• Insuficiência cardíaca congestiva, taquiarritmia supraventricular, cardiomiopatia</li> <li>• Pneumonia, derrame pleural</li> <li>• Hepatite</li> <li>• Espasmos musculares, dor óssea</li> <li>• Inflamação da mama</li> </ul>

<p>Pouco Frequente / Desconhecida</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sépsis</li> <li>• Surdez</li> <li>• Derrame pericárdio</li> <li>• Reação anafilática</li> <li>• Broncospasmo, hipóxia, dificuldade respiratória, saturação de oxigénio diminuída, dificuldade respiratória</li> <li>• Urticária, angioedema</li> <li>• Insuficiência hepática</li> <li>• Insuficiência renal</li> </ul>
---	--

### 1.5.5 - Resistência ao tratamento

Embora o TZ represente um dos avanços mais notáveis na farmacoterapia do CM, os resultados terapêuticos que têm sido alcançados estão longe do desejado e existe uma margem significativa de melhoria. Cerca de 65% dos doentes com CM HER2-positivo não respondem ao primeiro tratamento com TZ e cerca de 70% dos doentes que inicialmente respondem à terapêutica verificam a progressão da doença após um ano de tratamento. Estes dados epidemiológicos significam que o TZ é sujeito a dois tipos de resistência farmacológica: uma resistência primária ou inerente e uma resistência secundária ou adquirida [30,70,71].

Neste contexto, vários mecanismos de desenvolvimento de resistência terapêutica ao TZ têm sido propostos, os quais são agrupados em três categorias principais:

- 1) Efeitos estéricos;
- 2) Sobre-expressão de outros recetores tirosina quinase;
- 3) Alterações intracelulares nas vias de sinalização do HER2 [30,33].

Detalhadamente, os efeitos estéricos são normalmente o resultado de modificações estruturais na proteína HER2 que levam à impossibilidade de ligação do TZ. Por exemplo, o HER2 pode sofrer uma mutação para um recetor truncado, ou seja, sem o domínio extracelular. Esta isoforma mutada da proteína promove a ativação contínua de sinais oncogénicos e evita os efeitos do fármaco. Outro exemplo é a elevada expressão da mucina-4 (uma proteína de superfície celular) que pode produzir um impedimento estérico do HER2 e mascarar o local de ligação do TZ [30,33,34].

Por sua vez, a sobre-expressão de outros recetores tirosina quinase, tais como o recetor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou o recetor do fator de crescimento do hepatócito (codificado pelo oncogene *c-MET*), promove uma ativação ectópica da via de

sinalização do PI3K (figura 1.2). Estas ativações extra das vias de sinalização a jusante podem compensar a inibição da sinalização mediada pelo TZ, resultando em resistência farmacológica. É de salientar que a sobre-expressão do *c-MET* e do recetor do fator de crescimento do hepatócito tem sido correlacionada com um pior prognóstico do CM. Ainda mais importante, é que o TZ regula a expressão *in vitro* do oncogene *c-MET* e, portanto, esta sobre-expressão pode representar um mecanismo relevante de resistência adquirida ao biológico [30,33].

Por fim, as alterações intracelulares a jusante da via de sinalização do HER2, especificamente a perda da fosfatase e homóloga da tensina (PTEN) e as mutações que promovem a ativação do PI3K, têm sido associadas a uma ativação constitutiva da via PI3K/Akt, contribuindo para o desenvolvimento de resistência inerente e adquirida ao TZ. Neste âmbito, vários estudos clínicos têm demonstrado que os doentes com tumores onde existe um déficit de PTEN e/ou mutações ativadoras do PI3K alcançam piores resultados terapêuticos com o biológico, nomeadamente ao nível da velocidade de resposta e da sobrevivência livre de progressão [30,72].

Ainda sobre esta matéria, um grupo de investigação indiano construiu a primeira base de dados que indexa mecanismos de resistência farmacológica ao TZ ao nível genético em doentes com CM, a qual se encontra disponível em <http://crdd.osdd.net/raghava/herceptinr> [70]. É esperado que esta ferramenta informática represente um contributo importante na identificação clínica de biomarcadores relevantes para a determinação dos doentes elegíveis para o tratamento com TZ e na identificação de farmacoterapia suplementar adequada para um doente específico. Contudo, até agora, não existem biomarcadores de eficácia do TZ no CM HER2-positivo validados que possam ser clinicamente explorados. Apesar disso, o entendimento molecular da resistência farmacológica do TZ pode ajudar na seleção de outros agentes terapêuticos de ação direcionada para o uso em combinação com o TZ e até mesmo na identificação de alvos terapêuticos a serem considerados no desenvolvimento de novos fármacos. Com base nesta ideia, uma grande parte dos esforços científicos ao nível do tratamento do CM HER2-positivo estão agora focados no estudo de estratégias terapêuticas combinadas envolvendo o TZ e direcionadas para múltiplos *checkpoints* dentro da mesma via oncogénica ou para múltiplos alvos dentro da mesma via de sinalização, de forma a potenciar os efeitos anti-proliferativos do tratamento e ultrapassar a resistência farmacológica [71,72]. Neste contexto, vários ensaios clínicos têm sido realizados e muitos estão atualmente em curso. Tais estratégias incluem o uso de inibidores de múltiplos recetores do factor de crescimento (como o pertuzumab, lapatinib, afatinib e o neratinib), de agentes que bloqueiam os elementos efetores da via HER2 [como o everolimus, ridaforlimus, e outros agentes em investigação (NVP-BEZ235, GDC-0941 e NVP-BKM120)] e a histona desacetilase (por exemplo o dacinostat e o panobinostat) e agentes contra o recetor do factor de

crescimento semelhante à insulina tipo 1 e contra a angiogénese (bevacizumab, pazopanib, cixutumumab e, em investigação, o BMS-754807) [71,72].

Assim, é provável que num futuro próximo muitas destas abordagens terapêuticas sejam incluídas no arsenal terapêutico do CM.

## 1.6 - Administração do Trastuzumab (TZ)

Atualmente, o TZ está disponível em duas formulações de administração que podem ser utilizadas no tratamento do CM, a formulação subcutânea e a formulação intravenosa; ambas as vias de administração têm demonstrado um perfil de eficácia e segurança comparável. Assim, a questão que permanece para muitos é: qual das vias de administração será preferível?

Ao nível da administração intravenosa, as doses do TZ têm sido sistematicamente ajustadas tendo por base o peso corporal; porém, a introdução na prática clínica da formulação subcutânea permitiu a aplicação de um novo esquema posológico de dose fixa e independente do peso do doente (600 mg a cada 3 semanas) [32].

Facto é que diversos estudos têm sugerido que o tamanho corporal não influencia significativamente a farmacocinética do TZ, tal como acontece com outros fármacos anticancerígenos [38,40,43]. Esta afirmação pode ser compreendida melhor através da análise de alguns conceitos farmacocinéticos. Normalmente, o tamanho corporal representa uma variável importante nos ajustes posológicos, uma vez que este fator pode influenciar o volume de distribuição do fármaco e, conseqüentemente, as concentrações plasmáticas alcançadas para uma dose específica administrada. Nestes casos, o tamanho corporal pode ser uma fonte de variabilidade farmacocinética inter-individual, pois a mesma dose administrada a doentes diferentes pode conduzir a concentrações sanguíneas distintas e até mesmo a diferenças nos resultados terapêuticos. No entanto, o TZ é um fármaco com boa solubilidade aquosa, distribuído quase exclusivamente na corrente sanguínea e, em termos práticos, o volume de fluido na corrente sanguínea não depende significativamente do peso corporal. Por outras palavras, a quantidade de água vascular é muito semelhante em indivíduos obesos e magros. Deste modo, a realização de ajustes posológicos para o TZ, considerando o peso corporal ou a área de superfície corporal como fator de variabilidade, é questionável. Aliás, o uso de uma dose fixa de TZ é mesmo mais conveniente e seguro, atendendo a que evita o cálculo da dose. Além disso, a administração por via subcutânea não requiere uma dose de carga, porque a primeira dose alcança  $C_{\text{mins}}$  superiores às concentrações eficazes [38,40,43].

Ainda neste contexto, a preferência dos doentes tem também sido avaliada: a administração subcutânea é claramente a escolha, devido principalmente ao facto de apresentar uma

duração de administração inferior (2 a 5 minutos de injeção subcutânea *versus* 30 minutos de perfusão sanguínea) e uma menor dor e desconforto associado [13,43,73].

Em conclusão, a administração subcutânea de TZ em dose fixa de 600 mg a cada 3 semanas é a melhor opção validada atualmente para o tratamento do CM HER2-positivo, considerando que esta mantém a eficácia e a segurança do fármaco e tem o potencial de proporcionar uma melhor relação custo-benefício e uma melhor satisfação dos doentes.

Ainda neste âmbito, nos últimos anos tem sido investigada uma via de administração intratecal com o objetivo de alcançar concentrações adequadas do fármaco no sistema nervoso central e, assim, ultrapassar a eficácia limitada que tem sido registada em casos de CM metastizado com envolvimento cerebral [40]. Apesar da via intratecal não estar atualmente aprovada para a administração do TZ e permanecer inteiramente como um assunto de investigação, esta via parece ser uma aposta promissora para o futuro do tratamento do CM HER2-positivo metastizado [41,74,75].

De facto, vários estudos têm descrito o sucesso terapêutico da administração de TZ por via intratecal. Recentemente, Flora Zagouri e colaboradores (2013) realizaram a primeira revisão sistemática sobre o tema englobando os dados disponíveis até então, no sentido de avaliar a eficácia e a segurança da via intratecal do TZ no tratamento da carcinomatose leptomenigeal em doentes com CM HER2-positivo [41]. De um total de 17 doentes tratados com TZ administrado por via intratecal, 88,2% dos casos não reportaram reações adversas graves e 68,8% destes registaram melhorias clínicas significativas. Especificamente, foi observada a resposta no líquido cefalorraquidiano em 66,7% dos casos e, por sua vez, a média da sobrevivência global foi de 13,5 meses, enquanto a mediana da sobrevivência livre de progressão no sistema nervoso central foi de 7,5 meses. Estes dados constituem bons indicadores de segurança e eficácia do fármaco biológico administrado por via intratecal no tratamento deste tipo de doentes, no entanto são ainda dados exploratórios. Na verdade, este estudo foi baseado num número limitado de casos notificados e, uma vez que não existe uma dose *standard* definida para a administração por via intratecal, foram consideradas diferentes doses e diferentes combinações de regimes terapêuticos [41].

Outros autores têm sublinhado as potencialidades da administração intratecal do TZ, tendo por base os vários casos que têm sido publicados [75,76]. Um estudo recente publicado realizado por Guilhem Bousquet *et al.* (2014) e dá conta da eficácia do TZ administrado por via intratecal na estabilização de metástases cerebrais e epidurais numa doente de 34 anos com CM HER2-positivo resistente à radioterapia e à quimioterapia [77]. No entanto, é necessário levar a cabo ensaios clínicos mais robustos e devidamente planeados que demonstrem inequivocamente a importância da administração intratecal do TZ no tratamento do CM. Isto porque atendendo à elevada probabilidade de desenvolvimento de metástases cerebrais em doentes com CM tratados com TZ, a administração do fármaco por via intratecal

pode ter valor terapêutico quando combinado com TZ sistémico num panorama de CM não metastizado, visando prevenir o desenvolvimento de metástases cerebrais [78-83].

## 1.7 - Conclusão e Perspetivas Futuras

Os progressos que têm vindo a ser observados no estado de arte da farmacoterapia do CM ao longo dos últimos anos são o resultado direto da revolução na forma como a doença e o tratamento são abordados. O paradigma molecular e imunoterapêutico mudou dramaticamente a prática clínica do CM e prevê-se que continue no futuro.

Enquanto isto acontece, o TZ permanece como a opção terapêutica de primeira linha para o tratamento de CM HER2-positivo precoce e avançado, muito graças ao seu perfil de eficácia e segurança bem conhecido.

Particularmente, parece claro que o uso do TZ em regime de associação com taxanos é transversalmente vantajoso em termos de eficácia; pelo contrário, a associação com antraciclina está associada a um aumento do risco de cardiotoxicidade. De facto, a monitorização periódica da função cardíaca dos doentes em tratamento com TZ é uma realidade a ter em consideração. Por outro lado, é também consensual que a administração subcutânea é preferível em termos de custo-efetividade e satisfação dos doentes, pelo que é provável que, mais cedo ou mais tarde, venha a ser globalmente implementada na prática clínica.

No que concerne à duração do tratamento, é claro que para casos de CM HER2-positivo precoce um ano é o período mais adequado; porém, para estados avançados da doença a duração ótima de tratamento não é conhecida. Nestes casos, o tratamento com TZ deve ser mantido até à progressão da doença. Mesmo depois da progressão é aconselhável manter o bloqueio do HER2 e, a este nível, o TZ-emtansina é atualmente a opção de escolha para doentes com CM avançado que experienciaram resistência ao TZ.

Sem dúvida que o maior desafio do tratamento do CM com TZ é a resistência farmacológica. No entanto, no futuro a combinação estratégica de múltiplos fármacos direcionados para múltiplas vias biologicamente relevantes, aliado ao uso de biomarcadores terapêuticos e patológicos, irá seguramente permitir melhorar os resultados clínicos e terapêuticos alcançados.

## 1.8 - Bibliografia

1. Benson JR, Jatoi I. The global breast cancer burden. *Future Oncol.* 2012; 8: 697-702.
2. Duffy MJ. The war on cancer: are we winning? *Tumour Biol.* 2013; 34: 1275-84.
3. Coughlin S, Ekwueme D. Breast cancer as a global health concern. *Cancer Epidemiol.* 2009; 33: 315-8.
4. Corbex M, Bouzbid S, Boffetta P. Features of breast cancer in developing countries, examples from North-Africa. *Eur. J. Cancer.* 2014; 50: 1808-18.
5. Unidade de Oncologia do Hospital CUF. Cancro da Mama [Internet]. [citado 20 de maio de 2015]. Obtido de: <https://www.saudecuf.pt/oncologia/o-cancro/cancro-da-mama>
6. Lambert L. Biological drugs in breast cancer : increasing understanding for the pharmacist. 2014; 81: 24-7.
7. Page DB, Naidoo J, McArthur HL. Emerging immunotherapy strategies in breast cancer. *Immunotherapy.* 2014; 6: 195-209.
8. Tinoco G, Warsch S, Glück S, Avancha K, Montero AJ. Treating breast cancer in the 21st century: emerging biological therapies. *J. Cancer.* 2013; 4: 117-32.
9. Incorvati J a, Shah S, Mu Y, Lu J. Targeted therapy for HER2 positive breast cancer. *Journal of Hematology Oncology;* 2013; 6: 38.
10. Patani N, Mokbel K. Herceptin and breast cancer: An overview for surgeons. *Surg. Oncol.* 2010; 19: 11-21.
11. McKeage K, Lyseng-Williamson KA. Trastuzumab: A pharmacoeconomic review of its use in early breast cancer. *Pharmacoeconomics.* 2008; 26: 699-719.
12. Garnock-Jones KP, Keating GM, Scott LJ. Trastuzumab: A review of its use as adjuvant treatment in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early breast cancer. *Drugs.* 2010; 70: 215-39.
13. Pinto AC, Ades F, de Azambuja E, Piccart-Gebhart M. Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: Delivery, duration and combination therapies. *Breast.* 2013; 22: 152-5.
14. Gradishar WJ. Emerging approaches for treating HER2-positive metastatic breast cancer beyond trastuzumab. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 2492-500.

15. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1273-83.
16. De P, Hasmann M, Leyland-Jones B. Molecular determinants of trastuzumab efficacy: What is their clinical relevance? *Cancer Treat. Rev.* Elsevier Ltd; 2013; 39: 925-34.
17. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann. Oncol.* 2014;1-18.
18. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: 7-23.
19. Beck A, Haeuw J-F, Wurch T, Goetsch L, Bailly C, Corvaia N. The next generation of antibody-drug conjugates comes of age. *Discov. Med.* 2010; 10: 329-39.
20. Unidade de Oncologia do Hospital CUF. Fatores de Risco do Cancro da Mama [Internet]. [citado 5 de agosto de 2015]. Obtido de: <https://www.saudecuf.pt/oncologia/o-cancro/cancro-da-mama/fatores-de-risco>
21. Unidade de Oncologia do Hospital CUF. Sintomas do Cancro da Mama [Internet]. [citado 5 de agosto de 2015]. Obtido de: <https://www.saudecuf.pt/oncologia/o-cancro/cancro-da-mama/sintomas>
22. National Comprehensive Cancer Network. Cancro da mama: Linhas de orientação para doentes. 2011.
23. Alto Comissariado da Saúde. Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro da mama. *Epidemiology.* 2009; 1-118.
24. Oliveira C De, Silva T Da. Carcinoma Invasivo da Mama: do Diagnóstico ao tratamento cirúrgico. 2010.
25. Roche. O que é o Cancro da Mama Avançado? [Internet]. [citado 1 de Setembro de 2015]. Obtido de: <http://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/livro/o-cancro-da-mama-avancado/>
26. Roche. Quais os tratamentos disponíveis? [Internet]. [citado 2 de setembro de 2015]. Obtido de: <http://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/livro/quais-sao-os-tratamentos-disponiveis/>

27. Instituto Português de Oncologia - Coimbra, Unidade Funcional de Patologia Mamária. Cancro da Mama - Protocolo de Diagnóstico, terapêutica e seguimento. 2012.
28. Roche. Tratamento de Acordo com o Estadio [Internet]. [citado 1 de setembro de 2015]. Obtido de: <http://www.roche.pt/sites-tematicos/infocancro/index.cfm/tipos/cancro-da-mama/cdm-escolha-do-tratamento/>
29. Roche. Cancro da Mama HER2+: O que é o HER2? [Internet]. [citado 31 de agosto de 2015]. Obtido de: [http://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/her2\\_e\\_o\\_cancro/o-que-e-o-her2/](http://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/her2_e_o_cancro/o-que-e-o-her2/)
30. Vu T, Claret FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front. Oncol.* 2012; 2: 62.
31. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento do Herceptin®. Obtido de: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf). 2010.
32. European Medicines Agency. Summary of Characteristics of Herceptin®. Obtido de: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf)
33. Emde A, Köstler WJ, Yarden Y. Therapeutic strategies and mechanisms of tumorigenesis of HER2-overexpressing breast cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012; 84 Suppl 1: 49-57.
34. Bartsch R, Wenzel C, Zielinski CC, Steger GG. HER-2-positive breast cancer: Hope beyond trastuzumab. *BioDrugs.* 2007; 69-77.
35. Rexer BN, Arteaga CL. Optimal targeting of HER2-PI3K signaling in breast cancer: Mechanistic insights and clinical implications. *Cancer Res.* 2013; 3817-20.
36. Gennari R, Menard S, Fagnoni F, Ponchio L, Scelsi M, Tagliabue E, et al. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 5650-5.
37. Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, Benoit L, Bonnetain F, Migeon C, et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br. J. Cancer.* 2006; 94: 259-67.
38. Azanza J-R, Sádaba B, Gómez-Guiu A. Monoclonal antibodies: Pharmacokinetics as a basis for new dosage regimens? *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2014.

39. Plosker GL, Keam SJ. Spotlight on trastuzumab in the management of HER2-positive metastatic and early-stage breast cancer. *BioDrugs*. 2006; 259-62.
40. Levêque D, Gigou L, Bergerat JP. Clinical pharmacology of trastuzumab. *Curr. Clin. Pharmacol*. 2008; 3: 51-5.
41. Zagouri F, Sergentanis TN, Bartsch R, Berghoff AS, Chrysikos D, de Azambuja E, et al. Intrathecal administration of trastuzumab for the treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review and pooled analysis. *Breast Cancer Res. Treat*. 2013; 139: 13-22.
42. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim S-B, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet. Oncol*. 2012; 13: 869-78.
43. Leveque D. Subcutaneous administration of anticancer agents. *Anticancer Res*. 2014; 34: 1579-86.
44. Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B. Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: a phase I/Ib trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positive breast cancer. *J. Clin. Pharmacol*. 2013; 53: 192-201.
45. Wynne CJ, Ellis-Pegler RB, Waaka DS, Schwabe C, Lehle M, Heinzmann D, et al. Comparative pharmacokinetics of subcutaneous trastuzumab administered via handheld syringe or proprietary single-use injection device in healthy males. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2013; 72: 1079-87.
46. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane database Syst. Rev*. 2012; 4: CD006243.
47. Ismaili N, Elmajjaoui S, Tahri A, Benjaafar N, Errihani H, Belbaraka R. Trastuzumab in early breast cancer. *Presse Med*. 42: 1069-80.
48. Petrelli F, Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: The sooner the better. *Med. Oncol*. 2012; 29: 503-10.
49. Du F, Yuan P, Zhu W, Wang J, Ma F, Fan Y, et al. Is it safe to give anthracyclines concurrently with trastuzumab in neo-adjuvant or metastatic settings for HER2-positive breast cancer? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med. Oncol*. 2014; 31: 340.

50. Del Barco S, Ciruelos E, Tusquets I, Ruiz M, Barnadas a. SEOM clinical guidelines for the systemic treatment of early breast cancer 2013. *Clin. Transl. Oncol.* 2013; 15: 1011-7.
51. Food and Drug Administration. Summary of characteristics of Herceptin®. Obtido de: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf)
52. Cortazar P, Justice R, Johnson J, Sridhara R, Keegan P, Pazdur R. US Food and Drug Administration approval overview in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1705-11.
53. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga J-Y, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* 2013; 14: 741-8.
54. Albanell J, Ciruelos EM, Lluch A, Muñoz M, Rodríguez C a. Trastuzumab in small tumours and in elderly women. *Cancer Treat. Rev.* 2014; 41-7.
55. Cardoso F, Costa a, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast.* 2012; 21: 242-52.
56. Lambert JM, Chari RVJ. Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate (ADC) for HER2-positive breast cancer. *J. Med. Chem.* 2014; 57: 6949-64.
57. Ballantyne A, Dhillon S. Trastuzumab emtansine: First global approval. *Drugs.* 2013; 73: 755-65.
58. Ishizuna K, Ninomiya J, Ogawa T, Tsuji E. Hepatotoxicity induced by trastuzumab used for breast cancer adjuvant therapy: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2014; 8: 417.
59. Maly JJ, Macrae ER. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Chemotherapy in the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Safety, Efficacy, and Progression Free Survival. *Breast Cancer (Auckl).* 2014; 8: 81-8.
60. Mehta A, Tripathy D. Co-targeting estrogen receptor and HER2 pathways in breast cancer. *Breast. Elsevier Ltd;* 2014; 23: 2-9.
61. Ghani EA, Kerr I, Dada R. Grade 3 trastuzumab-induced neutropenia in breast cancer patient. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2014; 20: 154-7.
62. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: Basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 1-14.

63. Sandoo A, Kitas GD, Carmichael AR. Endothelial dysfunction as a determinant of trastuzumab-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Anticancer Res.* 2014; 34: 1147-51.
64. Xue J, Jiang Z, Qi F, Lv S, Zhang S, Wang T, et al. Risk of trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer patients: a prospective observational study. *J. Breast Cancer.* 2014; 17: 363-9.
65. Lamberti M, Giovane G, Garzillo EM, Avino F, Feola A, Porto S, et al. Animal Models in Studies of Cardiotoxicity Side Effects from Antitumor Drugs in Patients and Occupational Exposed Workers. *Biomed Res. Int.* Hindawi Publishing Corporation; 2014.
66. Chien a J, Rugo HS. The cardiac safety of trastuzumab in the treatment of breast cancer. *Expert Opin. Drug Saf.* 2010; 9: 335-46.
67. Jitawatanarat P, Connor TLO, Kossoff EB, Levine EG, Chittawatanarat K. Breast Cancer Safety and Tolerability of Docetaxel , Cyclophosphamide , and Trastuzumab Compared to Standard Trastuzumab-Based Chemotherapy Regimens for Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. 2014; 17: 356-62.
68. Barroso-Sousa R, Santana I a., Testa L, de Melo Gagliato D, Mano MS. Biological therapies in breast cancer: Common toxicities and management strategies. *Breast.* 2013; 22: 1009-18.
69. Paridaens R, Rixe O, Pinel MC, Wildiers H, Zorza G, Ferré P, et al. A phase 1 study of vinflunine in combination with trastuzumab for the treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012; 70: 503-11.
70. Ahmad S, Gupta S, Kumar R, Varshney GC, Raghava GPS. Herceptin resistance database for understanding mechanism of resistance in breast cancer patients. *Sci. Rep.* 2014; 4:4483.
71. Vu T, Sliwkowski MX, Claret FX. Personalized drug combinations to overcome trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* Elsevier B.V.; 2014; 1846: 353-65.
72. Singh JC, Jhaveri K, Esteva FJ. HER2-positive advanced breast cancer: optimizing patient outcomes and opportunities for drug development. *Br. J. Cancer.* Nature Publishing Group; 2014; 111: 1888-98.
73. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet. Oncol.* 2013; 14: 962-70.

74. Dumitrescu C, Lossignol D. Intrathecal Trastuzumab Treatment of the Neoplastic Meningitis due to Breast Cancer: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep. Oncol. Med.* 2013; 2013: 154674.
75. Bartsch R, Berghoff AS, Preusser M. Optimal management of brain metastases from breast cancer. Issues and considerations. *CNS Drugs.* 2013; 27: 121-34.
76. Patil A, Sherbet G V. Therapeutic approach to the management of HER2-positive breast cancer metastatic to the brain. *Cancer Lett.* 2014.
77. Bousquet G, Darrouzain F, de Bazelaire C, Ternant D, Barranger E, Winterman S, et al. Intrathecal Trastuzumab Halts Progression of CNS Metastases in Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014.
78. Mego M, Sycova-Mila Z, Obertova J, Rajec J, Liskova S, Palacka P, et al. Intrathecal administration of trastuzumab with cytarabine and methotrexate in breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis. *Breast.* 2011; 20: 478-80.
79. Oliveira M, Braga S, Passos-Coelho JL, Fonseca R, Oliveira J. Complete response in HER2+ leptomeningeal carcinomatosis from breast cancer with intrathecal trastuzumab. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 127: 841-4.
80. Ferrario C, Davidson A, Bouganim N, Aloyz R, Panasci LC. Intrathecal trastuzumab and thiotepa for leptomeningeal spread of breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 792-5.
81. Colozza M, Minenza E, Gori S, Fenocchio D, Paolucci C, Aristei C, et al. Extended survival of a HER-2-positive metastatic breast cancer patient with brain metastases also treated with intrathecal trastuzumab. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 63: 1157-9.
82. Platini C, Long J, Walter S. Meningeal carcinomatosis from breast cancer treated with intrathecal trastuzumab. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 778-80.
83. Stemmler HJ, Schmitt M, Harbeck N, Willems A, Bernhard H, Lässig D, et al. Application of intrathecal trastuzumab (Herceptin<sup>TM</sup>) for treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Oncol. Rep.* 2006; 15: 1373-7.



## Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

### 2.1 - Introdução

A Farmácia Comunitária é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde dada a sua acessibilidade e posição privilegiada face à sociedade [1]. É uma unidade de saúde caracterizada pela prestação de cuidados de saúde com elevada diferenciação técnico-científica e dotada de profissionais de saúde com um conhecimento aprofundado sobre as características intrínsecas do medicamento, as interações e reações adversas que estes podem desencadear, indo ao encontro das necessidades dos doentes e da população [2]. É através da credenciação pela Ordem dos Farmacêuticos (OF) que novos profissionais surgem ano após ano, perpetuando a sustentação e a evolução do ato farmacêutico.

As Farmácias Comunitárias garantem a eficiência e a qualidade da distribuição de medicamentos de uso humano e veterinário, assumindo cada vez mais um papel importante na adesão à terapêutica e na prevenção das reações adversas resultantes da polimedicação [3]. A atividade atual destas instituições em prol do doente invoca o conceito de Cuidados Farmacêuticos, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos obtidos com o uso do medicamento, reduzindo a morbi-mortalidade associada e contribuindo para uma melhoria da qualidade de vida da população. A evidência da morbi-mortalidade associada ao uso dos medicamentos e os seus custos elevados despoletaram o desenvolvimento de uma nova prática farmacêutica cujo foco é o doente. Esta prática é defendida e preconizada por muitas instituições internacionais e nacionais, tais como a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Farmacêuticos (FIP) [4].

O presente relatório é referente ao estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizado entre o dia 26 de janeiro e o dia 17 de abril de 2015 na *Farmácia Nogueira*, cuja Diretora Técnica e proprietária é a Doutora Nadina de Sousa Nogueira, pessoa que me orientou nesta introdução ao mundo profissional com toda a dedicação e profissionalismo.

## 2.2 - Enquadramento legislativo da Farmácia Comunitária em Portugal

A atividade farmacêutica encontra-se regulada por normas jurídicas e deontológicas. A OF e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) são os órgãos que tutelam os aspetos relacionados com um bom exercício farmacêutico, emitindo normais legais e profissionais que alertam para as não conformidades que possam suceder durante o exercício da profissão. O INFARMED tem várias intervenções no campo do exercício farmacêutico, nomeadamente nos domínios da avaliação, autorização, disciplina, inspeção e controlo de produção, distribuição, comercialização e utilização de medicamentos de uso humano, de dispositivos médicos, de produtos cosméticos e de higiene corporal. Juntamente com as Administrações Regionais de Saúde (ARS), o INFARMED tem a responsabilidade de fiscalizar todo o exercício farmacêutico das Farmácias Comunitárias e verificar o cumprimento da lei. A OF centra-se mais na pessoa do farmacêutico, na sua atuação e interação com o utente, considerando o que está preconizado no Código Deontológico nas Boas Práticas de Farmácia.

Importa ainda referir a Associação Nacional de Farmácias (ANF), à qual a *Farmácia Nogueira* se encontra associada. Apesar de ser efetivamente um órgão de cariz associativo, tem como objetivo defender os legítimos interesses dos farmacêuticos inseridos nas farmácias comunitárias, com uma vertente virada para o serviço de interesse público. Neste âmbito, apresenta um conjunto de serviços associados, como por exemplo o cartão das farmácias portuguesas.

É certo que o enquadramento legislativo da Farmácia Comunitária sofreu recentemente grandes alterações em Portugal, contudo, a farmácia continua a ser claramente considerada como um estabelecimento de saúde e de interesse público, que deve sempre assegurar a continuidade dos cuidados prestados aos doentes [2].

## 2.3 - Caracterização da *Farmácia Nogueira*

A *Farmácia Nogueira* foi inaugurada a 15 de novembro de 1999 em Calvaria de Cima, uma freguesia pertencente ao concelho de Porto de Mós. No início, as funções da farmácia eram asseguradas somente pela Doutora Nadina Nogueira e por outra colaboradora; com o passar do tempo e com o aumento do número de utentes que procuravam os serviços prestados por esta instituição de saúde, verificou-se a necessidade de aumentar a equipa para quatro profissionais.

Uma das principais características da farmácia consiste no amplo leque de utentes que abrange, tanto em termos demográficos, como em termos de faixas etárias, o que se traduz numa experiência extremamente enriquecedora ao nível do contacto com uma grande variedade de casos clínicos. Para além do meio urbano onde se enquadra, é também a

farmácia de escolha para outras localidades vizinhas. Além disso, a sua proximidade a uma das principais vias rodoviárias nacionais contribui para uma grande diversidade de utentes.

O horário de funcionamento é adequado à população ativa, em dias úteis das 9:00h às 20:00h e ao sábado das 9:00h às 13:00h e das 15:00h às 19:00h, efetuando serviço de disponibilidade fora destes horários em caso de urgência, encontrando-se o nome, a morada e o número de telemóvel visíveis na porta da farmácia.

## **2.4 - Organização do espaço físico e funcional da Farmácia Nogueira**

Na Farmácia Comunitária são desenvolvidas atividades dirigidas para o medicamento e para o doente, sempre com o intuito de promover a Saúde Pública. Para que estas atividades sejam exequíveis é necessário uma articulação entre a equipa de colaboradores e os recursos físicos que estão disponíveis, ou seja, instalações, equipamentos e fontes apropriadas de informação.

### **2.4.1 - Espaço Exterior**

A organização do espaço exterior da *Farmácia Nogueira* está em conformidade com as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). Esta é perfeitamente visível e identificada do exterior, em particular através de dois elementos: o letreiro com o nome da farmácia devidamente inscrito e o símbolo luminoso característico, a cruz verde [1,2]. O horário de funcionamento e a indicação das farmácias que se encontram de serviço de atendimento permanente no concelho encontra-se afixado na porta principal, assim como, a identificação da propriedade e da Direção Técnica. A farmácia possui também duas montras de exposição que são renovadas consoante a sazonalidade, as quais contemplam ainda informação aos utentes, tal como os diferentes serviços farmacêuticos prestados e o respetivo custo associado.

O acesso à *Farmácia Nogueira* é realizado pelos seus utentes por uma porta automática, localizada na parte frontal da mesma. Existe também uma pequena rampa de acesso que facilita a entrada de utentes com dificuldades motoras [1]. A entrada dos funcionários e a receção de encomendas é realizada por um acesso localizado na parte lateral da farmácia



Imagem 2.1 - *Farmácia Nogueira*

### 2.4.2 - Espaço Interior

Segundo o Artigo 29º do Decreto de Lei nº 307/2007x de 31 de agosto, as farmácias devem dispor, designadamente, das seguintes divisões: uma sala de atendimento ao público, um armazém, um laboratório e instalações sanitárias, tal como se verifica na *Farmácia Nogueira* [5].

O espaço de atendimento ao público é um espaço amplo, seguro, moderno e funcional que pela sua forma favorece a disposição dos utentes pela ordem de chegada. Os balcões de atendimento possuem uma separação física que salvaguardam a privacidade do utente. Os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) encontram-se expostos neste espaço, atrás do balcão e fora do alcance dos utentes. Também atrás do balcão existe uma televisão com mensagens variáveis, que oferece informações e realça alguns temas importantes sobre conteúdos educacionais adequados às especificidades sazonais.

A *Farmácia Nogueira* possui ainda várias prateleiras (de superfície lisa), onde se podem encontrar produtos de puericultura, homeopatia, dermocosmética, cosmética, fitoterapia, dispositivos médicos (joalheiras elásticas, meias de descanso, canadianas, meias elásticas, colares cervicais, faixas elásticas, entre outros), higiene oral e medicamentos de venda livre. A área da puericultura possui principalmente produtos da Nuk® e da Chicco® e a área da fitoterapia contém produtos da gama da Arkocápsulas®. Já a dermocosmética é uma das zonas que ocupa uma maior área dos lineares laterais da *Farmácia Nogueira*, dispondo de produtos de diferentes gamas (Vichy®, Caudalie®, Klorane®, A-derma®, Avène®, Uriage®, Aveeno®, Ducray®, a Neutrogena®, Mustela®, entre outros), com alinhamento horizontal, permitindo uma boa visibilidade e o contato do utente com o produto. Encontram-se também expostos neste seguimento os produtos capilares (Ducray®, klorane® e Vichy®). A este nível, é importante referir que estes produtos são sujeitos a uma rotatividade de disposição consoante a procura e a imagem da farmácia. Por exemplo, os produtos mais procurados são colocados nas ditas “zonas quentes”, como é o caso do balcão ou das gôndolas centrais.

Para além disso, existe ainda um espaço dedicado às crianças, o qual permite o

entretenimento das crianças enquanto a pessoa que os acompanha usufrui do aconselhamento farmacêutico.

A *Farmácia Nogueira* dispõe de um espaço dedicado ao atendimento individual e personalizado, onde existe a privacidade necessária para dialogar com o utente acerca de situações patológicas, fisiológicas e terapêuticas mais delicadas e/ou que exijam um atendimento mais diferenciado. Este local, denominado de gabinete de apoio ao utente, é o espaço onde se realiza a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, nomeadamente o colesterol total, o ácido úrico, a glicémia e o rácio internacional normalizado (INR). Neste gabinete é também realizada a determinação da pressão arterial, o teste de rastreio de infeção urinária e até a administração de vacinas.

O armazém principal está localizado atrás da zona de atendimento. Neste local de armazenamento apenas constam os medicamentos de referência sujeitos a receita médica, armazenados num sistema de gavetas deslizantes. Estes estão organizados segundo a forma farmacêutica (comprimidos, cápsulas, xaropes, soluções orais, injetáveis, aerossóis, cremes e pomadas) e por ordem alfabética pela Denominação Comum Internacional (DCI). Os estupefacientes e os psicotrópicos encontram-se armazenados separadamente num local adequado para o efeito. O frigorífico também se localiza no armazém e destina-se ao armazenamento de produtos termolábeis, igualmente organizados por ordem alfabética. Junto ao armazém encontra-se ainda a zona de receção de encomendas.

O laboratório da *Farmácia Nogueira* cumpre os requisitos relativos às normas impostas pelo INFARMED, tendo mais de 8 m<sup>2</sup>, uma bancada de trabalho e todo o material exigido por lei [6]. Em particular, está presente toda a bibliografia relativa à manipulação: Farmacopeia Portuguesa VII, Formulário Galénico Nacional, registo de boletins de análise, registo de manipulados e o regime geral de preços.

Em termos físicos existe ainda um gabinete onde decorrem as consultas de nutrição e de podologia, um gabinete da Diretora Técnica, uma área de reforço de *stock* e duas casas de banho, uma para uso interno e outra para uso dos utentes.

As condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação das zonas de armazenamento são críticas e devem respeitar as exigências específicas dos medicamentos, de outros produtos farmacêuticos, químicos, matérias-primas e materiais de embalagem [1]. Neste sentido, a necessidade de estarem presentes sistemas de conservação é inquestionável, entre os quais: frigorífico com controlo da temperatura, um sistema de ventilação em toda a farmácia de temperatura ajustável e sondas de registo de temperatura e humidade (termohigrómetros) nos locais de armazenamento. Desta forma, na *Farmácia Nogueira* existem termohigrómetros no frigorífico, no armazém, no laboratório e na zona de atendimento. Todas as semanas são registados os valores da temperatura e humidade e no

caso de uma não conformidade são analisadas as possíveis consequências e implementadas ações corretivas.

Por fim, é também necessário que estejam implementados sistemas de segurança que protejam os trabalhadores, os utentes e os medicamentos. A *Farmácia Nogueira* possui um alarme contra furtos e incêndios, extintores, equipamento de primeiros socorros, saídas de emergência, caminhos de evacuação e procedimentos de emergência devidamente identificados em caso de acidente.

### **2.4.3 - Software de gestão farmacêutica**

O programa informático de gestão farmacêutica utilizado na *Farmácia Nogueira* é o *Sifarma 2000*®, desenvolvido pela *Glantt*. No decorrer do meu estágio pude atestar que este *software* é sem dúvida um grande apoio para o Farmacêutico Comunitário no que concerne à gestão de vendas, dos produtos, da faturação e, também, na gestão dos utentes, onde permite desenvolver um seguimento clínico e farmacoterapêutico em polaridade com os serviços farmacêuticos que são prestados na farmácia. Uma das práticas de rotina da *Farmácia Nogueira* é o registo informático de toda a medicação de cada utente, o que é uma mais-valia para o seguimento farmacoterapêutico dos doentes. De facto, a implementação deste procedimento tem um impacto bastante positivo na qualidade dos cuidados farmacêuticos prestados em Farmácia Comunitária. Note-se que este registo permite ter disponível todo o perfil terapêutico de cada utente, assim como a data da compra dos medicamentos, sendo possível avaliar a *compliance* terapêutica, a presença de possíveis interações farmacológicas ou mesmo duplicações de medicação.

Por outro lado, o *Sifarma 2000*® permite a consulta de diversas informações, tais como: indicações terapêuticas, posologia, composição, contraindicações, reações adversas, interações e advertências dos diversos produtos; tudo dados que são constantemente atualizados pela *Glantt*. Esta ferramenta foi uma mais-valia no aconselhamento do utente no decorrer do estágio.

Toda a gestão da farmácia é realizada com base no *Sifarma 2000*®, pois o mesmo está dotado de ferramentas que permitem avaliar a rotatividade dos produtos ao longo do tempo, controlar os prazos de validade e os *stocks*, controlar os movimentos de psicotrópicos e de benzodiazepinas e emitir a documentação necessária para as diferentes entidades regulamentadoras.

### **2.4.4 - Recursos Humanos**

O quadro técnico da *Farmácia Nogueira* é constituído pela Diretora Técnica, pela farmacêutica substituta e por duas Técnicas de Farmácia. No que respeita à distribuição de funções na *Farmácia Nogueira*, a Diretora Técnica para além de assegurar o cumprimento dos princípios e deveres da demais legislação reguladora da atividade farmacêutica, efetua a

gestão das encomendas diárias, dos produtos da farmácia, do receituário para comparticipação, da faturação, do controlo de psicotrópicos e de benzodiazepinas e das demais questões burocráticas. De um modo geral, todos os colaboradores cooperam com a Diretora Técnica nas funções anteriormente referidas. Este método garante que todos os colaboradores estão aptos para desempenhar todas as tarefas (dentro do seu âmbito profissional), não prejudicando a harmonia da farmácia quando alguém está ausente ou de férias. Porém, é de realçar que as atividades mais específicas e legalmente de âmbito farmacêutico, como o controlo de psicotrópicos e de benzodiazepinas, a preparação e registo de manipulados e a gestão de encomendas são realizadas pela farmacêutica substituta na ausência da Diretora Técnica. A receção de encomendas, a marcação dos preços, a arrumação dos produtos, a elaboração de devoluções, o controlo de *stocks* e de prazos de validade é principalmente efetuado por uma das Técnicas de Farmácia, assim como o registo semanal da temperatura e humidade. O atendimento ao público e a medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos é efetuado por todos os colaboradores da *Farmácia Nogueira*. Relativamente à parte contabilística da farmácia, esta é assegurada por uma contabilista que se desloca à farmácia semanalmente.

A definição de funções é um procedimento que certifica a harmonia de toda a laboração da farmácia e que, por sua vez, instaura responsabilidade e requisitos de competência. A Diretora Técnica e também proprietária da farmácia diariamente delega, supervisiona, verifica e avalia as tarefas encarregadas aos colaboradores e garante que os mesmos possuem formação atualizada e adequada para tal.

A formação contínua é claramente um dos pontos-chave para o sucesso e qualidade dos Cuidados Farmacêuticos prestados. Neste âmbito tive a oportunidade de realizar diversas formações promovidas pelos laboratórios (Formação Boiron® - Homeopatia; Formações Pierre-Fabre® - Higiene e Saúde Oral e Dermocosmética, Formação Caudalie®, Formação Sanofi® - Medicamentos de Uso Veterinário).

## 2.5 - Informação e documentação científica

O Farmacêutico, enquanto profissional de saúde, tem como objetivo alcançar os melhores resultados no processo de cedência do medicamento, aconselhamento, bem como nos outros serviços farmacêuticos prestados na farmácia. Este deve garantir que a transmissão de informação seja correta e fidedigna, baseada em literatura técnico-científica fiável e atualizada. Desta forma, as farmácias devem dispor de uma biblioteca com diversas fontes bibliográficas no âmbito fisiopatológico, farmacológico, terapêutico, galénico, de dispositivos médicos, deontológico e até mesmo no âmbito da gestão. Segundo o *Decreto de Lei nº 307/2007, de 31 de agosto* os documentos que a farmácia deve dispor obrigatoriamente são a Farmacopeia Portuguesa (edição em papel ou formato eletrónico) e o Prontuário Terapêutico atualizado [5,7]. Além destes documentos, estão também disponíveis na *Farmácia Nogueira* o Formulário Galénico Português, as Boas Práticas de Farmácia Comunitária, o Índice Nacional

Terapêutico, o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos e ainda um Manual da Qualidade elaborado pela equipa da farmácia.

Existem ainda outros livros que são obrigatórios, não como fontes bibliográficas, mas como meio de registo, como é o caso do livro de reclamações e do livro de registo de manipulados/fichas de preparação.

No decorrer do estágio foi-me possível contactar com toda a literatura referida. Em situações de dúvidas relativamente a algum produto encontram-se também disponíveis estruturas de apoio, como é o caso do Centro de Documentação e Informação de Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias (CEDIME), o qual pode prestar os esclarecimentos necessários em tempo útil. Neste sentido, no decorrer do meu estágio fui confrontada com uma utente vinda do estrangeiro que procurava uma pílula similar à que tinha sido prescrita no seu país de origem. Como na embalagem apresentada pela utente não constava a composição do contraceptivo, contactei o CEDIME para me certificar de qual seria a pílula comercializada em Portugal que tivesse a mesma composição em termos de princípio ativo.

É também de referir que o *site* do INFARMED e da própria ANF alojam publicações de elevado interesse, tanto de cariz legislativo, como informativo e científico na área do medicamento e da Farmácia Comunitária. Para além disso, uma outra fonte importante de informação já anteriormente salientada e extremamente oportuna no momento da cedência do medicamento é o *software Sifarma 2000®*.

Ainda dentro deste contexto, constatei que a transmissão de informação por parte dos delegados de informação médica é útil, principalmente na avaliação e comparação da relação custo-benefício entre os diferentes produtos.

## 2.6 - Manual da Qualidade da *Farmácia Nogueira*

A *Farmácia Nogueira* preza todos os dias pela qualidade nos serviços prestados aos seus utentes. Desta forma, possui um Manual da Qualidade elaborado pela sua equipa de colaboradores, onde constam:

- **Procedimentos Internos Técnicos** (“Abertura e encerramento da farmácia”, “Gestão de encomendas”, “Conferência de receituário”, “Dispensa e controlo de psicotrópicos e estupefacientes”, “Controlo dos prazos de validade”, “Dispensa de Medicamentos e Produtos de Saúde sem Receita Médica”, “Dispensa de Medicamentos e Produtos de Saúde com Receita Médica”, “Preparação de Medicamentos Manipulados”, “Determinação de Parâmetros Bioquímicos, Fisiológicos e Físicos”, “Intervenção Comunitária”, entre outros);
- **Procedimentos de Suporte** (“Controlo dos dispositivos de monitorização e medição”, “Gestão de Compras”, “Ações corretivas”, “Ações Preventivas”, “Controlo dos

Registos”, entre outros);

- **Impressos para o registo de atividades** (“Registo das não conformidades na receção”, “Lote dos manipulados”, “Verificação do Receituário”, “Registo da Temperatura e Humidade”, “Avaliação da eficácia da formação”, “Registo das não conformidades, ações corretivas”, entre outros).

No decorrer do meu estágio na *Farmácia Nogueira* contribui ativamente para a atualização do Manual da Qualidade, tendo elaborado a revisão de alguns procedimentos técnicos (Anexo 2.1). É importante salientar que o procedimento, “Dispensa de Medicamentos e Produtos de Saúde com Receita Médica” sofreu grandes alterações, uma vez que no mês de março foi instituído o sistema de receita eletrónica e, desta forma, o procedimento foi adaptado para este novo sistema. Além da qualidade, a *Farmácia Nogueira* preza pelo seu desenvolvimento e crescimento, estabelecendo metas e objetivos de acordo com a Tabela indicada no Anexo 2.2.

## 2.7 - Aprovisionamento e armazenamento

O aprovisionamento define-se como sendo um sistema centralizado de suporte ao fornecimento e disponibilidade contínua, em quantidade e qualidade, de bens e serviços, no local exato e pelo menor custo global. Este deve basear-se em pilares base de gestão da farmácia, tais como a qualidade, a segurança e o financeiro. A Diretora Técnica da *Farmácia Nogueira* define sempre o chamado *stock* ótimo e eficaz que satisfaz a grande maioria das necessidades dos utentes, e para tal, baseia-se em regras de aprovisionamento e de gestão de *stock* bem estipuladas. A gestão de *stock* depende das diferentes necessidades que as diferentes classes de utentes têm, hábitos de prescrição dos médicos da região, instituições circundantes, localização da farmácia, campanhas dos laboratórios, época do ano, entre outros fatores.

As compras e encomendas efetuadas na *Farmácia Nogueira* são da responsabilidade da Diretora Técnica ou da farmacêutica substituta, que definem e documentam os procedimentos de avaliação e seleção dos fornecedores dos produtos que possam influenciar a qualidade dos serviços farmacêuticos. A este nível, a farmácia apenas pode adquirir medicamentos de uso humano, dispositivos médicos, matérias-primas e medicamentos de uso veterinário a fabricantes e distribuidores grossistas autorizados pelo INFARMED [8]. Para além da qualidade do serviço, também as condições de pagamento, as bonificações e a possibilidade de devolução dos produtos com prazos de validade curto com o respetivo reembolso são aspetos a ter em conta na escolha de um fornecedor.

Os produtos farmacêuticos podem ser obtidos através de armazéns/cooperativas ou diretamente dos laboratórios. Existem grandes diferenças entre estas duas modalidades de compra. O fornecedor por excelência na *Farmácia Nogueira* é a *Plural-Cooperativa Farmacêutica*, sendo a segunda opção a *Alliance Healthcare*. A escolha de

armazéns/cooperativas para fornecedores de referência deve-se às vantagens que trazem relativamente aos laboratórios, à facilidade da realização da encomenda, à rapidez de entrega e à possibilidade de garantirem pequenas quantidades de produtos a preços competitivos. A aquisição por compra direta aos laboratórios torna-se vantajosa em algumas situações. Quando se pretende uma grande quantidade de produto as bonificações são excelentes pois advêm da negociação direta. A grande desvantagem é o prolongado tempo de entrega e, por isso, este tipo de compra destina-se mais a produtos de dermocosmética, ou a produtos cuja chegada à farmácia não seja urgente. No entanto, os laboratórios providenciam ainda outras vantagens, como formações aos colaboradores da farmácia e a cedência de amostras dos produtos.

Tabela 2.1 - Modalidade de Encomendas

Tipo de Encomenda	Modo de Proceder
Pedidos via <b>telefone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artigos que não estão disponíveis na farmácia;</li> <li>• Devem ser copiados para o sistema informático no ato da entrega.</li> </ul>
Pedidos transmitidos via <b>gadget</b> , conforme definição prévia de <i>stock</i> máximo e <i>stock</i> mínimo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encomenda diária que é feita com base no movimento dos produtos.</li> </ul>
Pedidos <b>diretos</b> aos fornecedores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grandes quantidades ou produtos novos.</li> </ul>

Atualmente, as farmácias procuram estratégias mais competitivas para obter os melhores preços de compra, como acontece com a *Farmácia Nogueira*. Uma destas é a criação grupos de farmácias que realizam compras conjuntas, aumentando a quantidade de produtos adquiridos e obviamente melhorando as condições de compra.

No decorrer do meu estágio realizei diariamente pedidos via telefone e acompanhei as encomendas efetuadas por *gadget*, sendo-me sempre transmitido a importância de uma boa gestão para o sucesso da farmácia. Para que a gestão seja mais eficaz, recorre-se ao sistema informático, o qual permite criar uma ficha individual do produto, onde se encontra toda a informação necessária, como *stock* mínimos e máximo do produto, o fornecedor preferencial, o *stock* atual na farmácia e os preços de custo e de venda ao público (PVP), validade, IVA, entre outras informações. Aqui o *software Sifarma 2000®* tem um papel preponderante. Quando o *stock* mínimo é atingido é gerada uma encomenda de modo a ser reposto o *stock* máximo. As encomendas geradas automaticamente podem ser revistas e alteradas, sendo depois enviadas ao fornecedor. Ao longo do dia deparamo-nos com situações pontuais em que necessitamos de realizar encomendas via telefone. Outro aspeto a ter em conta atualmente é o facto de as farmácias necessitarem de ter em *stock* no mínimo três medicamentos de cada

grupo homogêneo de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo.

A entrega de encomendas é feita em horários específicos via transportador pertencente ao fornecedor. Quando a encomenda chega à farmácia deve estar acompanhada pela respetiva guia de remessa/fatura em duplicado de forma a conferir o que foi faturado e os produtos endereçados à farmácia. Neste documento devem estar presentes: a identificação do distribuidor, a identificação da farmácia, a hora e o local, a designação dos produtos, o IVA de cada produto, o PVP (exceto nos produtos cujo preço de venda é calculado consoante valor de ponderação), os descontos e o preço total de custo para a farmácia. A verificação destes dados é um procedimento importante, visando detetar alguns erros que podem ocorrer na faturação.

A aquisição dos medicamentos é realizada num local apropriado pertencente ao armazém e é efetuada de acordo com o procedimento interno preconizado (Tabela 2.2). O primeiro passo para a receção de uma encomenda é verificar se existem produtos a conservar no frio, caso existam, são imediatamente colocados no frigorífico para garantir os seus padrões de qualidade. Após este passo, é feita a leitura ótica de todos os produtos (avaliando-se o estado das embalagens), obtendo-se no final uma guia de remessa com todos os produtos presentes na encomenda, a qual é comparada com a fatura para rastrear eventuais erros na encomenda. Os produtos encomendados e que não foram enviados por estarem esgotados são transferidos para outro fornecedor, de forma a entrarem na farmácia com a maior celeridade possível. O procedimento para rececionar os psicotrópicos/estupefacientes é o mesmo, no entanto, segundo o procedimento interno, é realizada uma cópia da guia de remessa, sendo esta assinada, datada, carimbada. Estas são arquivadas na farmácia por um período de três anos, de acordo com o legislado.

Outro caso especial é as matérias-primas que requerem a abertura de uma ficha de registo de movimento de matérias-primas aquando da sua receção. Estas têm que ser acompanhadas pelo boletim de análise e têm que estar corretamente identificadas (identificação da matéria-prima e fornecedor, número de lote, condições de conservação, precauções de manuseamento e prazo de validade), em perfeito estado de conservação e de acordo com o boletim de análise.

Tabela 2.2 - Procedimento interno da *Farmácia Nogueira* para a receção de encomendas

Fluxograma	Descrição
Confirmar	Confirmar a identificação das banheiras. Conferir a listagem “Entrega da Encomenda” para confirmar se a encomenda é para a <i>Farmácia Nogueira</i> .
Abrir o écran do respetivo fornecedor	No menu Gestão de Entregas, selecionar a referência da encomenda. Identificar a receção de encomenda, colocando o número da referência da fatura e o montante.
Conferir as quantidades	Conferir por leitura óptica. No caso dos produtos não sujeitos a receita médica, associar na ficha do produto o código alternativo.
Inspecionar os produtos	Conforme a Tabela 2.3, registar (caso existam) as não conformidades no Impresso Registo de Não Conformidades na Receção de Encomendas. Caso o produto não cumpra as conformidades, deve ser posteriormente devolvido.
Verificar/Atualizar Ficha de Produto	Se a ficha informática do produto não estiver atualizada, atualizá-la. Para produtos novos: criar Ficha de Produto. Após dar entrada de todos os medicamentos conferir a quantidade fornecida, preço faturado, condição, margem de desconto e PVP. Comparar o montante final e o número de unidades totais com os valores mencionados na fatura.
Transferir as faltas	Transferir de imediato os produtos em falta para outro fornecedor e proceder ao registo no Impresso Rupturas do Stock. Sempre que se verifique que determinado produto foi redimensionado, substituído, retirado do mercado ou que a sua comercialização foi suspensa deverá proceder-se ao seu registo no Impresso Produtos para Sair pois, desta forma toda a equipa toma conhecimento dessa informação. Sempre que seja solicitado um produto (com ou sem receita médica) e que o mesmo não esteja disponível na farmácia, nesse mesmo momento, procede-se ao registo no Impresso Produtos para Sair.
Conferir fatura/guia de remessa	Conferir a fatura e arquivá-la no dossier do respetivo fornecedor. Caso a encomenda integre Psicotrónicos e Estupefacientes, inserir o número da fatura do fornecedor no <i>Sifarma 2000®</i> e arquivar a cópia da mesma num dossier próprio (rubricado pela pessoa que arquiva).

Durante a receção da encomenda, é verificado se o produto adquirido está conforme os requisitos de compra, os requisitos de qualidade da farmácia e os requisitos legais. A *Farmácia Nogueira* possui critérios para a verificação, aceitação ou rejeição do produto ou serviço comprado, conforme indicado na Tabela 2.3. No caso de o produto não cumprir com um dos critérios referidos na Tabela 2.3 procede-se a uma devolução/reclamação. Geralmente, a reclamação é feita em primeira instância através do contacto telefónico com o fornecedor, seguindo-se da elaboração de uma nota de devolução. Quando o fornecedor aceita a devolução, este emite uma nota de crédito relativa aos produtos devolvidos ou envia um novo produto. Se a devolução não for aceite, o produto é dado para quebra e o valor deste é assim considerado, tanto em termos da gestão da farmácia, como em termos

contabilísticos. Para produtos não enviados, o fornecedor é apenas notificado por via telefónica, o qual corrige o erro enviando o produto com a respetiva guia de transporte.

Tabela 2.3 - Critérios Internos para a Inspeção dos Produtos da *Farmácia Nogueira*

Característica	Critério de Aceitação
Integridade da embalagem	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de sujidade.</li> <li>Ausência de embalagens amachucadas e/ou rasgadas.</li> <li>Embalagens fechadas.</li> </ul>
Prazo de validade	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maior ou igual a 3 meses. Apenas são aceites produtos com o prazo de validade mais curto quando a sua saída é imediata.</li> </ul>
Preço marcado na embalagem (só para os produtos que trazem o preço marcado)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Igual à Fatura (atualizar a Ficha do Produto, se necessário);</li> <li>Sempre que o preço seja diferente ao indicado no <i>Sifarma 2000®</i>, verificar se existe algum medicamento em <i>stock</i> com o preço anterior. Caso não exista o preço deve ser alterado.</li> </ul>
Documentos a acompanhar os produtos químicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Devem trazer Boletim de Análise em conformidade com as especificações da farmacopeia (se o produto não apresentar Boletim de Análise, o documento é pedido por telefone; se o Boletim de Análise não puder ser enviado, ou não estiver em conformidade o produto é devolvido).</li> </ul>
Condições	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificar sempre se os produtos estão sujeitos a bónus. Caso esta situação se verifique, o número de embalagens enviadas deve estar em conformidade com as condições oferecidas pelo fornecedor.</li> </ul>
<i>Stock</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ao armazenar os medicamentos deve-se confirmar se o <i>stock</i> está correto e se o prazo de validade está atualizado no <i>Sifarma 2000®</i>.</li> </ul>

Após a receção das encomendas e a entrada dos produtos no *stock* informático da farmácia, estes são armazenados nos locais definidos, ou quando o espaço não é suficiente no armazém dos excedentes. Tal como já foi referido anteriormente, o armazenamento não é feito aleatoriamente e a estratégia em que se baseia deve ter em conta as características físico-químicas, a estabilidade e sobretudo o prazo de validade dos produtos, seguindo a regra *first expire/first out* (FEFO). A metodologia de armazenamento e de disposição dos produtos na farmácia é condicionada pela classificação destes ao nível da dispensa. Desta forma, todos os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) estão armazenados num armário com gavetas apropriadas, organizados de acordo com a forma farmacêutica e simultaneamente por ordem alfabética de DCI; já os MNSRM estão expostos na zona de atendimento. A forma como os MNSRM estão dispostos é um aspeto muito importante tanto por uma questão de *marketing*, como também por uma questão de aconselhamento farmacêutico. Na *Farmácia Nogueira*, os produtos que podem estar ao acesso do público estão organizados por gamas, ou por indicação, existindo áreas distintas. Os medicamentos de uso veterinário estão também armazenados no armazém, numa prateleira própria e separados dos medicamentos de uso

humano.

O controlo dos prazos de validade é indispensável, em primeiro lugar, para salvaguardar o utente, já que os produtos cujo prazo de validade expirou podem não apresentar a qualidade, segurança e eficácia esperadas [2]. Por outro lado, estes produtos representam prejuízo para a farmácia, o que pode ser minimizado pela devolução atempada dos mesmos. O controlo de prazos de validade é feito em dois momentos diferentes. Primeiro, diariamente quando se recebe uma encomenda, onde os prazos de validade são atualizados individualmente na respetiva ficha do produto no sistema informático. Já o segundo momento é realizado mensalmente através da verificação presencial de todos os produtos em *stock* com prazo de validade a expirar nos três meses seguintes.

## 2.8 - Medicamentos e outros produtos de saúde

### 2.8.1 - Especificidade técnica e legal

O INFARMED é a entidade responsável pelos medicamentos de uso humano, que estão sujeitos a padrões de qualidade, segurança e eficácia. A farmácia é um ponto de acesso para a população não só de medicamentos, mas também de outros produtos de saúde. Segundo o Estatuto do Medicamento (regulamentado pelo *Decreto de Lei nº 176/2006, de 30 de agosto* atualizado pelo *Decreto de Lei nº 20/2013, de 14 de fevereiro*), o medicamento é “toda a substância ou composição que possua propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, do homem ou do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as suas funções fisiológicas” [9,10]. O Estatuto do Medicamento estabelece ainda o regime jurídico específico a que obedece a autorização de introdução no mercado e as suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância e a utilização dos medicamentos para uso humano e respetiva inspeção, incluindo designadamente, os medicamentos homeopáticos, os medicamentos radiofarmacêuticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas [10].

Quanto à dispensa ao público, os medicamentos são classificados em MSRM e em MNSRM. De acordo com a legislação portuguesa, estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

- Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde quando utilizados com frequência e em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- Destinem-se a ser administrados por via parentérica [11].

Este tipo de medicamentos só podem ser vendidos nas farmácias, mediante a apresentação de uma receita médica. Por sua vez, os MSRM podem ainda ser classificados como:

- **Medicamentos de receita médica renovável:** facilita o acesso dos doentes aos medicamentos para tratamentos prolongados, sem prejuízo do imprescindível controlo médico. A receita médica renovável, cuja validade é de 6 meses, é composta por um original e duas vias autocopiáveis, tendo em consideração a duração do tratamento e a dimensão da embalagem;
- **Medicamentos de receita médica especial:** contenham uma substância classificada como estupefacientes ou psicotrópicos (nos termos do *Decreto de Lei nº 15/93, de 22 de janeiro*) [12], ou que possam, em caso de utilização anormal, dar origem a abuso medicamentoso ou criar toxicod dependência, bem como substâncias novas que se considere por precaução incluir neste grupo;
- **Medicamentos de receita médica restrita:** de utilização reservada a certos meios especializados (como medicamentos de uso exclusivo hospitalar, ou medicamentos suscetíveis de causar efeitos adversos muito graves que exijam um acompanhamento e um controlo especial) [11].

Por outro lado, qualquer medicamento que não preencha nenhuma das condições referidas para os MSRM pode ser classificado como MNSRM. Contudo, estes medicamentos têm de conter indicações terapêuticas que se incluam na lista de situações passíveis de automedicação [11]. Embora não necessitem de prescrição médica, cabe ao farmacêutico o papel de regular o seu consumo. O farmacêutico deverá sempre realizar uma dispensa ativa no momento em que o utente pretende adquirir o medicamento, tendo em conta a relação benefício-risco-custo. É aqui que passa a existir uma indicação farmacêutica, que se define como um processo que conduz a que o doente assuma e se responsabilize pela melhoria da sua saúde, através da toma de medicamentos que não requerem receita, destinados à prevenção e ao alívio de queixas autolimitadas, sem recurso à consulta médica.

Em 2013 foi aprovada pelo Governo em Conselho de Ministros uma subcategoria de MNSRM que apenas podem ser dispensados em farmácias [13]. Nesta subcategoria constam dezassete princípios ativos, isoladamente ou em associação, entre os quais: o ibuprofeno (400 mg), o ácido salicílico + fluorouracilo, a aminofilina, a amorolfina, o gás medicinal comprimido, o cetoprofeno, a cianocobalamina, a hidrocortisona, a lidocaína + prilocaína, o paracetamol + codeína + buclizina e a teofilina [13].

Para além de medicamentos, as farmácias podem dispensar ao público produtos veterinários, produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, produtos fitoterapêuticos, artigos de puericultura, produtos de conforto, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial [5]. A este nível é de considerar alguns conceitos referentes aos

diferentes produtos de saúde disponíveis na farmácia:

**Medicamento genérico:** é um medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original e cuja bioequivalência com o medicamento de referência tenha sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados. Os medicamentos genéricos são identificados pela sigla (MG), inserida na embalagem exterior do medicamento [14].

**Grupo homogêneo:** conjunto de medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substância ativa, dosagem e via de administração, com a mesma forma farmacêutica ou com formas farmacêuticas equivalentes, no qual se inclua pelo menos um medicamento genérico existente no mercado, podendo ainda integrar o mesmo grupo homogêneo os medicamentos que, embora não cumprindo aqueles critérios, integrem o mesmo grupo, ou subgrupo, farmacoterapêutico e sejam considerados equivalentes terapêuticos dos demais medicamentos que daquele grupo fazem parte [15];

**Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos:** medicamento obtido a partir de substâncias ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado Membro, e que pode conter vários princípios. Entende-se por medicamento homeopático, qualquer produto que reúna cumulativamente, as seguintes propriedades: que seja administrado por via oral ou externa; apresente um grau de diluição que garanta a inocuidade, não devendo este conter mais de uma parte por 10000 de tintura-mãe, nem mais de 1/100 da mais pequena dose eventualmente utilizada em alopatia, para as substâncias ativas cuja presença num medicamento alopático obrigue a receita médica; não apresente quaisquer indicações terapêuticas especiais na rotulagem ou em qualquer informação relativa ao medicamento [5].

**Produtos fitoterapêuticos:** qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substância ativa 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 [10].

**Produtos para alimentação especial:** categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais dos doentes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de doentes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes, ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabolitos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares, ou por uma combinação de ambos [16].

**Produtos e suplementos alimentares:** géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal, e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida [17].

**Produto de uso veterinário:** De acordo com o *Decreto de Lei nº 237/2009 de 15 de setembro*, o *Produto de Uso Veterinário (PUV)*, consiste na substância ou na mistura de substâncias destinadas quer aos animais (para tratamento e prevenção das doenças e seus sintomas, manejo zootécnico, promoção do bem-estar e estado higiossanitário, correção ou modificação das funções orgânicas, ou diagnóstico médico), quer às instalações dos animais e ambiente que os rodeia, ou a atividades relacionadas com estes ou com os produtos de origem animal [18].

**Medicamento veterinário:** De acordo com o *Decreto de Lei nº 148/2008 de 29 julho*, alterado pelo *Decreto de Lei nº 314/2009 de 28 outubro*, um medicamento veterinário é 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 [19,20].

## 2.9 - Interação farmacêutico-utente-medicamento

### 2.9.1 - Considerações éticas, deontológicas e técnicas

A interação/relação com os utentes é algo bastante complexo, sendo fundamental adequar os serviços farmacêuticos ao perfil dos vários utentes que frequentam a farmácia. O ambiente deve ser propício ao diálogo e a linguagem adaptada a cada utente, com especial atenção aos mais idosos. A comunicação com o utente, verbal ou não verbal, revela-se fundamental não só na avaliação da situação clínica, mas também na transmissão de informações importantes por exemplo para a adesão terapêutica ou para o modo de conservação de determinados medicamentos.

O farmacêutico é um agente de saúde que tem como principal responsabilidade o bem-estar do utente, devendo promover o acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança [21]. Desta forma, o farmacêutico deve assegurar que na dispensa do medicamento, o doente recebe a informação correta sobre a utilização do mesmo, primando pela qualidade dos cuidados farmacêuticos prestados [21]. O momento do atendimento deve ser pautado por princípios éticos, sociais e técnico-científicos, assegurando em todas as situações uma

harmonia com as boas práticas de farmácia. A credibilidade, a competência, a honestidade e o respeito devem ser valores máximos da prática farmacêutica.

Na fase inicial do atendimento é essencial conhecer o utente e, para tal, é necessário uma linguagem e uma postura adequada que permitam recolher a informação necessária para compreender o enquadramento clínico. Este foi sem dúvida um dos maiores desafios que tive de ultrapassar no decorrer do meu estágio na *Farmácia Nogueira*, pois devido à heterogeneidade da população nem sempre é fácil adequar o discurso a cada utente.

Após avaliar a medicação que vai ser cedida, o farmacêutico deve prestar a informação que ache necessária, como a posologia, possíveis efeitos adversos, precauções de utilização, interações, contraindicações e modo de acondicionamento. A informação transmitida ao utente deverá ser simples, clara e compreensível, sendo fundamental para o uso racional do medicamento, pois o desconhecimento da necessidade e dos cuidados específicos da terapêutica contribuem para o seu fracasso. É importante que todas as questões colocadas pelo utente sejam esclarecidas. A comunicação oral deve ser complementada com informação por escrito ou com material de apoio apropriado. Ao longo dos atendimentos, foi-me possível complementar o aconselhamento oral com pictogramas que facilitam a compreensão do modo de administração e da posologia. Esta estratégia é uma vantagem para o aconselhamento prestado na *Farmácia Nogueira*, especialmente para os utentes idosos que não sabem ler. O próprio *Sifarma 2000*® contém frases de segurança relativas aos fármacos que aparecem no contexto do atendimento, o que facilita e enriquece o mesmo, tornando-o ainda mais personalizado. É ainda importante salientar que o modo de conservação dos medicamentos no domicílio deve ser referido, particularmente naqueles casos que exigem cuidados especiais [como os medicamentos que devem ser conservados no frigorífico (p. ex. alguns antibióticos) e aqueles que após a abertura têm um prazo de validade muito limitado (como é o caso de alguns colírios)].

### **2.9.2 - A farmacovigilância e o reencaminhamento de medicamentos fora de uso**

A 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 das possíveis reações adversas aos medicamentos [2]. Desta forma, o farmacêutico durante a interação com o utente deve promover e aplicar os princípios de farmacovigilância, detetando e notificando ao Sistema Nacional de Farmacovigilância todas as suspeitas de reações adversas graves (mesmo que já descritas), todas as suspeitas de reações adversas não descritas (mesmo que não sejam graves) e ainda todas as suspeitas de aumento da frequência de reações adversas (graves e não graves) [22].

A notificação deve ser realizada com a maior celeridade possível num impresso adequado ou no Portal RAM no *site* do INFARMED. Na notificação espontânea de uma reação adversa a um

medicamento, o farmacêutico deve obter informação sobre: descrição da reação adversa (sinais e sintomas), bem como a sua duração, gravidade e evolução; relação dos sinais e sintomas com a toma dos medicamentos; medicamento suspeito, bem como a data de início e de suspensão do medicamento, o seu lote, a via de administração e a indicação terapêutica; outros medicamentos que o doente esteja a tomar (incluindo os medicamentos não sujeitos a receita médica) [2].

No decorrer do meu estágio foram reportadas várias reações adversas, no entanto eram reações adversas que já estavam indicadas como muito frequentes no resumo das características dos medicamentos em causa, como por exemplo: casos de diarreia associada à toma de Amoxicilina 875mg + Ácido Clavulânico 125mg e disfunção sexual associada à toma de Fluoxetina.

Uma última ponderação que deve ser feita neste ponto prende-se com o papel do farmacêutico no reencaminhamento dos medicamentos fora de uso ou fora do prazo de validade. O farmacêutico deve tentar promover este programa junto dos utentes. A *Farmácia Nogueira* é uma das farmácias que participa ativamente no sistema de recolha de embalagens vazias e de medicamentos fora do prazo de validade, levado a cabo pela VALORMED. A VALORMED foi criada em 1999 e é a sociedade gestora do Sistema de Integração de Gestão de Resíduos de Embalagens e de Medicamentos fora de uso [23]. A implementação deste sistema permitiu que os medicamentos fora de uso deixassem de estar acessíveis como qualquer outro resíduo urbano.

Na *Farmácia Nogueira* encontra-se disponível um contentor da VALORMED onde podem ser depositados: medicamentos fora de prazo de validade; materiais utilizados no acondicionamento e embalagem dos produtos adquiridos (cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, bisnagas, ampolas, etc.), mesmo que contenham restos de medicamentos e acessórios utilizados para facilitar a administração dos medicamentos (colheres, copos, seringas doseadoras, conta gotas, etc.). Nunca deve ser depositado no contentor da VALORMED agulhas, seringas, termómetros, aparelhos elétricos, material cirúrgico, produtos químicos e radiografias. Quando o contentor está totalmente cheio é selado e pesado. Posteriormente é preenchido um impresso que é anexado ao contentor e é entregue ao distribuidor.

## 2.10 - Dispensa de medicamentos

Segundo as normas específicas do Manual de Boas Práticas da Ordem dos Farmacêuticos, a cedência de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica, em regime de automedicação ou por indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o seu correto uso. Neste ato, o farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objetivo de identificar e resolver

problemas relacionados com os medicamentos (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação [2].

Relativamente à dispensa com base numa receita médica, cada farmácia deve possuir um procedimento definido na receção das prescrições que garanta a segurança e a eficácia deste ato. Na *Farmácia Nogueira* existem procedimentos internos para a dispensa de MNSRM e MSRM.

### **2.10.1 - Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade**

A prescrição dos medicamentos pode ser efetuada manualmente ou informaticamente, num modelo de receita médica oficial e exclusivo da Imprensa Nacional da Casa da Moeda. Porém, a prescrição deve ser realizada de forma eletrónica, com o objetivo de aumentar a segurança do processo de prescrição e dispensa e facilitar a comunicação entre os profissionais de saúde [24]. Para que o processo de desmaterialização da receita seja possível, é obrigatório que a prescrição seja realizada *on-line*, ou seja, no momento da prescrição têm de existir um registo e uma validação da receita no sistema central de prescrições antes da sua emissão em papel.

Atualmente a prescrição é efetuada segundo a DCI, visando centrar a prescrição na escolha farmacológica, o que permitirá promover a utilização racional dos medicamentos [24].

Em cada receita médica podem ser prescritos um máximo de quatro embalagens e até quatro medicamentos distintos. Por cada medicamento, podem ser prescritas até duas embalagens. As receitas eletrónicas podem ser únicas (com validade de 30 dias após a data de prescrição) ou renováveis, o que no caso das renováveis facilita o acesso aos medicamentos para tratamentos prolongados, sem prejuízo do imprescindível controlo médico [11]. A receita médica renovável, cuja validade é de 6 meses, é composta por um original e duas vias autocopiáveis [11]. No entanto, apenas os medicamentos que se destinam a tratamentos de longa duração e os produtos destinados ao autocontrolo da diabetes *mellitus* podem ser prescritos em receitas renováveis [24].

Após a receção da receita eletrónica, esta tem de ser validada pelo farmacêutico mediante a verificação de vários parâmetros, entre os quais:

- Número da receita (tem de conter 19 dígitos) e o respetivo código de barras;
- Identificação do médico prescriptor;
- Identificação do local de prescrição;
- Dados do utente (nome, número de utente e número de beneficiário da entidade financeira responsável e subsistema de saúde, sempre que aplicável);
- Identificação do organismo, regime de participação e, eventualmente, algum

despacho ou portaria referida pelo médico;

- Designação do medicamento (sobre a forma de DCI). Nos casos em que a lei permite a prescrição por nome comercial do medicamento, a identificação do medicamento aparece por nome comercial;
- Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e código nacional para a prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM);
- Posologia (por exemplo: SOS, 0+1+1) e duração do tratamento;
- Número de embalagens;
- Data da prescrição (necessária para determinar a validade da receita);
- Assinatura do médico prescriptor [24].

No caso de uma receita manual, além dos aspetos anteriores, é necessário verificar a existência dos seguintes elementos:

- Identificação do médico prescriptor e do local de prescrição (incluindo as respetivas vinhetas);
- No canto superior direito da receita deve estar assinalada uma das exceções legais para a prescrição manual (falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio, até 40 receitas/mês);
- A receita não pode conter rasuras (a não ser que rubricadas pelo médico prescriptor) ou caligrafias diferentes. A utilização de canetas diferentes ou a prescrição a lápis são motivos para que as receitas não sejam comparticipadas. Não é permitida mais do que uma via da receita manual [24].

Existem ainda regras no aviamento de uma receita que têm de ser consideradas e que foram aplicadas diariamente no meu estágio aquando da dispensa de medicamentos. Por exemplo, quando o médico não especifica o tamanho da embalagem deve dispensar-se a mais pequena, ou quando este não especifica a dosagem deve dispensar-se a menor dosagem comercializada.

No decorrer do meu estágio, detetei algumas receitas que não estavam de acordo com os critérios referidos anteriormente, levando a que os utentes pagassem mais pelos seus medicamentos, ou que tivessem de voltar ao local de prescrição para corrigir a situação. Em determinadas situações foi mesmo necessário entrar em contato com o médico prescriptor para esclarecer algumas dúvidas relativas à prescrição manual, uma vez que nem sempre a caligrafia era legível.

### **2.10.2 - Interpretação da prescrição**

Após a validação da prescrição prossegue-se com o atendimento, avaliando e interpretando a receita médica com base no enquadramento clínico e terapêutico do utente. A este nível a recente implementação da receita médica eletrónica é uma mais-valia, pois permite reduzir o número de erros associados à leitura da receita. Desta forma, com a introdução da receita

médica eletrónica, basta ler o código de acesso (PIN da receita) e automaticamente os produtos aparecem na linha de dispensa com as respetivas quantidades. No caso de produtos prescritos por CNPEM, o sistema informático apresenta linhas em branco, sendo necessário escolher o produto que pretendemos dispensar. Quando os produtos são prescritos por CNP, os mesmos aparecem na linha de dispensa. Neste âmbito, quando uma receita está fora do prazo de validade o *Sifarma 2000*® emite um alerta.

No caso de não serem utilizados os códigos de acesso, é necessário proceder-se à leitura ótica dos códigos de barras dos produtos em causa para informatizar a venda, depois devemos proceder à execução da comparticipação, escolhendo o organismo indicado na receita e fazendo a leitura ótica do código de barras do número da receita, da vinheta do local de prescrição e da entidade prescritora. O *software* indica-nos automaticamente o valor da comparticipação, ficando a pessoa a saber quanto tem a pagar. No entanto, há subsistemas que exigem um procedimento extra, pois têm complementaridade de comparticipação. Nestes casos é necessário fotocopiar a receita e efetuar o mesmo procedimento selecionando o respetivo organismo.

Cada prescrição deve ser avaliada pelo farmacêutico com base na necessidade do medicamento, na adequação ao doente (contra-indicações, interações, alergias, intolerâncias), na adequação da posologia (dose, frequência e duração do tratamento) e nas condições do utente para administrar o medicamento [2]. Antes de ceder o medicamento, deve-se perceber a quem se destina a terapêutica, se a pessoa em questão sabe porque vai tomar aqueles medicamentos, se conhece a posologia correta, se é ou não medicação habitual.

Ainda sobre esta temática é de referir que ao terminar o atendimento o *Sifarma 2000*® imprime no verso da receita frases de acordo com o tipo de dispensa efetuada:

- Se um ou mais medicamentos dispensados tiverem um PVP superior ao PVP5, aparece a expressão “Exerci o direito de opção para o medicamento com o preço superior a 5º mais barato”;
- Se todos os medicamentos tiverem um PVP menor ou igual ao PVP5, aparece a expressão “não exerci direito de opção”;
- Se todos os medicamentos dispensados não possuírem grupo homogéneo e conseqüentemente PVP5, o *Sifarma 2000*® não imprimirá qualquer frase. Encontram-se nestas circunstâncias os medicamentos para os quais não existe genéricos ou para os quais só existam originais de marca e licenças, bem como os medicamentos genéricos que ainda não possuem grupo homogéneo.

No verso da receita passa a ser impresso um novo código (código de venda) que as farmácias com *Sifarma 2000*® podem utilizar para aceder a informação detalhada dos medicamentos

dispensados no ato da conferência e na refaturação.

### 2.10.3 - Obtenção e cedência do medicamento/produto prescrito

Na *Farmácia Nogueira* existem três modalidades de venda de medicamentos: a venda com receita médica (com a possibilidade de aplicar a comparticipação), a venda de produtos sem receita médica e a venda suspensa. Efetua-se uma venda suspensa nos casos em que o utente não pretenda levar todos os medicamentos, ou todas as embalagens de uma só vez, ou quando existe falha no *stock*. Neste caso, a receita médica fica sempre guardada na farmácia. Em casos de urgência existe também a possibilidade de ceder os medicamentos sujeitos a receita médica sem esta, ficando a venda em suspensa. Posteriormente quando o utente consegue adquirir a receita, a venda é regularizada. A situação anteriormente referida ocorre diariamente, uma vez que o acesso às consultas nos centros de saúde em muitos locais é demorado e nem sempre os utentes conseguem obter as receitas da medicação que fazem cronicamente. Importa referir que na *Farmácia Nogueira* podem ainda ser realizadas vendas a crédito para os utentes com conta na farmácia.

No ato da dispensa o farmacêutico deve informar o utente sobre o seu direito de opção na escolha do medicamento sempre que tal seja permitido, sobre a existência de medicamentos genéricos similares ao prescrito, comparticipados pelo sistema nacional de saúde (SNS), e qual deles é o mais barato. Quando não existam genéricos, o farmacêutico deve informar o utente do medicamento comercializado similar ao prescrito mais barato [24].

No caso da receita médica estar prescrita por DCI e existir grupo homogêneo, o farmacêutico tem que dispensar o medicamento que cumpra a prescrição médica e, caso aplicável, o mais barato dos três medicamentos identificados em quatro, exceto nos casos em que o utente exerça o seu direito de opção. Quando não existe grupo homogêneo, o farmacêutico tem que dispensar o medicamento que cumpra a prescrição médica e o mais barato para o utente, similar ao prescrito que possua na farmácia, exceto nos casos em que o utente exerça o seu direito de opção [24]. É importante referir que o farmacêutico possui competência profissional para selecionar medicamentos similares aos prescritos [2].

Em casos de dispensa de medicamentos prescritos por nome comercial, o farmacêutico tem que verificar sempre se:

- O medicamento de marca não apresenta similar, ou não dispõe de medicamento genérico similar comparticipado.
- Apresenta justificação técnica do prescritor:
  - a) medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito;
  - b) reação adversa prévia;
  - c) continuidade de tratamento superior a 28 dias [24].

Antes da cedência do medicamento, deve-se confirmar as condições de estabilidade do mesmo e verificar o estado da embalagem e o prazo de validade [2]. Na fase final do atendimento é feita a impressão no verso da receita com os medicamentos dispensados e compartilhados, sendo a mesma carimbada, datada e assinada pelo farmacêutico e pelo utente. No caso de existir uma troca autorizada por um medicamento genérico, o farmacêutico deve certificar-se de que o utente concorda com a substituição, devendo este assinar a receita (em espaço apropriado para o efeito), de modo a registar o seu consentimento. Aqui a receita é verificada novamente, garantindo que os medicamentos prescritos correspondem efetivamente aos cedidos.

#### **2.10.4 - Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes**

Os medicamentos contendo uma substância classificada como psicotrópica ou estupefaciente (compreendidas nas tabelas I a II anexas ao *Decreto de Lei nº 15/93, de 22 de janeiro, regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos* ou qualquer das substâncias referidas no nº 1 do artigo 86º do *Decreto Regulamentar nº 61/94, de 12 de outubro*) têm de ser prescritos isoladamente, em receitas especiais [12,25]. Uma substância psicotrópica é toda a substância que atua sobre as funções e comportamentos psíquicos, agindo sobre o sistema nervoso central, produzindo alterações no comportamento, humor e cognição, qualquer que seja o comportamento exercido. Uma substância estupefaciente tem funções sedativas, narcóticas e euforizantes, suscetíveis de originar dependência e toxicomania. As características destas substâncias exigem que as mesmas sofram um controlo apertado no que se refere aos movimentos, daí que a cedência destes medicamentos só seja permitida exclusivamente a farmacêuticos.

De um modo geral, a prescrição destes medicamentos segue as mesmas regras que os restantes, no entanto, no ato da dispensa é necessário registar a identificação do adquirente (nome completo, número e data de validade do cartão de cidadão e morada), a identificação da pessoa a quem se destina (no caso de não ser para o adquirente) e ainda a identificação do médico.

O original da receita é enviado à autoridade participadora, permanecendo o duplicado na farmácia durante três anos (e um duplicado enviado ao INFARMED até ao dia oito do mês seguinte, caso seja uma receita manual). Trimestralmente é enviado ao INFARMED o registo de movimentos, entradas e saídas, revistas, carimbadas e assinadas pela Diretora Técnica. Anualmente, enviam-se os resultados do encerramento do registo de entradas e saídas acompanhado das quantidades existentes tanto no início, como no final do ano. Este balanço é realizado até ao dia 31 de janeiro do ano seguinte.

## 2.10.5 - Dispensa de medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados comparticipados constam no Anexo do *Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro* [26]. A prescrição de medicamentos manipulados ocorre no modelo de receita normal, devendo estar prescrito apenas o manipulado para que possa ser comparticipado. A receita médica não pode conter outros medicamentos/produtos e deve conter a designação *f.s.a. - fac secundum artem* (faça segundo a arte) ou conter escrito “manipulado”.

No decorrer do meu estágio na *Farmácia Nogueira* tive a oportunidade de acompanhar a preparação de dois medicamentos manipulados, ambos para aplicação tópica.

## 2.10.6 - Regime de comparticipação

O *Decreto de Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio*, alterado pelo *Decreto de Lei n.º 106-A/2010, de 1 de outubro*, prevê a possibilidade de comparticipação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial, último dos quais se aplica a situações específicas que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes [27]. No regime geral de comparticipação, o Estado paga uma percentagem do PVP dos medicamentos consoante a sua classificação farmacoterapêutica e de acordo com os seguintes escalões: Escalão A - 90%, Escalão B - 69%, Escalão C - 37%, Escalão D - 15% (*Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de setembro*, alterada pela *Portaria n.º 994-A/2010, de 29 de setembro* e pela *Portaria n.º 1056-B/2010, de 14 de outubro*), caso não estejam incluídos na lista de medicamentos considerados imprescindíveis em termos de sustentação de vida [28]. Para pensionistas que recebam anualmente menos de 14 vezes o salário mínimo nacional, os valores alteram-se para 95% (acréscimo de 5%), 84%, 52% e 30% (acréscimo de 15%), respetivamente.

A organização do sistema é feita numa perspetiva em que os medicamentos destinados a patologias mais incapacitantes ou crónicas terão classificações que permitirão comparticipações mais elevadas. Por exemplo, os antidiabéticos orais correspondem ao escalão A, os antibióticos ao escalão B, os anti-inflamatórios ao escalão C. Para além da comparticipação através do regime geral, existem situações especiais relacionadas com determinadas patologias ou medicamentos particulares, em que se justifica a criação de um regime especial de comparticipação. Para que esta comparticipação possa ser aplicada é necessário estar descrito na receita o *Despacho*, *Portaria* ou *Decreto de lei* que complementam essa alteração na comparticipação [24,28].

A Diabetes Mellitus como doença crónica e com uma relevante prevalência no nosso país mereceu a atenção das autoridades reguladoras, as quais criaram o Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes. Neste contexto, foi publicado o *Despacho n.º 4294-agosto 2013* que veio aplicar a partir de 1 de abril de 2013, a redução de 15% no PVP de reagentes para a determinação da glicémia (tiras-teste), cetonemia e cetonúria, agulhas, seringas e lancetas destinadas a pessoas com diabetes (fixado pelo 3.º artigo da *Portaria n.º 364/2012*).

A comparticipação do Estado no custo de aquisição mantém-se em 85% do PVP das tiras-teste e em 100% do PVP das agulhas, seringas e lancetas.

Outro exemplo são os casos de doentes com lúpus, hemofilia ou hemoglobinopatias, onde os medicamentos que apresentem a *portaria n.º11387/2003* são comparticipados a 100%.

A maioria dos medicamentos cedidos na *Farmácia Nogueira* via receita médica são comparticipados pelas respetivas entidades: SNS, ADSE, ADMG, SAMS, entre outros. Cada um dos organismos apresenta diferentes percentagens de comparticipação. No entanto, ocorreu uma migração para o SNS dos encargos das entidades públicas com medicamentos - ADSE, ADM, SAD-PSP, SAD-GNR. No caso dos utentes do SNS, o estado comparticipa os medicamentos com base em preços de referência atribuídos aos grupos homogêneos, estando instituído um valor máximo a ser comparticipado. A lista dos medicamentos comparticipados pelo SNS é atualizada periodicamente pelo INFARMED, e divulgada pelos meios considerados mais adequados, nomeadamente através da página eletrónica desta entidade. A comparticipação do SNS pode ainda ocorrer sobre o modelo de complementaridades, ou seja, há um sistema e um subsistema que comparticipam o produto. Assim, existe a necessidade de fotocopiar a receita e o respetivo cartão do utente que identifica o subsistema, uma vez que para o reembolso total do valor comparticipado, a receita é enviada para a entidade principal, e a cópia para o organismo de complementaridade.

No decorrer do estágio, pude atestar que o facto de existir uma grande variedade de organismos de comparticipação aumenta a suscetibilidade ao erro, podendo levar a que o utente pague mais ou menos pela medicação. Então, é determinante que a conformidade da receita seja confirmada mesmo antes de terminar o atendimento, para que se possam corrigir eventuais enganos.

### **2.10.7 - Verificação farmacêutica da receita após a dispensa**

A verificação do receituário assegura a conformidade destes documentos com as normas (validade; correspondência entre o que é prescrito e cedido, constatado pela impressão feita no verso; organismo de comparticipação; assinatura do utente e do farmacêutico; a data e o carimbo da farmácia), salvaguardando o reembolso à farmácia das comparticipações feitas ao longo do mês.

Quando dispensamos um MSRM comparticipado devemos proceder à impressão do documento de faturação no verso da receita. Esse documento deve ser assinado pelo utente como prova da dispensa dos medicamentos. Após a assinatura do utente verifica-se a conformidade de todos os pontos: se os medicamentos dispensados estão de acordo com os prescritos na receita, se o organismo é o requerido pela receita, se existe ou não Portarias/Despachos na receita e se esta é faturada com essas especificações. Por fim, rubrica-se, carimba-se e data-se a receita na parte do documento de faturação. Durante o processo de atendimento, o

*Sifarma 2000*® atribui um número de receita e de lote consoante o organismo.

Na *Farmácia Nogueira*, para além da conferência da receita no ato da dispensa, são realizadas posteriormente duas verificações por duas pessoas diferentes. Após a conferência do receituário, as receitas são separadas e organizadas por organismo em lotes de 30 receitas. Depois, são impressos os verbetes de identificação do lote, os quais são devidamente verificados e carimbados. Este documento emitido por via informática consiste num resumo das 30 receitas desse lote, no qual consta: nome e carimbo da Farmácia, o respetivo código ANF, identificação do lote, série, mês e ano a que se refere, número de etiquetas, o valor total do lote correspondente ao PVP, o valor total pago pelos utentes e o valor total a ser pago pelo organismo em causa. No último dia de cada mês fecham-se os lotes e emite-se a Relação Resumo de Lotes de cada organismo em triplicado; aqui temos todos os elementos dos verbetes referentes a todos os lotes. De seguida emite-se a fatura mensal de medicamentos em quadruplicado; aqui consta o número da fatura, o mês e o ano, identificação da farmácia, data de emissão, montante pago pelos utentes, montante a ser participado pelo organismo correspondente, montante total segundo o PVP, total do número de lotes e de receitas. O original e um duplicado é anexado ao receituário para ser enviado para participação, um outro duplicado é enviado para a ANF e um terceiro duplicado guardado na farmácia. Na *Farmácia Nogueira* a emissão de faturas e o encaminhamento dos respetivos documentos do final do mês relativos ao receituário são efetuados pela farmacêutica substituta.

A farmácia deverá garantir a entrega de todos os documentos no Centro de Conferência de Faturas (CCF) até ao dia 5 do mês seguinte, em caixote fechado e com a respetiva guia de transporte dos CTT. Posteriormente, o CCF disponibiliza à farmácia o resultado da conferência, perante o qual esta pode remeter notas de débito ou crédito relativas às diferenças nos valores correspondentes às receitas com erros. No caso de uma devolução de uma receita, esta tem de fazer-se acompanhar pelo motivo da devolução. As receitas incorretas referentes ao SNS são devolvidas diretamente pelo CCF à farmácia. Quando ocorre um erro, a farmácia tenta corrigi-lo, sendo a receita incluída no receituário do mês seguinte, de forma a assegurar a receção do montante relativo à participação.

No caso dos restantes subsistemas, todo o tratamento do receituário dentro da farmácia é igual. No entanto, a farmácia é responsável por enviar para a ANF toda a documentação e receitas relativas a esses subsistemas, até ao dia 10 de cada mês. Posteriormente, a ANF encaminha essa documentação aos organismos responsáveis que remetem o valor das participações à ANF e esta trata de devolver esse montante à farmácia em causa. A ANF funciona como intermediário entre os organismos e as farmácias.

Este processo apresenta alguma burocracia e consoante a entidade que participa é necessário emitir determinados documentos. Desta forma, relativamente ao receituário do

SNS é necessário emitir quatro exemplares da fatura (um para a farmácia, outro para a ANF e dois para a ARS) e dois exemplares do resumo do verbete (um para a farmácia e outro para a Associação Regional de Saúde). Relativamente ao receituário compartilhado por outras entidades, é necessário emitir quatro exemplares da fatura (três para a ANF e um para a farmácia), quatro exemplares do resumo de lote (três para a ANF e um para a farmácia) e três exemplares do documento de entrega na ANF (dois para a ANF e um para a farmácia), que são enviados juntamente com as receitas em correio registado com aviso de receção.

Relativamente ao fecho dos psicotrópicos e estupefacientes, é necessário enviar para o INFARMED os duplicados das receitas mensalmente (até dia 8 do mês seguinte), o registo das entradas e das saídas trimestralmente até 15 dias após o término de cada trimestre e anualmente o balanço até ao dia 3 de janeiro do ano seguinte. A farmácia terá de guardar por um período de 3 anos os duplicados dos documentos [29]. Relativamente às benzodiazepinas, apenas é necessário enviar um balanço anualmente até ao dia 3 de janeiro do ano seguinte.

Com a introdução da receita médica eletrónica, a conferência do receituário foi de certa forma simplificada, uma vez que com este sistema todas as receitas dispensadas que cumpram as normas ficam associadas ao organismo 99, estando automaticamente validadas e não necessitando de correção. No caso de ocorrer algum erro na dispensa, a receita fica associada ao organismo 98 e certamente será devolvida à farmácia se não for corrigida. Esta é claramente uma grande vantagem da introdução da receita médica eletrónica, pois até aqui a conferência do receituário era uma tarefa que exigia muito do tempo dos funcionários da farmácia.

## 2.11 - Automedicação

A automedicação define-se como a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde [30].

Visto que a automedicação pode envolver riscos significativos para a saúde pública, torna-se assim necessário educar os utentes em relação a este tipo de situação. Compete aos profissionais de saúde orientar e educar os utentes e os seus familiares quanto ao uso correto dos medicamentos. Uma automedicação orientada por profissionais de saúde habilitados leva a uma automedicação responsável. Desta forma, o farmacêutico deve orientar a utilização ou não do medicamento solicitado pelo doente, contribuindo para que a automedicação se realize sob uma indicação adequada e segundo o uso racional do medicamento [2]. A automedicação apresenta também várias vantagens, como por exemplo, a redução de custos e recursos no tratamento de situações ligeiras de saúde, podendo aplicar-se sem recurso à consulta médica, libertando o médico para situações clínicas mais graves.

Na cedência de medicamentos com indicação farmacêutica, o farmacêutico responsabiliza-se

pela seleção de um MNSRM ou de um eventual tratamento não farmacológico, com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de saúde de carácter não grave, autolimitante, de curta duração e que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente [2].

As situações passíveis de automedicação estão regulamentadas no *Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho*, como é o caso da diarreia, obstipação, tosse e rouquidão, queimaduras de 1.º grau, cefaleias ligeiras a moderadas, enxaqueca com diagnóstico médico prévio, febre há menos de três dias, dismenorrea primária, entre muitas outras situações [31] (anexo 2.3). No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de desenvolver diariamente indicação farmacêutica de diferentes situações passíveis de automedicação.

## **2.12 - Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

### **2.12.1 - Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene**

O *Decreto de Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro* estabelece o regime jurídico dos Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal, definindo Produto Cosmético como: “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes do corpo humano, designadamente epiderme, sistema 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” [32]. O INFARMED tem por missão regular e supervisionar o mercado de produtos cosméticos segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, garantindo o acesso dos profissionais de saúde e dos consumidores a produtos cosméticos de qualidade e seguros [33].

A procura destes produtos na *Farmácia Nogueira* é frequente, representando uma boa parte do *stock* de produtos existentes. A indicação deste tipo de produtos não é uma tarefa simples, devido à especificidade dos produtos e à diversidade de marcas, que constantemente renovam as suas linhas, sendo por isso fundamental as ações de formação desenvolvidas pelos laboratórios.

No aconselhamento deste tipo de produtos é necessário perceber os cuidados que a pessoa já possui e o que pode ser melhorado; ter atenção ao tipo de pele é essencial. Muitas vezes este tipo de produtos é a primeira linha de tratamento de algumas afeções dermatológicas, tais como dermatites de contato, acne, rosácea, entre outras.

Os produtos dermocosméticos, embora não sejam medicamentos, são frequentemente prescritos por médicos, em particular por dermatologistas e pediatras. No entanto, na maioria das vezes são os utentes que procuram estes produtos, sendo crucial o aconselhamento farmacêutico. Desta forma, é importante que o farmacêutico saiba identificar as principais

patologias da pele, como o acne, a psoríase, a dermatite atópica, o eczema, a rosácea, as descamações, a hiperpigmentação, entre outras. É importante ter sempre em conta se o utente tem uma pele atópica ou não, pois esta informação exclui de antemão determinados produtos que contêm parabenos e perfumes. Dentro de cada gama estão disponíveis diferentes formulações (creme, leite nutritivo, emulsão) indicadas para tipos específicos de pele.

Na *Farmácia Nogueira* estão disponíveis diversas gamas de cosmética e dermocosmética. Desta forma, a A-derma®, a Avène®, a Mustela®, a Uriage®, Aveeno® são considerados produtos de dermocosmética, enquanto que a Vichy®, a Caudalie®, a Klorane®, a Ducray®, a Neutrogena® são considerados produtos cosméticos. Estes produtos apresentam linhas de rosto, de corpo, de podologia, produtos para maquilhagem, protetores solares, linhas para bebés e gamas para tratamento capilar.

É de realçar a formação dos profissionais da *Farmácia Nogueira* que estão preparados para prestar o melhor serviço aos seus utentes. No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de participar em dois eventos em que as Dermo-conselheiras da gama Caudalie® e da gama Pierre-Fabre® estiveram presentes na *Farmácia Nogueira*, prestando um acompanhamento mais diferenciado aos utentes.

### **2.12.2 - Produtos para alimentação especial, infantil e suplementos nutricionais**

Define-se como produto dietético, um produto de natureza alimentar que se destina a satisfazer necessidades especiais de alimentação, substituir ou complementar a alimentação habitual. Satisfazem, de modo geral, as necessidades nutritivas de pessoas em que os processos naturais de assimilação ou metabolismo estejam perturbados, pessoas em condições fisiológicas especiais ou podem ainda ser destinados a lactentes ou crianças.

No decorrer do estágio realizado na *Farmácia Nogueira* existiam alguns utentes que tinham diariamente sintomas de náuseas e vômitos devido à quimioterapia, o que contribuía para o facto de não conseguirem comer adequadamente. Estes utentes dirigiam-se frequentemente à farmácia para comprar Fortimel®, um suplemento nutricional oral hiperproteico e hipercalórico indicado para situações de perda de peso e/ou apetite, pós-operatório, geriatria, entre outras.

Os produtos que são mais procurados na farmácia são leites e farinhas dietéticas, havendo ainda uma enorme procura de produtos dietéticos para emagrecimento. Para o aconselhamento de leite e farinhas dietéticas, deverá ter-se em conta a idade e as necessidades fisiológicas específicas de cada bebé. No que concerne aos produtos dietéticos de emagrecimento deve-se perguntar qual o objetivo do utente, a forma de apresentação preferida, o historial clínico, a medicação regular e os hábitos diários do utente. É necessário

alertar para o facto de que é sempre importante um regime alimentar equilibrado e a prática de exercício físico. Nesta área a farmácia complementa a sua ação com a presença de uma nutricionista quinzenalmente que aconselha os utentes a vários níveis: emagrecimento, controlo de peso, controlo dos níveis de glicémia, colesterol ou simplesmente na revisão da alimentação diária.

### 2.12.3 - Fitoterapia

Os produtos fitoterapêuticos tiram partido das propriedades curativas e preventivas das plantas, apresentando-se na forma de cápsulas, chás e ampolas. Os suplementos nutricionais são também bastante procurados e, por vezes, até mediante receita médica (Centrum®, Magnesium®), devendo ser aconselhados como reforço/complemento da alimentação, sendo também prescritos para tratamentos específicos.

Sem dúvida que é uma das áreas em que o farmacêutico deve exercer o seu papel com maior veemência, combatendo a ideia de que os produtos naturais provenientes de plantas não trazem qualquer malefício. Basta lembrar o aumento do risco de hemorragia decorrente da coadministração da Ginkgo Biloba® com a Aspirina®, uma vez que o Ginkgolídeo B pode inibir o factor de ativação plaquetar, inibindo a sua agregação; efeito este que somado ao efeito antiagregante plaquetar da aspirina aumenta o risco de hemorragia.

De um modo geral, existem produtos fitoterapêuticos com inúmeras indicações, tais como:

- **Problemas das articulações, ossos e musculares:** por exemplo a Cavalinha, rica em silício que estimula a síntese de colagénio nos ossos e no tecido conjuntivo;
- **Cansaço físico e intelectual:** por exemplo a Acerola que contém oligoelementos como o cálcio, ferro, magnésio, fósforo, vitaminas A, B6 e mais importante ainda vitamina C; a Geleia Real, muito rica em vitaminas do complexo B (especialmente B3, B5, ácido fólico e biotina), contém não só minerais e oligoelementos (ferro, cobre, potássio e fósforo), como também aminoácidos e ácidos gordos essenciais;
- **Problemas circulatórios:** por exemplo o Cipreste que contém um elevado teor de proantocianidinas oligoméricas, com propriedades venotópicas importantes no tratamento das pernas cansadas;
- **Problemas de circulação cerebral, memória e concentração:** por exemplo o Ginkgo Biloba anteriormente referido;
- **Problemas urinários:** por exemplo a Uva-ursina, que contém arbutósido que é metabolizado e excretado pela urina. Esta substância tem propriedades antibacterianas que combatem a *Escherichia coli*;
- **Proteção cardiovascular e problemas metabólicos:** por exemplo o Alho que tem a capacidade de reduzir a agregação das plaquetas e aumentar significativamente a atividade fibrinolítica;

- **Excesso de peso, obesidade:** por exemplo o Chá Verde, que contém cafeína e polifenóis; ambos desencadeiam um aumento da termogênese e a eliminação do peso em excesso;
- **Problemas digestivos e do trânsito intestinal:** por exemplo o Carvão Vegetal, que quando está presente no sistema digestivo fixa à sua superfície complexos indesejáveis que se encontram no sistema digestivo, tais como gases, aditivos alimentares, entre outros;
- **Problemas de pele, unhas e cabelo:** por exemplo a Cenoura, que é uma fonte natural de betacaroteno que se converte em vitamina A consoante as necessidades do corpo. Contribui para a beleza da pele, preparação para o bronzado e ajuda a combater os distúrbios de visão noturna;
- **Problemas do aparelho respiratório:** por exemplo o Própolis, que contém flavonoides que ajudam o nosso organismo a combater diversas infeções;
- **Bem-estar da mulher:** por exemplo as Isoflavonas de Soja, que reduzem um dos sintomas mais frequentes da menopausa: os afrontamentos. Atua igualmente sobre uma série de outras perturbações tais como retenção de líquidos, secura e irritação vaginal;
- **Problemas nervosos, insónias e stresse:** por exemplo a Passiflora, que é rica em flavonoides e alcaloides que atuam favoravelmente sobre os distúrbios do sono [34].

Esta área torna-se muito importante devido às interações planta-alimento que muitas vezes não são reportadas ao médico e podem estar por de trás de diversos problemas associados à inefetividade terapêutica. Neste âmbito, o farmacêutico situa-se numa situação privilegiada, podendo lembrar o doente das precauções que deve ter e informá-lo dos riscos e problemas que podem advir. Com o intuito de fomentar este espírito, foi criado na *Farmácia Nogueira* material de consulta para as interações mais comuns entre os medicamentos e as plantas.

#### 2.12.4 - Medicamentos de uso veterinário

Tendo em conta que a *Farmácia Nogueira* se localiza numa zona rural, os produtos veterinários eram frequentemente solicitados. A este nível, as pílulas anticoncepcionais (por exemplo o Acetato de Megesterol, Megecat® ou Pilusoft®) para os animais de companhia e os antiparasitários (internos e externos), como o Frontline®, o Strongid®, foram os produtos mais procurados. Porém, existem também medicamentos veterinários sujeitos a receita médico-veterinária que apenas podem ser dispensados ao público mediante a apresentação da receita. A receita médico-veterinária obedece aos seguintes requisitos: é emitida em triplicado, destinando-se o original ao fornecedor, o duplicado ao adquirente e o triplicado ao médico veterinário prescriptor; não é renovável e tem a validade máxima de 10 dias a contar da data da sua emissão; deve ter todos os seus campos integralmente preenchidos incluindo a vinheta [20]. No decorrer do meu estágio dispensei perante prescrição médico-veterinária antibióticos para conjuntivites bacterianas, como o Cloranfenicol, Clorocil® e até mesmo

Fenobarbital para um caso de uma cadela com Epilepsia.

### 2.12.5 - Dispositivos médicos

Considerando a Diretiva dos Dispositivos Médicos 93/42/CEE, extrapolada para a lei nacional pelo *Decreto de Lei nº 145/2009, de 17 de junho*, um dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da conceção [35].”

Os dispositivos médicos são classificados tendo em conta os potenciais riscos decorrentes da sua utilização e os possíveis incidentes relacionados com as características e/ou funcionamento do dispositivo, bem como a duração do contato do dispositivo com o corpo humano (temporário, curto prazo, longo prazo); a invasibilidade no corpo humano e a anatomia afetada pelo uso do dispositivo. Desta forma, são classificados em:

- **Dispositivos médicos de classe I, dispositivos de baixo risco:**
  - Dispositivos destinados à recolha de fluídos corporais (sacos coletores de urina, sacos para ostomia; fraldas e pensos para incontinência). É importante referir que os recipientes para recolha de amostras biológicas para exames de diagnóstico *in vitro* são considerados dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*;
  - Dispositivos destinados à imobilização de partes do corpo e/ou aplicar força ou compressão (colares cervicais; meias de compressão; pulsos, meias, joelheiras elásticas para fins médicos);
  - Dispositivos utilizados para suporte externo do utente (auxiliares de marcha, cadeiras de rodas; canadianas; camas de hospital);
  - Dispositivos não invasivos (estetoscópio; pensos oculares; óculos corretivos, armações);
  - Dispositivos destinados a conteúdos temporários ou com função de armazenamento (seringas sem agulha; colheres especificamente destinadas à administração de medicamentos);

- Dispositivos invasivos de orifícios do corpo de utilização temporária (luvas de exame, irrigadores);
- Dispositivos invasivos utilizados na cavidade oral até à faringe, no canal auditivo até ao tímpano ou na cavidade nasal (material de penso para hemorragias nasais; soluções para irrigação ou lavagem mecânica);
- Dispositivos não invasivos que contactam com a pele lesada e que são utilizados como barreira mecânica, para compressão ou absorção de exsudados (algodão hidrófilo; ligaduras).
- **Dispositivos médicos de classe IIa, dispositivos de baixo médio risco:**
  - Dispositivos que se destinam a controlar o micro ambiente de uma ferida (compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas; pensos de gaze não impregnados com medicamentos; material de penso à base de filmes poliméricos; adesivos oclusivos para uso tópico);
  - Dispositivos invasivos de orifícios do corpo, para utilização a curto prazo (cateteres urinários);
  - Dispositivos ativos com função de medição (termómetro; medidores da pressão arterial);
  - Dispositivos invasivos de orifícios do corpo, que se destinam a ser ligados a um dispositivo médico ativo (permutadores de calor e humidade; irrigadores nasais equipados com motor);
  - Dispositivos invasivos de carácter cirúrgico, destinados a utilização temporária (agulhas das seringas; lancetas; luvas cirúrgicas);
  - Dispositivos destinados especificamente a serem utilizados na desinfeção de dispositivos médicos;
- **Dispositivos médicos de classe IIb, dispositivos de alto médio risco:**
  - Dispositivos que se destinam a ser utilizados principalmente em feridas que tenham fissurado a derme de forma substancial e extensa e onde o processo de cicatrização só se consegue por intervenção secundária (material de penso para feridas ulceradas extensas e crónicas; material de penso para queimaduras graves que atingem a derme e cobrem uma área extensa; material de penso para feridas de decúbito graves);
  - Dispositivos que se destinam à administração de medicamentos (canetas de insulina);
  - Dispositivos utilizados na contraceção e/ou prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (preservativos masculinos; diafragmas);
  - Dispositivos destinados especificamente a serem utilizados na desinfeção, limpeza, lavagem ou hidratação da lentes de contacto (soluções de conforto para portadores de lentes de contacto);
- **Dispositivos médicos de classe III, dispositivos de alto risco:**
  - Dispositivos que incorporam uma substância medicamentosa e que constituem

- um único produto não reutilizável e em que a ação da substância é acessória à do dispositivo (preservativos com espermicida; pensos com medicamentos);
- Dispositivos utilizados na contraceção implantáveis ou invasivos de utilização a longo prazo (dispositivo intrauterinos, que não libertem progestagénios;
- **Dispositivos Médicos para Diagnóstico *In Vitro*:**
  - Teste de gravidez, equipamento para medição de glicémia; reagente tiras-teste para determinação da glicémia, glicosúria e cetonúria; recipientes para colheita de amostras, esterilizados e não esterilizados (frasco para colheita de urina asséptica) [36].

Na *Farmácia Nogueira*, os dispositivos médicos mais solicitados são as tiras de glicémia, lancetas, materiais de penso, preservativos, joelheiras elásticas, meias de descanso, entre outros devido há grande variedade na farmácia. Para fazer um aconselhamento adequado foi necessário fazer um prévio estudo sobre estes dispositivos de modo a perceber a sua indicação e a sua utilização.

## **2.13 - Outros cuidados de saúde prestados na *Farmácia Nogueira***

A *Farmácia Nogueira* tem o seu foco de ação nos seus utentes e por isso tem um grande interesse em divulgar e em realizar diversos serviços farmacêuticos, de forma a contribuir para uma melhoria da saúde pública e para o bem-estar dos utente. Além dos cuidados de saúde anteriormente referidos, a *Farmácia Nogueira* dispõe de diversos serviços farmacêuticos, tal como a Consulta de Nutrição, a Consulta de Podologia, a Administração de Vacinas, a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e a Reabilitação Auditiva. Todos estes serviços são realizados no gabinete do utente, garantindo a máxima privacidade.

O serviço de administração de vacinas é realizado pela Diretora Técnica que possui formação específica reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos. Durante o meu estágio, acompanhei frequentemente este serviço, pois existiam algumas utentes que estavam a fazer terapêutica para a infertilidade e usufruíam deste serviço na farmácia.

A *Farmácia Nogueira* dispõe de equipamentos e instalações adequadas para realizar testes de determinação de diversos parâmetros, tais como o índice de massa corporal, a massa gorda, o peso, a pressão arterial, a glicemia capilar, o colesterol total, os triglicéridos, o ácido úrico e o INR. Todos estes testes são frequentemente requisitados pelos utentes da *Farmácia Nogueira*, sendo preenchido num cartão do utente os valores do teste que efetuou, data e hora. Desta forma, é possível fazer um seguimento de determinadas patologias como a dislipidémia, a diabetes, a hipertensão arterial, a obesidade e a gota; avaliando a resposta terapêutica e a evolução clínica. No caso da medição da pressão arterial, eram muitos os utentes que não estavam diagnosticados com Hipertensão Arterial, mas que tinham por rotina

efetuar a medição da pressão arterial frequentemente. Durante o meu período de estágio, pude ainda comprovar a importância da existência destes serviços na Farmácia Comunitária, pois através de algumas medições da pressão arterial existiram alguns utentes em que aconselhei deslocarem-se ao médico pois os valores estavam sempre superiores a 140/90 mmHg. Num caso particular, um idoso começou mesmo a fazer terapêutica anti-hipertensora após a análise, pelo médico, dos valores da pressão arterial medidos na *Farmácia Nogueira*. Um dos aspetos que tínhamos em conta na medição da pressão arterial, era questionar sempre se o utente bebeu café, praticou exercício físico ou fumou nos últimos trinta minutos e solicitar ao utente que descansasse pelo menos cinco minutos antes de colocar a braçadeira.

Outra ponderação importante a ser feita antes de se realizar a determinação tanto da glicemia como do perfil lipídico é se a pessoa se encontra em jejum.

A Consulta de Nutrição é também um serviço muito procurado pelos utentes da *Farmácia Nogueira*, existindo dois Nutricionistas que visitam a farmácia de 15 em 15 dias. Este serviço destina-se a crianças, adultos, desportistas, grávidas e idosos com problemas de obesidade, baixo peso, diabetes, colesterol, hipertensão, distúrbios alimentares, entre outros.

A Consulta de Podologia é prestado por uma podologista licenciada, especialista na prevenção e tratamento de doenças que afetam o pé desde a infância até ao idoso. Este serviço está indicado para pessoas que necessitem de cuidados podológicos, entre os quais; micoses, unhas encravadas, calosidades, transtornos da marcha, pé plano e pé cavo, dedos em garra e verrugas plantares.

No decorrer do meu estágio, pude também participar no rastreio de reabilitação auditiva, que se destina a pessoas com dificuldades auditivas. Apesar de todos estes serviços desenvolvidos nas instalações da farmácia, a equipa da Farmácia Nogueira esforça-se por levar o seu conhecimento para além do espaço da farmácia. Neste sentido pude ainda realizar uma ação de formação no dia 12 de fevereiro, intitulada “Higiene Oral” para os alunos do 1º ciclo da Escola Básica da Calvaria de Cima.

## **2.14 - Preparação de medicamentos**

A manipulação de medicamentos na Farmácia Comunitária é uma técnica que está na base da arte farmacêutica, desde o farmacêutico boticário até ao atual. A responsabilidade pela manipulação das matérias-primas é exclusiva do farmacêutico, assim a qualidade e segurança do manipulado são da sua responsabilidade enquanto a segurança (repartida com o farmacêutico) e a eficácia são responsabilidade do médico prescriptor. O principal objetivo do uso de manipulados é colmatar possíveis falhas do mercado de medicamentos, indicação terapêutica específica para determinada doença em determinada idade, uma determinada posologia ou forma farmacêutica. Normalmente está muito relacionado com a pediatria e a

dermatologia. Um medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral (medicamento preparado segundo uma receita médica para um determinado doente) ou preparado oficial (qualquer medicamento preparado segundo indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial) preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico.

O *Decreto de Lei n.º 95/2004, de 22 de abril* regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados [37]. O médico deve certificar-se da sua segurança e eficácia, verificando, designadamente, a possibilidade de existência de interações que coloquem em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente; assim como todas as dúvidas relativamente às condições de prescrição, formulação e interpretação de uma receita médica devem ser esclarecidas diretamente entre o farmacêutico e o médico prescritor [37].

Segundo a *Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho*, que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, a preparação de fórmulas magistrais ou de preparados oficiais só pode ser efetuada pelo Diretor Técnico da farmácia ou sob a sua supervisão e controlo, porém a supervisão poderá ser delegada ao farmacêutico substituto [38]. Segundo as Boas Práticas de fabrico de Manipulados, as operações de preparação, de acondicionamento, de rotulagem e de controlo deverão efetuar-se num espaço adequado, designado por laboratório, concebido para estes fins e localizado no interior da farmácia, como pude atestar na *Farmácia Nogueira* [38]. O laboratório da *Farmácia Nogueira* está devidamente iluminado e ventilado, com temperatura e humidade adequadas. Possui o material e equipamentos mínimos exigidos pela Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro, que estão devidamente armazenados e limpos [39]. Para além desse material a *Farmácia Nogueira* dispõe de algum material opcional, como por exemplo, o aparelho misturador. Junto ao laboratório encontra-se uma prateleira onde está armazenada toda a documentação, como: os procedimentos gerais e específicos; registo das fichas de preparação dos medicamentos manipulados realizados pelo menos à três anos; registo dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida.

As matérias-primas utilizadas na preparação dos manipulados têm que cumprir as exigências da respetiva monografia, inscrita na Farmacopeia Portuguesa ou nas farmacopeias de outros Estados Membros da Comunidade Europeia, segundo o que é deliberado pelo *Decreto de Lei n.º 95/2004, de 22 de abril* [37]. Assim, as matérias-primas aquando da sua receção têm de ser acompanhadas pelo respetivo boletim de análise, que atesta a conformidade do produto face ao que está recomendado na Farmacopeia, sendo armazenados num arquivo apropriado. As matérias-primas estão armazenadas num armário próprio, no laboratório e identificadas por: nome da matéria-prima; identificação do fornecedor; número do lote; condições de conservação; precauções de manuseamento e prazo de validade.

O procedimento de preparação de um manipulado exige o preenchimento de uma ficha de preparação, onde deve constar:

- Denominação do medicamento manipulado;
- Nome e morada do doente, no caso de se tratar de uma fórmula magistral ou de uma preparação efetuada e dispensada por iniciativa do farmacêutico para um determinado doente;
- Nome do prescriptor;
- Número de lote atribuído ao medicamento preparado;
- Composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respetivas quantidades usadas, bem como os números de lote;
- Descrição do modo de preparação;
- Registo dos resultados dos controlos efetuados;
- Descrição do acondicionamento;
- Rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao doente [40].

Na *Farmácia Nogueira*, além da informação anteriormente referida, é do procedimento interno tirar cópia da prescrição médica e anexar à ficha de preparação.

Antes de iniciar a preparação do medicamento manipulado, o farmacêutico deverá assegurar-se:

- A segurança do medicamento no que respeita às dosagens das substâncias ativas e à inexistência de incompatibilidades e interações que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente;
- Que a área de trabalho se encontra limpa e que não existem outros produtos ou documentos não relacionados com o medicamento a preparar;
- Que são respeitadas as condições ambientais eventualmente exigidas pela natureza do medicamento a preparar;
- Que estão disponíveis todas as matérias-primas, corretamente rotuladas e com prazos de validade em vigor, bem como os equipamentos necessários à preparação, os quais devem apresentar-se em bom estado de funcionamento e de limpeza;
- Que estão disponíveis os documentos necessários para a preparação do medicamento;
- Que estão disponíveis os materiais de embalagem destinados ao acondicionamento do medicamento preparado;
- Que a incorporação de matérias-primas e de materiais de embalagem nos medicamentos manipulados seja realizada de modo a cumprir a regra de que se utilizam primeiro aqueles cuja validade caduca primeiro [40].

Os métodos de preparação devem ser tais que permitam que o produto final, além de possuir o teor de substância ativa pretendido, satisfaça as exigências da monografia sobre a forma farmacêutica que está inscrita na Farmacopeia Portuguesa, salvo exceção justificada e

autorizada.

É necessário proceder-se a todas as verificações para garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado, incluindo, no mínimo, a verificação dos caracteres organolépticos e ensaios não destrutivos consoante a forma farmacêutica:

- Formas Farmacêuticas sólidas: ensaio de uniformidade de massa;
- Formas Farmacêuticas semi-sólidas: pH;
- Soluções não estéreis: transparência e pH;
- Soluções injetáveis: esterilidade, doseamento, fecho das ampolas, pH e partículas em suspensão [40].

No final deve ser efetuada uma verificação final da massa ou volume de medicamento a dispensar, o qual deve corresponder à quantidade ou ao volume prescrito. O medicamento manipulado é por fim rotulado, onde é colocado o nome do doente, a fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico, o número do lote atribuído ao medicamento preparado, o prazo de utilização do medicamento preparado, as condições de conservação do medicamento preparado, instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento (“agite antes de usar”, “uso externo”), via de administração, posologia; identificação da farmácia e identificação do farmacêutico Diretor Técnico. O *Sifarma 2000*® já possui uma aplicação que permite fazer os rótulos no sistema informático, permitindo que a informação fique mais legível.

O preço de venda ao público dos medicamentos manipulados nas farmácias de oficina é calculado com base no valor dos honorários da preparação, das matérias-primas e dos materiais de embalagem, conforme critérios estabelecidos na *Portaria nº 769/2004, de 1 de julho* [41]. O cálculo dos honorários da preparação tem por base um fator (F) cujo valor é atualizado anualmente, na proporção do crescimento do índice de preços ao consumidor divulgado pelo INE [41]. A este valor multiplica-se um fator consoante a forma farmacêutica. No caso de dispensa de substâncias a granel, não se aplicam quaisquer valores de honorários. Os honorários são calculados consoante as formas farmacêuticas do produto acabado e as quantidades preparadas.

A comparticipação dos medicamentos manipulados que vigora atualmente é de 30%, desde que incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional, ou se consistirem em fórmulas magistrais que constem na lista de medicamentos manipulados comparticipáveis (*Despacho nº 18694/2010, de 18 de Novembro*) [27].

## **2.15 - Casos Práticos**

### **2.15.1 - Caso Prático nº1**

Uma grávida de cinco meses de gestação dirigiu-se à farmácia dizendo que se encontrava com obstipação há alguns dias, sem mais nenhum sintoma associado. Sabe-se que a obstipação é mais frequente no sexo feminino e na grávida, por compressão intestinal, alterações hormonais e ingestão de medicamentos contendo cálcio e ferro. Recomendei medidas não farmacológicas, como a ingestão de água (pelo menos 1,5 L por dia), aumentar faseadamente o conteúdo de fibras na alimentação e reduzir a quantidade de alimentos com pouca ou nenhuma fibra. Aconselhei também a prática de exercício físico (por exemplo caminhadas), explicando que a recorrência a laxantes é prejudicial. Alertei que não se deve ignorar a vontade de defecar e que devia estabelecer rotinas de defecação. A utente disse-me que a ingestão de água não tinha funcionado e que precisava de algo que tivesse efeito rápido. Recomendei a toma de Macrogol + Bicarbonato de sódio + Cloreto de potássio + Cloreto de sódio, Movicol® duas vezes por dia, alertando que não era recomendado a utilização prolongada.

### **2.15.2 - Caso Prático nº2**

Um casal de turistas dirigiu-se à farmácia preocupados, pois a sua filha de 3 anos de idade apresentava algumas zonas da pele irritadas com sinais visíveis de prurido. Os pais suspeitavam que tal acontecimento teria sido provocado por uma picada de um inseto. Aconselhei a aplicação de gelo ou compressas de água fria para reduzir a inflamação, o edema e o prurido. Recomendei também o uso de Pruriced®, uma vez que contém Calamina de reconhecida ação calmante sobre a pele.

### **2.15.3 - Caso Prático nº3**

Uma senhora com 30 anos dirigiu-se à farmácia procurando uma solução para umas bolhas que tinham aparecido há cinco dias em algumas zonas do braço esquerdo e da barriga. Ao observar as bolhas, verifiquei que algumas estavam na forma bolhosa de cor de mel e com a região avermelhada e outras já tinham rebentado e apresentavam um aspeto purulento e algumas com crosta. Devido ao aspeto das bolhas, e ao facto de se estarem a disseminar pelo corpo, aconselhei a utente a dirigir-se a um Dermatologista, pois tinha parecia tratar-se de uma infeção cutânea. Dois dias depois a utente dirigiu-se à farmácia, após a consulta no dermatologista onde lhe foi diagnosticado impetigo.

### **2.15.4 - Caso Prático nº4**

Uma mãe dirigiu-se à farmácia preocupada com a sua filha de 5 anos, que apresentava diarreia há 3 dias, sem mais nenhum sintoma associado. Tendo em conta que se trata de uma criança é requerida uma maior vigilância terapêutica, uma vez que é mais sensível à desidratação e ao desequilíbrio hidroeletrólítico causado pela diarreia. Aconselhei uma dieta equilibrada, abundante em líquidos, com a introdução gradual dos alimentos sólidos

(banana madura, arroz branco, iogurte natural e pão branco tostado). Comer bananas é um bom conselho, por forma a compensar as perdas de potássio. Nos primeiros dias, e enquanto a diarreia persistir, não devem ser ingeridos alimentos ricos em gordura e/ou fibra, e devem ser evitadas a administração de leite e de produtos lácteos. Recomendei ainda o uso de células liofilizadas de *Saccharomyces boulardii*, UL-250® duas vezes por dia e de Dioralyte® uma vez por dia para evitar a perda de líquidos e eletrólitos.

### 2.15.5 - Caso Prático nº5

Uma das situações clínicas mais frequentes na Farmácia Nogueira foi o tratamento de infeções vaginais com clotrimazol (Gino-Canesten®), muitas vezes acompanhadas de terapêutica oral com fluconazol. Durante o atendimento é importante perguntar à utente se o seu parceiro também está a fazer o tratamento antifúngico e referir que caso o seu método contraceptivo for o preservativo, o clotrimazol pode danificar o material do preservativo, pelo que deve ser usado outro método contraceptivo durante o tratamento.

### 2.15.6 - Caso Prático nº6

A mãe de um bebé de 4 meses dirigiu-se à farmácia com o seu filho que apresentava pequenas manchas no interior da boca, conhecidas vulgarmente como “sapinhos” e causadas pelo fungo *Candida albicans*. Tal com os microorganismos da mesma família, este fungo prefere ambientes húmidos, daí que tanto se possa instalar no interior da boca como na vagina, dando origem a infeções. Os bebés são particularmente vulneráveis pois o sistema imunitário não está ainda completamente desenvolvido. As defesas são mais frágeis e com facilidade os fungos acumulam-se: o sinal do seu crescimento na boca são pequenas manchas esbranquiçadas no palato, na língua e no interior das bochechas. Indiquei a Nistatina, Mycostatin®, adequado para lactentes (1 ou 2 mL quatro vezes ao dia).

## 2.16 - Conclusão

O estágio curricular realizado em Farmácia Comunitária foi o consolidar de todos os conhecimentos teórico-científicos adquiridos na faculdade. Pude constatar o quão importante é o papel do farmacêutico e da Farmácia Comunitária na sociedade, uma vez que esta é por excelência o primeiro local onde muitos utentes se dirigem para solucionar problemas de saúde. O farmacêutico, com a formação científica e profissional que possui, deve desempenhar um papel cada vez mais ativo na educação e consciencialização da utilização dos medicamentos e outros produtos de saúde, encontrando-se numa posição privilegiada para promover o uso racional e eficaz do medicamento. As Farmácias Comunitárias constituem atualmente centros de informação abertos e gratuitos a toda a comunidade, sem necessidade de marcação prévia, oferecendo a oportunidade a qualquer cidadão, de adquirir conhecimentos, comportamentos e atitudes que visam primordialmente não apenas o uso racional do medicamento, mas também a promoção da saúde e o bem-estar físico, social e mental.

Além da experiência profissional que adquiri, o estágio revelou-se simultaneamente uma experiência social e cívica não menos relevante na minha formação enquanto profissional de saúde. Permitiu-me conhecer uma nova realidade que alterou em mim o conceito de Farmácia Comunitária e deu-me a oportunidade de aprender a importância deste setor. Pois são estes farmacêuticos que lidam todos os dias com a sociedade e são o rosto da profissão, parte fulcral do setor farmacêutico e da comunidade que nos últimos tempos tem sofrido grandes alterações na sua estrutura. Foi na *Farmácia Nogueira*, que encontrei o profissionalismo, a ética, a dedicação e o conhecimento científico que vou seguir como futura farmacêutica.

Agradeço à *Farmácia Nogueira* tanto ao nível profissional por fomentar os meus conhecimentos, como ao nível pessoal pelas pessoas que tive a oportunidade de conhecer.

## 2. 17 - Bibliografia

1. Conselho Nacional da Qualidade - Ordem dos Farmacêuticos. Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos. Boas práticas de Farmácia Comunitária. 2015
2. Conselho Nacional da Qualidade - Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 3ª ed. 2009.
3. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária. [citado 20 de fevereiro de 2015]. Obtido de:  
[http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd\\_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryld=1909](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryld=1909)
4. Iglésias-Ferreira P, Mateus-Santos H. Boletim do Cim - Cuidados Farmacêuticos Domiciliários: uma necessidade, um serviço clínico, uma oportunidade. 2011
5. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto de Lei nº 307/2007, de 31 de agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007.
6. Ministério da Saúde. Portaria nº 594/2004, de 2 de junho - Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Diário da República, 1.ª série-B. 2004.
7. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação nº 414/CD/2007, de 29 de outubro. 2007.
8. Ordem dos Farmacêuticos. Norma geral sobre o medicamento e produtos de saúde. Boas práticas de farmácia comunitária. 2015
9. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto de Lei nº 20/2013, de 14 de fevereiro - Regime jurídico dos medicamentos de uso humano. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
10. Ministério da Saúde. Decreto de Lei nº 176/2006 de 30 de agosto. Diário da República 1.ª série. 2006.
11. INFARMED. Classificação quanto à dispensa ao público. [citado 24 de Abril de 2015]. Obtido de:  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/PRESERCAO\\_DISPENSA\\_E\\_UTILIZACAO/CLASSIFICACAO\\_QUANTO\\_A\\_DISPENSA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESERCAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/CLASSIFICACAO_QUANTO_A_DISPENSA)
12. Ministério da Saúde. Decreto de lei nº15/93, de 22 de janeiro - Regime jurídico do tráfico

e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. Diário da República, 1.<sup>a</sup> série. 1991.

13. Ordem dos Farmacêuticos. Terceira Lista de Medicamentos. [citado 13 de março de 2015].

Obtido de:

[http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofwebinst\\_09/defaultArticleViewOne.asp?categoryID=1492&articleID=6968](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofwebinst_09/defaultArticleViewOne.asp?categoryID=1492&articleID=6968)

14. INFARMED. Medicamentos Genéricos. Obtido de:

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS\\_FREQUENTES/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/MUH\\_MEDICAMENTOS\\_GENERICOS/#P1](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_MEDICAMENTOS_GENERICOS/#P1)

15. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto de Lei n<sup>o</sup> 112/2011, de 29 de novembro - Regime da formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados. Legislação Farmacêutica Compilada. 2011.

16. Ministério da Agricultura e do desenvolvimento rural e das pescas. Decreto de lei n.º 216/2008, de 11 de novembro - Relativo a alimentos dietéticos para fins medicinais específicos.

17. K. M. Pharmacy in the 21st Century. Encyclopedia of Clinical Pharmacy. 2003.

18. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Produtos de Uso Veterinário. [citado 20 de março de 2015]. Obtido de: <http://www.dgv.minagricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=17243&cboui=17243>

19. Ministério da Agricultura e do desenvolvimento rural e das pescas. Decreto de Lei n<sup>o</sup> 148/2008 de 29 julho. 2008.

20. Ministério da Agricultura e do desenvolvimento rural e das pescas. Decreto de Lei n<sup>o</sup> 314/2009 de 28 outubro. 2009.

21. Ordem dos Farmacêuticos. Código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.

22. INFARMED. Farmacovigilância. [citado 15 de abril de 2015]. Obtido de: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS\\_FREQUENTES/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/MUH\\_FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA)

23. Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda. Valormed. [citado 16 de Maio de 2015]. Obtido de: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>

24. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Normas relativas à dispensa de

medicamentos e produtos de saúde. 2014.

25. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto Regulamentar nº 61/94, de 12 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2005.

26. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Despacho nº 18694/2010, 18 de novembro - Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respectiva lista. Legislação Farmacêutica Compilada. 2010.

27. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto de Lei nº 106-A/2010, de 1 de outubro - Adota medidas mais justas no acesso aos medicamentos, combate à fraude e ao abuso na comparticipação de medicamentos e de racionalização da política do medicamento no âmbito do Serviço Nacional de Saúde. Legislação Farmacêutica Compilada. 2010.

28. INFARMED. Medicamentos Comparticipados. [citado 21 de abril de 2015]. Obtido de: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS\\_COMPARTICIPADOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS)

29. Associação Nacional das Farmácias. Circular nº 100/2013 - Registos de psicotrópicos e estupefacientes, envio de entradas e balanço. 2013.

30. INFARMED. Saiba Mais sobre Automedicação. Edição adaptada do Documento sobre automedicação aprovado pelo Grupo de Consenso sobre Automedicação a 13/05/08. 2010

31. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho - Lista das situações de automedicação. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007.

32. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto de Lei nº 189/2008, de 24 de setembro - Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal. Legislação Farmacêutica Compilada. 2008.

33. INFARMED. Produtos Cosméticos. [citado 20 de fevereiro de 2015]. Obtido de: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>

34. Arkopharma Laboratórios Pharmaceutiques. Guia de Plantas Medicinais. Alpen, editor.

35. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto de Lei nº 145/2009, de 17 de junho - Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respectivos acessórios. Legislação Farmacêutica Compilada. 2009.

36. INFARNED. Dispositivos médicos na farmácia. [citado 26 de abril de 2015]. Obtido de:

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS/AQUISICAO\\_E\\_UTILIZACAO/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS\\_FARMACIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/AQUISICAO_E_UTILIZACAO/DISPOSITIVOS_MEDICOS_FARMACIA)

37. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto de Lei n.º 95/2004, de 22 de abril - Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.

38. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho - Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Diário da República, 1.ª série-B. 2004; 129:3441-5.

39. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro - Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.

40. INFARMED. Medicamentos Manipulados. Lisboa; 2015.

41. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 769 / 2004 , de 1 de Julho - Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.

## Capítulo 3 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

### 3.1 - Introdução

O meu estágio em Farmácia Hospitalar foi realizado nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital Pêro da Covilhã do Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB), E.P.E. durante o período de 20 de abril a 12 de junho de 2015. Estes SF encontram-se certificados, cumprindo com os requisitos da norma ISO 9001:2008 e também acreditados pela Joint Commission International (JCI).

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares são responsáveis por assegurar a terapêutica medicamentosa aos doentes, bem como a sua a qualidade, eficácia e segurança. Estes serviços integram também as equipas de cuidados de saúde e devem promover ações de investigação científica e de ensino.

De acordo com as responsabilidades e funções, os SF são constituídos pelas seguintes áreas funcionais, no que respeita a medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos:

- Seleção e Aquisição;
- Receção e Armazenamento;
- Preparação;
- Controlo;
- Distribuição;
- Informação;
- Farmacovigilância, Farmacocinética e Farmácia Clínica [1].

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de passar por todas as áreas que compõem os SF do CHCB, E.P.E., observando o papel do farmacêutico no âmbito hospitalar e pondo em prática o conhecimento teórico-prático adquirido ao longo do curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

### 3.2 - Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos (SF)

#### 3.2.1 - Aprovisionamento, receção e armazenamento

A organização e a gestão de medicamentos nos SF do CHCB, E.P.E. está ao encargo do setor de logística, que apresenta em permanência um farmacêutico, um técnico de farmácia (TF), um assistente operacional (AO) e três administrativos afetos ao serviço de aprovisionamento. Deste modo, a seleção, a aquisição, a receção, o armazenamento e a distribuição são atividades do âmbito deste setor [1].

Tendo em conta a conjuntura atual, a seleção dos medicamentos assume grande importância na gestão de um hospital, sendo necessário optar por medicamentos economicamente mais vantajosos, garantindo um arsenal terapêutico atualizado, eficaz, seguro e com o menor impacto económico possível. A seleção dos medicamentos a utilizar está ao cargo da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do CHCB, E.P.E., sendo de cariz obrigatório a nível hospitalar (*Legislação Farmacêutica Compilada - Despacho nº 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003*) [2]. Esta seleção tem por base os medicamentos incluídos no Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) elaborado pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) e no Guia Farmacoterapêutico do CHCB, elaborado pela CFT e disponível na *intranet* para que qualquer profissional de saúde possa consultar. A CFT é também responsável pela introdução e exclusão de medicamentos no Guia Farmacoterapêutico, por estudar a evolução económica e promover a utilização adequada dos medicamentos [3]. Deste modo, para se iniciar o processo de aquisição, é necessário realizar uma análise detalhada do consumo de cada medicamento, analisar o *stock* atual, verificar qual a média de consumo mensal do ano em curso e no mês anterior de cada medicamento e tentar prever o consumo que este irá ter no futuro. Cada medicamento ou artigo tem um ponto de encomenda (PE) e um *stock* máximo pré-definido que é baseado no consumo dos últimos meses, sendo possível verificar quais são os artigos que se encontram abaixo do PE e fazer uma avaliação detalhada. A quantidade a adquirir diariamente depende de vários fatores, nomeadamente, se este possui um consumo habitual ou pontual, do tipo de artigo (p. ex: análise ABC), de condicionantes dos fornecedores (p. ex: valor mínimo para que a encomenda seja entregue gratuitamente), instruções do Conselho de Administração (CA, do aprovisionamento, entre outros fatores [4]. A análise ABC é um método de classificação dos produtos por importância, que determina a necessidade de aquisição; tendo por base as quantidades utilizadas e o seu valor:

- A - produtos de maior importância, valor ou quantidade;
- B - produtos de importância, quantidade ou valor intermédio;
- C - produtos de menor importância, valor ou quantidade.

No que se refere aos tipos de aquisição, esta pode ser feita de diversas formas:

- Por concurso público centralizado (catálogos disponíveis eletronicamente);
- Por concurso público da instituição;
- Por negociação direta com laboratórios, através de fornecedores locais (farmácias comunitárias) no caso de compras urgentes;
- Por consulta direta ao titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Definido o tipo de aquisição, o setor de logística efetua o pedido de compra por via electrónica para o serviço de aprovisionamento, que emite a nota de encomenda. Durante o meu estágio não participei diretamente no processo de seleção e de aquisição dos medicamentos para os SF do CHCB, E.P.E.

A gestão dos gases medicinais é outra das responsabilidades dos SF do CHCB, E.P.E. No caso dos gases fornecidos em garrafa o farmacêutico do setor de logística desenvolve um pedido de compra consoante as necessidades do hospital, sendo também o responsável pela validação da encomenda recém-chegada, e pela imputação ao respetivo serviço aprovisionado. Quanto aos gases armazenados em cisterna, o controlo da qualidade dos gases distribuídos é da responsabilidade dos SF e do Serviço de Instalações e Equipamentos, assim como a imputação dos consumos aos respetivos serviços, de acordo com taxas definidas [5].

A receção dos artigos encomendados é feita conjuntamente entre os SF e o aprovisionamento, efetuando-se a conferência quantitativa e qualitativa, sendo nesta fase efetuada a entrada dos produtos no *stock* informático [1]. Caso esteja tudo correto, o administrativo do aprovisionamento regista informaticamente a quantidade, o lote e a validade dos produtos adquiridos. Durante o meu estágio no setor do armazém, acompanhei diariamente a receção dos medicamentos, bem como a sua arrumação no armazém central.

Inicialmente todos os artigos rececionados são encaminhados para o armazém central, podendo, posteriormente, consoante as necessidades, fornecer os restantes armazéns do CHCB, E.P.E. O armazenamento de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos deve ser feito de modo a garantir as condições ideais de temperatura, humidade, luz, espaço e segurança dos mesmos [1]. A necessidade de serem mantidas condições adequadas de armazenamento define uma monitorização contínua da temperatura e humidade através de termohigrómetros. As condições ambientais gerais devem corresponder a uma temperatura máxima de 25°C, humidade inferior a 60% e proteção da luz solar direta. Os produtos refrigerados devem ser armazenados a uma temperatura entre 2-8°C, em local isento de humidade [1].

A disposição dos medicamentos em cada área é feita por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI), identificados por um código de barras. Sempre que os medicamentos não contêm toda a informação para a distribuição em dose unitária, é feita a rotulagem dos medicamentos rececionados antes do seu armazenamento. Uma outra particularidade que é tida em conta no armazenamento corresponde à organização dos produtos por ordem crescente de prazo de validade, para que o produto com o prazo mais curto seja o primeiro a sair, *first expire/first out* (FEFO).

Os SF do CHCB, E.P.E. contemplam um armazém central e vários armazéns inerentes a cada setor. São de referir: o armazém da Farmácia Satélite do Hospital do Fundão (armazém 11), o armazém da dose unitária (armazém 12), o armazém da farmacotecnia (armazém 13), o *Pyxis* do Bloco Operatório (armazém 14), o *Pyxis* da Urgência Pediátrica (armazém 15), o *Pyxis* da Urgência Geral (armazém 16), o armazém de quarentena (armazém 18) e o armazém do ambulatório (armazém 20).

No caso do armazém central, este está dotado de estantes deslizantes, subdivididas por áreas de armazenamento dos produtos (setor geral, anestésicos, colírios, material de penso, antibióticos, tuberculostáticos, medicação de dispensa em ambulatório, estomatologia, contraceptivos, leites e hemoderivados). Em estantes separadas estão armazenados os medicamentos citotóxicos, a nutrição parentérica e entérica. Existe também uma prateleira onde constam os artigos cuja quantidade não permite acondicionar na totalidade no seu próprio espaço. As matérias-primas são armazenadas no laboratório. Os produtos termolábeis que exigem conservação no frio são armazenados na câmara frigorífica, ou caso seja necessário, na arca congeladora. Estes produtos quando saem dos SF são devidamente assinalados com a indicação “Guardar no Frigorífico”. A presença de citotóxicos determina a necessidade de existir um estojo de emergência em caso de derrames; que é constituído por:

- Vestuário descartável: máscara de proteção respiratória, luvas apropriadas para o manuseamento de citotóxicos, óculos de segurança, touca, protetores de sapatos e bata (impermeável, frente fechada, mangas compridas e punhos de elástico de forma a ficarem justos).
- Utensílios descartáveis: contentor rígido estanque próprio para cortantes, compressas adsorventes, resguardos absorventes descartáveis, material de demarcação (fita adesiva grossa), saco de lixo de plástico espesso de cor vermelha, pá, pinça para recolha de vidros, solução de irrigação de NaCl 0,9% e detergente alcalino para remoção de resíduos citotóxicos.

Relativamente aos estupefacientes, estes requerem um armazenamento individualizado num cofre metálico de dupla fechadura. Além disso, os injetáveis de grande volume, os desinfetantes e os inflamáveis são armazenados em salas próprias para o efeito.

### 3.3 - Distribuição

Como anteriormente referido, os SF do CHCB, E.P.E são responsáveis pela distribuição e controlo de todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, utilizados no hospital, quer para doentes em regime de internamento, quer em regime de ambulatório [6]. Existem diversos tipos de distribuição que devem ser distinguidos, como a distribuição em ambulatório, a distribuição em dose unitária (sistema tradicional ou clássico), o sistema de reposição de *stocks* nivelados por carregamento e troca de carros e a distribuição semiautomática através de sistema *Pyxis*<sup>TM</sup> [7].

Como nem sempre é viável a distribuição de medicamentos por dose unitária, existem alternativas de distribuição de medicamentos, com o objetivo de melhorar a eficácia e segurança do sistema de distribuição tradicional [6].

### 3.3.1 - Distribuição clássica, reposição de stocks nivelados e distribuição semiautomática

Nos SF do CHCB, E.P.E. a distribuição é efetuada após uma requisição electrónica a partir de um perfil de *stock* pré-definido (sistema clássico ou tradicional), ou por carregamento e troca de carros também com *stock* pré-definido (reposição de *stocks* nivelados), ou ainda por distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis<sup>TM</sup>* [8]. O *stock* existente para os diferentes serviços clínicos (SC) é previamente definido entre o farmacêutico responsável pela logística, enfermeiro-chefe e o diretor do serviço [8].

A distribuição por reposição de *stocks* pré-definidos é feita pelos TF após os serviços efetuarem os seus pedidos. O armazém central satisfaz todos os pedidos dos serviços até às 14 horas do próprio dia; os pedidos feitos após as 14 horas só são satisfeitos no dia seguinte. Este tipo de distribuição tem como objetivo completar o *stock* de apoio nos armazéns periféricos e da dose unitária existente nas enfermarias com internamento (pomadas e cremes de uso geral, injetáveis de grande volume, desinfetantes, entre outros) [8]. Nos serviços de Medicina 1, Medicina 2, Cirurgia 1, Cirurgia 2, Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC) e triagem da Urgência Geral são os TF que são responsáveis por verificar o *stock* existente nos serviços e fazer a reposição para os níveis mínimos pré-definidos. Sempre que ocorram rupturas de *stock* ou possíveis substituições são comunicadas aos serviços.

Relativamente à distribuição clássica por reposição de *stocks* nivelados com troca de carros, está em vigor no CHCB, E.P.E. para os serviços de Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatória, Urgência Obstétrica, UAVC, UCI e Viatura Médica de Emergência (VMER). Neste tipo de distribuição, existem dias previamente definidos para efetuar a reposição de cada serviço, onde é verificado a composição do *stock* do carro em relação ao que está pré-definido [8]. A quantidade em falta para o *stock* máximo é dispensada e imputada ao serviço, por leitura óptica dos códigos de barras existentes nas gavetas do carro, utilizando um *Personal Digital Assistant* (PDA) [8]. Depois de carregado, o carro é levado por um AO dos SF ao respetivo serviço. No caso da Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatória, Urgência Obstétrica e VMER existe apenas um carro que é repostado e entregue no mesmo dia. Para os outros serviços, UAVC e UCI existem dois carros, sendo que o carro que está nos SF apenas é repostado no dia anterior à troca [8].

Quanto à distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis<sup>TM</sup>*, é estabelecido um *stock* máximo e um *stock* mínimo para cada medicamento, assim como uma periodicidade de reposição que tem em conta o perfil de consumo de cada serviço [9]. Esta distribuição é realizada na UCAD, na Urgência Geral, no Bloco Operatório e na Urgência Pediátrica. Os consumos são gerados pelos enfermeiros ao retirarem a medicação pelo nome do doente [9].

A reposição dos *Pyxis*<sup>TM</sup> é feita em dias pré-definidos, com base numa listagem informática, tendo em conta os níveis máximos definidos [9].

O controlo dos medicamentos, tanto ao nível da sua qualidade (validade, condições de armazenamento) como da sua quantidade (*stock*), é uma das grandes responsabilidades dos SF, sendo implementados métodos adequados para o controlo dos medicamentos existentes nos SF [10]. De 3 em 3 meses, é feito um controlo dos *stocks* na enfermaria de forma a avaliar também as necessidades do serviço e evitar que exista um excesso de medicação nos serviços. É importante referir, que todo o *stock* de medicamentos do armazém 11 é fornecido, também, pelo armazém central.

A auditoria quantitativa é feita permanentemente. Deste modo, a conferência do *stock* físico no armazém central e no armazém da dose unitária é realizada diariamente, comparando o resultado com o *stock* informático [10]. De terça a quinta-feira é realizada a contagem dos medicamentos de acordo com a classificação ABC, sendo que se incide mais na contagem dos medicamentos dos grupos A e B [10]. No caso de existirem divergências no *stock*, estas são confrontadas entre os dois armazéns e faz-se a respetiva correção [10]. No armazém da dose unitária, a contagem inclui além do *stock* de apoio, o do *Kardex* e o da *Fast Dispensing System (FDS)* [10]. À sexta-feira, dada a impossibilidade de serem feitas contagens no armazém da dose unitária, só se efetuam contagens no armazém central [10]. Os medicamentos armazenados nas arcas frigoríficas são contados uma vez por semana.

O controlo de validade é realizado mensalmente a partir de uma listagem impressa onde constam todos os produtos cuja validade termina no prazo de quatro meses; sendo verificado a existência dos mesmos em todos os armazéns dos SF. Posteriormente, o farmacêutico afeto ao setor de logística avalia a possibilidade do consumo do produto durante o intervalo de tempo em que este ainda tem validade, a possibilidade de troca com os fornecedores ou outros hospitais, ou em último caso, a necessidade de abate ao *stock*. Os medicamentos que são aceites para crédito ou troca pelos fornecedores, são transferidos para o armazém de quarentena (armazém 18). Os medicamentos que apresentem alterações, má conservação ou validade expirada, devem ser retirados dos SC e colocados num contentor próprio para posterior inceneração [10].

No final de todos os meses, é efetuado o controlo do prazo de validade de todos os armazéns dos SF (incluindo os *Pyxis*<sup>TM</sup>), onde é verificado a existência de medicamentos cuja validade termina naquele mês. Caso existam medicamentos com validade a terminar naquele mês, são retirados e enviados para abate ao *stock* e substituídos por medicamentos cuja validade é superior. Por outro lado, é efetuado mensalmente o controlo das gavetas do armazém da dose unitária, onde se verifica o controlo dos prazos de validade dos medicamentos e a correta arrumação.

Até ao dia 10 de cada mês deve-se efetuar o abate de todos os artigos cuja validade expirou e não foram aceites para crédito ou troca [10]. No final, o setor de Logística Hospitalar terá de enviar um relatório para o CA, devidamente justificado pelo farmacêutico responsável [10].

Durante o meu estágio de duas semanas no armazém central dos SF, tive a oportunidade de participar em todos os tipos de distribuição anteriormente referidos, nomeadamente a distribuição semiautomática na UCAD e no Bloco Operatório, onde estão estipuladas normas específicas no acesso ao mesmo. Pude também constatar, que a distribuição tradicional tem algumas desvantagens, pois foram várias as vezes que observamos a existência de *stocks* de medicamentos superiores aos pré-definidos para cada serviço, o que de certa forma poderá levar a um desperdício de medicação e a uma acumulação desnecessária de produtos farmacêuticos. Neste setor, procedi também ao armazenamento, à conferência dos *stocks*, dos prazos de validade, bem como à transferência de *stocks* entre os diferentes armazéns do serviço.

### 3.3.2 - Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU)

A distribuição de medicamentos no sistema de dose unitária é uma das áreas mais importantes na Farmácia Hospitalar, uma vez que contribui significativamente para o aumento da segurança do circuito do medicamento, permitindo conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir os riscos de interações, racionalizar a terapêutica, atribuir mais corretamente os custos, reduzir os desperdícios e o trabalho dos enfermeiros; o que lhes permite dedicarem mais tempo aos cuidados com os doentes [1].

Segundo o *Despacho conjunto, de 30 de dezembro de 1991, publicado no Diário da República nº 23 - 2ª série, de 28 de janeiro de 1992*, converteu em imperativo legal o sistema de distribuição individual diária em dose unitária. Este tipo de distribuição destina-se a doentes em regime de internamento. Diariamente, nos SF do CHCB, E.P.E., a dispensa de medicamentos é efetuada mediante uma prescrição médica maioritariamente por via *online*, através do sistema de apoio ao médico (SAM) que comunica com o sistema de gestão integrado do circuito do medicamento (SGICM). Porém, nos serviços da UCI e na UAVC, uma vez que possuem um sistema informático incompatível com o SGICM, obriga a que se proceda à transcrição da prescrição antes da sua validação; tal como acontece com as prescrições manuais.

A prescrição informática apresenta diversas vantagens quando comparada com a prescrição em papel, como a minimização de erros de interpretação e de transcrição e, ainda, a possibilidade de informação através de alertas pelo sistema informático, como das doses máximas, das reações alérgicas de cada doente, da duração do tratamento de antibioterapia e ainda das interações entre os fármacos prescritos. Qualquer questão de não conformidade ou dúvida na prescrição, é contactado o médico a fim de esclarecer a situação, registando a intervenção no sistema de Registo de Intervenções criada pelos SF.

A prescrição médica deve conter a identificação do doente, a identificação do médico prescritor e do serviço onde está internado; a designação das substâncias ativas prescritas por DCI, a indicação da dosagem, dose, forma farmacêutica, via de administração e data da prescrição. O registo individualizado e informatizado da medicação que cada doente recebe enquanto está internado permite uma melhor monitorização e validação da terapêutica. Após a receção diária das prescrições, cada uma das três farmacêuticas da DIDDU valida os seus serviços, tendo sempre em atenção possíveis duplicações de medicamentos; doses, vias ou frequências incorretas; possíveis interações, alergias, reações adversas; patologias crónicas associadas; o cumprimento pelo prescritor do Guia Farmacoterapêutico do CHCB, E.P.E. e a prescrição de fármacos de justificação obrigatória, como é o caso de alguns antibióticos [6,11]. Neste contexto, é importante referir que devido à grande probabilidade de resistências aos antibióticos, quando um antibiótico é prescrito, é necessário que o médico prescritor estabeleça uma data fim da terapêutica, podendo esta ser renovada caso a situação clínica do doente o justifique. Relativamente às perfusões, é necessário ter em conta a velocidade de perfusão e a dose para que seja calculado o número necessário de ampolas a enviar. Deve-se sempre confirmar a estabilidade daquele fármaco na solução de diluição e qual o tempo dessa estabilidade.

Na validação da prescrição, o farmacêutico seleciona ainda os medicamentos possíveis de enviar por dose unitária e quais os que são enviados por outros sistemas de distribuição, ou seja, medicamentos cuja apresentação seja multidoso, como: inaladores, injetáveis de grande volume, insulinas, pomadas são enviados no dia que são prescritos para o SC e depois passam a “distribuição tradicional”. Para os fármacos dispensados tradicionalmente, existe um controlo apertado tendo em consideração o período de administrações calculado para aquele medicamento; de forma a evitar desperdícios, ou administrações de doses superiores às prescritas. A validação e a transcrição das prescrições médicas foram atividades que acompanhei na rotina diária do meu estágio no setor de dose unitária.

Após a validação, o farmacêutico procede à emissão e à impressão do mapa farmacoterapêutico para cada serviço de internamento, sendo este enviado para os sistemas semi-automatizados: o *Kardex* e a *FDS*. Os medicamentos são dispensados para um período de 24 horas, sendo colocados em gavetas (ou cassetes) individualizadas para o doente, integradas no módulo do respetivo serviço [1,6]. As gavetas estão ordenadas pelo número da cama e possuem quatro compartimentos (manhã, tarde, noite e SOS), exceto no serviço da psiquiatria (manhã, almoço, tarde e ceia/SOS). Nos SF do CHCB, E.P.E., a preparação das gavetas é realizada na sala da dose unitária, manualmente utilizando o *stock* de apoio na sala de distribuição de dose unitária (armazém 12) ou com o apoio do *Kardex* e da *FDS* por TF, com o auxílio de AO. Enquanto que a *FDS* desenvolve a reembalagem de formas orais sólidas de elevada rotatividade, o *Kardex* permite desenvolver uma DIDDU robotizada por doente/medicação do serviço e efetua a dispensa dos medicamentos por DCI, indicando a

localização dos mesmos, a quantidade e o doente em questão [11]. Em ambos os equipamentos existe um controlo dos prazos de validade e dos lotes de todos os medicamentos. Os equipamentos semiautomáticos têm a vantagem de permitirem reduzir os erros, diminuir o tempo de preparação das cassetes, melhorar a qualidade do trabalho efetuado e ainda racionalizar os diversos *stocks* nas unidades de distribuição [1]. É ainda importante referir, que nos SF do CHCB, E.P.E. existe uma sinalética específica para minimizar a possibilidade de ocorrência de trocas ou erros na dispensa. Neste sentido, existe um sistema de cores, onde o vermelho corresponde à dose mais elevada, o amarelo à metade da dose e o verde a um quarto da dose. Por sua vez, nos fármacos com nomes idênticos (“look-alike, sound-alike”) a porção do nome que difere é enfatizada em letras maiúsculas e sublinhadas. Os medicamentos definidos como potencialmente perigosos e de elevado risco para o doente são ainda sinalizados com o sinal de perigo; enquanto que os medicamentos com embalagens idênticas quando armazenados na mesma gaveta, ou lado a lado na prateleira são sinalizados com o sinal rodoviário de “STOP”.

Cada cassette possui a identificação do doente para o qual se destina (nome, número do processo, data de nascimento, cama e serviço onde o doente se encontra) [11]. Um dos aspetos que é tido em conta nos SF do CHCB, E.P.E. é a existência de nomes iguais ou idênticos; sempre que tal aconteça é colocado uma etiqueta com a descrição “Nomes idênticos” para evitar que a pessoa que administre a medicação troque as gavetas, minimizando assim os erros na administração. Toda a medicação que devido ao seu tamanho não possa ser acondicionada na gaveta do doente, é enviada para o serviço à parte numa caixa própria com uma etiqueta identificativa para o doente a quem se destina. Tanto estes medicamentos, como os que são colocados nas gavetas estão devidamente identificados, contendo a DCI, a dosagem, o prazo de validade e o lote de fabrico [6].

Após a preparação da medicação dos serviços pelos TF, as cassetes são conferidas pelos farmacêuticos, de forma a rastrear quaisquer erros, sendo registadas as conformidades e não conformidades para o controlo da qualidade. Na conferência dos medicamentos, sempre que é identificada doses parciais de medicamentos injetáveis é colocado uma etiqueta na embalagem com a designação de “Dose Parcial”. Quando algum doente possui medicamentos que requerem armazenamento no frio, a sua gaveta está identificada na etiqueta como “Frio”, sendo que a medicação contem uma etiqueta com a informação “Guardar no Frigorífico” e apenas é retirada do frio pelo AO antes do envio para o SC, sendo transportada juntamente com um termoacumulador de modo a garantir a manutenção da temperatura. É ainda de referir, que todas as transferências, imputações ou revertências dos medicamentos anti-infecciosos, antineoplásicos, imunomoduladores, anticorpos monoclonais, fatores estimulantes da hematopoiese entre outros, são imputados com o registo do lote para garantir a rastreabilidade dos mesmos.

Todas as alterações de medicação que ocorrem posteriormente são preparadas pelo farmacêutico até ao envio da medicação para o SC. Após ser imputada a saída dos medicamentos no sistema informático, estes são entregues nos SC (cirurgia 1, cirurgia 2, medicina 1, medicina 2, pneumologia, especialidades cirúrgicas, pediatria, gastroenterologia, especialidades médicas, ortopedia, ginecologia, obstetrícia, UCI, UAVC e UCAD) por um AO da farmácia, num horário pré-definido entre os SF e os SC. Excepcionalmente, a entrega da medicação no serviço de psiquiatria é da responsabilidade do próprio serviço, uma vez que se encontra noutra edificação. Até ao horário da entrega, os farmacêuticos vão verificando se existem alterações à prescrição inicial, novos doentes internados ou altas para atualizar as cassetes. Aos sábados, domingos e feriados a entrega da medicação é da responsabilidade dos AO dos SC. Sempre que o AO entrega o módulo da medicação num SC traz consigo o módulo de medicação do dia anterior, para que a medicação que não foi administrada seja contabilizada e revertida no perfil do doente, por um TF.

No decorrer do dia, os serviços vão solicitando pedidos urgentes que são preparados por um farmacêutico ou por um TF e, posteriormente são entregues pelos AO dos SF nos SC nas horas estipuladas, ou é o AO do próprio serviço que se desloca à farmácia para levantar o pedido. Este procedimento é registado num impresso próprio, de forma a ficar registado as horas e quem foi o AO que entregou e recebeu o pedido. Os SF do CHCB, E.P.E. asseguram a entrega da medicação prescrita eletronicamente aos SC até às 20 horas. Após este horário, existe sempre um farmacêutico de serviço no caso de uma urgência.

Tendo em vista uma melhoria contínua, a definição de objetivos e de indicadores de qualidade pretende assegurar a idoneidade da DIDDU. Neste setor o objetivo principal é a monitorização do número de erros de medicação distribuída em dose unitária, sendo que a percentagem de não conformidades na preparação da medicação deverá ser inferior a 1%. Outros indicadores do setor incluem a monitorização do número de não conformidades no armazenamento do armazém de dose unitária e a monitorização do cumprimento do horário de entrega da medicação nos SC.

Durante a passagem por este setor, foi-me permitido verificar que o farmacêutico intervém ativamente na farmacoterapia dos doentes. Participei ativamente na conferência das cassetes relativas aos diversos SC, registei as conformidades e não conformidades relativas às atividades desenvolvidas, acompanhei a validação das prescrições, executei as alterações na medicação solicitadas pelo médico prescriptor e realizei pedidos urgentes.

### **3.3.3 - Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório**

A dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório pelos SF do CHCB, resulta da necessidade de se fazer face a situações de emergência em que o fornecimento dos mesmos não pode ser assegurado pelas farmácias comunitárias, assim como da necessidade de vigilância e controlo de certas patologias crónicas, permitindo um maior controlo da adesão

dos doentes à terapêutica, assim como dos potenciais efeitos adversos da mesma [6]. Por outro lado, a comparticipação de determinados medicamentos apenas é de 100% aquando dispensados nos SF, o que de certa forma permitiu um avanço no acesso ao tratamento, dando a possibilidade ao doente de continuar o seu tratamento na sua residência, diminuindo diretamente os custos relacionados com o internamento hospitalar e conseqüentemente os riscos inerentes a um internamento (p. ex. infeções nosocomiais), contribuindo para uma melhoria da qualidade de vida do doente [1].

O ambulatório dos SF do CHCB, E.P.E. é constituído por uma sala reservada, separada da restante área da farmácia, facilmente acessível aos doentes e com condições que permitem que a transmissão de informação aos doentes seja feita de uma forma confidencial. Esta área (denominada armazém 20) possui ainda, um armário, dois frigoríficos, um cofre metálico de duas fechaduras, assim como, um sistema robotizado de dispensa, o *Consis* integrado no SGICM. O programa informático utilizado no ambulatório contempla informação sobre o nome, o nº do processo, a morada, o perfil farmacoterapêutico do doente dos medicamentos cedidos nos SF do CHCB, E.P.E., o médico prescriptor, o farmacêutico responsável pela dispensa, os medicamentos dispensados e a respetiva data, a posologia, as observações do doente (onde são colocadas notas pertinentes) e, o diploma legal ou a autorização do CA ao abrigo da qual é efetuada a cedência do medicamento.

A dispensa de medicamentos abrangidos pela legislação ou autorizados pelo CA é gratuita para os doentes provenientes das consultas externas, do hospital de dia, do internamento no momento da alta (p. ex. antibióticos de uso exclusivo hospitalar) e ainda, em casos excecionais, a doentes atendidos no serviço de urgência do CHCB, E.P.E [12]. A cedência de medicamentos em regime de ambulatório também está dependente do tipo de patologia, desta forma, as patologias legisladas seguidas no CHCB, E.P.E. são: foro oncológico, insuficiência renal crónica, seropositivos (VIH/SIDA), esclerose lateral amiotrófica, hepatite C, hemofilia, planeamento familiar, tuberculose, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular, e psoríase em placas, esclerose múltipla, doença de *Crohn*, erro congénito do metabolismo, tratamento da dor e tetralogia de *Falot* [12]. É ainda cedida gratuitamente medicação para algumas patologias não legisladas (hipertensão pulmonar, hepatite B, VIH/SIDA (outros anti-infecciosos), xaropes, papéis, colírios fortificados e medicamentos com autorização de utilização especial), desde que prescritos na consulta externa do CHCB, E.P.E., mediante autorização pelo CA [6,12].

No caso dos medicamentos biológicos (Etanercept, Adalimumab, Anacinra, Infliximab, Ustekinumab e Golimumab), destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas, podem ser cedidos gratuitamente a doentes de outras instituições públicas ou privadas segundo o *Despacho nº 18419/2010, de 2 de dezembro* - que "*Determina que os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite*

*anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas beneficiam de um regime especial de comparticipação*". Mensalmente, o movimento de todos os fármacos biológicos tem de ser enviado para a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P (INFARMED). Relativamente aos respetivos encargos financeiros, estes são da responsabilidade do Hospital onde o mesmo é prescrito ou da Administração Regional de Saúde (ARS) (salvo se a responsabilidade pelo encargo for de qualquer subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada). No entanto, é importante realçar que a farmácia hospitalar só pode proceder à dispensa dos medicamentos previstos no despacho anterior quando se verificam ambos os requisitos:

- O centro prescritor está registado no site da Direção-Geral da Saúde (DGS);
- A dispensa do medicamento está registada numa base de dados específica para este efeito.

No decorrer do meu estágio uma mãe deslocou-se aos SF com uma receita de um manipulado para a sua filha passada por um Pediatra de um Hospital de Coimbra e, segundo a legislação, a dispensa de manipulados só é efetuada em casos de prescrição interna. Desta forma, a solução encontrada foi aconselharmos a mãe a deslocar-se ao Serviço de Pediatria do CHCB, E.P.E. para que um Pediatra pudesse assumir a prescrição para podermos ceder o manipulado e, assim garantir o acesso à medicação.

Apesar de ser pouco frequente, e de não ter assistido a nenhum caso destes durante o meu estágio, é importante ainda salientar, que de acordo com o *Decreto de Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962 - Regulamento Geral da Farmácia Hospitalar*, os SF podem proceder à venda de medicamentos ao público quando:

- Na localidade não existe uma farmácia particular;
- Em situação de emergência individual ou coletiva, se apure não haver no mercado local os medicamentos necessários;
- As farmácias pertençam à Santa Casa da Misericórdia detentora de alvará de venda ao público.

A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório é efetuada apenas com a apresentação de uma prescrição médica (eletrónica ou manuscrita), devidamente preenchida, emitida por um médico do CHCB, E.P.E., exceto na situação já mencionada do *Despacho n.º 18419/2010, de 2 de dezembro*, em que é exigido um modelo em papel da prescrição com a vinheta médica, devendo ficar registado no sistema informático o número da receita médica [12]. Todas as prescrições são adequadamente validadas pelo farmacêutico, devendo apresentar: a identificação do doente, o n.º de beneficiário, a identificação que foi emitida no CHCB, E.P.E., a identificação do médico prescritor, a especialidade médica do prescritor, a data de emissão, a designação do(s) medicamento(s) por DCI, a dose, a posologia, a forma

farmacêutica e o número total de unidades a dispensar ou a duração prevista da terapêutica ou então data da próxima consulta [12]. Em caso de qualquer dúvida, que não permita a validação da prescrição, o médico é contatado. De forma a rentabilizar os custos, evitando assim o desperdício da medicação disponibilizada aos doentes, os SF do CHCB, E.P.E. exercem um controlo apertado sobre a medicação fornecida. Assim, quando a duração do tratamento é superior a um mês, é fornecida medicação apenas para um período mensal de tratamento, à exceção dos contraceptivos, que são dispensados para três meses [12]. No primeiro ato de dispensa é sempre solicitado que seja o utente a dirigir-se aos SF, para que seja transmitida toda a informação relativamente ao uso da medicação, como possíveis efeitos adversos, advertências, precauções e modo de administração. Nas seguintes dispensas, os medicamentos podem ser cedidos ao próprio ou ao cuidador [12]. Sempre que é realizada uma dispensa da medicação é necessário mostrar a identificação através do cartão de cidadão ou do número de utente; no caso de ser o cuidador, este deve apresentar a sua identificação e a do doente. É ainda necessário identificar o episódio para o qual o medicamento foi prescrito, o médico prescritor proceder ao realizar o registo no processo informático do doente da medicação dispensada por lote e da pessoa que levantou a medicação. Após terminar a dispensa, o sistema gera um número de imputação correspondente. No caso de a receita ser em formato de papel os elementos enunciados anteriormente são registados na receita.

O ambulatório é o setor dos SF que interage diretamente com os doentes, e considerando que o objetivo principal dos Cuidados Farmacêuticos é a qualidade de vida e o bem-estar dos mesmos, torna-se imprescindível que se transmita toda a informação e aconselhamento de forma a garantir a correta utilização dos medicamentos e a adesão do doente à terapêutica. Neste sentido, o aconselhamento verbal que é feito no ato da dispensa deve ser reforçado com material em suporte de papel, como é o caso dos folhetos informativos, onde se encontra descrito, em linguagem simples e compreensível: o nome, a dosagem e a forma farmacêutica do medicamento, as condições de armazenamento, as advertências e precauções a tomar durante a administração, bem como os possíveis efeitos secundários. Os folhetos informativos possuem ainda o contato dos SF, que em caso de dúvida permite aos doentes entrar em contato com os SF. Sempre que seja oportuno é ainda colocado juntamente com os medicamentos dispensados pictogramas (“Colocar no Frio”, “Não ingerir com alimentos”, “Ingerir com alimentos”, “Não beber bebidas alcoólicas”, “Tomar antes da refeição”) que auxiliam o correto uso e administração da medicação. Uma outra abordagem que é feita nos SF do CHCB, E.P.E. de forma a consciencializar os doentes e promover a adesão à terapêutica, consiste em emitir um documento com o custo do fármaco (para terapêuticas com custo superior a 200 euros por unidade). No decorrer do estágio tomei contato com estes métodos informativos, e tive a oportunidade de desenvolver um folheto informativo de um novo fármaco que foi introduzido nos SF do CHCB, E.P.E., o Exemestano, assim como de atualizar alguns folhetos informativos para o novo *layout*. Acompanhei e

auxiliei também na dispensa de medicamentos a doentes provenientes das consultas externas do CHCB, E.P.E. e no aconselhamento prestado pelo farmacêutico, cedendo folhetos em complemento à dispensa em regime de ambulatório, permitindo-me concluir que estes detêm um caráter educativo, e relembram o doente de fatores determinantes aquando o uso do medicamento.

De forma a proporcionar um maior controlo de patologias crónicas e de fármacos com elevado valor económico e, avaliar não só a adesão à terapêutica, mas também garantir a disponibilidade e continuidade do tratamento e o controlo de *stocks*, é realizado o seguimento farmacoterapêutico de doentes com determinadas patologias e que tomam diversos fármacos entre os quais: Tenofovir, Sofosbuvir, Riluzol, Tetrabenazina, Sildenafil, Bosentano, Anagrelida, Ruxolitinib, Imatinib, Dasatinib, Ciclofosfamida, Talidomida, Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Tocilizumab, Ustecinumab, Anacinra, Capecitabina, Micofenolato de Mofetilo, Abiraterona, Sorafenib, Enzalutamida, Erlotinib, Gefitinib, Crizotinib, Ceritinib, Sunitinib, Hidroxicarbamida, Fampridina, Axitinib, Boceprevir, Fingolimod. Participei várias vezes na introdução dos dados dos utentes que faziam alguns dos fármacos mencionados anteriormente, em folhas de Excel para posteriormente ser feita uma análise criteriosa.

Diariamente é realizada a conferência das dispensas cedidas no dia anterior, para certificar se o medicamento cedido, a quantidade, o centro de custo ao qual se imputou a medicação e o lote registado estão em conformidade. Qualquer não conformidade é corrigida, sendo a receita posteriormente arquivada ou enviada para a faturação. As receitas manuscritas são arquivadas nos *dossiers* correspondentes às especialidades em questão. As receitas em que os encargos sejam da responsabilidade dos subsistemas de saúde, empresas seguradoras ou outra entidade pública ou privada são enviadas para os Serviços Financeiros do hospital. Todas as segundas-feiras é ainda realizada a conferência do *stock* do armazém 20 do ambulatório, à exceção dos estupefacientes e psicotrópicos que estão sujeitos a um circuito especial.

Em situações excecionais, quando o doente reside numa localidade a mais de 25 km do CHCB, E.P.E. ou não tem possibilidade de se deslocar ao hospital e, os seus medicamentos têm um valor económico inferior a 50 euros, os SF enviam todas as segundas-feiras a medicação por correio para a residência do doente. Neste caso, é enviada medicação para dois meses (autorizado pela Comissão de Farmácia e Terapêutica) e, sempre que for o último envio da medicação ou os fármacos enviados forem de um laboratório diferente do enviado no mês anterior é enviada juntamente com os medicamentos, uma carta a explicar cada uma das situações [12]. Os contraceptivos orais, os derivados do plasma humano, os medicamentos que necessitam de refrigeração e a talidomida nunca são enviados pelo correio.

Tendo em conta a conjuntura atual e a necessidade de rentabilizar os recursos e evitar desperdícios os SF do CHCB, E.P.E. têm descritos critérios para a aceitação, validação e

receção de medicamentos oferecidos por profissionais do hospital, doentes ou familiares com o intuito de serem aproveitados e usados pela instituição. A este nível, tive a oportunidade de assistir à devolução de medicamentos pelos familiares de utentes que faleceram.

Tendo em conta que os SF do CHCB, E.P.E. são certificados pela norma portuguesa ISO 9001:2008 e acreditados pela JCI e certificados em termos de gestão de qualidade pela norma ISO 9001, existem diariamente indicadores da qualidade que são avaliados. Neste sentido, no setor de ambulatório, os indicadores da qualidade são: monitorizar o número de erros na dispensa em ambulatório (medicamento e dosagem); monitorizar a correta imputação aos centros de custo e atualizar os folhetos informativos para fornecer ao doente aquando a dispensa. O setor ambulatório possui ainda um objetivo, que é monitorizar o número de regularizações efetuadas no armazém 20.

### **3.3.4 - Medicamentos sujeitos a um controlo especial**

No decorrer do meu estágio, acompanhei o circuito especial de distribuição dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) e dos hemoderivados, sendo que no CHCB, E.P.E. são ambos da responsabilidade do farmacêutico afeto ao ambulatório.

#### **3.3.4.1 - Circuito de Estupefacientes e Psicotrópicos no CHCB, E.P.E.**

Os MEP são alvo de um controlo rigoroso nos SF devido às suas características farmacológicas que os tornam passíveis de conduzir a abusos no seu consumo, nomeadamente por provocarem dependência física e psíquica, bem como fenómenos de tolerância.

Os MEP estão sujeitos a uma legislação especial: *Decreto de Lei nº 15/93 de 22 de janeiro*, que estabelece o “*Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos*”, *Lei nº 45/96 de 22 de janeiro*, que altera o *Decreto de Lei nº 15/93*, o *Decreto Regulamentar nº 61/94 de 3 de setembro* e a *Portaria nº 981/98 de 8 de Junho* “*Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos*”. Na Farmácia Hospitalar do CHCB, E.P.E. estes estão armazenados no armazém 10 e 20 num armário metálico de fechadura dupla [13].

Consoante as necessidades de cada SC do CHCB, E.P.E. é estipulado entre os SF e os SC um stock de MEP, que são armazenados na sala de enfermagem dentro de um cofre de dupla fechadura ou numa gaveta própria do Pyxis™ (no caso do bloco operatório, urgência geral, urgência pediátrica e UCAD). Todos os movimentos de estupefacientes e psicotrópicos têm de ser efetuados num livro de registos/requisições (Modelo nº 1509 designado por “Anexo X”), de venda exclusiva da Imprensa Nacional Casa da Moeda, aprovado pelo INFARMED [13]. No caso dos SC cujos estupefacientes se encontram no Pyxis™, o Anexo X é substituído por listagens impressas do sistema semiautomático, conforme a autorização pelo INFARMED. Normalmente, as requisições feitas têm como objetivo repor o que foi utilizado para um doente. Esta cedência é feita mediante a apresentação do “Anexo X” que tem que estar devidamente preenchido pelos enfermeiros, e assinado pelo diretor do serviço em questão. Cada requisição

apenas pode conter uma substância ativa, na qual deve constar a identificação do doente e respetivo número do processo clínico, dosagem do medicamento administrado, data da administração, assinatura e número mecanográfico de quem administrou [13]. No momento da reposição o farmacêutico confere a conformidade dos registos efetuados e assina a requisição, sendo assim resposta a quantidade que foi gasta. O original fica nos SF e o duplicado segue com o medicamento para o SC. Os MEP são imputados ao serviço sempre por lote, garantindo o registo exato do que está presente nos diferentes serviços. Nos SC cujos estupefacientes se encontram no Pyxis<sup>TM</sup>, a reposição de *stocks* é efetuada sempre que necessário pelos farmacêuticos afetos ao ambulatório de acordo com o consumo efetuado.

Semanalmente (todas as sextas-feiras) é efetuada a conferência dos *stocks* dos MEP existentes nos armazéns 10 e 20 sendo comparados com os dados existentes na lista retirada do SGICM. Mensalmente, os farmacêuticos do ambulatório, deslocam-se aos SC do CHCB, E.P.E. para procederem à contagem dos MEP, verificar os prazos de validade e os lotes; qualquer não conformidade encontrada fala-se com o enfermeiro chefe [13]. De salientar que sempre que possível, os MEP com validade curta são substituídos por outros com validade mais longa, sendo os MEP com validade mais curta direcionados para os SC cujo consumo destes medicamentos é maior (como é o caso, por exemplo do fentanilo injetável que tem um elevado consumo no bloco operatório), evitando assim o desperdício. No decorrer do estágio participei na reposição do Pyxis<sup>TM</sup> do Bloco Operatório, da Urgência Geral, da Urgência Pediátrica e da UCAD, assim como no controlo mensal do circuito de estupefacientes de todos os serviços (AVC, Cirurgia 1, Cirurgia 2, Urgência Obstetrícia, Ginecologia, Carro de emergência do berçário, Pediatria, UCI, Unidade de Endoscopia, Unidade de Cirurgia de Ambulatório, Cardiologia, Neurologia, VMER, Reumatologia, Ortopedia, Gastroenterologia, Especialidades cirúrgicas, Hospital de Dia, Neonatologia, Medicina 1, Pneumologia e Medicina 2) do CHCB, E.P.E. Sempre que é encontrada alguma inconformidade, os farmacêuticos entram em contato com o Enfermeiro responsável. No decorrer do estágio, numa das visitas ao Pyxis<sup>TM</sup> para fazer a conferência dos MEP, foi encontrado um estupefaciente com a embalagem danificada; sendo que de imediato foi comunicado ao Enfermeiro responsável para se registar o sucedido.

Trimestralmente é feito um balanço de todos os MEP realizados no hospital, sendo enviado para o INFARMED, todos os movimentos dos mesmos. Os indicadores da qualidade do circuito de estupefacientes e psicotrópicos dos SF do CHCB, E.P.E., são: monitorizar o número de não conformidades na contagem de estupefacientes; monitorizar o controlo mensal de estupefacientes nos SC e monitorizar o encerramento mensal dos registos referentes às requisições de estupefacientes.

### 3.3.4.2 - Circuito de Hemoderivados

Os medicamentos derivados do plasma são medicamentos sujeitos a um controlo especial, estando a sua distribuição, administração e requisição regulamentada pelo *Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro (Diário da República, 2.ª Série n.º 251, de 30 de outubro de 2000)*. Os SF do CHCB, E.P.E. são responsáveis pela distribuição dos medicamentos hemoderivados para os SC e para os doentes em regime de ambulatório, atendidos nas consultas externas do CHCB, E.P.E. [14]; porém durante o meu estágio, apenas tive oportunidade de acompanhar a distribuição de hemoderivados para os SC da instituição. No que concerne aos hemoderivados, a dispensa em regime de ambulatório só é feita perante a apresentação da prescrição médica num impresso próprio devidamente preenchido (“Anexo 9”), exclusivo da Imprensa Nacional Casa da Moeda, com o qual contatei diariamente [14]. O farmacêutico tem que confirmar o correto preenchimento dos Quadros A (Identificação do médico prescriptor e do doente) e do Quadro B (requisição/justificação clínica) e validar a prescrição. Em caso de conformidade, o farmacêutico preenche o Quadro C (Registo de Distribuição), no qual regista o nome e quantidade do medicamento dispensado, o lote, o laboratório de origem e o número do certificado de aprovação do lote emitido pelo INFARMED [14]. A pessoa que recebe o medicamento tem de assinar o impresso em como o recebeu e a “Via Farmácia” fica arquivada nos SF e, a “Via Serviço” fica arquivada juntamente com o processo do doente, para que o enfermeiro responsável pela administração preencha o Quadro D (Anexo 3.1). Quando os hemoderivados são dispensados em regime de ambulatório, tanto a “Via Farmácia” como a “Via Serviço” ficam arquivadas nos SF.

Cada unidade fornecida será etiquetada pelos SF com a identificação do doente e do serviço requisitante. Posteriormente procede-se à imputação informática do medicamento hemoderivado fornecido ao SC requisitante, tendo em conta o lote dispensado, anotando na “Via Farmácia” o número de registo dessa imputação.

Caso o hemoderivado não seja administrado este deve ser devolvido ao SF no prazo de 24 horas [14]. No Quadro D da “Via Serviço” terá que estar escrito pelo enfermeiro, a devolução, datada e assinada. O farmacêutico procede ao registo informático dessa devolução, anotando na “Via Farmácia” o número de unidades devolvidas e o número do registo dessa devolução.

No final do tratamento do doente, o farmacêutico dirige-se ao SC e consulta a “Via Serviço” da prescrição, de forma a avaliar a conformidade da administração do medicamento ao doente, ou a sua correta devolução aos SF quando não administrado. Confere se o Quadro D está devidamente preenchimento (data de administração, lote do hemoderivado, dose, quantidade administrada, laboratório de origem, assinatura e número mecanográfico do enfermeiro que administrou). Neste âmbito, participei no fecho do circuito dos hemoderivados na UCI e na UCAD, que é um dos objetivos dos SF, encerrar dez circuitos de hemoderivados aleatórios nos SC.

Durante o meu estágio acompanhei também a dispensa dos hemoderivados e o seu registo.

### **3.3.4.3 - Dispensa de Talidomida**

A talidomida é usada em combinação com o melfalano e a prednisona para o tratamento de primeira linha para doentes com idade superior a 65 anos com mieloma múltiplo não tratado ou não elegíveis para tratamento com altas doses de quimioterapia [15]. Devido aos efeitos teratogénicos reportados da talidomida, esta é sujeita a uma regulamentação própria. Em 2008 foi implementado um novo Plano de Gestão de Risco para a talidomida, em conformidade com a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o INFARMED. Este plano inclui um Programa de Prevenção da Gravidez Thalidomide Celgene® para evitar qualquer exposição à talidomida durante a gravidez e para garantir a monitorização de outros riscos clínicos associados à utilização da talidomida, tal como o tromboembolismo e a neuropatia periférica [15].

Deste modo, existe um Formulário de Início de Tratamento (FIP) que indica que o doente recebeu todas as informações necessárias, sendo específico para cada grupo de risco de doentes (“mulheres sem potencial de engravidar”; “mulheres com potencial para engravidar” e “doentes do sexo masculino”) e é guardado junto dos registos médicos. Para que o farmacêutico possa validar e dispensar a talidomida em ambulatório, tem que ser entregue um Formulário de Autorização de Prescrição (FAP) [15]. O original fica arquivado nos SF, sendo que o duplicado tem que ser enviado para a Celgene®. É imprescindível, que antes de iniciar o tratamento com Talidomida, todos os doentes sejam informados dos efeitos teratogénicos e que não devem doar sangue ou esperma durante o tratamento, sendo entregue um “Livro do Doente” que além de conter toda a informação necessária para o uso seguro da medicação, possui um calendário de tratamento que tem que estar preenchido. No decorrer do estágio hospitalar, tive a oportunidade de poder assistir a uma dispensa de talidomida e verificar o correto preenchimento do FAP.

## **3.4 - Produção e Controlo**

### **3.4.1 - Farmacotecnia**

Atualmente, é cada vez mais consensual que a terapêutica deve ser individualizada para cada doente, nomeadamente no que diz respeito à sua idade, sexo ou patologia, levando-nos a caminhar para uma era de medicina personalizada. Desta forma, a produção de medicamentos manipulados permite a adequação das doses a administrar a cada doente, uma vez que cada um tem uma resposta diferente, determinada pelo seu perfil genético. Muitas vezes, os medicamentos disponíveis no mercado pela Indústria Farmacêutica incluem componentes não tolerados pelo doente; ou apresentam dosagens e formas farmacêuticas que não são adequadas, sendo necessário adaptar o medicamento ao perfil farmacológico do doente. Por outro lado, existem determinadas patologias, frequentemente do foro oncológico e dermatológico que exigem terapêuticas constituídas pela associação de várias substâncias ativas, que não estão disponíveis comercialmente. Para a Indústria Farmacêutica, a colocação

destes produtos no mercado acarreta algumas limitações, uma vez que, a dimensão do mercado será sempre inferior, visto que se tratam de patologias e subpopulações mais restritas, o que levaria a ter custos elevados e restrições na realização de ensaios clínicos. Assim, os SF vêem-se na obrigação de responder a estas limitações através da preparação de medicamentos eficazes e seguros, que se destinam essencialmente a:

- Doentes individuais e específicos (fórmulas pediátricas);
- Reembalagem de doses unitárias sólidas;
- Preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas;
- Preparações assépticas (soluções e diluições de desinfetantes).

No CHCB, E.P.E. o setor da farmacotecnia encontra-se subdividido em cinco áreas: preparação de nutrição parentérica e outras soluções estéreis; preparação de citotóxicos e biológicos injetáveis estéreis; preparação de manipulados não estéreis; reembalagem e preparação de água purificada. Cada área requer instalações, equipamento e recursos humanos diferentes. As normas e procedimentos diferem entre áreas e a sua aplicação aliada às boas práticas ajudam a conseguir um produto farmacêutico de qualidade.

### **3.4.2 - Preparação de Nutrição Parentérica**

A nutrição parentérica (NP) consiste no fornecimento de nutrientes vitais (lípidos, proteínas, hidratos de carbono, oligoelementos e vitaminas) através da via endovenosa, sempre que a nutrição entérica não é possível devido a características específicas das suas patologias, ou em casos graves de desnutrição ou no período pré-cirúrgico.

Cabe ao farmacêutico Hospitalar a validação da prescrição, a preparação e a distribuição da NP [1,16]. A avaliação das necessidades energéticas diárias totais de cada doente depende não só do seu estado nutricional, como do seu peso, altura e índices fisiológicos e bioquímicos.

As bolsas de NP podem ser adquiridas comercialmente, sob a forma de bolsas para reconstituição, ou serem preparadas de raiz. No caso do CHCB, E.P.E. a preparação de NP é feita a partir de bolsas adquiridas comercialmente, que estão divididas em três compartimentos (lípidos, glicose e aminoácidos), as quais podem ser aditivadas com oligoelementos, vitaminas e alanina-glutamina. Para garantir a estabilidade da bolsa durante o seu armazenamento, é crucial que exista uma divisibilidade entre os três constituintes. Após a reconstituição, as bolsas de NP apenas possuem um prazo de validade de 7 dias (caso mantidas no frio, a 2°C - 8°C), e um prazo de validade de 48 horas se conservadas à temperatura ambiente. Para além disso, as bolsas de NP podem ser administradas tanto por cateter central (bolsa central), como periférico (bolsa periférica), tendo que preencher determinados requisitos, como a esterilidade, a ausência de pirogénios, de toxicidade e osmolaridade e densidade adequadas. Por outro lado, possuem ainda diferentes volumes, o que irá determinar o aporte calórico total fornecido ao doente.

A preparação de NP necessita de cuidados especiais, sendo que esta preparação é realizada numa sala limpa constituída por um sistema de duas portas tendo também uma antecâmara onde o operador se equipa com o vestuário adequado (luvas, touca, bata, máscara, e proteção de sapatos) e uma câmara de preparação onde é realizada a preparação propriamente dita. Tanto a antecâmara, como a câmara de preparação têm uma pressão positiva, tendo a última uma pressão positiva superior. Desta forma, é impedida a entrada de partículas e/ou microrganismos para o interior das câmaras, evitando a contaminação das bolsas de NP. Para a preparação dos produtos é utilizada uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal (CFLH), garantindo a esterilidade das preparações e não pondo em risco a segurança do manipulador devido às características das preparações. O ar dentro da zona de preparação é condicionado e filtrado por filtros HEPA, que possuem a capacidade de remover 99,97% de todas as partículas do ar maiores ou iguais a 0,3 µg. Diariamente é efetuado um controlo da pressão e da temperatura, que constituem procedimentos chave na garantia das condições ideais de manipulação (pressão da antecâmara 1 a 2 mmH<sub>2</sub>O, pressão da sala de preparação 3 a 4 mmH<sub>2</sub>O e temperatura entre 18,5 °C e 23,5 °C).

Nas duas semanas de estágio no setor da farmacotecnia, tive a oportunidade de preparar diversas bolsas de NP. Diariamente é necessário rececionar as prescrições médicas e confirmar sempre nos SC se existem bolsas nas enfermarias que não foram administradas aos doentes, visto que a preparação de NP acarreta um elevado valor monetário. Desta forma, sempre que uma bolsa não é administrada a um doente, avalia-se a possibilidade de ser reaproveitada para o mesmo doente ou para outro doente que faça uma bolsa com a mesma constituição. Após a validação das prescrições, é essencial que seja registado no sistema informático o protocolo e todos os produtos a usar (tipo de bolsa, aditivos) e os respetivos lotes; com subsequente impressão dos rótulos. Após este procedimento as matérias-primas são colocadas no *transfer* de porta dupla, estando uma porta obrigatoriamente fechada enquanto a outra estiver aberta. A CFLH é desinfetada com álcool a 70° e todo o material utilizado deve ser pulverizado com este antes de ser inserido no *transfer*. A manipulação das bolsas de NP deve ser feita a 15 cm da parte frontal da CFLH, pois é onde estão garantidas as condições de assepsia.

É de realçar que existem procedimentos na preparação dependendo do tipo e marca de bolsa a preparar, sendo que para as bolsas existentes no CHCB, E.P.E. inicia-se sempre pela homogeneização da glicose com os aminoácidos, seguindo-se pela adição dos oligoelementos hidrossolúveis e só depois são misturados os lípidos. As multivitaminas são reconstituídas com água para preparações injetáveis antes de serem introduzidas na bolsa de NP. Por fim, é introduzido a alanina-glutamina. Deve-se verificar sempre a limpidez da bolsa, pois a formação de precipitados tem que ser rastreada. No final, a bolsa de NP é acondicionada num saco que a protege da luz e devidamente rotulada, sendo posteriormente colocada no frigorífico.

Neste setor existem alguns indicadores de qualidade, dentro dos quais, a monitorização do ar ativo da CFLH (realizado trimestralmente), a monitorização do controlo microbiológico da superfície da CFLH, através de uma zaragatoa (realizado mensalmente), e a monitorização do controlo microbiológico de produto estéril preparado na CFLH (realizado semanalmente), através da preparação de uma bolsa de NP.

### **3.4.3 - Preparação de citotóxicos e biológicos estéreis injetáveis**

A oncologia é uma das áreas da saúde que tem apresentado maior desenvolvimento científico nos últimos anos. A criação de unidades centralizadas de preparação de citotóxicos, permite uma melhoria da qualidade e segurança no processo produtivo, por especialização das equipas, optimização das condições físicas e rentabilização de recursos. O farmacêutico Hospitalar tem um papel fundamental em todo este processo, desde a validação dos protocolos oncológicos, à manipulação de citotóxicos e dispensa dos mesmos, garantindo a correta composição, assepsia, acondicionamento, identificação, transporte e administração ao doente.

No estágio do setor de farmacotecnia, contatei diariamente com diversos protocolos terapêuticos de quimioterapia, tendo constatado que estes são constituídos por associações de diversos fármacos, com o intuito de combater a heterogeneidade e a resistência das células neoplásicas. Estas combinações são normalmente conhecidas por siglas constituídas pela primeira letra do nome comercial ou do nome genérico do fármaco antineoplásico. Associado a cada protocolo, está frequentemente pré-medicação que visa combater possíveis efeitos secundários inerentes a estes tratamentos. São exemplo os fármacos antieméticos, como o Dexametasona, Ondansetrom, Domperidona, Metoclopramida e Prednisolona. Noutros casos, é administrado Clemastina (antagonista dos recetores H1) para combater a hipersensibilidade associada à quimioterapia. Existem ainda fármacos antineoplásicos (como é o caso do Irinotecano) que induzem frequentemente como efeito adverso diarreia, sendo usado como pré-medicação a Atropina (antagonista da acetilcolina) para contrariar este efeito adverso. Neste contexto, efetuei durante as duas semanas de estágio o levantamento dos diferentes protocolos de quimioterapia realizados no CHCB, E.P.E. (Anexo 3.2).

Devido às características tóxicas destes medicamentos, o seu manuseamento deve obedecer a regras de segurança, nomeadamente, a reconstituição de formas farmacêuticas citotóxicas deve ser efetuada por pessoal com preparação técnica adequada, utilizando equipamento de proteção e em zonas destinadas para esse efeito.

Os recursos físicos necessários para a preparação dos citotóxicos são idênticos aos usados na preparação de bolsas de NP, no entanto o sistema modular de salas limpas possui uma sala de preparação com pressão de ar negativa e uma câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFLV) da Classe II B, com preferência para as da Classe II B2, de exaustão total ou sistemas isoladores (cabines fechadas, com acesso do manipulador por mangas de borracha). Esta

câmara garante não só a técnica asséptica e uma redução da probabilidade de contaminação cruzada, mas também a proteção do manipulador e do ambiente. Também nesta sala limpa é efetuado um controlo diário da pressão e da temperatura, que deve estar entre os seguintes parâmetros: pressão da antecâmara  $>1$  mmH<sub>2</sub>O, pressão da sala de preparação  $<0$  mmH<sub>2</sub>O e temperatura entre  $<25$  °C.

Diariamente, a confirmação da prescrição é feita por um enfermeiro por via telefónica por parte do serviço requerente, sendo registada num impresso apropriado a hora da confirmação, para avaliar posteriormente o tempo médio de entrega das preparações, no âmbito dos objetivos da qualidade. A prescrição é validada pelo farmacêutico, onde se tem em conta as doses prescritas de acordo com o peso, área de superfície corporal, altura, idade e sexo do doente. Posteriormente, é impresso em duplicado o mapa terapêutico de cada doente, em que uma cópia segue juntamente com o tratamento para o hospital de dia e a outra fica arquivada nos SF. É também impresso um rótulo para identificar cada medicamento a administrar, onde consta o nome do doente, o número do processo clínico, a identificação da cama, a DCI do fármaco e correspondente dose e volume total após reconstituição, duração da perfusão e o débito (ml/h), a data de administração, a estabilidade e precauções de conservação e a identificação evidenciada de “Citotóxico”.

Posto isto, o processo de manipulação pode ser iniciado, utilizando tal como nas outras preparações estéreis, uma técnica asséptica, mas com cuidados redobrados relativamente ao risco de contaminação ocupacional. Importa salientar que para além de ser necessário que a CFLV esteja ligada 30 minutos antes de se iniciar a manipulação, a mesma também deve permanecer ligada 15 a 20 minutos após terminar o trabalho. Todo o material a usar (agulhas e seringas, tesouras, tabuleiro metálico, contentores para material usado, compressas, etc.) deverá estar previamente dentro da sala limpa. Tal como acontece com as outras preparações estéreis já referidas anteriormente, o manipulador tem de fazer a limpeza e a desinfeção das mãos, equipando-se na antecâmara com uma bata reforçada nas mangas e na parte frontal, luvas, touca, proteção de sapatos e máscara do tipo bico de pato (tipo P3), que confere proteção acrescida ao manipulador de modo a evitar a inalação de vapores ou aerossóis.

O setor de farmacotecnia do CHCB, E.P.E pauta por apresentar procedimentos normalizados definidos para a reconstituição dos citotóxicos, e para situações em que ocorram acidentes envolvendo os mesmos [16]. Aquando da preparação existem algumas normas que devem ser tidas em conta:

- No início e no fim da manipulação as superfícies devem ser limpas com álcool a 70%;
- A porta de vidro frontal da CFLV deve estar posicionada de forma a proteger convenientemente o operador;
- É necessário proceder-se à desinfeção das superfícies das ampolas/frascos e dos locais de inserção das agulhas com álcool a 70%;

- Usar seringas *luer-lock* para aumentar a segurança na manipulação;
- Utilizar *spikes* que evitam o uso de agulhas e a formação e inalação de aerossóis;
- Usar seringas com capacidade superior ao volume a ser preparado;
- As ampolas devem ser abertas com gazes esterilizadas para evitar a contaminação e derrames;
- Para cada citotóxico diferente deve utilizar-se material diferente;
- Evitar pressão positiva nos frascos;
- Após a preparação, os resíduos provenientes da manipulação de citotóxicos devem ser incinerados, estando devidamente identificados com um rótulo contendo a indicação: “Lixo Citotóxico”. A eliminação de material cortante deve ser feita na *biobox* que posteriormente também é colocada em sacos de cor vermelha para incineração. Também as luvas, bem como o restante equipamento deverão, após a conclusão da preparação, ser colocados nestes sacos.

O produto final deve garantir: esterilidade, diluição, concentração, veículo, e acondicionamento correto, identificação através de um rótulo, proteção da luz (envolvidos em papel de alumínio), e um armazenamento nas condições ideais (temperatura ambiente ou 2-8 °C, consoante as preparações). Por fim, o citotóxico é colocado num saco destinado a esse fim e a sua distribuição para o serviço onde será administrado é feita pelo AO, em malas herméticas térmicas identificadas com o rótulo “Transporte de Citotóxico”. No ato da entrega é solicitado a assinatura do enfermeiro, bem como o registo da hora de receção, de modo a que seja posteriormente contabilizado o tempo de entrega, desde a confirmação da prescrição até à entrega. Este tempo é um dos indicadores de qualidade, tendo sido definido como objetivo que o tempo de espera não deverá exceder as 2 horas para mais de 97% dos doentes. É ainda de referir, outros indicadores de qualidade nesta área como, a monitorização do controlo microbiológico do produto estéril preparado na CFLV (realizado mensalmente) e a monitorização do controlo microbiológico da superfície da CFLV (realizado mensalmente).

Durante as duas semanas de estágio neste setor, tive a oportunidade de observar a preparação de citotóxicos, de preparar a respetiva pré-medicação para os doentes e, ainda de preparar uma solução de metotrexato para doentes com Artrite Reumatoide. Pude também acompanhar a planificação semanal das quimioterapias a preparar para os doentes em regime de Hospital de dia. Preenchi e criei alguns perfis farmacoterapêuticos de doentes e rececionei por telefone as confirmações das terapêuticas de quimioterapia.

### 3.4.4 - Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

A preparação de medicamentos manipulados deve obedecer às boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, aprovadas pela *Portaria nº 594/2004, de 2 de junho*. A preparação e dispensa de qualquer manipulado deve ser sempre precedida por uma prescrição médica, com origem num SC, no ambulatório ou na dose unitária, em que a entrega é calendarizada ou com origem no ambulatório de carácter urgente. O pedido de aquisição do manipulado é recebido e validado pelo farmacêutico responsável, em relação à segurança do medicamento, no que respeita às dosagens das substâncias ativas e à inexistência de incompatibilidades e interações que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente. Posteriormente, este emite a ficha de preparação e o respetivo rótulo.

Com o intuito de aumentar a segurança e a eficiência da manipulação, o sistema informático realiza a gestão e o controlo dos *stocks* de matérias-primas e produtos acabados, determinando automaticamente as quantidades necessárias para cada preparação. Assim, a ficha técnica de preparação de um manipulado é emitida tendo por base uma parametrização prévia, obtendo-se instruções de preparação uniformizadas e automaticamente adaptadas pelo computador para a quantidade de produto a preparar. As fichas de preparação indicam as matérias-primas necessárias, a quantidade a preparar, o procedimento a seguir, os ensaios de verificação do produto, a data de preparação e a validade. Estas devem ser assinadas pelo operador e por quem valida e devem ser devidamente arquivadas. O sistema permite ainda facilitar a elaboração dos rótulos dos produtos, uma vez que evita o esquecimento de alguma informação relevante. O rótulo deve incluir: o número de lote atribuído, a composição quantitativa e qualitativa, a forma farmacêutica e via de administração, a data de preparação, o prazo de validade, as condições de conservação, as instruções especiais, o serviço de internamento e o nome do doente (caso se aplique) [17]. Em caso de preparações de uso externo deve ser também aplicada uma etiqueta com fundo vermelho com a designação de “USO EXTERNO”

A preparação de manipulados é realizada numa área reservada, afastada das zonas movimentadas e contaminadas, por um farmacêutico ou por um TF, carecendo sempre de validação farmacêutica. Antes de se iniciar a preparação dos manipulados, o operador equipa-se devidamente e reúne todo o material e matérias-primas necessárias, conferindo sempre o estado de limpeza e segurança. O processo de laboração é orientado pelas etapas descritas na ficha de preparação do manipulado. De acordo com o tipo de manipulado preparado são realizados ensaios de verificação recomendados e exequíveis, nomeadamente a avaliação das características organoléticas e a medição do pH dos medicamentos de uso interno, que é de carácter obrigatório. O produto é, por fim, embalado segundo as especificações descritas na ficha de preparação e devidamente rotulado. Deve ser colocada sinalização sob a forma de pictogramas, sempre que necessário.

Uma das características da organização do laboratório de manipulação do CHCB, E.P.E. é a existência de áreas separadas, uma para o “uso interno” e outra para o “uso externo”; tanto para a manipulação como para a lavagem do material, sendo os produtos de uso interno manipulados e lavados em primeiro lugar.

Um indicador de qualidade desta área é o controlo da qualidade dos manipulados, em que o objetivo é que menos de 1,5% destes não cumpram os requisitos necessários; sendo que o outro é a monitorização das não conformidades na receção e validação das matérias-primas detetadas pelo setor de farmacotecnia. Semanalmente efetuei as contagens de stocks de matérias-primas, medicamentos biológicos e citotóxicos, bolsas de NP e aditivos das mesmas; sendo que o número de regularizações efetuadas no armazém 13 é também um indicador de qualidade.

Durante o estágio no setor da farmacotecnia acompanhei o processo de validação e registo de saída dos manipulados, tendo também executado, sob supervisão farmacêutica, a preparação de suspensões de Nistatina com Lidocaína (destinados a doentes oncológicos), de um creme de Nitroglicerina para um doente internado no CHCB, e ainda colaborei na adaptação de doses de tuberculostáticos de acordo com o peso do doente (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol). Para além disso, contatei com a sinalética de segurança adotada para os manipulados e preparações farmacêuticas destinadas a fins laboratoriais preparados no CHCB. Estes pictogramas pretendem reforçar o grau de toxicidade e distinguir as embalagens de acondicionamento.

### **3.4.5 - Reembalagem de medicamentos**

Os SF do CHCB, E.P.E. efetuam a reembalagem de medicamentos orais sólidos, cápsulas e comprimidos, destinados ao sistema de distribuição individual diária em dose unitária e aos doentes em regime de ambulatório. A reembalagem é realizada por um equipamento automático, a *FDS*, colocando os medicamentos em mangas adequadas, de forma a assegurar a segurança e qualidade do medicamento. O fracionamento e a reembalagem só é permitida quando não ocorrem alterações nas propriedades, tanto da formulação, como do fármaco (farmacocinéticas e farmacodinâmicas). Desta forma, são reembalados:

- Medicamentos orais sólidos que não se apresentem comercializados pela Indústria nas doses prescritas;
- Medicamentos orais sólidos fornecidos pela Indústria Farmacêutica em embalagens múltiplas, sendo necessário reembalá-los individualmente;
- Outros medicamentos orais sólidos (comprimidos inteiros e cápsulas) não fotossensíveis e não termolábeis que permitam uma preparação mais célere da medicação individual diária em dose unitária.

No caso de comprimidos de dose parcial, inicialmente é feito o fracionamento dos mesmos,

colocando-os de seguida no tambor de uma máquina semiautomática de reembalagem (MSAR). Esta é também utilizada na reembalagem de comprimidos inteiros ou fracionados e cápsulas citotóxicas, fármacos termolábeis e fotossensíveis.

Também nesta área, é necessário assegurar as condições de higiene e limpeza, sendo usada durante o processo uma bata, touca, máscara e luvas. O sistema *FDS* está equipado com várias cassetes onde são colocados os comprimidos e cápsulas, depois de retirados dos *blisters*. Deve-se efetuar a reembalagem de um medicamento de cada vez, de forma a evitar erros e contaminações cruzadas. Os dados relativos ao medicamento, como lote, prazo de validade e quantidade a introduzir na *FDS* devem ser registados e requerem a validação por parte do farmacêutico responsável pela área. Esta validação pressupõe uma correta avaliação da manga produzida, tanto em termos de conteúdo e integridade medicamentosa, como de rotulagem. Desta forma são confirmados a DCI, a dosagem, a forma farmacêutica, o lote (se corresponde ao lote de origem), a data de reembalagem, o prazo de validade e o laboratório produtor. Esta informação anteriormente referida é analisada e comparada com a informação presente nas cartonagens dos medicamentos, sendo analisadas as não-conformidades, sendo este um indicador de qualidade deste setor. Após a reembalagem, os medicamentos apenas têm uma validade de 6 meses (exceto no caso de a validade original ser inferior), sendo esta uma grande desvantagem deste processo. Por último, o produto reembalado deve estar devidamente rotulado, sendo obrigatório que conste o nome da DCI, a dosagem, o prazo de validade, lote e o código de barras [6].

Neste setor, outro indicador é a monitorização das não conformidades na manga da *FDS*, a monitorização do número de discrepâncias de stock no carregamento da *FDS* e a monitorização das não conformidades na reembalagem feita na MSAR.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir à reembalagem processada pela *FDS*, bem como integrar o procedimento de validação diário.

### 3.5 - Farmacocinética clínica

A Farmacocinética Clínica é um ramo da Farmácia Hospitalar que permite estudar a evolução das concentrações do fármaco no organismo em função do tempo, podendo ser utilizada para determinar a dose de fármaco necessária para atingir uma concentração adequada no local de ação, de modo a obter a eficácia terapêutica máxima com a incidência mínima de efeitos adversos [1,18]. Desta forma, é possível individualizar e otimizar as terapêuticas dos doentes, minimizando o risco de sobredosagem ou subdosagem, especialmente em fármacos com um índice terapêutico estreito e com elevada variabilidade farmacocinética [18]. Nos SF do CHCB, E.P.E realiza-se a monitorização farmacocinética da Vancomicina e da Gentamicina através do programa informático *Abbottbase PK System*. A monitorização pode ser requisitada

pelo médico através de um impresso, ou proposta pelo farmacêutico aquando a validação da prescrição.

Para que seja possível efetuar a monitorização, é necessário que o médico solicite a colheita da amostra sanguínea e o doseamento sérico do fármaco no laboratório de Patologia Clínica do CHCB, E.P.E. num horário pré-definido. Posteriormente, os resultados são interpretados, tendo por base critérios farmacocinéticos, farmacodinâmicos e clínicos do doente e, é através do *Abbottbase PK System* que se determina o melhor regime posológico de acordo com os valores da concentração do vale e do pico. Para tal, são também necessários os dados do doente, como o sexo, peso, altura, idade e a concentração de creatinina sérica, dose do fármaco administrado e a hora da sua administração. A situação clínica do doente é um aspeto que é tido sempre em conta na optimização do esquema posológico. No final da monitorização, é preenchido um impresso com os parâmetros calculados e com a proposta do novo regime posológico, sendo enviado para o serviço de internamento.

Durante o meu estágio no setor da dose unitária, pude acompanhar de perto três monitorizações de Vancomicina e Gentamicina, sendo que todas elas foram aceites pelo médico. A área da Farmacocinética Clínica no SF do CHCB, E.P.E., tem como objetivo atingir mais de 90% de propostas aceites das monitorizações efetuadas.

### **3.6 - Farmacovigilância**

A Farmacovigilância tem como principal objetivo melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos, através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos. O INFARMED é a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), criado em 1992 [19]. A notificação de suspeita de uma reação adversa pode ser feita tanto por profissionais de saúde (farmacêuticos, enfermeiros, médicos), como por utentes [19]. Os hospitais constituem, sem dúvida unidades de farmacovigilância por excelência, devido à constante inovação terapêutica [1]. Neste contexto, deve existir recolha e registo adequado de qualquer reação adversa não descrita anteriormente, de uma reação adversa grave ou com uma frequência superior à descrita no Resumo das Características do Medicamento (RCM) [19,20]. As notificações devem ser enviadas com a maior celeridade para o SNF.

Neste contexto, a EMA elaborou uma lista de medicamentos que necessitam de uma monitorização adicional, identificados com um triângulo preto invertido no Folheto Informativo e no RCM. Normalmente, são fármacos recentes no mercado ou fármacos dos quais existem poucos dados sobre a sua utilização a longo prazo [21].

No decorrer do estágio em Farmácia Hospitalar, não verifiquei nenhuma notificação ao SNF, porém contatei com notificações anteriores realizadas pelo CHCB, E.P.E. É de referir que,

após a submissão da notificação ao SNF no Portal RAM, deve-se enviar uma fotocópia para a CFT.

### 3.7 - Informação e atividades de Farmácia Clínica

Segundo as Boas Práticas de Farmácia, o farmacêutico hospitalar na sua prática diária necessita de informação baseada na evidência, imparcial, abrangente, objetiva e atual. Desta forma, participam rotineiramente em congressos, formações e sessões clínicas. O CHCB, E.P.E. todas as quintas-feiras realiza sessões clínicas para os seus profissionais. Durante o meu período de estágio foi-me possível assistir a várias palestras, das quais uma foi sobre a Conciliação Terapêutica e de como o cartão de medicação ajuda a esclarecer o doente da sua medicação, posologia, facilitando a compreensão do doente e contribuindo para a *compliance* do mesmo.

Aos olhos da Farmácia Clínica, o farmacêutico tem de fazer parte da equipa clínica, acompanhando diretamente os doentes nos serviços, estando integrado nas equipas de saúde multidisciplinares, prestando auxílio aos médicos e enfermeiros [1]. Nos SF do CHCB, E.P.E., as atividades que se incluem na Farmácia Clínica são:

- Fomentar a utilização do Guia Farmacoterapêutico do CHCB;
- Controlar o tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito;
- Monitorizar a utilização de medicamentos;
- Acompanhar a nutrição artificial;
- Integrar visitas/reuniões clínicas;
- Monitorizar níveis séricos de fármacos;
- Colaborar na elaboração de *guidelines* e protocolos;
- Fornecer informação de medicamentos aos profissionais de saúde pela *intranet* ou diretamente; e aos doentes sob a forma verbal e de folhetos informativos [20].

Atualmente, tem-se assistido a um aumento do número de novos fármacos, o que requer que seja feita uma compilação da informação científica, de modo a que esta seja transmitida tanto ao doente como para os outros profissionais de saúde. Tendo em conta que a informação sobre os medicamentos é uma atividade tipicamente farmacêutica, os SF dos CHCB, E.P.E. estão envolvidos na transmissão de informação tanto de um modo ativo, como passivo, através de um Serviço de Informação de Medicamentos. Frequentemente, os médicos e enfermeiros contactam os SF para esclarecer diversas dúvidas em relação a uma determinada terapêutica (interações, compatibilidade, estabilidade, contra-indicações). Neste contexto, no decorrer do estágio consulte a base de dados informática de registo de cedência de informação, que compila as informações prestadas, sendo-me ainda possível introduzir informação relativa a administração concomitante de dois fármacos (Cianocobalamina + Piridoxina + Tiamina e Diclofenac), que surgiu no seguimento de uma questão feita por um

Enfermeiro e ainda da equivalência de doses entre o fentanilo e a buprenorfina, de forma a tentar minimizar os efeitos adversos que a buprenorfina estava a provocar no doente. Os SF do CHCB, E.P.E. colaboram também na melhoria da aplicação informática, introduzindo frequentemente informações sobre os medicamentos.

Indo ao encontro da Farmácia Clínica, no CHCB, E.P.E. os farmacêuticos hospitalares participam ativamente nas visitas clínicas dos serviços de pneumologia, medicina 1 e 2, gastroenterologia, cirurgia 1 e 2 e UAVC em conjunto com médicos, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais. O principal objetivo das visitas clínicas é acompanhar o historial clínico dos doentes internados, possibilitando um cruzamento de conhecimentos e de pontos de vista que beneficiam o bem-estar do doente. A presença do farmacêutico na visita clínica é crucial para a optimização das terapêuticas e para tentar minimizar possíveis reações adversas medicamentosas. Tendo em conta a conjuntura atual, é cada vez mais importante a minimização de custos e, sempre que possível os farmacêuticos hospitalares tentam contribuir para a redução dos custos associados com a terapêutica. No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de participar nas visitas clínicas, sendo que uma das intervenções que mais presenciei foi o alerta por parte dos farmacêuticos hospitalares aos médicos do tempo de curso de antibioterapia.

Também na área da Farmácia Clínica e da Farmacovigilância, existem objetivos e indicadores de qualidade. Desta forma, o objectivo é monitorizar o acompanhamento das terapêuticas e a interligação com os serviços, através dos indicadores de monitorização do número de visitas efetuadas aos serviços e do número de fármacos incluídos na farmacovigilância ativa.

### **3.8 - Participação do Farmacêutico nos Ensaios Clínicos**

Um Ensaio Clínico (EC) consiste em qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos 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 respectiva segurança ou eficácia [22].

De acordo com a *Lei nº 21/2014, de 16 de abril*, os SF são responsáveis pela receção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução ou destruição do medicamento, tendo o dever de elaborar um documento descritivo do circuito do medicamento experimental contendo elementos relativos à receção, ao armazenamento, à dispensa e à administração do medicamento experimental.

Os SF do CHCB, E.P.E. dispõem de um setor para apoio aos EC. A este nível, é importante realçar a presença de um gabinete onde se realiza o atendimento dos participantes dos EC, a existência de um armário fechado com acesso restrito para o armazenamento da medicação (localizado no armazém central) e de outro destinado ao armazenamento da medicação

devolvida pelos participantes, bem como diversos frigoríficos onde estão armazenados os medicamentos experimentais que necessitem de refrigeração. As condições de armazenamento dos medicamentos experimentais são escrupulosamente controladas através de termohigrômetros e mantidas segundo o que é determinado pelo promotor. No CHCB, E.P.E. existe ainda um arquivo informático com toda a documentação necessária (registos de dispensa do medicamento experimental, inventário, devolução ou inutilização, quantidade, número de lote e prazo de validade).

O circuito dos EC nos SF do CHCB, E.P.E. deve ser realizado com base em toda a documentação fornecida pelo promotor do ensaio na reunião de início. A receção da medicação experimental é realizada exclusivamente pelos farmacêuticos afetos ao setor, sendo que este deve acusar a receção, logo que possível, numa plataforma específica de acesso próprio. Sempre que a medicação for transportada com um equipamento de monitorização da temperatura, deve-se verificar se ocorreu, durante o transporte, algum desvio à temperatura estipulada pelo promotor; e caso ocorra informar, de imediato, o promotor do sucedido. De seguida a medicação deve ser armazenada nos locais já referidos anteriormente.

Para que a medicação seja dispensada, o médico investigador tem que fazer uma prescrição num formulário próprio de cada EC. A dispensa da medicação experimental é uma atividade determinante e deve ficar sempre registada nos formulários existentes para esse efeito. O farmacêutico tem que prestar informação necessária, de forma a garantir a adesão à terapêutica, a segurança do participante, o cumprimento de todo o protocolo e lembrar o participante de trazer as embalagens vazias e a medicação sobrança na próxima consulta. Com base na medicação devolvida pelo participante, o farmacêutico desenvolve a avaliação da *compliance* e procede ao respetivo registo. Aquando o término do EC toda a documentação final deve ser arquivada durante um período de 15 anos.

Uma vez que o CHCB, E.P.E. é acreditado pela JCI e certificado em termos de gestão de qualidade pela norma ISO 9001, existem vários objectivos monitorizados por indicadores de qualidade em cada setor dos SF. Relativamente aos EC, o objetivo é monitorizar os registos de cedência com o *stock* físico de todos os EC, sendo que o indicador é avaliar a adesão à terapêutica. Neste contexto tive a oportunidade de realizar a conferência do *stock* correspondente aos EC em curso no CHCB, E.P.E.

### **3.9 - Comissões técnicas**

Para além de todas as funções do farmacêutico anteriormente referidas, este também é membro obrigatório da CFT e da Comissão de Ética para a Saúde e, integra ainda como membro consultivo a Comissão de Controlo de Infeção Hospitalar. As competências,

composição e o modo de funcionamento da CFT são regulamentadas pelo *Despacho nº 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003*.

Por sua vez, a Comissão de Ética para a Saúde é regulamentada pelo *Decreto de Lei nº 97/95, de 10 de maio*, sendo uma comissão multidisciplinar que surge com a função de garantir determinados padrões de ética na prática das ciências médicas, de forma a proteger e assegurar a dignidade e a integridade humana, através da análise e reflexão de temas da prática médica que envolvam questões éticas. De salientar que o Presidente da Comissão de Ética para a Saúde é um farmacêutico Hospitalar dos SF do CHCB, E.P.E., o que ilustra bem o papel ativo dos farmacêuticos hospitalares nesta comissão técnica hospitalar.

Além destas comissões, o farmacêutico integra também no CHCB a Comissão Transfusional, uma comissão não obrigatória nas instituições hospitalares.

### **3.10 - Conclusão**

A realização de um estágio é, sem dúvida, um complemento muito importante de toda a formação académica, pois é através dele que toda a teoria aprendida no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pode ser colocada em prática e que podemos contactar com a realidade de uma Farmácia Hospitalar. Ao longo do meu percurso de estágio nos SF do CHCB, E.P.E. consegui contactar com todas as áreas do serviço e participar nas atividades nelas realizadas.

O farmacêutico hospitalar enquanto especialista e gestor da terapêutica medicamentosa destaca-se como uma mais-valia em todo o circuito medicamentoso providenciado pelas instituições hospitalares, demonstrando o seu valor na prossecução da missão que lhe é confiada: assegurar o medicamento certo para o doente certo.

Foi durante este período como estagiária que senti mais a necessidade de pesquisar e saber mais sobre cada área, levando-me a perceber que os conhecimentos adquiridos na faculdade apesar de serem uma mais-valia não são suficientes por si só, pelo que tenho a noção que ainda há um longo caminho a percorrer e muito para aprender.

Estagiar ao lado de uma equipa tão profissional e competente mostrou-me a importância que o papel do farmacêutico pode ter na área da Farmácia Hospitalar. A intervenção do farmacêutico é muito importante no bom funcionamento de um hospital, contribuindo para a prestação de cuidados de saúde de qualidade.

Foi sem dúvida, um estágio extremamente enriquecedor e gratificante que me permitiu contactar com a realidade da profissão, contribuindo para o meu crescimento como futura profissional de saúde.

### 3.11 - Bibliografia

1. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde. Manual da Farmácia Hospitalar. Maiadouro G, editor; 2015.
2. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. Despacho nº 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003 - Regulamenta as comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do setor público administrativo (SPA) integrados na rede de prestação de cuidados de saúde referidos. Legislação Farmacêutica Compilada. 2003.
3. Comissão de Farmácia e Terapêutica. Procedimento Interno - Regulamento Interno da Comissão de Farmácia e Terapêutica. 1ª ed. Covilhã; 2007.
4. Serviços Farmacêuticos do CHCB. Apresentação - Serviços Farmacêuticos de Aquisições e logística.
5. Ribeiro J. Procedimento Interno - Gestão de Gases Medicinais. 1ª ed. Covilhã; 2010.
6. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. 1999.
7. Serviços Farmacêuticos do CHCB. Procedimento Interno - Distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos. 1ª ed. Covilhã; 2013.
8. Bogas E, Ribeiro J. Procedimento Operativo - Armazenamento e Distribuição. 1ª ed. Covilhã; 2010.
9. Ribeiro J, Lages MP. Procedimento Interno - Distribuição semi-automática (Pyxis). 2ª ed. Covilhã; 2011.
10. Pinto F, Bogas E, Nascimento V, Augusto R, Granado C, Lages MP, et al. Procedimento Interno - Controlo de stocks e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos. 2ª ed. Covilhã; 2014.
11. Freire I, Oliveira RP de, Morgado S, Duarte R, Fonseca O, Augusto R, et al. Procedimento Interno - Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos. 4ª ed. Covilhã; 2011.
12. Eusébio I, Moras R, Fonseca O. Procedimento Interno - Dispensa de Medicamentos em ambulatório. 4ª ed. Covilhã; 2013.

13. Eusébio I, Moras R, Duarte R, Jesus V, Fonseca O. Procedimento Interno - Circuito de Estupefacientes e Psicotrópicos. 3ª ed. Covilhã; 2014.
14. Eusébio I, Moras R, Fonseca O. Procedimento interno - Circuito de medicamentos hemoderivados. 1ª ed. Covilhã; 2013.
15. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Talidomida. 2010.
16. Morgado M, Guardado M, Duarte R, Lages MP, Bogas E, Fonseca O. Procedimento interno - Processo de farmacotecnia. 2013.
17. Ministério da Saúde. Portaria nº 594/2004, de 2 de junho - Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Legislação Farmacêutica Compilada. Diário da República, 1.ª série-B. 2004.
18. Freire I, Fonseca O. Procedimento interno - Farmacocinética Clínica. 1ª ed. Covilhã; 2013.
19. INFARMED. Farmacovigilância [Internet]. [citado 29 de Julho de 2015]. Obtido de: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS\\_FREQUENTES/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/MUH\\_FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA)
20. Ribeiro J, Freire I, Oliveira R, Fonseca O. Procedimento interno - Farmacovigilância e farmácia clínica. 2ª ed. Covilhã; 2013.
21. INFARMED. Circular INFARMED - Novo formulário define medicamentos e evita distorções. 2013;
22. Eusébio I, Ribeiro J, Oliveira R, Duarte R, Morgado S, Fonseca O. Procedimento Interno - Processo de Ensaio Clínicos. 2ª ed. Covilhã; 2013.



---

## Anexos

---

## **Capítulo 1 - Trastuzumab no tratamento do Cancro da Mama: uma revisão do estado de arte**

Anexo 1.1 - Sistema de classificação recomendado para avaliar o padrão de coloração por IHQ no Cancro da Mama

Anexo 1.2 - Abstract submetido e aceite no *ESCP International Symposium* em Lisboa, Portugal (28 a 30 de Outubro de 2015) sujeito a publicação no *International Journal of Clinical Pharmacy (IJCP)*

## **Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Anexo 2.1 - Procedimento da Dispensa de Medicamentos e Produtos de saúde com receita médica

Anexo 2.2 - Objetivos a cumprir na Farmácia Nogueira

Anexo 2.3 - Lista de situações passíveis de automedicação indicadas no *Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho*

## **Capítulo 3 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

Anexo 3.1 - Impresso Hemoderivados

Anexo 3.2 - Levantamento dos diferentes protocolos de quimioterapia realizados no CHCB, E.P.E. durante o meu período de estágio

---

Anexo 1.1 - Sistema de classificação recomendado para avaliar o padrão de coloração por IHQ no Cancro da Mama

Classificação	Padrão de coloração	Avaliação da sobre-expressão HER2
0	Não se observa coloração ou observa-se coloração da membrana em < 10 % das células tumorais	Negativo
1+	Deteta-se uma coloração ligeira/quase impercetível da membrana em > 10 % das células tumorais. Apenas parte da membrana celular se encontra corada.	Negativo
2+	Deteta-se uma coloração completa, fraca a moderada, da membrana em > 10 % das células tumorais.	Equívoco
3+	Deteta-se uma coloração completa e forte da membrana em > 10 % das células tumorais.	Positivo

---

Anexo 1.2 - Abstract submetido e aceite no *ESCP International Symposium* em Lisboa, Portugal (28 a 30 de Outubro de 2015) sujeito a publicação no *International Journal of Clinical Pharmacy (IJCP)*



**Title:** *Intravenous versus subcutaneous Trastuzumab in the treatment of breast cancer*

Sofia Maximiano<sup>1</sup>, Paulo Magalhães<sup>1,2,3,4</sup>, Mara Pereira Guerreiro<sup>5,6</sup>, Manuel Morgado<sup>1,7,8</sup>

<sup>1</sup>CICS-UBI - Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal,

<sup>3</sup>CNC - Centre for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal,

<sup>4</sup>CICAB - Clinical Research Centre, Extremadura University Hospital and Medical School,

Badajoz, Spain, <sup>5</sup>Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Lisboa, Portugal, <sup>6</sup>Escola

Superior de Enfermagem de Lisboa, Lisboa, Portugal, <sup>7</sup>Cova da Beira Hospital Centre, Covilhã,

Portugal, <sup>8</sup>Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal.

**Abstract:**

**Background and objective:** Breast cancer (BC) is the most common cancer in women worldwide with an unquestionable negative impact on the public health of the modern societies. Trastuzumab (TZ), a recombinant antibody targeting the human epidermal growth factor receptor (HER) 2, was the first biological drug approved for the treatment of HER2-positive BC and remains the gold-standard for this indication. Nowadays, TZ is available in intravenous (IV) and subcutaneous (SC) formulations and, therefore, the clinicians are routinely confronted with the difficult to select the best way for TZ administration. Thus, this work aims to clarify which of the TZ administration route is preferable in the treatment of BC.

**Setting:** Not applicable

**Method:** Literature review. PubMed database was searched in last five years using combinations and iterations of the keywords: "breast cancer", "intravenous trastuzumab" and "subcutaneous trastuzumab".

---

**Main outcome measures:** pharmacokinetics, efficacy and tolerability profiles of SC and IV TZ and patients' preference.

**Results:** IV doses of TZ should be adjusted to the body weight whilst the SC formulation has an approved dosing schedule of 600 mg every three weeks, irrespective of patients' body weight. Several studies have suggested that the body size does not significantly influence the pharmacokinetics of TZ. Moreover, the SC administration does not require a loading dose, given that the first dose results in therapeutic concentrations. Thus, TZ subcutaneously is more cost-effective. Despite these differences, it has been demonstrated that IV and SC administration of TZ is similar in terms of the pharmacokinetics, efficacy and safety profile. Studies on patients' preferences indicate that the SC administration is favoured, mainly due to the time-saving (2-3 minutes of SC injection versus 30 minutes of IV infusion) and less pain and discomfort associated.

**Conclusion:** This work suggests that the SC route is currently the best option for the administration of TZ in the treatment of HER2-positive BC its adoption as the standard route of administration is probably a matter of time.

## Anexo 2.1 - Procedimento da Dispensa de Medicamentos e Produtos de saúde com receita médica



### Procedimento Técnico

Dispensa de Medicamentos e Produtos de Saúde com Receita Médica

**Código:** PT 02

**Edição:** 1

**Revisão:** 2

**Página** 1 de 52

- 1. Objetivo:** Definir as atividades e o modo de proceder que integram o processo de dispensa de medicamentos e produtos de saúde com receita.
- 2. Campo de Aplicação:** Todos os medicamentos, produtos e serviços de saúde dispensados com receita, na Farmácia.
- 3. Referências:** Norma NP EN ISO 9001; BPF; Legislação em vigor; Acordos com subsistemas de saúde.
- 4. Atividades e Modo de Proceder:** Encontram-se descritas no fluxograma da página 2.
- 5. Responsabilidades:** Encontram-se descritas no fluxograma da página 2.
- 6. Documentos Relacionados com este Procedimento:**  
*IT 03* - Conferência do Receituário; *IT 05* - Dispensa e Controlo de Produtos do Protocolo da Diabetes; *IT 06* - Dispensa e Controlo de Psicotrópicos e Estupefacientes; *IMP.38* - Informação sobre Medicamentos - Registo de Perguntas/Respostas Não Imediatas ao Doente/Cliente; *IMP. 44* - Produtos para Sair; *IMP. 45* - Compras Diretas; Dossier “Acordos”
- 7. Revisão e Distribuição:**

#### Revisão:

Edição	Revisão	Data	Conteúdo das Modificações	
			Pág. de Págs. Modificadas	Descrição das Modificações
1	0	29-03-2007		Aprovação
1	1	20-07-2007	1 a 2 de 4	Introdução do IMP. 44 - Produtos para Sair e do IMP. 45 - Compras Diretas
1	2	10-03-2015	1 a 5 de 4	Introdução da Receita Eletrónica

Distribuição:

Tomaram Conhecimento do Original:
Data/Rubrica:

Cópias Controladas:		
Nº	Localização	Data /Rubrica
1	Balcão	
2	Laboratório	
3	Receção Encomendas	
4	Gabinete	

Atividades e Modo de Proceder:

Fluxograma	Descrição	Responsabilidades
<pre> graph TD     A([Receita]) --&gt; B([Verificar os Aspetos Formais])     B --&gt; C{Receita Conforme?}     C --&gt; D[ ]     style D fill:none,stroke:none     </pre>	<p>As diferentes situações de dispensa com receita estão descritas nas IT 05 - Dispensa e Controlo de Produtos do Protocolo da Diabetes e IT 06 - Dispensa e Controlo de Psicotrónicos e Estupefacientes.</p>	DT; FAR; AT
	<p>Verificar o conteúdo da receita e, solicitar ao doente/cliente o cartão de cidadão e o cartão de identificação do organismo a que pertence, quando aplicável. O conteúdo da receita é verificado conforme as exigências de cada organismo. Após ser detetado o cartão de cidadão, o <i>Sifarma</i> começa a carregar os dados do cartão e procura na base de dados de clientes se já existe ficha. Caso o utente não apresente o cartão de cidadão pode-se usar o número da receita médica e o código de acesso (PIN de Acesso) presentes na guia de tratamento. Caso pretenda fazer uma receita normal, basta cancelar todos os avisos e alertas, e o <i>Sifarma</i> prossegue para uma receita normal.</p>	Quem Dispensa
		Quem Dispensa

<p><b>Não</b></p>	<p>Se a receita não estiver em conformidade, informar o doente/cliente e devolver a receita para que seja providenciada a sua correção, dando-se o apoio possível para solucionar o problema.</p>	<p>Quem Dispensa</p>
<p><b>Sim</b></p>	<p>Ler e interpretar atentamente o conteúdo da receita, ou no caso de receita eletrónica, o <i>Sifarma</i> regista linhas em branco no atendimento com a quantidade dispensada preenchida. A escolha do medicamento a dispensar será desencadeada com a ação da tecla <i>ENTER</i>, desde que o foco se encontre sobre a coluna de quantidade a dispensar (QT). Posteriormente deve-se escolher da lista de produtos disponíveis em stock para o mesmo código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM), transportar para a dispensa e prosseguir normalmente para a conclusão da componente. Deve-se confirmar se o organismo selecionado pelo <i>Sifarma</i> está de acordo com a receita. Quando a prescrição da receita médica eletrónica se realiza por código nacional de prescrição (CNP), o comportamento do <i>Sifarma</i> é mais direto com a apresentação dos produtos prescritos e todos as condições de preços e planos de comparticipação. Para complementar esta análise e/ou solucionar dúvidas, pode - se recorrer a outro colega. Avaliar destinatário, sintomatologia, efeitos adversos, contraindicações, interações e precauções especiais.</p>	<p>Quem Dispensa</p>
<p>Interpretar a Receita</p>	<p>Um dos Farmacêuticos pode ainda contactar o prescriptor e/ou os Centros de Informação sobre Medicamentos se for precisa mais informação e registá-la no IMP.38 - Informação sobre medicamentos - registo de perguntas/respostas não imediatas ao doente/cliente.</p>	<p>DT; FAR</p>
<p>Complementar a informação</p>		

<pre> graph TD     A([Solucionar pendentes]) --&gt; B([Informar o doente])     B --&gt; C([Verificação])     C --&gt; D([Registo informático])     D --&gt; E([Carimbar])     E --&gt; F([Receber pagamento]) </pre>	<p>A dispensa só pode ser efetuada se todas as dúvidas de leitura e interpretação da receita forem solucionadas.</p>	
	<p>As receitas podem ser dispensadas parcialmente por rutura de stocks ou por solicitação do doente/cliente.</p> <p>As receitas pendentes são conferidas antes de serem guardadas. Estas receitas são arquivadas separadamente por ordem alfabética e em dossier próprio.</p> <p>As ruturas de stock são registadas no IMP. 44 - Produtos para Sair.</p> <p>Os pedidos especiais (produtos que não são pedidos aos nossos fornecedores diários) são registados no IMP. 45 - Compras Diretas.</p>	Quem Dispensa
	<p>Proceder à informação sobre os medicamentos conforme a tabela do ponto 5.1.</p>	Quem Dispensa
	<p>Proceder à leitura ótica dos códigos de barras dos medicamentos. Caso estejamos a dispensar um medicamento que não está na receita médica o <i>Sifarma</i> dá um alerta.</p>	Quem Dispensa
	<p>Registar informaticamente a dispensa, emitir a fatura/recibo ou comprovativo de crédito para o doente/cliente, e o documento para faturação, o qual é agrafado à receita ou impresso no seu verso.</p>	Quem Dispensa
	<p>Rubricar e datar a receita e, posteriormente (no momento da conferência do receituário) e carimbar.</p> <p>Após a impressão no verso da receita o doente/utente rubrica a receita.</p>	Quem Dispensa
	<p>Por cheque, dinheiro ou multibanco. Os créditos são registados automaticamente pelo Sistema Informático, com exceção de situações de pagamento parcial, que são registadas normalmente com o nome e o contacto do utente e são guardados na caixa respetiva até ao pagamento.</p>	Quem Dispensa /Caixa

<p><b>Reconfirmar Receita</b></p>	<p>Reconfirmar se todos os aspetos acima estão corretos; posteriormente à dispensa, as receitas são verificadas conforme a IT 03 - Conferência do Receituário.</p>	<p>DT; FAR; AT</p>
<p>Medicamentos e/ou produtos de saúde dispensados; aconselhamento</p>	<p>Entregar os medicamentos e/ou produtos de saúde ao doente/cliente/ e/ou prestar os serviços.</p>	<p>DT; FAR; AT</p>

### Receita Médica Eletrónica

Com Cartão de Cidadão

Sem Cartão de Cidadão

#### 1. Colocar o cartão no leitor

- Utente sem ficha sugerir criação.
- Utente com ficha, identificar o utente na venda e se estiver associado atribui também o cartão das Farmácias Portuguesas.

#### 2. Ler o código acesso (PIN da receita)

#### 3. Consulta da receita na SPMS (Serviços Partilhados do Ministério da Saúde), o resultado pode ser uma prescrição por:

- CNPEM - linhas em branco / quantidade preenchida, para cada linha fazer ENTER e escolher o produto.
- CNP - os produtos aparecem na linha de dispensa, ou sugere criação de ficha caso não exista.

#### 4. Validar preços e quantidades (de preferência usar F8 - verificar), terminar o atendimento.

O procedimento é igual aos pontos anteriores, mas a consulta da RME faz-se através do número de receita médica e do código de acesso (PIN Acesso).

**Informação no Ato da Dispensa:**

<b>INFORMAÇÃO</b>	<b>MODO DE PROCEDER</b>
Informação Escrita	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sempre que seja possível utilizar etiquetas.</li><li>• Utilizar linguagem/símbolos adequados e compreensíveis para cada doente/cliente.</li></ul> A informação escrita deve incluir: <ul style="list-style-type: none"><li>• Posologia</li><li>• Indicações de toma: antes ou após as refeições; ao deitar, ou consoante o medicamento</li><li>• Duração do tratamento, conforme a prescrição</li></ul>
Informação verbal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Complementar a informação escrita com informação verbal</li><li>• Reforçar a adesão à terapêutica</li><li>• Referir as condições especiais de armazenamento, quando aplicável</li><li>• Solucionar todas as dúvidas colocadas pelo doente/cliente</li><li>• Dialogar e questionar o doente/cliente para assegurar a compreensão da informação</li></ul>
<b>Através de material informativo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Referir os cartazes informativos expostos na Farmácia</li><li>• Distribuir folhetos informativos</li></ul>

---

## Anexo 2.2 - Objetivos a cumprir na *Farmácia Nogueira*

---

### Objetivos / Ações a Desenvolver

---

- Nº de doentes/clientes da Farmácia: aumentar em X%
  - Tempo de espera para atendimento dos doentes/clientes: reduzir em X%
  - Ruturas de stock: reduzir em X%
  - Rotação de stock: aumentar em X%
  - Nº de reclamações: reduzir em X% relativamente às reclamações recebidas no ano anterior
  - NQD (Nível da Qualidade na Dispensa - nº de receitas corretas / nº de receitas dispensadas x 100) mínimo X%
  - % Receituário devolvido: máximo X% ou reduzir em X% em relação ao ano anterior
  - Nº de vendas / Valor vendas: aumentar em X%
  - Nº de montras: elaborar pelo menos X montras
  - Satisfação dos doentes/clientes: soma das % de respostas “Satisfeito” e “Muito Satisfeito” no inquérito deve ser no mínimo X%
  - Nº de testes realizados: aumentar em X% relativamente ao ano anterior
  - Nº de doentes monitorizados: aumentar em X%
  - Nº de medicamentos manipulados realizados: alterar em X% relativamente ao ano anterior
  - Tempo de entrega dos medicamentos manipulados: reduzir para X
  - Nº de programas: participar em pelo menos X programas de educação para a saúde
-

Anexo 2.3 - Lista de situações passíveis de automedicação indicadas no  
*Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho*

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	a) Diarreia
	b) Hemorroidas (diagnóstico confirmado)
	c) Pirose, enfartamento, flatulência
	d) Obstipação
	e) Vômitos, enjoo do movimento
	f) Higiene oral e da orofaringe
	g) Endoparasitoses intestinais
	h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites
	i) Odontalgias
	j) Profilaxia da cárie dentária
	k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio
	l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral
	m) Estomatite aftosa
Respiratório	a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações
	b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite)
	c) Rinorreia e congestão nasal
	d) Tosse e rouquidão
	e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio
	f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica
n) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal)	
Cutâneo	a) Queimaduras de 1º grau incluindo solares
	b) Verrugas
	c) Acne ligeiro a moderado
	d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas
	e) Micoses interdigitais
	f) Ectoparasitoses
	g) Picadas de insetos
	h) <i>Pitiríase capitis</i> (caspa)
	i) Herpes labial
	j) Feridas superficiais
	l) Dermatite das fraldas
m) Seborreia	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>n) Alopecia</li> <li>o) Calos e Calosidades</li> <li>p) Frieiras</li> <li>q) Tratamento da <i>pitíriase versicolor</i></li> <li>r) <i>Candidíase balânica</i></li> <li>s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal</li> <li>m) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio</li> </ul>
Nervoso	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Cefaleias ligeiras a moderadas</li> <li>b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar</li> <li>c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio</li> <li>d) Ansiedade ligeira temporária</li> <li>k) Dificuldade temporária em adormecer</li> </ul>
Muscular	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Dores musculares ligeiras a moderadas</li> <li>b) Contusões</li> <li>c) Dores pós-traumáticas</li> <li>d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose / osteoartrite)</li> <li>e) Dores articulares ligeiras a moderadas</li> <li>f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites</li> <li>e) Inflamação moderada de origem músculo-esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática</li> </ul>
Geral	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Febre (&lt; 3 dias)</li> <li>b) Estados de astenia de causa identificada</li> <li>c) Prevenção de avitaminoses</li> </ul>
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a 3 dias</li> <li>b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio</li> <li>c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio</li> </ul>
Ginecológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Dismenorreia primária</li> <li>b) Contraceção de emergência</li> <li>c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos</li> <li>d) Higiene vaginal</li> <li>e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfeção vaginal</li> <li>f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio.</li> <li>g) Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual</li> <li>c) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior</li> </ul>

---

Vascular

acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, secura e prurido

a) Síndrome varicosa - terapêutica tópica adjuvante

b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia)

# Anexo 3.1 - Impresso Hemoderivados

Número de série \_\_\_\_\_

VIAFARMÁCIA

## MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO (Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos<sup>(\*)</sup>)

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico (Nome legível)	Identificação do doente (nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)	<b>Quadro A</b>
N.º Mec. ou Vinbeta		
Assinatura		
Data ____/____/____		

*Apor etiqueta autocolante cívica ou outra. Enviar tantas autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.*

<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)</b>		<b>Quadro B</b>
Hemoderivado (Nome, forma farmacêutica, via de administração)	Duração do tratamento	
Dose/Frequência		
Diagnóstico/Justificação Clínica		

<b>REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ (*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</b>				<b>Quadro C</b>
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico				N.º Mec.

*(\*) Excecionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imuno-hemoterapia*

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_  
(Assinatura)

**I. Instruções relativas à documentação:**  
A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.  
VIASERVIÇO - A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.  
VIAFARMÁCIA - Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excecionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imuno-hemoterapia.

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**  
a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.  
b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Número de série \_\_\_\_\_

VIASERVIÇO

## MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO (Arquivar no processo clínico do doente)

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico (Nome legível)	Identificação do doente (nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)	<b>Quadro A</b>
N.º Mec. ou Vinbeta		
Assinatura		
Data ____/____/____		

*Apor etiqueta autocolante cívica ou outra. Enviar tantas autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.*

<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)</b>		<b>Quadro B</b>
Hemoderivado (Nome, forma farmacêutica, via de administração)	Duração do tratamento	
Dose/Frequência		
Diagnóstico/Justificação Clínica		

<b>REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ (*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</b>					<b>Quadro C</b>
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED	
Enviado ____/____/____ Farmacêutico					N.º Mec.

*(\*) Excecionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imuno-hemoterapia*

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_  
(Assinatura)

<b>REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO (A preencher pelo enfermeiro responsável pela administração (**))</b>					<b>Quadro D</b>
Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec.	

*\*\* É responsável pela verificação da conformidade do que registo, com o conteúdo do rótulo do medicamento*

*Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).*

Anexo 3.2 - Levantamento dos diferentes protocolos de quimioterapia realizados no CHCB, E.P.E. durante o meu período de estágio

Área	Diagnóstico	Protocolo	Constituintes do protocolo	Pré-medicação	Frequência
Quimioterapia	Neoplasia Gástrica	ECF	Cisplatina Epirrubicina Fluorouracilo	Dexametasona Ondansetrom	1
	Neoplasia do cólon metastizada	Folfox 6 Na	Oxaliplatina Levofolinato dissódico Fluorouracilo	Dexametasona Ondansetrom	2
	Neoplasia do Recto	Cetuximab / Irinotecano	Cetuximab	Dexametasona Clemastina	1
	Neoplasia do reto metastizada	Cetuximab / Folfiri Na	Cetuximab Irinotecano Levofolinato dissodico Fluorouracilo	Dexametasona Clemastina Ondansetrom Atropina	1
	Neoplasia Gástrica	5-FU Perfusão contínua	Fluorouracilo	-	1
	Neoplasia do Recto	XELOX	Capecitabina Oxaliplatina	Dexametasona Ondansetrom	1
	Tumor de KlatsKin	GEMOX	Oxiplatina	Dexametasona Ondansetrom	1
	Tumor de KlatsKin	GEMOX	Gemcitabina Oxiplatina	Metoclopramida Dexametasona Ondansetrom	1
	Neoplasia Gástrica	GASTRICO (5-FU PERFUSÃO CONTÍNUA)	Fluorouracilo	-	1
	Neoplasia da mama metastizada	CMF-MAMA	Ciclofosfamida Metotrexato Fluorouracilo	Dexametasona Ondansetrom	1
Hematologia - Quimioterapia	Neoplasia Gástrica	ECF	Fluorouracilo	-	1
	Linfoma não Hodgking	R-CHOP/21 Dias	Rituximab Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina	Clemastina Paracetamol Ondansetrom Prednisolona Ranitidina	1
	Mieloma Múltiplo, sem menção de remissão	CYBORD (CICLOS 3-4)	Bortezomib Ciclofosfamida	Dexametasona	2
Reumatologia	Síndrome mielodisplásico	AZACITIDINA 75MG/M2	Azacitidina	Ondansetrom	2
	Artrite Reumatoide	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 10 mg	-	1

	Artrite Reumatoide	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 15 mg		1
	Artrite Reumatoide	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 25 mg		4
<b>Urologia</b>	Neoplasia do testículo	EP (HDI)	Ciplastina Etoposido	Dexametasona Ondansetrom	5
<b>Pneumologia - Quimioterapia</b>	Adenocarcinoma Primitivo do Pulmão	PEMETREXEDO / CARBOPLATINA	Pemetrexedo Carboplatina	Dexametasona Prednisolona	1
	Carcinoma Epidermoide do Pulmão	VINOELBINE ORAL	Vinorelbina	Dexametasona Ondansetrom	1
	Adenocarcinoma do pulmão - estágio IV	VINOELBINE ORAL	Vinorelbina	Ondansetrom	1
	Adenocarcinoma Primitivo do Pulmão	VINOELBINE ORAL	Vinorelbina	Ondansetrom	1
	Carcinoma Epidermoide do Pulmão	CARBOPLATINA / VINOELBINA ORAL	Carboplatina Vinorelbina	Dexametasona	1
	Adenocarcinoma do Pulmão - estágio IV	PEMETREXEDO / CARBOPLATINA	Pemetrexedo Carboplatina	Dexametasona Ondansetrom	1
<b>Pediatria</b>	Leucemia Linfoblástica aguda	Metotrexato	Metotrexato 48 mg		1
<b>Neurologia</b>	Doença de Pompe	ALGLUCOSIDASE ALFA	Alglucosidase alfa	-	2