



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Inibidores dos *checkpoints* imunitários na
terapêutica farmacológica
Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia
Hospitalar, Farmácia Comunitária e Investigação**

Carolina Isabel Rodrigues Lopes

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

Orientador: Prof. Doutor Manuel Augusto Nunes Vicente Passos Morgado

Covilhã, fevereiro de 2020

“Porque ao fim da batalha é a vitória.”
- Luís de Camões

Aos meus pais

Agradecimentos

Começo por agradecer ao Professor Doutor Manuel Morgado por ter aceitado ser meu orientador e me ter acompanhado na elaboração desta dissertação de mestrado com o seu profissionalismo e empenho.

Um agradecimento especial à equipa do Hospital Amato Lusitano, pela amabilidade e ensinamentos transmitidos, bem como terem-me feito sentir tão valorizada neste que foi o meu primeiro contacto com a profissão e com o que de melhor esta tem.

Não podia deixar também de agradecer a toda a equipa da Farmácia Antunes por me terem recebido, acompanhado e ensinado, permitindo que este estágio fosse bastante enriquecedor tanto pessoal como profissionalmente.

Quero agradecer também aos meus pais e irmã pelo apoio incondicional nesta caminhada tão desafiante e difícil em que muitas vezes o sentimento de desistir foi mais forte.

E, por último, mas não menos sentido, um agradecimento aos meus grandes amigos que estiveram presentes ao longo destes 5 anos e com quem partilhei muitas noites de estudo e algumas de diversão e que me fizeram sentir segura e me acompanharam nesta que foi a primeira experiência longe da família e que não seria igual sem a vossa presença.

Resumo

O presente relatório incorpora as três principais vertentes da Unidade Curricular de Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas: a vertente de Investigação (Capítulo I), de Farmácia Hospitalar (Capítulo II) e de Farmácia Comunitária (Capítulo III).

O primeiro capítulo elucida sobre os conhecimentos adquiridos em relação à terapêutica inovadora dos inibidores dos *checkpoints* imunitários que estão a revolucionar o tratamento do cancro, sobretudo do cancro metastático. O objetivo deste estudo prendeu-se com a investigação dos inibidores dos *checkpoints* imunitários presentes no mercado farmacêutico, o seu mecanismo de ação e sobretudo os seus efeitos adversos imunitários. Tratando-se de uma terapêutica inovadora com efeitos adversos tão distintos dos conhecidos para outras terapêuticas anticancerígenas, torna-se fulcral e imperativo fazer os possíveis para tentar compreender ao máximo as possíveis razões para o seu aparecimento e qual a melhor maneira de lidar com eles. Foi feita também uma análise dos principais pontos críticos encontrados nas três *guidelines* mais utilizadas como instrumento de trabalho na resolução dos efeitos adversos imunitários. Para realizar este estudo, foi feita uma revisão bibliográfica em três bases de dados científicas, PubMed, Scopus e Clarivate Analytics, com a inclusão de artigos publicados no período compreendido entre 1 de janeiro de 2018 e 9 de fevereiro de 2019, tendo sido também consultado o Resumo das Características do Medicamento de cada um dos inibidores dos *checkpoints* imunitários aprovados para utilização pela European Medicines Agency (EMA) e U.S. Food and Drug Administration (FDA) até julho de 2019.

O segundo capítulo reflete a experiência profissionalizante em Farmácia Hospitalar, que teve lugar nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco e o terceiro capítulo cinge-se ao estágio em Farmácia Comunitária realizado na Farmácia Antunes, em Miranda do Corvo.

Neste relatório estão também presentes os vários trabalhos apresentados em congressos e conferências e que pretenderam dar a conhecer novas perspectivas e abordagens deste tema.

Palavras-chave

Inibidores dos *checkpoints* imunitários, cancro, efeitos adversos imunitários, farmácia comunitária, farmácia hospitalar.

Abstract

The present report incorporates the three main areas of the Curricular Unit of Internship of the Integrated Master Course in Pharmaceutical Sciences: Investigation (Chapter I), the Hospital Pharmacy (Chapter II) and Community Pharmacy (Chapter III).

The first chapter enlightens about the knowledge acquired in relation to the innovative therapy of immune checkpoints inhibitors that are revolutionising cancer treatment, specially metastastized cancer. The aim of this study was to investigate the immune checkpoint inhibitors present in the pharmaceutical market, their mechanism of action and mostly about their immune-related adverse events. Being an innovative therapy with such distinct adverse events from those known for other anti-cancerous therapies, makes it important and imperative to try as much as possible to understand the possible reasons for their appearance and the best way to treat them. It was also accomplished an analysis of the principal critical points found in the three guidelines more often used as a work tool in the resolution of the immune-related adverse events. To perform this study, a bibliographic review was accomplished in three scientific databases: PubMed, Scopus and Clarivate Analytics, with the inclusion of articles published in the period between 1st January 2018 and 9th February 2019, being also consulted the Summary of Product Characteristics of each one of the immune checkpoint inhibitors approved by European Medicines Agency (EMA) and U.S. Food and Drug Administration (FDA) until July 2019.

The second chapter reflects the professionalizing experience in Hospital Pharmacy which took place in the Pharmaceutical Services of the Local Health Unit of Castelo Branco and the third chapter is about the Community Pharmacy internship made in Farmácia Antunes, in Miranda do Corvo.

In this report there are also present the different works shown in congresses and conferences and that intended to make known new perspectives and approaches about this theme.

Keywords

Immune checkpoints inhibitors, cancer, immune-related adverse events, community pharmacy, hospital pharmacy.

Índice

Capítulo I - Inibidores dos <i>checkpoints</i> imunitários na Terapêutica Farmacológica	1
1. Introdução	1
1.1 Células cancerígenas	1
1.2. Inibidores dos <i>checkpoints</i> imunitários	2
2. Objetivo da revisão.....	3
3. Métodos	4
3.1 Estratégia de pesquisa e seleção de estudos publicados	4
3.2 Resultados	5
4. Inibidores dos <i>checkpoints</i> imunitários no mercado	6
5. Efeitos adversos imunitários	8
6. Resultado clínico da utilização de ICIs	9
7. ICIs em populações especiais	9
7.1 Doentes com doenças autoimunes ativas ou em remissão.....	9
7.2 Idosos.....	10
8. Tratamento de EAis refratários a esteroides	10
9. Biomarcadores	11
9.1 Eficácia dos inibidores dos <i>checkpoints</i> imunitários.....	11
9.2 Gestão dos efeitos adversos imunitários	11
10. Reinstituição dos ICIs após EAis	12
11. Informação incluída nas <i>guidelines</i> publicadas	12
12. Discussão	13
13. ICIs em investigação	14
14. Conclusões e perspectivas futuras	15
15. Referências bibliográficas	16
Capítulo II - Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar	28
1. Introdução	28
1.1 Enquadramento e Funcionamento dos Serviços Farmacêuticos	28
1.1.1 A Unidade Local de Saúde de Castelo Branco	28
1.1.2 Estrutura física e organizacional dos Serviços Farmacêuticos	28
1.1.3 Recursos humanos	30
1.1.4 Horário de funcionamento	30
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	30
2.1 Aprovisionamento	30
2.1.1 Parâmetros a ter em conta na gestão de <i>stocks</i>	31
2.1.2 Análise ABC.....	31
2.2 Procedimentos de aquisição	31
2.2.1 Aquisição de produtos sujeitos a Autorização de Utilização Especial.....	32
2.3 Receção e conferência de Produtos Adquiridos	33
2.4 Armazenamento	33
3. Distribuição	35
3.1 Distribuição clássica.....	35
3.2 Reposição por <i>stocks</i> nivelados.....	35
3.3 Distribuição personalizada	35
3.4 Distribuição individual diária em dose unitária	36
3.4.1 Validação das prescrições médicas	36
3.4.2 Preparação da medicação validada.....	37
3.4.3 Conferência da medicação preparada.....	37
3.4.4 Revertências	38
3.5 Distribuição a doentes em ambulatório	38
3.5.1 Medicamentos cedidos em ambulatório com suporte legal	39
3.5.2 Medicamentos cedidos em ambulatório sem suporte legal.....	41
3.6 Medicamentos sujeitos a controlo especial	41
3.6.1 Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.....	41
3.6.2 Medicamentos hemoderivados.....	42
3.6.3 Medicamentos citotóxicos.....	42

4. Produção e controlo	43
4.1 Reconstituição de fármacos citotóxicos	43
4.2 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis	44
4.3 Preparações extemporâneas estéreis	45
4.4 Reembalagem.....	45
5. Informação e atividades de Farmácia Clínica	46
5.1 Informação	46
5.2 Atividades de Farmácia Clínica	46
6. Farmacovigilância	47
6.1 Farmacovigilância ativa	47
7. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos.....	47
8. Farmacocinética Clínica.....	49
9. Acompanhamento da visita médica.....	49
10. Comissões técnicas hospitalares.....	50
10.1 Comissão de Ética	50
10.2 Comissão de Farmácia e Terapêutica	50
10.3 Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA).....	51
10.4 Comissão de Qualidade e Segurança do Doente	52
11. Auditorias	52
11.1 Auditorias internas	52
11.2 Auditorias externas	52
12. Referências bibliográficas	53
Capítulo III - Relatório de estágio em Farmácia Comunitária	55
1. Introdução.....	55
2. Organização e funcionamento da Farmácia Antunes.....	55
2.1. Estrutura física	55
2.1.1 Espaço físico interior:	55
2.1.2 Espaço físico exterior:.....	57
2.2 Recursos humanos.....	58
2.2.1 Diretor técnico - funções e responsabilidades	58
2.2.2 Farmacêutico substituto	58
2.3 Equipamentos gerais e específicos da Farmácia	59
2.3.1 Recursos Tecnológicos.....	59
2.3.2 Outros equipamentos.....	59
2.4 Horário de funcionamento	59
3. Informação e documentação científica	60
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	60
5. Aprovisionamento e Armazenamento	62
5.1 Escolha de fornecedores	62
5.2 Critérios de aquisição	62
5.3 Tipos de encomendas.....	62
5.3.1 Encomenda diária	62
5.3.2 Encomenda instantânea.....	63
5.3.3 Encomenda manual	63
5.4 Conferência da encomenda e marcação de preços.....	63
5.5 Critérios de armazenamento	65
5.6 Devoluções	65
5.7 Prazos de validade	66
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento.....	66
6.1 Farmacovigilância	67
6.2 Participação em Programas de reciclagem e de gestão de resíduos.....	67
7. Dispensa de medicamentos	67
7.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	67
7.1.1 Prescrição eletrónica materializada.....	68
7.1.2 Prescrição eletrónica desmaterializada	69
7.1.3 Prescrição manual	69
7.1.4 Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes	70
7.1.5 Regimes de Comparticipação Especiais	71

7.1.6 Medicamentos genéricos	72
7.2 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....	72
7.3 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	73
7.3.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	73
7.3.2 Produtos dietéticos para alimentação especial	73
7.3.3 Fitoterapia e suplementos nutricionais	74
7.3.4 Medicamentos e produtos de uso veterinário	74
7.3.5 Dispositivos médicos	75
8. Medicamentos manipulados	75
8.1 Material de laboratório, matérias-primas e controlo de qualidade	76
8.2 Comparticipação de medicamentos manipulados.....	77
8.3 Documentação relativa aos medicamentos manipulados	77
9. Serviços Farmacêuticos	78
9.1 Medição da pressão arterial.....	78
9.2 Medição da glicémia capilar	79
9.3 Medição do colesterol total	79
9.4 Determinação do Peso, Altura e Índice de Massa Corporal	80
9.5 Vacinação.....	80
10. Contabilidade e gestão	81
10.1 Conferência de receituário	81
10.2 FINANFARMA	82
11. Referências bibliográficas	83
Anexos	85
Anexo I. <i>Abstract</i> aceite para apresentação em formato póster no <i>27th EAHM Congress</i> , Cascais, 26-28 de setembro de 2018	86
Anexo II. <i>Abstract</i> aceite para apresentação em formato póster no <i>XIII Congresso Mundial de Farmacêuticos de Língua Portuguesa</i> , Cidade da Praia, 3-5 de outubro de 2018.....	88
Anexo III. <i>Abstract</i> aceite para apresentação em formato póster no <i>79th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> , Abu Dhabi, 22-26 de setembro de 2019	90
Anexo IV. <i>Abstract</i> aceite para apresentação em formato póster no <i>79th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> , Abu Dhabi, 22-26 de setembro de 2019	92
Anexo V. <i>Abstract</i> aceite para apresentação em formato póster no XII Congresso Nacional APFH, Estoril, 20-23 de novembro de 2019	94
Anexo VI. <i>Abstract</i> aceite para apresentação em formato póster no XII Congresso Nacional APFH, Estoril, 20-23 de novembro de 2019	96
Anexo VII. <i>Abstract</i> aceite para apresentação em formato póster no XII Congresso Nacional APFH, Estoril, 20-23 de novembro de 2019	98
Anexo VIII. <i>Abstract</i> aceite para apresentação em formato póster no XII Congresso Nacional APFH, Estoril, 20-23 de novembro de 2019	100
Anexo IX. Artigo submetido para a revista <i>SN Comprehensive Clinical Medicine</i> a 20 de outubro de 2019.....	102
Anexo X. Trabalho semifinalista do prémio Angelini University Award 2019 e que serviu de base para sugestão de revisão de Norma de Orientação Clínica	110
Anexo XI. Certificado de participação no Angelini University Award 2019	120

Lista de Figuras

Capítulo I

Figura 1 - Efeito dos inibidores dos <i>checkpoints</i> imunitários na eliminação de células tumorais.	3
Figura 2 - Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão.	5

Capítulo II

Figura 1 - Esquema representativo do circuito do medicamento experimental.	49
---	----

Lista de Tabelas

Capítulo I

Tabela 1 - Estratégias de pesquisa utilizadas nesta revisão	4
Tabela 2 - Lista de Inibidores dos checkpoints imunitários aprovados pela FDA e EMA por ordem de data de aprovação e com as respectivas indicações terapêuticas.....	6
Tabela 3 - Informação em falta em três <i>guidelines</i> de prática clínica diferentes	12
Tabela 4 - Inibidores dos <i>checkpoints</i> imunitários em investigação.....	14

Capítulo III

Tabela 1- Valores de referência da pressão arterial sistólica e diastólica	79
Tabela 2 - Relação entre o Índice de Massa Corporal e o estado nutricional de adultos com mais de 20 anos.....	80

Lista de Acrónimos e Siglas

A.T.C	Anatomical Therapeutic Chemical Code
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AMI	Assistência Médica Internacional
ANF	Associação Nacional de Farmácias
ARS	Administração Regional de Saúde
CA	Conselho de Administração
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lotes de Medicamentos
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUC	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CNP	Código Nacional de Produto
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção-Geral da Saúde
DIDDU	Distribuição individual diária em dose unitária
dMMR	Deficiente reparação de mutações
EAs	Efeitos adversos imunitários
EAs	Efeitos adversos
EC	Ensaio clínico
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EPE	Entidade pública empresarial
FDA	United States Food and Drug Administration
FEFO	First expired, First out
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FNM	Formulário Nacional dos Medicamentos
GCL-PPCIRA	Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos
GPs	Gestão de ppendentes
HAL	Hospital Amato Lusitano
ICIs	Inibidores dos <i>checkpoints</i> imunitários
IgG1	Anticorpos monoclonais humanos de imunoglobulina G1
IgG4	Anticorpos monoclonais humanos de imunoglobulina G4
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
ME	Medicamento experimental
MEP	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MNSRM-EF	Medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia
MSI-H	Cancro colorretal metastático com instabilidade microssatélite alta

MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
NLR	Rácio de neutrófilos para linfócitos
ORR	Taxa objetiva de resposta tumoral
OS	Sobrevivência global
PA	Pressão arterial
PD-1	Proteína de morte celular programada 1
PD-L1	Ligando da proteína da morte celular programada 1
PD-L2	Ligando da proteína da morte celular programada 2
PEM	Prescrição Eletrónica Médica
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVP	Preço de Venda ao Público
QUE	Autorização de Utilização Excecional
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SF	Serviços Farmacêuticos
SIATS	Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias da Saúde
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TPMT	Tiopurina S-metiltransferase
UAC	Unidade de administração de citotóxicos
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco
URF	Unidade Regional de Farmacovigilância
VISTA	V-domain Ig suppressor of T cell activation
VVM	Via verde do medicamento

Capítulo I - Inibidores dos *checkpoints* imunitários na Terapêutica Farmacológica

1. Introdução

Atualmente, o cancro é a segunda causa de morte mundialmente. Para combater esta doença mortal foram criadas estratégias anticancerígenas que têm vindo a evoluir, sobretudo após a Segunda Guerra Mundial com a descoberta da quimioterapia. A quimioterapia inclui o uso de: agentes alquilantes, antimetabolitos, antimitóticos de origem natural e antibióticos citotóxicos. Devido à toxicidade causada pela quimioterapia nos tecidos normais e devido ao desenvolvimento de mecanismos de resistência por parte do tumor, foi necessário continuar a investigar novas estratégias. Mais tarde foi descoberta a terapia direcionada, onde se incluem os inibidores das quinases da serina/treonina e tirosina e as estratégias baseadas em anticorpos monoclonais. Mais recentemente e representando uma revolução no tratamento do cancro, surgiram os inibidores dos *checkpoints* imunitários, os quais vamos explorar ao longo desta dissertação.(1)

1.1 Células cancerígenas

Os dez *hallmarks* celulares são o que distingue uma célula eucariótica normal de uma célula cancerígena:

1. Imortalidade replicativa;
2. Instabilidade genómica;
3. Evasão dos sinais supressores de crescimento;
4. Resistência a morte celular;
5. Proliferação;
6. Metabolismo alterado;
7. Evitam destruição pelo sistema imunitário;
8. Inflamação produzida pelas células tumorais;
9. Indução de angiogénese;
10. Ativação da invasão e metastização.(2)

Os inibidores dos *checkpoints* imunitários (ICI) atuam sobretudo no *hallmark* em que as células cancerígenas evitam ser destruídas pelo sistema imunitário. Para manter o equilíbrio no sistema imunitário, são necessários estímulos inibitórios através de moléculas de regulação negativa como o antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4* [CTLA-4; CD152]) e a proteína de morte celular programada 1 (*programmed cell death protein 1* [PD-1; CD279]) para combater a estimulação excessiva do sistema imunitário e assim evitar a autoimunidade. Os linfócitos T expressam a PD-1, que quando contacta com o seu ligando, o ligando da proteína da morte celular programada 1 (*programmed death ligand 1* [PD-L1; B7-H1]) indica aos linfócitos T que devem interromper a sua proliferação. Os *checkpoints* imunitários são responsáveis

pela manutenção da tolerância *self* e prevenção da inflamação autoimune, evitando respostas imunitárias exageradas ou autorreativas, estratégia mimetizada por alguns tumores para evitar a vigilância pelo sistema imunitário, regulando positivamente o PD-L1 para interagir com a PD-1, fazendo com que os linfócitos T não possam atacar as células cancerígenas e estas possam proliferar.(3)

1.2. Inibidores dos *checkpoints* imunitários

Os cientistas responsáveis pela descoberta da terapia anticancerígena por inibição negativa da regulação imunitária, Tasuko Honjo(4) e James P. Allison(5) foram contemplados com o Prémio Nobel da Fisiologia ou Medicina em 2018 (www.nobelprize.org).

Os *checkpoints* imunitários são recetores responsáveis pela diminuição da atividade imunitária necessária para evitar autoimunidade e permitir tolerância imunológica.(6) Os ICI têm um elevado potencial contra o cancro: são responsáveis pelo aumento da sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival* [PFS]) e sobrevivência global (*overall survival* [OS]) em doentes oncológicos, apresentando um perfil de segurança gerível, bem como um benefício clínico durável mesmo após cessação, e indução de uma taxa objetiva de resposta tumoral (*objective response rate* [ORR]) superior à da quimioterapia em diferentes tipos de cancro.(4-25)

O PD-1 é um recetor com expressão imunoinibidora em células T ativadas(4,29,30) , células B e células mielóides.(29) Consequentemente, esta imunorregulação devido à interação do PD-1 com os seus ligandos, PD-L1 e o ligando da proteína da morte celular programada 2 (*programmed death ligand 2* [PD-L2; B7-DC]) (29-32) Ambos os ligandos pertencem à família B7 de moléculas co-estimulatórias.(5,29) A ligação do PD-1 aos seus ligandos, PD-L1 e PD-L2, que se encontram expressos nas células tumorais e noutras células pertencentes ao microambiente tumoral, reduz a proliferação de células T bem como de citocina durante a ativação dos linfócitos T, permitindo assim que as células tumorais escapem à vigilância das células T.(30) Os ICIs que têm como alvo o PD-1, o nivolumab, pembrolizumab e cemiplimab são anticorpos monoclonais humanos de imunoglobulina G4 (IgG4) que se ligam ao PD-1, inibindo a sua ligação ao PD-L1 e ao PD-L2, causando diminuição do crescimento do tumor.(13,14,17,18,20)

O PD-L1 pode estar presentes nas células tumorais e/ou em células imunitárias infiltradas no tumor, possivelmente ajudando a inibir as respostas imunitárias. O atezolizumab, avelumab e durvalumab são anticorpos monoclonais humanos de imunoglobulina G1 (IgG1) que se ligam ao PD-L1 bloqueando-o duplamente: o PD-L1 não se vai ligar ao PD1, nem aos recetores B7.1 presentes nas células T e nas células apresentadoras de antígenos, removendo os efeitos supressores de PD-L1 sobre as células T CD8+ citotóxicas e reestabelecendo as respostas antitumorais das células T. Esta reativação da resposta imunitária antitumoral não acontece mediante indução da toxicidade citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC), exceto no caso do avelumab, que induz a lise direta das células tumorais mediada pelas células natural killer. A inibição é seletiva para o PD-L1, não sendo afetada a ligação PD-L2/PD-1. (9-12,15,16)

O CTLA-4 é um regulador negativo da atividade das células T crucial. O ipilimumab é o único ICI aprovado que tem como alvo o CTLA-4, bloqueando-o de se ligar aos seus ligandos, CD80 e CD86.

Esta inibição leva à ativação e aumento da proliferação dos linfócitos T, que permite a morte das células tumorais (Figura 1).(27,28)

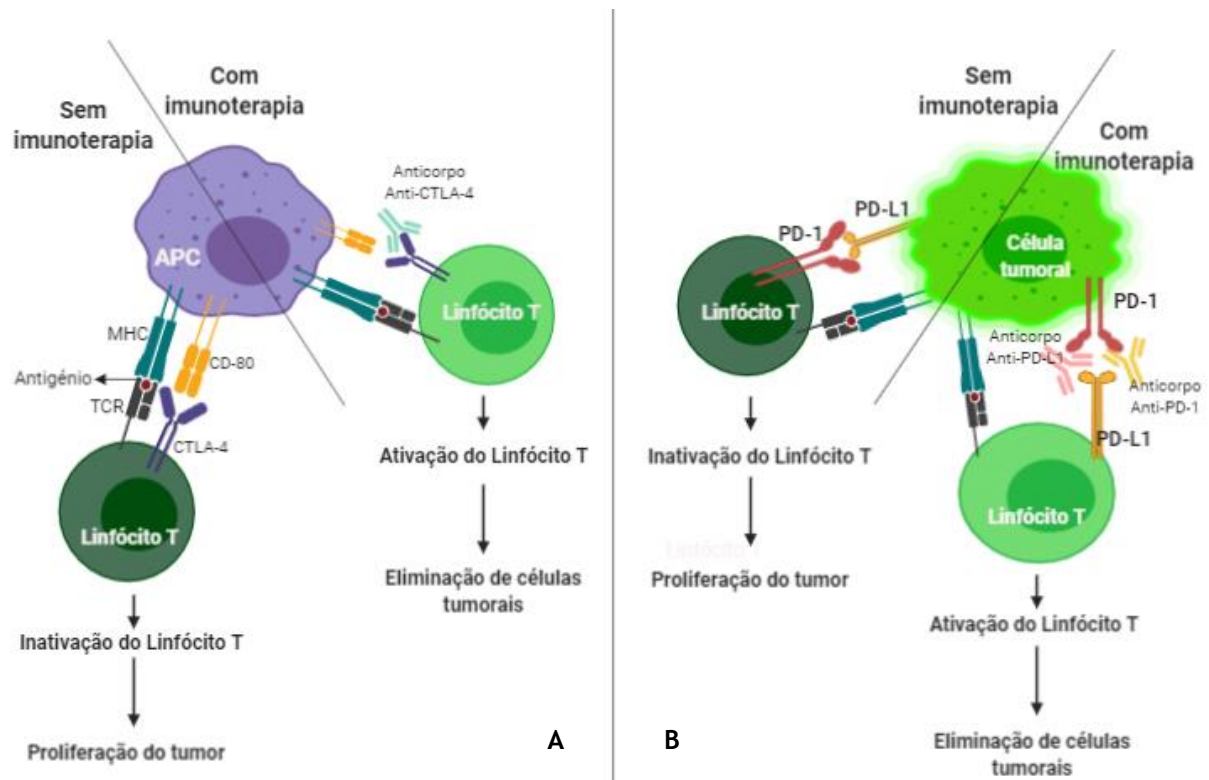


Figura 1 - Efeito dos inibidores dos checkpoints imunitários na eliminação de células tumorais.

No lado A é possível verificar-se a diferença que a introdução de anticorpos anti-CTLA-4 produz na imunidade e no lado B é possível verificar-se a diferença que a introdução de anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1 provocam na imunidade e na eliminação de células tumorais. APC - Antigen-presenting cell; MHC - Major histocompatibility complex; TCR - T cell receptor. (Adaptado de Soularue E, et al(33))

O bloqueio dos efeitos inibitórios do CTLA-4, PD-1 e PD-L1, reestabelece a imunidade antitumoral mediada por células T, permitindo a estimulação de uma resposta imunitária antitumoral direta e aumentando as respostas imunitárias do hospedeiro contra células neoplásicas; caso contrário, alguns tumores poderiam utilizar estas vias inibitórias de células T como um mecanismo para se evadirem das células T citotóxicas.(1,2,26-34) Contudo, esta sobre-estimulação do sistema imunitário pode provocar o surgimento de efeitos adversos imunitários (EAIs) que podem atingir qualquer tecido ou órgão(26,34-39) e que são, normalmente, de baixo grau de severidade, geríveis e reversíveis podendo, ainda assim, por vezes, ter alta morbidade, pôr a vida em risco, ser fulminantes, múltiplos ou fatais.(5,16,40-48)

2. Objetivo da revisão

Pretende-se rever e explorar as falhas encontradas nas *guidelines* referentes à gestão dos efeitos adversos imunitários provocados pelos inibidores dos checkpoints imunitários, bem como refletir sobre a utilidade destes medicamentos na terapêutica farmacológica.

3. Métodos

3.1 Estratégia de pesquisa e seleção de estudos publicados

Para a elaboração de uma revisão da literatura sobre o tema em análise, pesquisaram-se artigos científicos sobre a gestão dos efeitos adversos imunitários dos ICI nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e Clarivate Analytics (Tabela 1).

Foram considerados como artigos com potencial para inclusão, *case reports*, ensaios clínicos, *guidelines* da prática clínica de sociedades científicas da área da saúde, artigos de revisão e meta-análises. Artigos redigidos noutras línguas que não a inglesa, portuguesa, espanhola ou francesa e publicados fora do intervalo temporal entre 1 de janeiro de 2018 e 9 de fevereiro de 2019, foram excluídos. Além disso, foi também realizada uma pesquisa nas bases de dados da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e da U. S. Food and Drug Administration (FDA) para identificar quais os ICI que estão presentes no mercado. Os Resumos das Características do Medicamento (RCMs) publicados nos *websites* da EMA e FDA, referentes a estes medicamentos, foram também consultados.

Tabela 1 - Estratégias de pesquisa utilizadas nesta revisão

<p>Pesquisa na PubMed (utilizando a ferramenta “Pesquisa Avançada”) (((((((((((Immune checkpoint inhibitor*) OR Immune checkpoint blockade) OR anti-PD1) OR anti-CTLA4) OR nivolumab) OR ipilimumab) OR Pembrolizumab) OR Cemiplimab) OR Atezolizumab) OR Avelumab) OR Durvalumab)) AND ((((((Immunotoxicity) OR Toxicity) OR Immune adverse events) OR irAE*) OR adverse reaction*) OR drug-related side effects)) AND ((adverse effects management) OR adverse events management) NOT review AND (("2018/01/01"[PDat] : "2019/02/09"[PDat]))</p> <p>Pesquisa na Scopus (utilizando a ferramenta “Pesquisa Avançada”) (immune AND checkpoint AND inhibitor* OR immune AND checkpoint AND blockade OR anti-pd1 AND anti-ctla4 OR nivolumab OR ipilimumab OR pembrolizumab OR cemiplimab OR atezolizumab OR avelumab OR durvalumab) AND (immunotoxicity OR toxicity OR immune AND adverse AND events OR irae* OR adverse AND reaction* OR drug-related AND side AND effects) AND (adverse AND effects AND management OR adverse AND events AND management) AND NOT review AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Portuguese"))</p> <p>Pesquisa na Clarivate Analytics (utilizando a ferramenta “Pesquisa Avançada”) TS=((Immune checkpoint inhibitor*) OR (Immune checkpoint blockade) OR (anti-PD1) OR (anti-CTLA4) OR (nivolumab) OR (ipilimumab) OR (Pembrolizumab) OR (Cemiplimab) OR (Atezolizumab) OR (Avelumab) OR (Durvalumab)) AND ((Immunotoxicity) OR (Toxicity) OR (Immune adverse events) OR (irAE*) OR (adverse reaction*) OR (drug-related side effect) AND (adverse effects management) OR (adverse events management)) NOT review</p>

3.2 Resultados

A pesquisa nas bases de dados originou 186 resultados (PubMed (n=93), Scopus (n=7), Clarivate Analytics (n=86)) (Figura 2). Após a remoção dos duplicados e seleção dos artigos através dos critérios de exclusão, 99 resultados foram considerados para possível inclusão. Os RCMs da EMA e FDA dos inibidores dos *checkpoints* imunitários presentes no mercado farmacêutico (n=14) até julho de 2019 também foram considerados, bem como outras referências bibliográficas encontradas nos artigos que foram considerados relevantes.

Até Julho de 2019, 14 medicamentos tiveram autorização de introdução no mercado pela EMA e/ou FDA (Tabela 2).

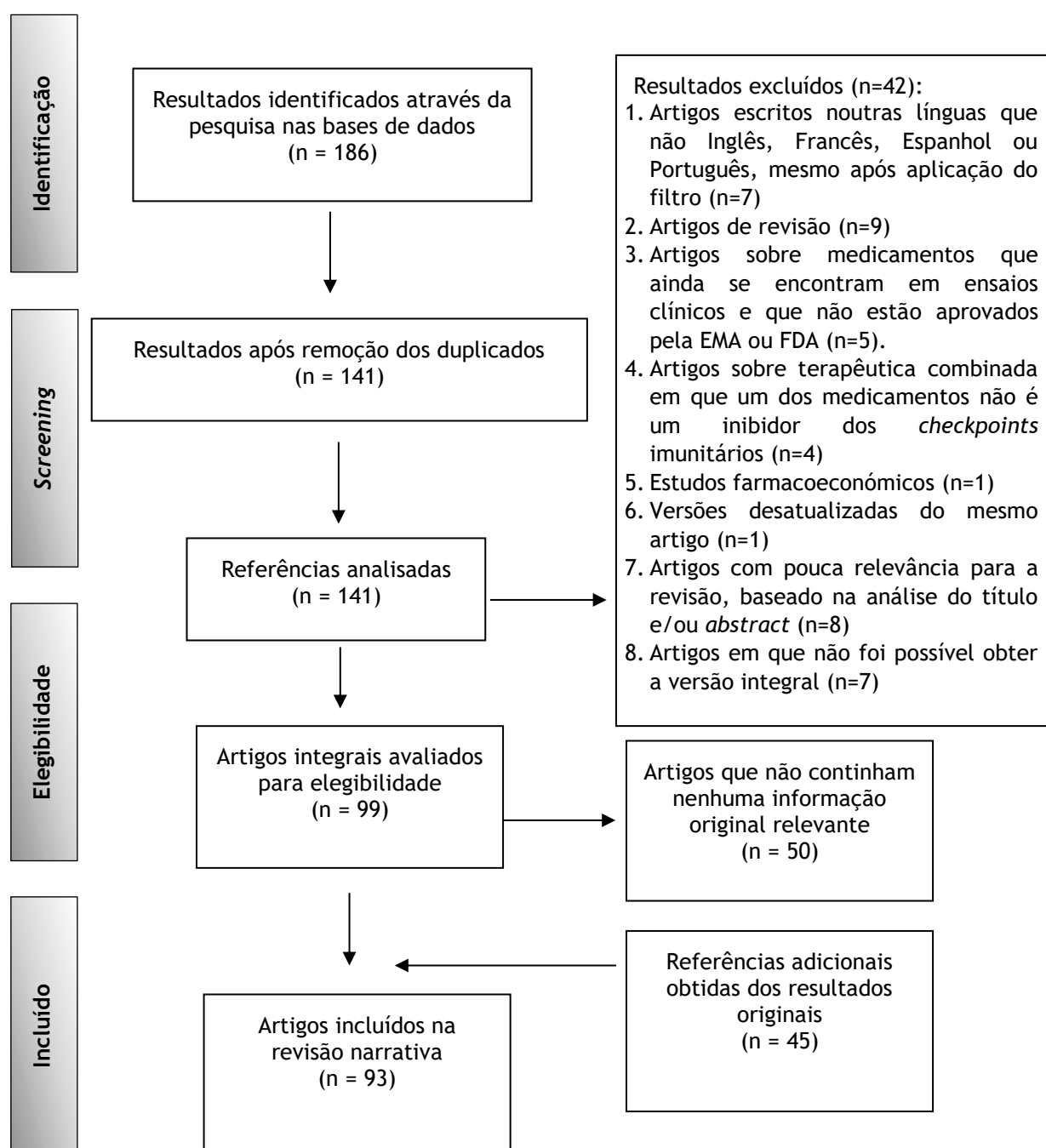


Figura 2 - Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão.

4. Inibidores dos checkpoints imunitários no mercado

Tabela 2 - Lista de Inibidores dos checkpoints imunitários aprovados pela FDA e EMA por ordem de data de aprovação e com as respetivas indicações terapêuticas
Todos estes medicamentos se encontram autorizados para utilização em Portugal pelo INFARMED.

Medicamento	Alvo molecular	Data da aprovação	Indicações terapêuticas	Indicação terapêutica aprovada por
Ipilimumab (YERVOY)	CTLA-4	FDA:	• Melanoma avançado (irressecável ou metastático) ^{a)} (EMA+FDA)	EMA + FDA
		25/03/2011	• Tratamento adjuvante do melanoma	FDA
		EMA:	Combinação do ipilimumab com nivolumab: Melanoma avançado (irressecável ou metastático)	EMA
		12/07/2011	Carcinoma das células renais avançado *	EMA + FDA
			Cancro colorretal metastático com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiente reparação de mutações (dMMR) * ^{a)} (EMA+FDA)	FDA
Nivolumab ▼ (OPDIVO)	PD-1	FDA:	<ul style="list-style-type: none"> • Melanoma irressecável ou metastático • Tratamento adjuvante do melanoma * • Cancro do pulmão não-pequenas células metastático • Carcinoma das células renais avançado • Linfoma de Hodgkin clássico • Carcinoma das células escamosas da cabeça e pescoço • Carcinoma urotelial avançado ou metastático 	EMA + FDA
		22/12/2014		
		EMA:	• Cancro colorretal metastático com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiente reparação de mutações (dMMR)	FDA
19/06/2015	• Carcinoma hepatocelular *			
Pembrolizumab ▼ (KEYTRUDA)	PD-1	FDA:	<ul style="list-style-type: none"> • Melanoma irressecável ou metastático • Cancro do pulmão não-pequenas células metastático • Linfoma de Hodgkin clássico ^{a)}(FDA) • Carcinoma urotelial avançado ou metastático • Carcinoma das células escamosas da cabeça e pescoço • Tratamento adjuvante do melanoma 	EMA + FDA
		04/09/2014		
		EMA:	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento adjuvante do melanoma <u>Em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexedo:</u> Cancro do pulmão não-pequenas células metastático *	
16/07/2015	<u>Em combinação com carboplatina e paclitaxel ou nabpaclitaxel:</u> Cancro do pulmão não-pequenas células escamoso metastático *			

Pembrolizumab (KEYTRUDA) ▼	PD-1		<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma primário do mediastino de grandes células B * a) • Cancro colorretal metastático com instabilidade microssatélite alta (MSI-H) ou deficiente reparação de mutações (dMMR) a) • Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica avançado ou metastático • Cancro cervical recorrente ou metastático* • Carcinoma hepatocelular * • Carcinoma das células de Merkel localizado avançado recorrente ou metastático * a) • Cancro do pulmão pequenas células metastático <p><u>Em combinação com axitinib:</u> Carcinoma das células renais avançado *</p>	FDA
Atezolizumab (TECENTRIQ) ▼	PD-L1	FDA: 18/05/2016	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma urotelial avançado ou metastático • Cancro do pulmão não-pequenas células avançado ou metastático <p><u>Em combinação com bevacizumab, paclitaxel, e carboplatina:</u> Cancro do pulmão não-pequenas células avançado ou metastático não-escamoso metastático *</p>	EMA + FDA
		EMA: 21/09/2017	<p><u>Em combinação com paclitaxel formulado com nanopartículas ligadas à albumina:</u> Cancro da mama triplo negativo *</p> <p><u>Em combinação com carboplatina e etopósido:</u> Cancro do pulmão de pequenas células de estadio extensivo *</p>	FDA
Avelumab (BAVENCIO) ▼	PD-L1	FDA: 23/03/2017	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma das células de Merkel metastático a)(FDA) 	EMA + FDA
		EMA: 18/09/2017	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma urotelial avançado ou metastático. <p><u>Em combinação com axitinib:</u> Carcinoma das células renais avançado *</p>	FDA
Durvalumab (IMFINZI) ▼	PD-L1	FDA: 01/05/2017	<ul style="list-style-type: none"> • Cancro do pulmão não-pequenas células irresecável, avançado 	EMA
		EMA: 21/09/2018	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma urotelial avançado ou metastático. • Cancro do pulmão não-pequenas células estadio III irresecável. 	FDA
Cemiplimab (LIBTAYO) ▼	PD-1	FDA: 28/09/2018	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma cutâneo das células escamosas metastático ou localizado avançado que não é candidato a cirurgia curativa ou radiação curativa. 	EMA + FDA
		EMA: 05/07/2019		

* : Indicações terapêuticas recentemente aprovadas (2018/2019); a) Também aprovado para pediatria, a partir dos doze anos; ▼ : medicamento sujeito a monitorização adicional.

5. Efeitos adversos imunitários

A imunoterapia apresenta um perfil de toxicidade distinto e mais favorável que a maioria das terapias oncológicas existentes, como a quimioterapia. Enquanto que, na quimioterapia os doentes estão imunodeprimidos, na imunoterapia o sistema imunitário está sobreativado, o que, conseqüentemente, pode causar imunotoxicidade.(49-51) As principais razões para a descontinuação dos ICIs são a progressão da doença e a toxicidade.(52-54) A imunotoxicidade é habitualmente classificada de acordo com a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versão 4.0. Para toxicidades de grau 1, a severidade é baixa e medidas de suporte são suficientes; para grau 2, a severidade é moderada e devem ser administrados esteroides; para grau 3 e 4, a imunotoxicidade é severa e devem ser administrados esteroides ou imunossupressão adicional e deve haver interrupção ou descontinuação dos ICIs.(38,55-57)

Os EAis mais comuns são os cutâneos (*rash*, prurido, vitiligo)(45), gastrointestinais (diarreia, vômitos, dor abdominal, colite)(52,58,59) e endócrinos (hipertireoidismo, hipotireoidismo, hipofisite)(26,29,31,39,41,57,60-65) mas qualquer órgão pode ser afetado(26,66) podendo, até, estar mais do que um órgão afetado ao mesmo tempo (44,53,57,67) e pode ter início em qualquer altura.(34) Os EAis também podem aparecer após a descontinuação do tratamento.(47,54,68-70) Os anticorpos monoclonais anti-PD-1 demonstraram maior eficácia e menor toxicidade que os anticorpos monoclonais anti-CTLA-4.(21,71,72)

Alguns efeitos adversos (EAs) podem causar sequelas permanentes mesmo após descontinuação do ICI, como é o caso da diabetes autoimune(81), hipofisite (33,41,74), neuropatia sensorial periférica(51), vitiligo(51,71), arreflexia(83) e EAs endócrinos que dependam de terapia hormonal permanente(51), como são os casos da disfunção tireoideia(84) e da disfunção pituitária.(33,77,78)

A terapêutica combinada permite a utilização de medicamentos com mecanismos sinérgicos e/ou complementares para atingir o melhor PFS e OS.(32,59,71,79,80) Um estudo concluiu que houve 58% de sobrevivência com a combinação do nivolumab com ipilimumab, enquanto que com monoterapia, a sobrevivência foi de 52% para o nivolumab e 34% para o ipilimumab. (87) Por outro lado, a incidência e gravidade dos EAis no caso da terapêutica combinada é maior (32,58,59,66,67,71,79-83), tendo as doenças hepáticas um aumento acentuado.(32,58) Na terapêutica combinada, o início dos EAis foi também mais precoce do que em monoterapia, possivelmente devido à farmacocinética do ipilimumab; foram necessárias doses maiores de esteroides e maior titulação, bem como mais escalamentos de dose e maior necessidade de imunossupressão adicional.(58,59,76,84)

Como em certos EAs é necessário terapêutica com corticosteroides por um longo período de tempo, podem ser utilizados agentes poupadores de esteroides (do inglês, *steroid-sparing agents*) para substituir ou adjuvar na gestão dos EAs, reduzindo, assim, as complicações inerentes à utilização de corticosteróides (37,85). Estes agentes podem ser iniciados antes dos corticosteroides.(44) São exemplos desses agentes, a hidroxicloroquina 5mg/kg oral para artrite inflamatória induzida por ICI(44), infliximab(93), metotrexato 15mg oral ou subcutâneo semanalmente, sulfassalazina e leflunomida.(44)

6. Resultado clínico da utilização de ICIs

No geral, o PFS, OS, ORR e a taxa de controlo da doença (do inglês, *disease control rates*) dos doentes que sofreram alguns dos EAis foram superiores aos que não apresentaram esses EAis, já que a estimulação anormal de células T autoimunes corresponde ao mecanismo de imunoestimulação e imunotoxicidade. (29,35,39,44,53,61-65,86-88) Contudo, ainda não há consenso sobre o impacto dos EAis nos resultados clínicos do tratamento com ICIs. (51)

Caso o desenvolvimento de EAs esteja correlacionado com melhores resultados clínicos, uma gestão adequada e consequente minimização na interrupção dos ICIs será crucial para atingir o maior benefício clínico possível. (29,44)

7. ICIs em populações especiais

7.1 Doentes com doenças autoimunes ativas ou em remissão

Nos ensaios clínicos, os doentes com história de autoimunidade são excluídos mas num cenário *real-world* estes doentes existem e precisam de ser tratados, podendo ocorrer exacerbações da doença autoimune (68,89-91), tornando a escolha da imunoterapia mais árdua. (57) Para o bloqueio do recetor CTLA-4, 50% destes doentes não tiveram nem exacerbações da doença autoimune nem EAis, contudo, dos restantes 50%, 27% tiveram recidivas graves e 33% tiveram EAis reversíveis de grau 3 a 5 após tratamento adequado. Cerca de 10% tiveram tanto EAis como exacerbações. A nível de eficácia, 20% obtiveram respostas parciais ou completas. Nenhum dos doentes faleceu. (88)

Com terapia anti-PD1, 38% dos doentes tiveram recidivas sobretudo aqueles que tinham sintomas ativos e/ou que estavam a ser medicados com imunossuppressores, mas apenas 4% tiveram que cessar os ICIs permanentemente. (57)

As exacerbações foram sobretudo de grau 1 e 2. (50,92) Assim, deve ser feita uma avaliação caso-a-caso e os ICIs podem continuar a ser uma boa opção de tratamento para estes doentes desde que haja vigilância apertada. (50,57,80)

Apesar destes resultados, a população avaliada foi pequena e estudos de maior dimensão devem ser realizados de modo a investigar qual é o risco-benefício dos ICIs em doentes com história de autoimunidade pré-existente. (101)

Doentes com autoimunidade tiroideia e/ou anticorpos antitiroideos pré-existentes antes da administração de nivolumab foram mais suscetíveis a desenvolver disfunção tiroideia quando comparados com utentes sem a doença: 40% contra 7%, respetivamente. (29,86) Outras doenças autoimunes que tiveram exacerbações foram psoríase (90,91) e doenças do foro reumático. (68,69)

A gestão das exacerbações foi conseguida com esteroides e agentes poupadores de esteroides, (50,80) aumento de doses de imunomoduladores pré-existentes ou início de terapia com outros imunomoduladores. (77)

7.2 Idosos

Nesta população, a gestão tem que ser feita de forma ainda mais cuidadosa e a transição de um corticosteroide para outra terapêutica imunossupressora pode ser mais benéfica do que a utilização de corticosteroides prolongadamente, já que estes últimos aumentam, não só, o risco de osteoporose (102) mas também da miopatia induzida por esteroides e a disfunção cognitiva induzida por esteroides.(103) Os idosos são também mais suscetíveis a infeções (32) e prurido.(80)

Contudo, os ICIs parecem ter a mesma eficácia e toxicidade em jovens e em doentes mais idosos.(104)

8. Tratamento de EAis refratários a esteroides

Os esteroides são os agentes de primeira-linha na resolução da maioria dos EAis (105), contudo as *guidelines* ainda não dão uma resposta sólida sobre quais as opções terapêuticas que podem ser consideradas quando os EAis são refratários a corticosteroides.(74)

Além disso, a administração de elevadas doses de corticosteroides sobretudo durante longos períodos de tempo, pode induzir osteoporose (102), cuja probabilidade de ocorrência pode ser reduzida através da administração de alendronato e cálcio(106); infeções(38,51,99,100), que podem ser evitadas pela administração profilática de antibióticos(26,98); e outros EAs como a hiperglicemia, fraqueza muscular e edema(93). Se tomados oralmente, podem predispor para candidíase oral.(78)

O tratamento precoce com imunossupressores ou combinação destes com corticosteroides pode prevenir danos e permitir uma resolução mais rápida dos EAis e menor utilização de corticosteroides.(93) Outras opções de natureza imunossupressora para além dos esteroides são (31,58,81,85,89,101,102):

- Anti-IL6: tocilizumab.(66,95,103,104) Não é esperado que a resposta anti-tumoral seja afetada, já que a utilização concomitante de PD-1/PD-L1 e IL-6 tem um efeito anti-tumoral sinérgico.(111,112);
- Sulfassalazina para EAis reumatológicos refratários(45);
- Micofenolato de mofetil (32,66,81,105,106);
- Inibidores da calcineurina: tacrolímus (doseado de acordo com os valores sanguíneos) (32,105) ou ciclosporina (66,101,107);
- Bloqueio anti-TNF α : infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept, certolizumab - podem ser boas opções sobretudo em casos de colite refratária a esteroides (66,77,85,95,108), miocardite(66,105), obstrução do ducto biliar e pneumonia (66,81,109), artrite, nefrite e uveíte (74);
- Imunoglobulinas intravenosas (74);
- Plasmaferese (74);
- Azatioprina - antes da administração, deve ser realizado uma análise ao genótipo tiopurina S-metiltransferase (TPMT) ou um teste à função enzimática, porque os doentes com menor

atividade TPMT têm um risco aumentado de manifestar supressão da medula óssea que pode colocar a vida em risco(32,66);

- Depleção anti-CD20: rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, ocrelizumab(74);
- Inibição anti-IL-17: Ixecizumab, brodalumab, secucinumab(74);
- Inibição anti-IL-23 and anti-IL-12: ustecinumab(74);
- Inibidor da janus kinase: tofacitinib(74);
- Estratégia anti-células-B: belimumab(74);
- Ciclofosfamida(74).

Medicamentos imunossupressores, incluindo os esteroides, não parecem afetar negativamente a resposta anticancerígena (31,44,85) mas podem predispor para infecção.(38,51,85,93,99,100)

9. Biomarcadores

A identificação e desenvolvimentos de biomarcadores confiáveis pode ajudar na avaliação da eficácia dos ICIs, na gestão dos EAis (102) e distinção entre a pseudoprogressão tumoral e a progressão.(118) Mais do que um biomarcador deve ser utilizado.(119)

9.1 Eficácia dos inibidores dos *checkpoints* imunitários

A expressão tumoral do PD-L1 foi correlacionada com melhor resposta e OS associada à terapêutica anti-PD-L1, contudo, alguns doentes PD-L1 negativo, responderam.(23,47,111-115) Pode também ser um marcador para ajudar a classificar fatores de risco já que uma inexistente ou baixa expressão de PD-L1 no tumor é um fator de risco para morte prematura.(107) Os anticorpos anti-PD1 nem sempre são eficazes em todos os doentes: 30%-40% não responderam.(4,112,113) A percentagem da assinatura genética imunitária das células que expressam PD-L1 é também um método válido.(124) O rácio de neutrófilos para linfócitos (do inglês, *neutrophil-to-lymphocyte rate* (NLR)) pré-tratamento pode ser também um indicador do efeito do nivolumab na sobrevivência dos doentes: NLR elevado foi associado a pior prognóstico.(119)

Os doentes que responderam a tratamentos prévios, como a quimioterapia e quimiorradioterapia com intenção curativa, têm maior tendência para responder aos ICIs.(60,117)

Outros fatores de prognóstico negativo incluem, lactato desidrogenase sérica elevada (38,44,52,65) e terapêutica prévia com IFN α 2b.(70)

9.2 Gestão dos efeitos adversos imunitários

Na terapêutica com nivolumab, os anticorpos antitiroglobulina com valores médios de titulação mais altos (>63IU/ml) na *baseline* foram correlacionados com um início de tiroxiose e hipotiroidismo mais precoce.(29,86) Níveis séricos alterados de CD163 estão correlacionados com o desenvolvimentos de EAs.(126)

Um *microarray* proteómico humano foi desenvolvido com capacidade para correlacionar o perfil *baseline* de autoanticorpos com a possibilidade de desenvolvimento de EAis.(127)

A manifestação de EAis pode ser, por si só, um marcador de eficácia.(68)

Apesar da importância dos biomarcadores, alguns não são completamente fiáveis, sendo por isso necessária mais investigação neste âmbito.(29,65)

10. Reinstituição dos ICIs após EAis

Os doentes que responderam ao tratamento antes de desenvolverem EAis ou que permaneceram em remissão, podem não necessitar de reinstituição dos ICIs, contudo, esta decisão necessita de ser ponderada caso-a-caso.(38,46,106,120-123) Por outro lado, se houver resposta parcial mas o tratamento tiver sido interrompido entre as 8 e as 12 semanas, é recomendado que a administração seja continuada por 12 a 24 semanas(128) e, se for possível, deve ser administrado um ICI diferente.(132) A reinstituição apenas é uma opção se os EAs reverterem para grau ≤ 1 , sob vigilância apertada, sobretudo quando os EAs ocorrem pouco tempo depois do começo do tratamento.(85) Após reinstituição, pode haver recorrência de EAs (40) ou não.(46,97,125) EAs, recorrentes ou novos, foram mais frequentemente observados em doentes que necessitaram de hospitalização no primeiro EAi.(53)

11. Informação incluída nas *guidelines* publicadas

Como descrito na Tabela 3, as *guidelines* de prática clínica têm lacunas no tratamento de populações especiais, dos EAis refratários a corticosteroides, biomarcadores e/ou reinstituição de ICIs e quando esta informação existe, está, normalmente incompleta.

As *guidelines* de prática clínica que foram confrontadas com a informação pretendida, foram escolhidas com base nas *guidelines* mais frequentemente referidas nos artigos incluídos nesta revisão.

Tabela 3 - Informação em falta em três *guidelines* de prática clínica diferentes

Guideline de prática clínica	Última versão	Informação pretendida			
		Populações especiais	Tratamento de EAis refratários a esteroides	Biomarcadores	Reinstituição de ICIs
American Society of Clinical Oncology(63)	2018	Apenas refere que é necessário precaução	Apenas dá sugestão para uma toxicidade de grau 4 específica	x	Baseado no grau do efeito adverso
European Society for Medical Oncology(134)	2017	x	Apenas dá sugestão para a colite refratária a esteroides	x	x
Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group(135)	2017	x	Dá uma ideia de quais os medicamentos que podem ser utilizados mas não a dose e os intervalos posológicos recomendados	Biomarcadores como forma de diagnóstico mas não como um método para avaliar a eficácia dos ICIs nem para prever EAis.	x

x Não existe informação na *guideline*

12. Discussão

Como os ICIs começam a ser cada vez mais utilizados e tendo em consideração que os perfis de toxicidade não são completamente entendidos,(34,37,90,128) os profissionais de saúde devem manter-se atualizados e familiarizados com sinais, sintomas, tratamento e gestão dos EAis (34,47,59,66,70,73,76,91,102,121,129) de modo a aumentar a qualidade de vida, diminuir o tempo de hospitalização e custos em saúde.(93) Os farmacêuticos, devem estar inseridos em equipas multidisciplinares de saúde, tendo um papel preponderante em informar sobre o uso adequado dos ICIs, na deteção e monitorização de EAis (78) e também a nível da farmacovigilância.(137) Além disso, os farmacêuticos devem estar atentos aos novos ICIs a entrar no mercado, bem como atualizações de *guidelines* e devem ser proativos na elaboração de panfletos, manuais e outras fontes de informação úteis para as equipas de saúde e para os utentes.

Deve ser programado um *follow-up* de longo termo tendo em conta que há EAis que podem levar anos a manifestar-se.(138) A descoberta da etiologia bem como a gestão dos efeitos adversos deve ser alcançada com uma equipa multidisciplinar de modo a conseguir o melhor resultado clínico possível, já que qualquer órgão pode ser afetado.(38,73,74,77,81,105,130) A educação dos doentes e dos seus cuidadores é crucial para diagnóstico de EAs mais precoce.(47,73,77,130) Estas estratégias podem ser úteis para diminuir os gastos associados à gestão dos EAs decorrentes da utilização de ICIs.(59,131)

Monitorização apertada, diagnóstico precoce e preciso e gestão adequada são cruciais (66,75,86,98,102,105,132-135), sobretudo em situações de risco de vida (105,133), evitando-se, também, ao máximo, a descontinuação do ICI.(142) O diagnóstico precoce diminui os sintomas, a hospitalização e a duração do tratamento com esteroides.(62) Todos os EAs devem ser notificados.(74) Para uma gestão adequada dos EAs, *guidelines* mais completas são necessárias.

A relação causal entre o EA e o medicamento nem sempre é fácil de estabelecer(40), daí ser recomendada a utilização do Normograma de Naranjo, uma escala de probabilidade de reação adversa medicamentosa(144), para uma melhor compreensão do tipo de causalidade.

Apesar do CTCAE ser a escala de classificação de EAis mais utilizada e ser complementada com sentido crítico clínico, é uma escala que está otimizada para a quimioterapia e mais baseada em sintomas e intervenções clínicas do que noutros *endpoints* clinicamente mais relevantes (96), podendo, assim, subestimar resultados(95,137); por exemplo, a disfunção tiroideia não está corretamente classificada quando caracterizada com base no sistema CTCAE(145). Uma escala de classificação específica para a imunoterapia deveria ser desenvolvida.(32,137)

As *guidelines* também não indicam exatamente quando devem ser adicionados os medicamentos imunossupressores para resolver os EAis gastrointestinais, informação essa que também é necessária.(62)

13. ICIs em investigação

Através do portal clinical.trials.gov, foi possível compilar os vários ICIs em investigação (Tabela 4).

Tabela 4 - Inibidores dos *checkpoints* imunitários em investigação

Princípio ativo e alvo molecular	Indicações terapêuticas em estudo para monoterapia	
Spartalizumab PD-1	<ul style="list-style-type: none"> Leucemia mieloide aguda; Linfoma; Mieloma múltiplo; Síndromes mielodisplásicas; Cancro do ovário; Cancro renal; Carcinoma das células renais; Carcinoma de células escamosas 	<ul style="list-style-type: none"> Melanoma maligno; Cancro da mama; Cancro colorretal; Linfoma difuso de grandes células B; Cancro gástrico; Cancro nasofaríngeo; Cancro do pulmão não pequenas células; Tumores sólidos
Tremelimumab CTLA-4	<ul style="list-style-type: none"> Cancro colorretal; Cancro do endométrio; Cancro da trompa de Falópio; Cancro da vesícula biliar; Cancro gástrico; Tumor de células germinativas; Glioblastoma; Tumores neuroendócrinos; Cancro esofágico e orofaríngeo; Cancro do ovário; Cancro do pâncreas; Cancro peritoneal; Cancro da próstata; Cancro ginecológico. 	<ul style="list-style-type: none"> Cancro da cabeça e do pescoço; Cancro hepático; Mesotelioma; Cancro do pulmão não pequenas células Carcinoma das células renais Cancro do pulmão pequenas células; Tumores sólidos; Cancro urogenital; Cancro biliar; Cancro da bexiga; Cancro da mama; Colangiocarcinoma; Sarcoma dos tecidos moles; Cancro da tiroide; Melanoma maligno;
ASP 8374 TIGIT	<ul style="list-style-type: none"> Tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos Cancro do pulmão não pequenas células 	
Camrelizumab^{a)} PD-1	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma hepatocelular; Cancro nasofaríngeo; Cancro do pulmão não pequenas células. Linfoma das células B; 	<ul style="list-style-type: none"> Linfoma de Hodgkin clássico refratário; Carcinoma orofaríngeo das células escamosas; Cancro da junção gastro esofágica;
Toripalimab^{b)} PD-1	<ul style="list-style-type: none"> Melanoma maligno; Cancro do pulmão não pequenas células; Cancro nasofaríngeo; Cancro do pulmão pequenas células; Cancro hepático; Sarcoma de partes moles alveolar; 	<ul style="list-style-type: none"> Tumores sólidos; Cancro urogenital; Cancro da cabeça e do pescoço; Tumores neuroendócrinos; Cancro renal. Cancro biliar; Cancro colorretal; Cancro gástrico;
Tislelizumab PD-1	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma das células escamosas do esófago; Cancro urotelial. 	<ul style="list-style-type: none"> Tumores sólidos; Linfoma de Hodgkin clássico; Cancro do pulmão não pequenas células; Carcinoma hepatocelular;
CA-170 PD-L1 e VISTA	<ul style="list-style-type: none"> Tumores sólidos Mesotelioma 	
CX-072 PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> Tumores sólidos Linfoma 	

a) Tem aprovação condicional na China para o tratamento de linfoma de Hodgkin clássico refratário

b) Tem aprovação condicional na China para melanoma metastático que não tenha respondido a terapêutica sistémica prévia.

14. Conclusões e perspectivas futuras

Tratando-se de uma terapêutica inovadora que tem tido bons resultados clínicos nos câncros metastáticos, prevê-se que cada vez mais os ICIs sejam utilizados como uma ferramenta contra o cancro. As *guidelines* necessitam de aprofundar os EAis refratários a esteroides, identificar e validar biomarcadores e incluir mais informação sobre a elegibilidade das populações especiais para terapêutica com ICIs. Além disso, uma escala de classificação mais específica para os EAis deve ser criada. As *guidelines* devem ser mais dinâmicas e atualizadas com alguma periodicidade, sobretudo porque os ICIs são agentes farmacoterapêuticos relativamente recentes e há constantemente novas estratégias para gerir os EAis. Os farmacêuticos devem ser parte integrante das equipas multidisciplinares e devem permanecer atualizados, providenciando informação e auxílio na deteção e gestão da imunotoxicidade derivada do uso de ICIs.

Foi-me possível contactar com um utente, durante o meu estágio de farmácia hospitalar, a ser tratado com nivolumab para um carcinoma das células renais metastático e que apresentava melhorias clínicas e não tinha tido qualquer efeito adverso, o que me leva a crer ainda mais que aquilo que aprofundei na teoria tem efeito na prática clínica.

Como perspectivas futuras considero que haverá mais investigação e mais medicamentos de inibição dos *checkpoints* imunitários aprovados, alguns com mecanismos de ação mais complexos e com espectro de atividade mais alargado, bem como continuará a ser investigada a viabilidade de outros alvos terapêuticos dos *checkpoints* imunitários para além do PD-1, PD-L1 e CTLA-4.

15. Referências bibliográficas

1. Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Front Pharmacol.* 2018;9:1300.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
3. Gutting T, Burgermeister E, Härtel N, Ebert MP. Checkpoints and beyond - Immunotherapy in colorectal cancer. *Semin Cancer Biol.* 2019;55:78-89.
4. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992;11(11):3887-95.
5. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Science (80-).* 1996;271(5256):1734 LP - 1736.
6. Goodnow CC, Cyster JG, Hartley SB, Bell E, Cooke MP, Healy J, et al. Self-Tolerance Checkpoints in B Lymphocyte Development. *Adv Immunol.* 1995;59:279-368.
7. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3924-33.
8. Weber JS, Angelo SPD, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised , controlled , open-label , phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:375-84.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency. ANNEX I - Summary of Product Characteristics of Avelumab. 2019.
10. Center for Drug Evaluation and Research of the U.S. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION of Avelumab. 2019.
11. Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency. ANNEX I - Summary of Product Characteristics of Atezolizumab. 2019.
12. Center for Drug Evaluation and Research of the U.S. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION of Atezolizumab. 2019.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency. ANNEX I - Summary of Product Characteristics of Nivolumab. 2019.
14. Center for Drug Evaluation and Research of the U.S. Food and Drug Administration.

- HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION of Nivolumab. 2018.
15. Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency. ANNEX I - Summary of Product Characteristics of Durvalumab. 2018.
 16. Center for Drug Evaluation and Research of the U.S. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION of Durvalumab. 2018.
 17. Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency. ANNEX I - Summary of Product Characteristics of Pembrolizumab. 2019.
 18. Center for Drug Evaluation and Research of the U.S. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION of Pembrolizumab. 2019.
 19. Robert C, Long G V, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med.* 2014;372(4):320-30.
 20. Center for Drug Evaluation and Research of the U.S. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION of Cemiplimab-rwlc. 2018.
 21. Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency. ANNEX I - Summary of Product Characteristics of Cemiplimab. 2019.
 22. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-29.
 23. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.
 24. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
 25. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1020-30.
 26. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.
 27. Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency. ANNEX I - Summary of Product Characteristics of Ipilimumab. 2019.
 28. Center for Drug Evaluation and Research of the U.S. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION of Ipilimumab. 2018.

29. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. *J Exp Med*. 2000;192(7):1027 LP - 1034.
30. Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med*. 2006;203(4):883 LP - 895.
31. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol*. 2001;2(3):261-8.
32. Fujita K, Kim YH, Kanai O, Yoshida H, Mio T, Hirai T. Emerging concerns of infectious diseases in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Respir Med*. 146:66-70.
33. Soularue E, Lepage P, Colombel JF, Coutzac C, Faleck D, Marthey L, et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut*. 2018;67(11):2056 LP - 2067.
34. Kopecky J, Kubecek O, Geryk T, Slovackova B, Hoffmann P, Ziaran M, et al. Nivolumab induced encephalopathy in a man with metastatic renal cell cancer: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):262.
35. Toi Y, Sugawara S, Kawashima Y, Aiba T, Kawana S, Saito R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events with Clinical Benefit in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Oncologist*. 2018;23(11):1358-65.
36. Parry R V, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi S V, et al. CTLA-4 and PD-1 Receptors Inhibit T-Cell Activation by Distinct Mechanisms. *Mol Cell Biol*. 2005;25(21):9543 LP - 9553.
37. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, Le DT, Lipson EJ, Naidoo J, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):553-7.
38. Reynolds K, Thomas M, Dougan M. Diagnosis and Management of Hepatitis in Patients on Checkpoint Blockade. *Oncologist*. 2019;23(9):991-7.
39. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side-effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2018;26(2):G1-18.
40. Delanoy N, Michot J-M, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol*. 2019;6(1):e48-57.
41. Rémond A-L, Barreau E, Le Hoang P, Bodaghi B. Bilateral uveitis associated with nivolumab therapy. *J Fr Ophtalmol*. 2018;41(3):e91-4.

42. Williams TJ, Benavides DR, Patrice K-A, Dalmau JO, de Ávila ALR, Le DT, et al. Association of Autoimmune Encephalitis With Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer. *JAMA Neurol.* 2016;73(8):928-33.
43. Delanoy N, Michot J-M, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *Lancet Haematol.* 2019;6(1):e48-57.
44. Roberts J, Smylie M, Walker J, Basappa NS, Chu Q, Kolinsky M, et al. Hydroxychloroquine is a safe and effective steroid-sparing agent for immune checkpoint inhibitor--induced inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(5):1513-9.
45. Lomax AJ, Lim J, Cheng R, Sweeting A, Lowe P, McGill N, et al. Immune Toxicity with Checkpoint Inhibition for Metastatic Melanoma: Case Series and Clinical Management. *J Skin Cancer.* 2018;2018:13.
46. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* Março de 2018;77(3):393-8.
47. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016;60:190-209.
48. Valnet-Rabier M-B, Marcucci C, Limat S, Davani S, Aubin F, Nerich V. Acceptabilité et efficacité des immunothérapies dans le traitement du mélanome. *Thérapies.* 2019;74(3):355-67.
49. Appelbaum J, Wells D, Hiatt JB, Steinbach G, Stewart FM, Thomas H, et al. Fatal enteric plexus neuropathy after one dose of ipilimumab plus nivolumab: a case report. *J Immunother cancer.* Agosto de 2018;6(1):82.
50. Al-samkari H, Snyder GD, Nikiforow S, Tolaney SM, Freedman RA, Losman J. Haemophagocytic lymphohistiocytosis complicating pembrolizumab treatment for metastatic breast cancer in a patient with the PRF1A91V gene polymorphism. 2019;39-42.
51. Indini A, Di Guardo L, Cimminiello C, Prisciandaro M, Randon G, De Braud F, et al. Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145(2):511-21.
52. Kopecký J, Kubeček O, Geryk T, Slováčková B, Hoffmann P, Žiaran M, et al. Nivolumab induced encephalopathy in a man with metastatic renal cell cancer: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):262.
53. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME, Gambarin-Gelwan M, et al. Safety

and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(9):1093-9.

54. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, Antonia SJ, Sagorsky S, Davies MJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother CANCER.* Julho de 2018;6.
55. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-54.
56. Lomax AJ, Mcneil C. Acute management of autoimmune toxicity in cancer patients on immunotherapy : Common toxicities and the approach for the emergency physician. *Emerg Med Australas.* 2017;29(2):245-51.
57. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol.* 2017;28(2):368-76.
58. Fujita K, Kim YH, Kanai O, Yoshida H, Mio T, Hirai T. Emerging concerns of infectious diseases in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Respir Med.* 2019;146:66-70.
59. Jochems A, Leeneman B, Franken MG, Schouwenburg MG, Aarts MJB, van Akkooi ACJ, et al. Real-world use, safety, and survival of ipilimumab in metastatic cutaneous melanoma in The Netherlands. *Anticancer Drugs.* 2018;29(6):572-8.
60. Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, Funakoshi T, Uchi H, Fujimura T, et al. Retrospective study of advanced melanoma patients treated with ipilimumab after nivolumab: Analysis of 60 Japanese patients. *J Dermatol Sci.* 2018;89(1):60-6.
61. Wang LL, Patel G, Chiesa-Fuxench ZC, McGettigan S, Schuchter L, Mitchell TC, et al. Timing of Onset of Adverse Cutaneous Reactions Associated With Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor Therapy. *JAMA Dermatology.* 2018;154(9):1057.
62. Abu-Sbeih H, Ali FS, Luo W, Qiao W, Raju GS, Wang Y. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):95.
63. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract.* 2018;14(4):247-9.
64. Kartolo A, Sattar J, Sahai V, Baetz T, Lakoff JM. Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events. *Curr Oncol.* 2018;25(5):e403-10.
65. Wang DY, Mooradian MJ, Kim D, Shah NJ, Fenton SE, Conry RM, et al. Clinical

- characterization of colitis arising from anti-PD-1 based therapy. *Oncoimmunology*. 2019;8(1):e1524695.
66. Irwin DE, Davis B, Bell JA, Galaznik A, Garcia-Ribas I. Gastrointestinal complications in patients treated with ipilimumab and nivolumab combination therapy or monotherapy. *J Comp Eff Res*. 2019;8(2):81-90.
 67. Kobayashi K, Nakachi I, Naoki K, Satomi R, Nakamura M, Inoue T, et al. Real-world Efficacy and Safety of Nivolumab for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer: A Retrospective Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(3):e349-58.
 68. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):374-8.
 69. Valnet-Rabier M-B, Marcucci C, Limat S, Davani S, Aubin F, Nerich V. Acceptabilité et efficacité des immunothérapies dans le traitement du mélanome. *Thérapies*. 2019;74(3):355-67.
 70. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Prognostic Factors Related to Clinical Response in Patients with Metastatic Melanoma Treated by CTL-Associated Antigen-4 Blockade. *Clin Cancer Res*. 2007;13(22):6681 LP - 6688.
 71. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res*. 2016;22(4):886 LP - 894.
 72. Hasan Ali O, Diem S, Markert E, Jochum W, Kerl K, French LE, et al. Characterization of nivolumab-associated skin reactions in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology*. 2016;5(11):1-5.
 73. Nakamura Y, Kitano S, Takahashi A, Tsutsumida A, Namikawa K, Tanese K, et al. Nivolumab for advanced melanoma: pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy. *Oncotarget*. 2016;7(47):77404-15.
 74. Martins F, Sykietis GP, Maillard M, Fraga M, Ribic C, Kuntzer T, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):e54-64.
 75. Parakh S, Randhawa M, Nguyen B, Warburton L, Hussain MA, Cebon J, et al. Real-world efficacy and toxicity of combined nivolumab and ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019;15(1):26-30.
 76. Mooradian MJ, Nasrallah M, Gainor JF, Reynolds KL, Cohen J V., Lawrence DP, et al. Musculoskeletal rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy: A single center experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(6):1127-32.

77. Mitchell EL, Lau PKH, Khoo C, Liew D, Leung J, Liu B, et al. Rheumatic immune-related adverse events secondary to anti-programmed death-1 antibodies and preliminary analysis on the impact of corticosteroids on anti-tumour response: A case series. *Eur J Cancer*. 2018;105:88-102.
78. Zulay F, Brand A, Suter N, Adam J, Faulques B, Maietta A, et al. Severe immune mucositis and esophagitis in metastatic squamous carcinoma of the larynx associated with pembrolizumab. 2018;1-5.
79. Robert C, Schachter J, Long G V., Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32.
80. Komaki Y, Komaki F, Yamada A, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Meta-Analysis of the Risk of Immune-Related Adverse Events With Anticytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4 and Antiprogrammed Death 1 Therapies. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):318-31.
81. Villarreal J, Townes D, Vrablik M, Ro K. A Case of Drug-Induced Severe Endocrinopathies: What Providers in the Emergency Department Need to Know. *Adv Emerg Nurs J*. 2018;40(1):16-20.
82. Johnson C, Jazaeri AA. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-related Toxicities in Ovarian Cancer: A Series of Case Vignettes. *Clin Ther*. 2018;40(3):389-94.
83. Baird-Gunning JJD, Weerasinghe D, Silsby M, Gawarikar Y, Carlino MS, Smith JL, et al. Miller Fisher Syndrome Associated With Immunotherapy for Metastatic Melanoma. *The Neurohospitalist*. 2018;8(4):191-3.
84. Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, Hu MI, Thosani S, Lavis VR, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid*. 2018;28(10):1243-51.
85. Thompson JA. New NCCN Guidelines: Recognition and Management of Immunotherapy-Related Toxicity. *J Natl Compr Cancer Netw J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5S).
86. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, Freedman C, Fadden R, Rubin K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*. 2018;124(18):3706-14.
87. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-56.
88. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol*. 2016;2(2):234-40.
89. Suresh K, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, Marrone KA, et al. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy:

- Incidence and Risk Factors. *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):1930-9.
90. Yonezaki K, Kobayashi T, Imachi H, Yoshimoto T, Kikuchi F, Fukunaga K, et al. Combination therapy of ipilimumab and nivolumab induced thyroid storm in a patient with Hashimoto's disease and diabetes mellitus: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):171.
 91. Peters G, John T. Immunotherapy in non-small cell lung cancer. *CANCER FORUM*. 2018;42(1):24-8.
 92. Scott ES, Long G V, Guminski A, Clifton-Bligh RJ, Menzies AM, Tsang VH. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(2).
 93. Johnson DH, Zobniw CM, Trinh VA, Ma J, Bassett RL, Abdel-Wahab N, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):103.
 94. Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, Ohashi K, Kuchiba A, Arima H, et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Sci*. 2018;109(11):3583-90.
 95. Spathas N, Economopoulou P, Cheila M, Kotsantis I, Fanouriakis A, Kassara D, et al. Inflammatory Arthritis Induced by Pembrolizumab in a Patient With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2018;8:409.
 96. Lisberg A, Tucker DA, Goldman JW, Wolf B, Carroll J, Hardy A, et al. Treatment-Related Adverse Events Predict Improved Clinical Outcome in NSCLC Patients on KEYNOTE-001 at a Single Center. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(3):288 LP - 294.
 97. Garje R, Chau JJ, Chung J, Wanat K, Zakharia Y. Acute Flare of Bullous Pemphigus With Pembrolizumab Used for Treatment of Metastatic Urothelial Cancer. *J Immunother*. 2018;41(1):42-4.
 98. Shen J, Chang J, Mendenhall M, Cherry G, Goldman JW, Kulkarni RP. Diverse cutaneous adverse eruptions caused by anti-programmed cell death-1 (PD-1) and anti-programmed cell death ligand-1 (PD-L1) immunotherapies: clinical features and management. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758834017751634.
 99. Coleman E, Ko C, Dai F, Tomayko MM, Kluger H, Leventhal JS. Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A single-institution retrospective analysis with stratification of reactions by toxicity and implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):990-7.
 100. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L, et al. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1905-12.

101. Barbacki A, Maliha PG, Hudson M, Small D. A case of severe Pembrolizumab-induced neutropenia. *Anticancer Drugs*. 2018;29(8):817-9.
102. Horisberger A, La Rosa S, Zurcher J-P, Zimmermann S, Spertini F, Coukos G, et al. A severe case of refractory esophageal stenosis induced by nivolumab and responding to tocilizumab therapy. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):156.
103. Stroud CRG, Hegde A, Cherry C, Naqash AR, Sharma N, Addepalli S, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(3):551-7.
104. Sattar J, Kartolo A, Hopman WM, Lakoff JM, Baetz T. The efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in a real-world older patient population. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(3):411-4.
105. Sun Y, Lee SK, Oo TH, Rojas-Hernandez CM. Management of Immune-mediated Cytopenias in the Era of Cancer Immunotherapy: A Report of 4 Cases. *J Immunother*. Janeiro de 2018;41(1):32-4.
106. Padda A, Schioppa E, Sovich J, Ma V, Alva A, Fecher L. Ipilimumab induced digital vasculitis. *J Immunother cancer*. Fevereiro de 2018;6(1):12.
107. Inoue T, Tamiya M, Tamiya A, Nakahama K, Taniguchi Y, Shiroyama T, et al. Analysis of Early Death in Japanese Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(2):e171-6.
108. Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy. *Lancet Respir Med*. 2018;6(6):472-8.
109. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(8):760-5.
110. Chang VA, Simpson DR, Daniels GA, Piccioni DE. Infliximab for treatment-refractory transverse myelitis following immune therapy and radiation. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):153.
111. Tsukamoto H, Fujieda K, Miyashita A, Fukushima S, Ikeda T, Kubo Y, et al. Combined blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 signaling abrogates mutual regulation of their immunosuppressive effects in the tumor microenvironment. *Cancer Res*. 2018;78(17):5011-22.
112. Mace TA, Shakya R, Pitarresi JR, Swanson B, McQuinn CW, Loftus S, et al. IL-6 and PD-L1 antibody blockade combination therapy reduces tumour progression in murine models of pancreatic cancer. *Gut*. 2018;67(2):320 LP - 332.
113. Ganatra S, Neilan TG. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Oncologist*. 2018;23(8):879-86.

114. Matsubara T, Nishida T, Higaki Y, Tomita R, Shimakoshi H, Shimoda A, et al. Nivolumab Induces Sustained Liver Injury in a Patient with Malignant Melanoma. *Intern Med.* 2018;57(12):1789-92.
115. Iyoda T, Kurita N, Takada A, Watanabe H, Ando M. Resolution of Infliximab-Refractory Nivolumab-Induced Acute Severe Enterocolitis After Cyclosporine Treatment in a Patient with Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Case Rep.* 2018;19:360-4.
116. Nassri AB, Muenyi V, AlKhasawneh A, Ribeiro BDS, Scolapio JS, Malespin M, et al. Ipilimumab and Nivolumab induced steroid-refractory colitis treated with infliximab: A case report. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2019;10(1):29-34.
117. Kashima J, Okuma Y, Shimizuguchi R, Chiba K. Bile duct obstruction in a patient treated with nivolumab as second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a case report. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67(1):61-5.
118. Elias R, Kapur P, Pedrosa I, Brugarolas J. Renal Cell Carcinoma Pseudoprogression with Clinical Deterioration: To Hospice and Back. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(6):485-8.
119. Fukui T, Okuma Y, Nakahara Y, Otani S, Igawa S, Katagiri M, et al. Activity of Nivolumab and Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictive Biomarker for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Observational Study. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(3):208-214.e2.
120. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non--small-cell lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373.
121. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
122. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-65.
123. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Cs\Hoszi T, Fülöp A. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1--positive non--small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375.
124. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1837-46.
125. Kobayashi H, Omori S, Nakashima K, Wakuda K, Ono A, Kenmotsu H, et al. Response to the treatment immediately before nivolumab monotherapy may predict clinical response to

- nivolumab in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(4):690-7.
126. Fujimura T, Sato Y, Tanita K, Kambayashi Y, Otsuka A, Fujisawa Y, et al. Serum levels of soluble CD163 and CXCL5 may be predictive markers for immune-related adverse events in patients with advanced melanoma treated with nivolumab: a pilot study. *Oncotarget*. 2018;9(21):15542-51.
 127. Gowen MF, Giles KM, Simpson D, Tchack J, Zhou H, Moran U, et al. Baseline antibody profiles predict toxicity in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Transl Med*. 2018;16(1):82.
 128. Tachihara M, Negoro S, Inoue T, Tamiya M, Akazawa Y, Uenami T, et al. Efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies after discontinuation due to adverse events in non-small cell lung cancer patients (HANSHIN 0316). *BMC Cancer*. 2018;18(1):946.
 129. Kishi S, Minato M, Saijo A, Murakami N, Tamaki M, Matsuura M, et al. A Case of IgA Nephropathy after Nivolumab Therapy for Postoperative Recurrence of Lung Squamous Cell Carcinoma. *Intern Med*. 2018;advpub.
 130. de Almeida DVP, Gomes JR, Haddad FJ, Buzaid AC. Immune-mediated Pericarditis With Pericardial Tamponade During Nivolumab Therapy. *J Immunother*. 2018;1.
 131. Kuswanto WF, MacFarlane LA, Gedmintas L, Mulloy A, Choueiri TK, Bermas BL. Rheumatologic symptoms in oncologic patients on PD-1 inhibitors. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):907-10.
 132. Ranjan S, Quezado M, Garren N, Boris L, Siegel C, Lopes Abath Neto O, et al. Clinical decision making in the era of immunotherapy for high grade-glioma: report of four cases. *BMC Cancer*. 2018;18(1):239.
 133. Asai M, Kato Y, Kawai S, Watanabe K, Yomota M, Okuma Y, et al. Management of cardiac tamponade during nivolumab of lung cancer with intrapericardial bleomycin: case report. *Immunotherapy*. 2019;11(6):467-72.
 134. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-42.
 135. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95.
 136. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME. Safety and Efficacy of Retreating with Immunotherapy After Immune- Related Adverse Events in Patients with NSCLC. 2018;
 137. Aguiar JP, Cardoso Borges F, Murteira R, Ramos C, Gouveia E, Passos MJ, et al. Using a

- cancer registry to capture signals of adverse events following immune and targeted therapy for melanoma. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):852-61.
138. Yasuda Y, Urata Y, Tohnai R, Ito S, Kawa Y, Kono Y, et al. Immune-related Colitis Induced by the Long-term Use of Nivolumab in a Patient with Non-small Cell Lung Cancer. *Intern Med*. 2018;57(9):1269-72.
 139. Franken MG, Leeneman B, Jochems A, Schouwenburg MG, Aarts MJB, van Akkooi ACJ, et al. Real-world healthcare costs of ipilimumab in patients with advanced cutaneous melanoma in The Netherlands. *Anticancer Drugs*. 2018;29(6):579-88.
 140. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, Cooksley T, Larkin J, Lorigan P, et al. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect*. 2018;7(7):G1-7.
 141. Neilan TG, Rothenberg ML, Amiri-Kordestani L, Sullivan RJ, Steingart RM, Gregory W, et al. Myocarditis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: An Expert Consensus on Data Gaps and a Call to Action. *Oncologist*. 2018;23(8):874-8.
 142. Ramos-levi AM, Rogado J, Sanchez-torres JM, Colomer R, Marazuela M. Nivolumab-induced thyroid dysfunction in patients with lung cancer. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2019;66(1):26-34.
 143. Tian Y, Abu-Sbeih H, Wang Y. Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Colitis. *Em: Immunotherapy*. Cham; 2018. p. 151-7.
 144. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
 145. Illouz F, Drui D, Caron P, Do Cao C. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(5):555-61.

Capítulo II - Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Segundo o Regulamento geral da Farmácia hospitalar, o Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de fevereiro de 1962, a farmácia hospitalar é um departamento com autonomia técnica, que engloba o conjunto de atividades farmacêuticas executadas em hospitais ou serviços a eles interligados.(1)

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar decorreu nos Serviços Farmacêuticos (SF) da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), entidade pública empresarial (EPE), no período compreendido entre 16 de setembro e 8 de novembro, sob a orientação da Dra. Sandra Queimado, diretora técnica dos SF.

Com este relatório pretendo descrever os vários conhecimentos e competências adquiridas.

1.1 Enquadramento e Funcionamento dos Serviços Farmacêuticos

1.1.1 A Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

O Hospital Amato Lusitano (HAL) encontra-se incorporado na ULSCB. Para além desta unidade hospitalar, a ULSCB incorpora também cuidados de saúde primários através do Agrupamento do Centro de Saúde da Beira Interior Sul, que engloba os centros de saúde de Idanha-a-Nova, Penamacor, Vila Velha de Rodão e Castelo Branco (centros de saúde de São Miguel e São Tiago) e do Agrupamento do Centro de Saúde do Pinhal Interior Sul, que engloba os centros de saúde de Oleiros, Proença-a-Nova, Sertã e Vila de Rei.

Os SF abrangem todas as atividades intrínsecas à seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, bem como tarefas associadas à farmácia clínica e ao aconselhamento sobre o uso racional de medicamentos e produtos de saúde aos utentes e a outros profissionais de saúde. Deve ser garantido que o medicamento certo é dado ao utente certo na dose e via de administração certa, no tempo de administração certo e com a informação e documentação certa.(2)

1.1.2 Estrutura física e organizacional dos Serviços Farmacêuticos

Em termos de estrutura física e organizacional, os SF dispõem das seguintes áreas:

- Armazém central e zona de receção de encomendas: as encomendas são rececionadas e devidamente registadas no sistema e posteriormente arrumadas nos respetivos locais. A este armazém está associado um espaço onde se encontram os frigoríficos e onde são armazenados os medicamentos que necessitam de estar no frio;
- Armazém de produtos desinfetantes/antissépticos: é neste local que se armazenam os desinfetantes e antissépticos, permitindo assim a sua separação dos locais com medicamentos;

- Biblioteca: local onde se encontram diversas revistas científicas, livros, manuais referentes a diferentes medicamentos e algumas antiguidades;
- Gabinete da direção: espaço destinado à execução das tarefas de direção, bem como de realização de reuniões com os restantes funcionários e com delegados de informação médica. Justaposto a este gabinete, existe um outro gabinete maioritariamente destinado à gestão de encomendas e que trabalha em conjunto com o Aprovisionamento;
- Gabinete da farmácia de ambulatório: é neste gabinete que ocorre a cedência de medicamentos em ambulatório, sendo cada doente atendido individualmente de modo a preservar a sua privacidade. Nas suas proximidades, encontram-se várias prateleiras onde estão arrumados os medicamentos mais frequentemente dispensados e os frigoríficos/câmaras frigoríficas onde se encontram muitos dos medicamentos biológicos dispensados, permitindo assim minimizar o tempo despendido na procura e os erros associados à troca de medicação;
- Gabinete de gestão: Para a área da gestão que é feita na farmácia, existe também um gabinete. Este gabinete trabalha também com o aprovisionamento;
- Instalações para a preparação de citostáticos e medicamentos biológicos: contém uma sala limpa com os equipamentos necessários para a manipulação destes medicamentos, uma antecâmara para a devida preparação dos manipuladores que vão entrar na sala limpa e uma sala de apoio onde é feita a validação e preparação do material que vai entrar na câmara. É também o local onde estão armazenados os medicamentos citotóxicos em armário próprio e os materiais necessários para a preparação destes medicamentos;
- Laboratório de preparação de medicamentos manipulados: local equipado com as matérias-primas, materiais e equipamentos necessários à preparação de medicamentos manipulados não estéreis;
- Sala das farmacêuticas: é o local onde é realizada a validação das prescrições médicas por parte das farmacêuticas, para mais facilmente tirar potenciais dúvidas sobre medicamentos e princípios ativos, nesta sala encontram-se vários manuais de apoio. É também o local onde está o cofre onde são armazenados os estupefacientes;
- Sala de distribuição: é o espaço destinado à preparação, pelos técnicos de farmácia, de toda a medicação que foi validada pelo farmacêutico e que vai na forma individualizada para os vários módulos, destinando-se à distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU);
- Sala de ensaios clínicos: local de acesso restrito destinado ao armazenamento dos medicamentos que vão ser utilizados em ensaios clínicos na ULSCB, bem como toda a documentação que os acompanha;
- Sala de reembalamento: local onde são reembalados alguns tipos de medicamentos, de modo a que estes possam ser distribuídos sob a forma de unidose.

Os SF dispõem também de uma copa e instalações sanitárias.

1.1.3 Recursos humanos

A equipa dos SF é constituída por dez farmacêuticas - entre as quais a Diretora Técnica -, seis técnicos de farmácia e quatro assistentes operacionais. Com graus de conhecimento e funções diferentes todos contribuem para o bom funcionamento da farmácia e, conseqüentemente, para o uso racional e seguro do medicamento. Apesar de todos os farmacêuticos estarem dotados de competências que lhes permitem trabalhar em qualquer um dos vários setores, cada farmacêutico está afeto a um setor específico, permitindo assim uma maior “especialização” de cada farmacêutico que fica mais apto a reconhecer mais rapidamente erros que ocorram no setor em que labora.

1.1.4 Horário de funcionamento

O horário de funcionamento dos SF é de segunda a sexta-feira das 8h00 às 17h30 e aos sábados das 9h às 13h. Fora destes horários, fica uma farmacêutica de prevenção, podendo ser necessário o seu deslocamento aos SF de modo a suprimir necessidades de urgência. O ambulatório funciona de segunda-feira a quinta-feira das 9h às 16h e às sextas-feiras das 9h às 14h.

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

2.1 Aprovisionamento

A gestão da aquisição de produtos farmacêuticos deve ser feita de modo a obter o melhor custo, no tempo certo e de modo a cumprir as necessidades dos doentes, respeitando as normas e regulamentos vigentes, dos quais se destaca o Formulário Nacional dos Medicamentos (FNM) e as orientações da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) de cada hospital.(2) Uma correta gestão permite a economização não só financeira como de recursos humanos e aumenta a qualidade de vida do doente.

Segundo o Despacho n.º 13885/2004, de 25 de junho, sempre que sejam necessários medicamentos que não estejam no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), deve ser realizada uma adenda ao Formulário que deve ser aprovada em CFT. Estes medicamentos, que dependem de adenda ao FHNM, devem ser avaliados pela CFT em termos de impacto na qualidade de vida dos doentes e em critérios fármaco-económicos.(3)

Contudo, de acordo com o Despacho n.º 1729/2017, de 23 de fevereiro, o FNM é um instrumento de auxílio à seleção dos medicamentos a adquirir para os serviços de saúde do Serviço Nacional de Saúde (SNS) de modo à utilização racional de medicamentos. Apesar disso, sempre que for necessária a utilização de um medicamento extra-formulário, este deve ser incluído numa adenda que terá que ir a aprovar à CFT.(4)

2.1.1 Parâmetros a ter em conta na gestão de *stocks*

Os pedidos de compra são feitos diariamente para os medicamentos que se encontram abaixo do ponto de encomenda e são dirigidos ao serviço de aprovisionamento. O ponto de encomenda é o nível de *stock* a partir do qual se deve desencadear um novo pedido de compra. No setor de aquisição são também preenchidos os documentos necessários para o transporte de medicamentos de circuito especial e os empréstimos que são obtidos ou concedidos e que são, na sua maioria, feitos aos hospitais geograficamente mais próximos.

O *stock* de segurança é o *stock* mantido de modo a evitar que haja rutura de *stock*, sendo um parâmetro importante porque como podem existir variações de consumo e nem sempre os fornecedores têm o produto disponível ou o enviam em tempo útil, este *stock* assegura a existência do produto durante mais algum tempo.

2.1.2 Análise ABC

Os produtos farmacêuticos podem ser classificados por análise ABC ou XYZ, optando-se pela análise ABC quando se pretende analisar o valor económico em *stock* e pela análise XYZ quando se pretende analisar a importância do artigo.(2) A análise ABC, também designada por Lei dos 20-80, permite otimizar o controlo das aquisições, existências e consumos, sendo possível perceber quais os vinte medicamentos com maior impacto financeiro. Estes dados devem ser depois confrontados com outros dados, como sejam o número de doentes que fazem o medicamento e qual o diagnóstico que os levou àquela terapia, custo da terapêutica, e outros fatores.

2.2 Procedimentos de aquisição

A maioria dos medicamentos é adquirida com base no Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde elaborado pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) e que é elaborado tendo em conta as necessidades de todos os hospitais públicos. Esta centralização dos contratos públicos de aprovisionamento, permite uma maior racionalização das aquisições que se tornam mais vantajosas e simplificadas a nível administrativo para o hospital e garante a transparência nas compras das instituições do SNS. Neste catálogo, só estão incluídos medicamentos que possuem Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

O farmacêutico hospitalar é responsável pela aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos em articulação com o Serviço de Aprovisionamento. O farmacêutico ao realizar os pedidos de compra, deve ter em conta indicadores que lhe permitam fazer análises de consumo o mais fidedignas possível como sejam os valores de consumo mensal e anual, o ponto de encomenda, o *stock* existente e sazonalidade/rotatividade. A aquisição de medicamentos pode ser feita através de:

- Concursos públicos;

- Concursos limitados, que são da responsabilidade do hospital e são, normalmente, elaborados no final de cada ano; são feitos com base nas previsões de consumo e definição dos critérios especiais de seleção a incluir no caderno de encargos e que podem ser considerados por ordem decrescente de importância:
 - AIM;
 - Licença de fabrico;
 - Embalagem adequada ao uso a que se destina;
 - Condições de armazenamento;
 - Qualidade do fornecedor e tempo de entrega;
 - Preço.
- Negociação;
- Consulta prévia;
- Ajuste direto;
- Requisições urgentes.

Os medicamentos urgentes são solicitados por empréstimo a outras instituições de saúde, por compra a uma farmácia comunitária ou por compra a um distribuidor.

2.2.1 Aquisição de produtos sujeitos a Autorização de Utilização Especial

Para estes medicamentos, deve ser elaborado um pedido de Autorização de Utilização Excecional (AUE), pelo diretor clínico com a justificação clínica da CFT, que é enviado à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), de acordo com o disposto no artigo 92º do Decreto-Lei 176/2006 de 30 de agosto e da Deliberação nº105/CA/2007 de 1 de março. Para ser feito um pedido de AUE, têm que se verificar as seguintes condições:

- A entidade requerente tem que ser uma instituição de saúde com autorização de aquisição direta de medicamentos;
- Não existir, em Portugal, medicamentos essencialmente similares;
- Os medicamentos devem ser considerados como imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias e comprovadamente sem alternativa terapêutica. (5,6)

No pedido de AUE figuram os seguintes elementos:

- Identificação do estabelecimento de saúde onde o medicamento vai ser utilizado;
- Identificação do medicamento, conjuntamente com a sua composição qualitativa e quantitativa de substâncias ativas, forma farmacêutica e apresentação;
- Identificação do titular de AIM, país de registo do medicamento, fabricante, distribuidor no país de procedência, país de procedência, distribuidor em Portugal e alfindega (estes dois últimos elementos, apenas quando aplicável);
- Indicação do preço unitário do medicamento e estimativa da despesa total;

- Cópia da AIM obtida no país de origem;
- Cópia do RCM;
- Documento comprovativo do cumprimento das boas práticas de fabrico, se o medicamento não for adquirido num Estado-Membro da União Europeia.(6)

Os pedidos de AUE são de carácter excepcional e carecem de autorização prévia a conceder pelo INFARMED, de acordo com o disposto no artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua atual redação, se forem observados os requisitos e condições definidas no regulamento aprovado pela Deliberação n.º 76/CA/2015, de 18 de junho de 2015.(5,7)

Segundo a circular informativa do Infarmed n.º 174/CD/100.20.200, os hospitais requerentes devem apresentar um pedido único de AUE por medicamento, para vigorar nos três anos seguintes, expirando a validade da AUE ou respetiva adenda a 31 de dezembro do triénio, independentemente da data de submissão.(8)

Nos casos em que a realização do pedido de AUE seja para um doente específico ou para um medicamento que não tenha relatório de avaliação prévia, a apresentação do pedido deve ser realizada através do portal SIATS (Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias da Saúde), enquanto que para os restantes casos, os pedidos são realizados via e-mail.

Durante o estágio tive a possibilidade de ver o pedido de AUE do BioBag, também designado de Terapia de Desbridamento Larvar, bem como ver a sua aplicação num doente com uma úlcera de pressão necrosada.

2.3 Receção e conferência de Produtos Adquiridos

No momento da receção de medicamentos é feita a conferência qualitativa e quantitativa dos produtos farmacêuticos rececionados, tendo em conta aquilo que vem indicado na guia de remessa, nota de encomenda ou fatura. É também verificado o número(s) do(s) lote(s), o prazo de validade e se as embalagens não se encontram danificadas.

Com a encomenda deve também vir a respetiva documentação para arquivo. É possível procurar no portal CAUL (Certificado de Autorização de Utilização de Lotes de Medicamentos), o certificado de aprovação do lote pelo INFARMED dos hemoderivados e, no caso das matérias-primas, alguns laboratórios enviam por e-mail o boletim de análises. No caso de estupefacientes e psicotrópicos, estes devem vir acompanhados pelo original e duplicado do anexo VII - ficando o original com o serviço de aprovisionamento e o duplicado com a empresa distribuidora -, bem como o boletim de análise e a ficha de segurança de matérias-primas.

2.4 Armazenamento

O armazenamento deve atender às especificidades de cada tipo de produto, a nível de temperatura, humidade, luminosidade e segurança. A maioria dos medicamentos são armazenados a temperatura ambiente, entre 15-25°C, e a humidade inferior a 60% e ao abrigo da luz. Na ULSCB, o armazém

central é composto por vários frigoríficos e estantes, onde os medicamentos se encontram organizados por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI), e de acordo com o princípio FEFO - *first expired, first out*, permitindo um melhor controlo dos prazos de validade dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos. A última estante do armazém central armazena antibióticos de grande volume, suplementos alimentares e medicamentos para planeamento familiar.

Numa outra sala com ligação ao exterior, estão armazenados todos os injetáveis de grande volume, como sejam soluções de cloreto de sódio a 0,9%, soluções de glucose a 5%, sacos/frascos de água para preparações injetáveis, entre outros. Existe também um conjunto de prateleiras onde são guardados os suplementos alimentares.

Medicamentos com necessidades específicas de armazenamento:

- Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos - devido às suas características estão armazenados num cofre, em que a chave é guardada numa gaveta à parte. O cofre está compartimentado em prateleiras que permitem a sua correta arrumação por ordem alfabética e por ordem crescente de dosagem;
- Benzodiazepinas: estes medicamentos são armazenados num armário presente na sala da distribuição, fechados à chave;
- Hemoderivados - estão armazenados nas mesmas condições das benzodiazepinas, exceto os hemoderivados que necessitam de ser armazenados no frio;
- Medicamentos citotóxicos - encontram-se armazenados no frio, num frigorífico existente na sala da distribuição e os restantes são mantidos num armário fechado à chave, junto à sala de preparação de citotóxicos;
- Inflamáveis e desinfetantes - este tipo de produtos encontra-se armazenado numa sala com condições próprias para o efeito: porta corta-fogo e completa privação da luz solar mas onde deveria também existir um detetor de fumo e um chuveiro;
- Matérias-primas - encontram-se armazenadas nos respetivos armários no laboratório de preparação de medicamentos manipulados;
- Medicamentos utilizados em ensaios clínicos - são armazenados num armário na sala dos ensaios clínicos e à qual apenas têm acesso as farmacêuticas designadas para este circuito;
- Medicamentos de dispensa em ambulatório - encontram-se armazenados ou nas prateleiras próximas ao gabinete da farmácia de ambulatório, ou num dos frigoríficos ou no armazém central.

Os medicamentos que necessitam de estar no frio devem ser armazenados a uma temperatura entre 2-8°C. A temperatura e humidade relativa de cada espaço da farmácia são controladas em tempo real pelo sistema IT2 Wireless Calmetric®. Em caso de irregularidades, aciona um alerta sonoro que é transmitido para computadores e para o telemóvel da prevenção dos SF e do Serviço de Instalações e Equipamento.

3. Distribuição

A distribuição é o processo que garante a disponibilidade dos medicamentos e produto de saúde, onde e quando necessário, bem como, assegura o cumprimento dos procedimentos legais que envolvem o medicamento e outros produtos de saúde.(2)

3.1 Distribuição clássica

Na distribuição clássica, também designada por distribuição tradicional, cada serviço pede em dias específicos quais os medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos e em que quantidade são necessários para fazer reposição de *stock*. Este sistema de distribuição é sobretudo usado para soluções injetáveis de grande volume, materiais de penso, antissépticos e desinfetantes, entre outros. Na ULSCB, os enfermeiros-chefe de cada serviço devem pedir reposições de *stock* até às 11h e nos dias específicos para os produtos farmacêuticos que pretendem: nas segundas e quintas-feiras devem ser realizados pedidos de medicamentos gerais, nas terças-feiras injetáveis de grande volume e nas quartas-feiras os desinfetantes, detergentes e material de penso.

3.2 Reposição por *stocks* nivelados

É neste tipo de distribuição que se inclui o Pyxis, um equipamento de dispensa automática de medicamentos que é controlado eletronicamente, sendo possível saber a partir da farmácia o *stock* real de cada Pyxis de cada serviço. Permite uma melhor conservação de medicamentos, até porque alguns Pyxis são refrigerados, melhor controlo dos prazos de validade e melhor controlo do *stock* existente.

Normalmente, em serviços em que há dose unitária, não há Pyxis; existem Pyxis nos cuidados intensivos, bloco operatório, diálise e urgência, sendo o serviço de urgência exceção porque engloba o Serviço de Doentes Agudos e Vias Verdes, que tem dose unitária. Os Pyxis estão presentes nos locais anteriormente referidos, porque são serviços em que é importante que certos medicamentos estejam disponíveis imediatamente. O *stock* a constituir está previamente definido. Quando o enfermeiro faz o pedido de reposição de *stock*, o farmacêutico valida, o técnico de farmácia prepara e o assistente operacional entrega no respetivo serviço.

Os armazéns avançados, como é o caso do que está presente na ortopedia, permitem uma deslocalização do armazém, sendo possível saber quais os medicamentos e quantidades que lá estão.

3.3 Distribuição personalizada

Na distribuição personalizada, a medicação é prescrita e dispensada com a identificação do utente a que se destina. Este tipo de distribuição, é utilizada, por exemplo, na distribuição de anéis vaginais para as Unidades de cuidados de saúde primários englobadas na ULSCB.

3.4 Distribuição individual diária em dose unitária

A distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) deve ser utilizada sempre que possível. Este tipo de distribuição rege-se pelo princípio do medicamento certo para o doente certo na quantidade e qualidade certas no momento certo. O sistema de distribuição em dose unitária, tem inúmeras vantagens permitindo:

- Aumento da segurança e eficiência, permitindo o acompanhamento farmacoterapêutico do doente e diminuição dos erros associados;
- Aumento da segurança no circuito do medicamento;
- Assegura a validação da prescrição;
- Assegura o cumprimento integral do plano terapêutico;
- Assegura a diminuição dos erros associados à dispensa e administração;
- Conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes;
- Diminuição dos riscos de interação;
- Racionalizar melhor a terapêutica;
- Aos enfermeiros dedicarem mais tempo ao cuidado dos doentes e menos aos aspetos de gestão relacionados com os medicamentos;
- Atribuir mais corretamente os custos;
- Redução dos desperdícios.

3.4.1 Validação das prescrições médicas

Para a validação da prescrição devem ser tidos em conta:

- Dados clínicos do doente - sexo, idade, peso, diagnóstico, comorbilidades, alergias e parâmetros laboratoriais;
- Dados relacionados com o medicamento - DCI, indicação terapêutica, justificação clínica (quando aplicável), adequação do fármaco - incluindo forma farmacêutica, contra-indicações, precauções e interações -, dose, frequência e via de administração, incompatibilidades, diluição e estabilidade, duração da terapêutica, existência de duplicações, quantidade a enviar para 24h, calendarização (quando aplicável),
- Critérios de utilização aprovados pela CFT.

Devem ser enviados todos os medicamentos prescritos à exceção de medicamentos sujeitos a circuitos especiais (hemoderivados, estupefacientes, injetáveis de grande volume e insulinas). As formas farmacêuticas multidose só são enviadas no primeiro dia em que são prescritas/validadas. De modo a evitar um grande volume de revertências, os SF da ULSCB estabeleceram como norma que para medicamentos existentes no *stock* do serviço e que estejam prescritos como sendo em SOS, só é enviada uma unidade por dia.

Novas prescrições e alterações à terapêutica devem ser feitas, preferencialmente, até às 15h. Depois das 15h, só se atende a requisições com base na prescrição e a partir das 17h30 (hora de

encerramento dos SF), apenas é fornecida a medicação com caráter de urgência solicitada à farmacêutica de prevenção.

O farmacêutico deve ter também em atenção a necessidade ou não de ajuste da dose para populações especiais como pediatria, insuficientes renais, insuficientes hepáticos, entre outros.

Como os SF da ULSCB não laboram de forma contínua, de segunda a quinta-feira, é fornecida medicação para 24h e às sextas-feiras são distribuídos medicamentos para 72 horas. Em vésperas de feriado, é fornecida medicação até ao dia útil seguinte.

A dispensa de medicamentos só é feita na presença de prescrição médica.

3.4.2 Preparação da medicação validada.

Após validação da prescrição pelo farmacêutico, a medicação é preparada por um técnico de farmácia. O processo de DDDU pode ser totalmente manual ou com apoio de equipamento semi-automático (kardex). Na ULSCB é utilizado o kardex, complementando-se posteriormente as falhas de medicamentos do kardex com a retirada manual de medicação das gavetas. O kardex, é um dispositivo rotativo vertical que movimenta prateleiras que possuem inúmeras gavetas, cada qual contendo um medicamento diferente. No ecrã, surge o nome do doente, número da cama, DCI e quantidade para introduzir. A posição do medicamento é indicada por uma luz vermelha que acende. O Kardex origina um relatório dos medicamentos que não existem no seu *stock*, bem como um relatório com os medicamentos externos ao Kardex, os designados Mapas de distribuição de medicamentos. Este dispositivo, permite diminuir os erros, aumentar a segurança para o doente, diminuir o tempo dispensado na tarefa e racionalizar os diversos *stocks* nas unidades de distribuição.

As gavetas de cada doente estão identificadas com o nome do doente, data de nascimento, número do processo, código e nome do serviço clínico, número do quarto e número da cama.

Os medicamentos cuja dimensão da embalagem não permite que sejam colocados nas gavetas, são colocados numa caixa com a identificação do serviço a que correspondem.

3.4.3 Conferência da medicação preparada

Após preparação da medicação, é necessário realizar conferência por amostragem, isto é, conferir pelo menos, 10% das camas de cada serviço clínico. Os serviços de pediatria e obstetrícia, pelas particularidades específicas, são de conferência obrigatória pelo farmacêutico em 100% das camas. O mesmo se passa com a hospitalização domiciliária e os doentes agudos e vias verdes. São também alvo de verificação todas as incidências de pedido do Kardex, medicamentos externos ao Kardex e mapa de prescrições alteradas. Se durante a conferência for detetado algum erro, a medicação de todos os doentes internados que têm esse medicamento também é conferida em todos os serviços, no sentido de ser verificada a ocorrência do mesmo problema. Após correção das falhas detetadas, o carro pode ser libertado.

3.4.4 Revertências

Quando os carros chegam à farmácia com medicação devolvida é feita a revertência, isto é, voltar a dar-se entrada dos medicamentos no *stock*. Posteriormente, os assistentes operacionais arrumam a medicação nos respetivos lugares. A revertência é feita por doente, exceto no caso do hospital de dia de psiquiatria, em que a revertência é feita por serviço.

3.5 Distribuição a doentes em ambulatório

A dispensa gratuita de medicamentos em ambulatório hospitalar, surge da necessidade de vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas e das terapêuticas para elas prescritas, quer pelas características das próprias patologias e dos fármacos utilizados no seu tratamento, ou quer pelo seu elevado impacto económico. As patologias atualmente legisladas são:

- Foro oncológico;
- Insuficiência Renal Crónica;
- Medicina de Transplantação Renal e Cardíaca;
- Vírus da Imunodeficiência Humana;
- Esclerose múltipla;
- Esclerose Lateral Amiotrófica;
- Hepatite C;
- Fibrose quística;
- Síndrome Lennox-Gastaut;
- Doença de Machado Joseph;
- Acromegalia;
- Hemofilia;
- Paramiloidose;
- Planeamento familiar;
- Hormona do crescimento;
- Tuberculose;
- Artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular, psoríase em placas;
- Doença de Crohn;
- Síndrome de Allagille e Fallot.

Não são cedidos medicamentos para patologias em que não exista consulta dessa especialidade no HAL, à exceção de um doente com paramiloidose residente em Castelo Branco, em que o Centro Hospitalar Universitário do Porto faz o envio, mensal, da medicação.

Quando a prescrição é feita eletronicamente, fica disponível para ser acedida informaticamente através da farmácia e permite colocar quantas unidades foram cedidas, qual o lote e validade, sendo dada assim a saída do *stock* dos medicamentos cedidos. Cada cedência fica registada no histórico do processo do doente.

Na primeira cedência, o doente ou seu representante ou cuidador, tem que assinar o Termo de Responsabilidade, em que confirma ter recebido informação sobre o medicamento, seu transporte e armazenamento e como se responsabiliza pelo que possa acontecer ao medicamento.

O programa permite a adição de cuidadores que, podem assim, mediante apresentação de identificação e desde que maiores de dezoito anos, proceder ao levantamento da medicação prescrita.

As prescrições em papel vindas de consultas externas ao hospital são registadas informaticamente.(9)

3.5.1 Medicamentos cedidos em ambulatório com suporte legal

É o caso dos medicamentos para os quais existe um despacho ou portaria onde é identificado que esse medicamento é utilizado em certa patologia e que são contemplados no regime de cedência em ambulatório.

A. Medicamentos da Portaria nº48/2016 de 22 de março:

Regulamenta a cedência em ambulatório de medicamentos biológicos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica), artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas.(10) A prescrição médica de medicamentos para cedência em ambulatório pode ser feita por médicos da ULSCB ou médicos da consulta especializada devidamente registada e certificada pela Direção-Geral da Saúde (DGS) de outros hospitais e desde que:

- Seja efetuada através do sistema de Prescrição Eletrónica Médica (PEM) dos SPMS;(10,11)
- Seja entregue a receita em papel com a menção ao tipo de receita de medicamentos biológicos (BIO);
- Haja menção à portaria nº48/2016 de 22 de março;
- O local de prescrição e o médico encontram-se registados no site da DGS;
- Seja preenchido o registo mínimo.(10)

Entende-se por consulta especializada, aquela que dispõe dos meios técnicos e humanos adequados ao acompanhamento do doente desde o início do tratamento.

É necessário verificar a certificação da consulta pela DGS e dos médicos prescritores e os dados do registo mínimo(10), sendo este feito através dos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais do SNS e devendo incluir os seguintes dados:

- a) Data de dispensa;
- b) Número de processo do utente;
- c) Iniciais relativas ao primeiro, segundo e último nome do doente;
- d) Género;
- e) Data de nascimento;
- f) Diagnóstico;
- g) Data de diagnóstico;
- h) Data de início de terapêutica atual;
- i) Terapêutica prescrita;
- j) Quantidade dispensada (número de unidades, dosagem/concentração e posologia);
- k) Local de prescrição (próprio hospital ou outro local);
- l) Ocorrência de reações adversas notificável ao sistema nacional de farmacovigilância;
- m) Data de notificação;
- n) Data do fim da terapêutica.

Os dados do registo mínimo devem ser mensalmente enviados ao INFARMED e atualizados sempre que o doente inicia ou troca de terapia.

Os medicamentos a que a portaria faz referência são os seguintes, tendo sido a lista original expandida pelo artigo 2.º da Portaria n.º 282/2017, de 25 de setembro e pelo artigo 2.º da Portaria n.º 198/2016, de 20 de julho(12,13):

- | | | |
|------------------------|-----------------|-----------------|
| a) Abatacept; | e) Etanercept; | i) Ustecinumab. |
| b) Adalimumab; | f) Golimumab; | j) Secucinumab. |
| c) Anacinra; | g) Infliximab; | k) Ixecizumab. |
| d) Certolizumab pegol; | h) Tocilizumab; | |

A nível de encargos, a dispensa destes medicamentos ao abrigo da presente portaria não implica custos para o doente, sendo os respetivos encargos referentes à aquisição dos medicamentos da responsabilidade:

- Do hospital do SNS onde o mesmo é prescrito, salvo se a responsabilidade pelo encargo couber legal ou contratualmente a qualquer subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada;
- Da Administração Regional de Saúde (ARS) territorialmente competente, nos demais casos, salvo se a responsabilidade pelo encargo couber, legal ou contratualmente, a qualquer subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada. (10)

B. Medicamentos do Despacho nº9825/98 de 13 de maio:

Para as eritropoietinas prescritas a doentes fora da área de influência da ULSCB, é necessário efetuar o registo da prescrição médica que é apresentada em papel com a assinatura do médico prescriptor e com menção obrigatória ao despacho nº 9825/98 de 13 de maio, relativo à cedência de eritropoietinas. O doente ou o seu representante tem que assinar a receita em papel datada como comprovativo da receção da medicação e o farmacêutico tem que colocar o carimbo dos SF e assinar. (14)

No campo dos medicamentos a serem cedidos pela farmácia, estão indicados qual(is) o(s) medicamento(s) por DCI, com indicação da via de administração, posologia e quantidade, bem como com a identificação da legislação referente ao medicamento.

C. Outros medicamentos

Se a terapêutica tiver elevado impacto económico, mesmo com enquadramento legal, tem que ser dado conhecimento ao Conselho de Administração (CA), exceto no caso da esclerose múltipla, em que, caso haja *stock*, a cedência é imediata. (15)

Na ULSCB, para os medicamentos prescritos na consulta de urologia, é cedida a totalidade dos medicamentos da receita. Na oncologia médica e diálise peritoneal é cedida medicação para o período entre consultas, sempre que possível.

3.5.2 Medicamentos cedidos em ambulatório sem suporte legal

Para além das patologias com suporte legal, há necessidade de fornecer medicação para outras patologias sem legislação que suporte a cedência gratuita em ambulatório mas cujas terapêuticas são de uso exclusivo hospitalar, como é o caso da hepatite B, sendo para tal elaborado um pedido ao CA.

A dispensa ao público de medicamentos que não sejam de uso exclusivo hospitalar é regulada pelo regulamento Geral da Farmácia Hospitalar, Decreto-Lei n.º 44204 de fevereiro de 1962 e pelo Decreto-lei n.º 206/2000, de 1 de setembro que estabelece que não é permitido às farmácias ou serviços hospitalares a venda de medicamentos ao público, exceto nas seguintes situações:

- Quando na localidade não exista farmácia comunitária;
- Quando em situação de emergência individual ou coletiva, se apure não haver no mercado local os medicamentos necessários;
- Quando as farmácias pertençam a Santas Casas da Misericórdia que já possuam alvará de venda ao público.
- Quando surjam circunstâncias excecionais suscetíveis de comprometer o normal acesso aos medicamentos, nomeadamente o risco de descontinuidade nas condições de fornecimento e distribuição, com as implicações sociais decorrentes;
- Quando por razões clínicas resultantes do atendimento em serviço de urgência hospitalar se revele necessária ou mais apropriada a imediata acessibilidade ao medicamento.

Assim, a título excecional, quando a medicação habitual do doente se encontra em rutura de stock nas farmácias comunitárias e desde que comprovado através de uma declaração carimbada de três farmácias diferentes, pode haver venda de medicamentos por parte da farmácia hospitalar. (1,16)

3.6 Medicamentos sujeitos a controlo especial

3.6.1 Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

A utilização de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) é regida pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro e pela Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. (17-19)

Sempre que exista uma prescrição médica de MEP, o médico deve enviar o Anexo X devidamente preenchido com o nome do medicamento, por DCI, forma farmacêutica, dosagem e código do serviço. Como estes medicamentos são dispensados por doente, no Anexo X existem várias linhas para preenchimento com a informação de vários doentes, se aplicável, a quem irá ser administrado o MEP, quantidade prescrita, informação acerca do enfermeiro que administra e qual a data de administração. No fim da administração, a requisição deve ser assinada pelo médico diretor do serviço de onde provém a requisição e colocar o seu número mecanográfico.

Nos SF, o farmacêutico responsável deve validar a prescrição e enviar o medicamento pedido, sendo este entregue em mão no serviço requisitante por um dos assistentes operacionais, que também

assina a requisição, bem como o enfermeiro que recebe o medicamento. Sempre que é enviado um MEP, fica guardada nos SF uma fotocópia da requisição, onde são assinaladas todas as quantidades de medicamentos enviadas. Os Serviços Clínicos podem ter MEP em *stock* sendo para tal enviados diariamente os pedidos no Anexo X para realização da reposição dos *stocks*. Quando o pedido é realizado, a requisição apresenta apenas as quantidades solicitadas, sendo colocada a informação do doente apenas no momento da administração.

Trimestralmente são enviados ao INFARMED, os registos dos consumos de MEP.

3.6.2 Medicamentos hemoderivados

Um medicamento hemoderivado, também designado por medicamento derivado do sangue ou do plasma humano, é definido pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, como um medicamento preparado à base de componentes do sangue, nomeadamente a albumina, os concentrados de fatores de coagulação e as imunoglobulinas de origem humana. (5)

A requisição, distribuição e administração de hemoderivados é registada no Modelo nº1804, que contém duas vias, a “Via Farmácia” e a “Via Serviço”.

Para o hemoderivado ser dispensado, é necessário que os quadros A, que identifica o médico prescriptor e o doente, e B, correspondente à justificação clínica, venham corretamente preenchidos pelo serviço requisitante. Depois de validada a prescrição, o farmacêutico preenche o quadro C, correspondente ao registo de distribuição. A “Via farmácia” fica na farmácia e é arquivada. Cada medicamento deve levar etiquetada a informação referente ao doente e ao serviço requisitante. O assistente operacional que recebe a medicação e a folha da “Via Serviço”, tem que assinar, datar e colocar o seu número mecanográfico. Na folha da “Via Serviço” o enfermeiro preenche o quadro D, relativo à administração do medicamento e é arquivada no processo do doente.

Caso haja devolução de alguma unidade, anota-se na “Via Farmácia” o número de unidades devolvidas e o número de registo dessa devolução.

O Despacho nº 10286/2017, de 27 de novembro, determina que a requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados é registada informaticamente e dispensa a utilização dos modelos em papel definidos pelo Despacho Conjunto nº 1051/2000, de 14 de setembro. (20,21)

3.6.3 Medicamentos citotóxicos

Aquando da validação é impressa uma ficha de preparação do medicamento e 3 rótulos da preparação: um para a preparação, outro para o saco opaco onde a preparação será transportada, e o terceiro para constar da ficha de preparação.

Dentro dos SF, o último profissional a contactar com o medicamento é o assistente operacional, que transporta os sacos com as preparações dentro de uma caixa de plástico hermeticamente fechada, até à unidade de administração de citotóxicos (UAC).

4. Produção e controlo

Atualmente, há pouca produção de medicamentos nos hospitais, estando esta produção reservada sobretudo a casos específicos como soluções/suspensões para pediatria, por exemplo, isoniazida em xarope; soluções para alívio de dor, por exemplo, no caso de doentes em cuidados paliativos que têm dificuldade em mastigar e engolir devido a feridas na boca e a quem é administrado um manipulado constituído por bicarbonato de sódio a 1,4%, lidocaína e nistatina; embalagem de doses unitárias sólidas; e preparação de citotóxicos e medicamentos biológicos injetáveis.

4.1 Reconstituição de fármacos citotóxicos

Os citotóxicos, também designados por citostáticos ou anti-neoplásicos são medicamentos que inibem ou diminuem a divisão das células, incluindo das células cancerígenas.

Inicialmente, o farmacêutico valida as prescrições da oncologia médica, verificando quais os medicamentos prescritos, se estes fazem parte de algum protocolo de quimioterapia específico (por exemplo, De Gramont, FOLFOX, entre outros), qual a fase do tratamento, se a dose indicada está de acordo com o cálculo tendo em conta parâmetros como a área de superfície corporal, diagnóstico e identificação do doente. Na maioria dos medicamentos afetos a esta área, o cálculo é feito com base na área de superfície corporal e não pelo peso.

É também preparada a pré-medicação, ou seja, a medicação que os doentes fazem no próprio dia antes da administração da quimioterapia e que pretende diminuir os efeitos adversos, como por exemplo, a administração de metoclopramida, dexametasona, glucoronato de sódio, sulfato de magnésio e ondasetron.

A zona destinada à preparação e produção está dividida em três salas com condições de pressão, temperatura e esterilidade distintas. A primeira sala é constituída por uma bancada onde está algum do material necessário à produção dos citostáticos, como seringas, *spikes*, bombas difusoras, campos estéreis e adaptadores. É a partir desta sala que se colocam os medicamentos e materiais no *transfer* para serem recolhidos na sala de preparação. Numa outra sala, contígua, e denominada por pré-câmara ou antecâmara, encontra-se todo o material destinado à proteção do operador, bem como um lavatório para lavagem assética e desinfeção das mãos. Nesta sala, o técnico de farmácia e o farmacêutico realizam a lavagem assética das mãos, e equipam-se com protetores para sapatos, batas impermeáveis esterilizadas e descartáveis, luvas, máscara de filtração de partículas do tipo P2 ou P3 e touca, segundo ordem pré-estabelecida. Está afixado na parede um manómetro onde é possível ver qual a pressão da antecâmara e da sala de preparação. O ar dentro da sala de preparação encontra-se a pressão negativa e o ar dentro da antecâmara tem pressão positiva, deste modo, evita-se que os aerossóis que possam ter sido formados devido à manipulação dos citotóxicos, não se espalhem saindo da sala limpa.

Na sala de preparação, existe uma câmara de fluxo laminar, de classe II, tipo B, que garante a proteção dos manipuladores, dos medicamentos e do ambiente em redor. Dentro da câmara, é colocado um campo, onde são feitas as manipulações e deverá estar também um contentor impermeável para materiais cortantes e perfurantes de cor amarela.

Por questões de segurança, preparam-se primeiro os medicamentos biológicos injetáveis e só depois os medicamentos citotóxicos injetáveis. Na transição da preparação dos biológicos para os citotóxicos, é feita a limpeza da câmara - sendo esta feita do local menos contaminado para o mais contaminado -, é substituído o contentor dos resíduos e são trocadas as luvas dos manipuladores. Todos os medicamentos são manipulados com técnica assética.

Antes de efetuar qualquer preparação, o técnico procede à limpeza da câmara de fluxo laminar com álcool isopropílico a 70% e compressas esterilizadas.

Os tabuleiros contendo medicamentos e materiais para a preparação dos mesmos são colocados no transfer e devidamente desinfetados com álcool isopropílico estéril a 70%; quando são recolhidos do lado de dentro da sala de preparação, são novamente pulverizados um a um imediatamente antes de serem colocados dentro da câmara de fluxo vertical.

A embalagem e rotulagem deve ser clara e permitir a identificação do produto, que depois de preparado é retirado do saco de plástico em que veio da câmara e colocado individualmente num saco próprio "Chemoprotect", que identifica a presença de medicamentos citotóxicos. O transporte destes medicamentos é feito em caixas hermeticamente fechadas e rotuladas com "transporte de medicamentos citotóxicos" bem visível.

Tratando-se de medicamentos tóxicos e que, por isso, comportam vários riscos de segurança, existem kits de derrame de citotóxicos na receção, na sala de apoio à sala de preparação de quimioterapia e na UAC.

4.2 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

Os medicamentos manipulados são qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e cedido sob a responsabilidade de um farmacêutico.(22) Estes medicamentos são preparados num laboratório equipado para o efeito e de acesso restrito com necessidade de utilização de vestuário específico (bata, máscara, luvas e touca). Todos os passos do procedimento são registados na "Ficha Técnica de Preparação" e todos os medicamentos manipulados preparados são devidamente rotulados (doente, lote, data de produção e data de validade). As etiquetas contêm também informação sobre o serviço que requisitou, o medicamento, data de preparação, prazo de utilização, número de lote, volume e indicações especiais (como por exemplo, contêm água purificada e ácido tricloroacético, uso externo, não ingerir, conservar a temperatura ambiente no frasco bem fechado, entre outros). Cada ficha de preparação permite reconstituir o histórico das preparações e devem ser arquivadas na farmácia por um período mínimo de três anos.

De modo a aumentar a segurança, o material onde são preparados os medicamentos manipulados de uso interno e externo estão guardados em armários diferentes e devidamente identificados.

Durante o meu estágio tive a possibilidade de assistir e ajudar à preparação de uma solução alcoólica de ácido bórico à saturação, ácido tricloroacético a 50%, suspensão de bicarbonato, lidocaína e nistatina e creme de dexametasona e dexpanthenol.

4.3 Preparações extemporâneas estéreis

As preparações extemporâneas estéreis devem ser manipuladas em áreas limpas com filtros de ar e com uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal, em que a entrada dos profissionais e dos materiais deve ser feita através de uma antecâmara. A pressão dentro da sala de preparação de estéreis e nutrição parentérica deve ser positiva.

Nos SF da ULSCB não é possível fazer a preparação deste tipo de preparações pelo que a nutrição parentérica é adquirida em bolsas compartimentadas e que são facilmente misturadas na enfermaria pelo enfermeiro.

4.4 Reembalagem

A reembalagem de formas farmacêuticas sólidas orais permite que posteriormente os medicamentos possam ser distribuídos em dose unitária. Para a reembalagem é utilizada uma máquina de reembalagem semi-automática, onde o medicamento entra em blister recortado unitariamente ou desblisterado e sai em saquetas individuais de PVC termocolado rotulado.

Os medicamentos reembalados contêm as seguintes informações no seu rótulo: denominação comum internacional com designação LASA se aplicável, dosagem, lote de fabrico, lote interno, prazo de validade e forma farmacêutica.

Todos os dias, por cada medicamento reembalado, é necessário preencher uma folha de registo de reembalagem, onde são colocadas informações relativas ao medicamento como: princípio ativo, laboratório, lote, prazo de validade, lote interno, validade do produto reembalado, rótulo do medicamento reembalado e as devidas assinaturas do operador e do farmacêutico. As formas farmacêuticas reembaladas são comprimidos e cápsulas destinados à via oral. Devem ser reembalados os medicamentos que:

- Não existam no mercado na dose prescrita e que, por isso, necessitam de ser fracionados;
- Estejam acondicionados de forma não individual em frascos ou outras embalagens multidoses;
- Tenham sido fornecidos em blister individualizado mas sem rótulo individualizado;
- Tenham sido fornecidos em blister individualizado e com rótulo individualizado.

5. Informação e atividades de Farmácia Clínica

5.1 Informação

Os profissionais de saúde do hospital, sempre que necessitam de informação adicional sobre determinado produto farmacêutico, contactam os serviços farmacêuticos a fim de esclarecerem as suas dúvidas. Uma das dúvidas prendeu-se com o facto da coloração do paracetamol injetável ter um tom ligeiramente rosado e se tal era normal ou se o medicamento não estava nas devidas condições de utilização. Para além disso, o farmacêutico pode elaborar folhetos e outros documentos de informação para profissionais de saúde e utentes.

Os SF da ULSCB elaboraram tabelas indicativas da validade após abertura de pomadas/cremes, soluções, colírios e outros produtos rotineiramente utilizados e distribuíram junto dos enfermeiros dos vários serviços clínicos. Esta tabela foi elaborada tendo em consideração os RCM e os esclarecimentos dados pelo fornecedor, quando solicitado.

5.2 Atividades de Farmácia Clínica

Segundo o Colégio Americano de Farmácia Clínica, a farmácia clínica é um ramo da farmácia em que o farmacêutico promove o uso racional e apropriado de produtos de saúde e dispositivos médicos, otimizando a terapêutica dos doentes e a prevenção de doenças.(23) Dentro do amplo ramo da farmácia clínica, o farmacêutico hospitalar na ULSCB exerce as seguintes funções:

- Análise e validação das prescrições médicas, tendo em consideração os perfis farmacoterapêuticos, possibilidade de interações medicamentosas, duplicação, doses, vias de administração e posologias que tragam dúvidas, verificar se o doente não tem alergias a medicamentos, qual o diagnóstico e adequação da prescrição;
- Visitas médicas semanais ao serviço de ortopedia e cirurgia;
- Apoio contínuo aos profissionais de saúde e ao utente;
- Colaboração na interpretação dos resultados dos exames bacteriológicos de identificação do microrganismo causador e da sua suscetibilidade aos antibióticos, através de antibiogramas, de modo a otimizar a seleção do antibiótico, bem como a duração da antibioterapia;
- Alteração da via de administração injetável para oral, já que se trata de uma transição para uma via de administração que acarreta menos riscos e custos;
- Recomendação de alternativas terapêuticas quando o produto farmacêutico não se encontra disponível por falta de stock, não está incluído no Guia Farmacoterapêutico ou por outra razão.

Também existe um documento onde são registadas todas as intervenções farmacêuticas realizadas, qual o resultado que daí adveio (aceite ou não aceite) e qual o impacto que teve.

6. Farmacovigilância

A farmacovigilância é definida como a ciência relativa à deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com medicamentos. Os principais objetivos desta ciência são melhorar os cuidados aos doentes, bem como a sua segurança no que concerne ao uso de medicamentos. (24)

A notificação de efeitos adversos decorrentes do uso de medicamentos ou dispositivos médicos deve ser o mais rapidamente possível notificado no Portal RAM do INFARMED, pelo profissional de saúde ou pelo próprio utente. A notificação é depois reencaminhada para a Unidade Regional de Farmacovigilância (URF) mais próxima geograficamente do local de notificação. As nove URF, juntamente com a Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P., constituem o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), criado em 1992 através do Despacho Normativo n.º 107/92, de 27 de junho e que foi atualizado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. (5,25)

6.1 Farmacovigilância ativa

Os SF da ULSCB criaram fichas de farmacovigilância ativa para a abiraterona e enzalutamida, dois medicamentos dispensados em ambulatório para a neoplasia da próstata metastizada. Posteriormente, foram também criadas fichas de farmacovigilância ativa para a carboximaltose férrica e óxido de ferro sacarosado para preenchimento por parte das enfermeiras da UAC.

Na ficha de farmacovigilância ativa regista-se informação sobre o doente (sigla da primeira letra de cada nome e processo), medicação concomitante (para afastar ou confirmar a possibilidade de ser interação ou reação adversa devido a outro medicamento), qual o efeito adverso sentido, qual a gravidade e observações. As fichas de farmacovigilância da abiraterona e enzalutamida têm os efeitos adversos por ordem de frequência do efeito adverso segundo as informações do RCM; já as da carboximaltose férrica e do óxido de ferro sacarosado, os efeitos adversos estão ordenados por sistema de órgãos, tal como é apresentado no RCM.

Pretende-se que sejam criadas fichas de farmacovigilância ativa para todos os medicamentos sujeitos a monitorização adicional, de modo a poder fazer-se análise de dados e retirada de conclusões sobre a segurança do medicamento, bem como aumentar as taxas de notificação. A farmacovigilância ativa é um complemento da notificação no Portal RAM, não a substituindo.

7. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos

Os ensaios clínicos são qualquer investigação conduzida no ser humano, com o objetivo de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos e efeitos indesejáveis ou para analisar parâmetros farmacocinéticos de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia.

Os medicamentos experimentais que se encontram em ensaios clínicos em instituições de saúde, são regulados pela Lei nº21/2014, de 16 de abril.(26) São funções dos farmacêuticos responsáveis pelo setor dos ensaios clínicos:

- Manter registos e confirmação do armazenamento e da utilização dos medicamentos experimentais garantindo a respetiva segurança, rastreabilidade, responsabilidade e transparência. Estes registos devem ser guardados por quinze anos em armazém/armário fechado;
- Antes do início do ensaio clínico, o diretor técnico dos SF, deve elaborar uma declaração que confirme que os mesmos dispõem dos recursos humanos e condições logísticas necessárias à realização do ensaio clínico. Devem ser identificados o ensaio clínico (EC), o medicamento experimental (ME), o comparador, o promotor, o investigador principal e o serviço onde o EC vai decorrer;
- Realizar reuniões com o promotor, havendo uma reunião prévia para programar o circuito interno dos MEs, sendo para tal necessária a seguinte documentação antes da receção:
 1. Protocolo do Ensaio clínico;
 2. *Pharmacy file*;
 3. Documento de aprovação da Comissão de Ética Competente;
 4. Documentação de autorização de realização da entidade reguladora (INFARMED);
 5. Documento de aprovação do Conselho de Administração;
 6. Protocolo financeiro aprovado.

Na reunião prévia, discutem-se aspetos como o número de doentes previsto, responsável pela randomização dos doentes, período de recrutamento, duração do ensaio, modelo de prescrição a usar, tal como as condições necessárias ao ME: espaço de armazenamento requerido, condições de entrega e conservação e dispositivos médicos necessários, bem como a forma como irá ser efetuada a cedência, a devolução ao promotor e a destruição dos MEs.

Abaixo encontra-se elucidado o circuito dos medicamentos experimentais (Figura 1).

O dossier de cada ensaio clínico contém:

- Cópia da brochura do investigador;
- Cópia do protocolo;
- Cópia do Consentimento informado;
- Parecer da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e autorização do INFARMED para realização do ensaio;
- Cópia dos documentos do INFARMED da realização do ensaio;
- Cópia da autorização do Conselho de Administração;
- Outra documentação relevante.(26)

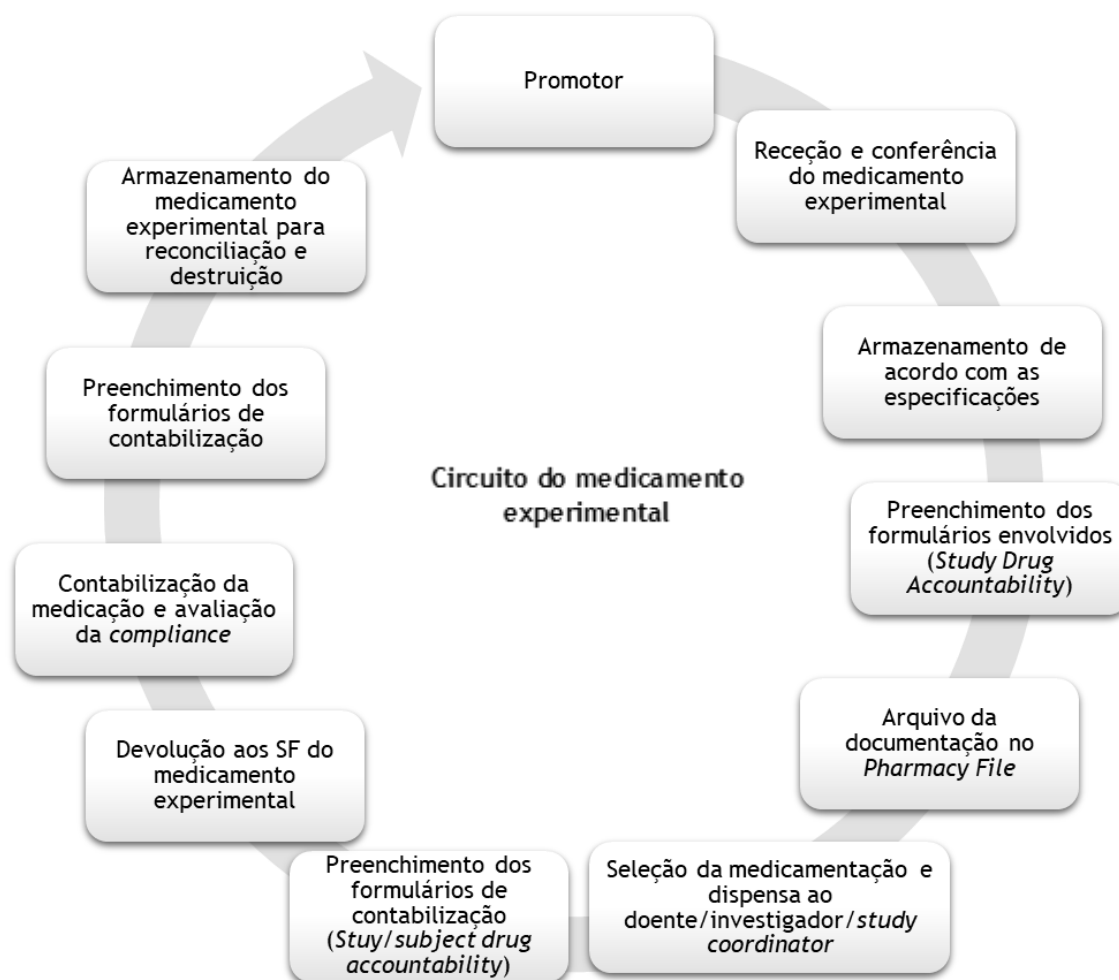


Figura 1 - Esquema representativo do circuito do medicamento experimental.

Durante o período de estágio, decorriam três ensaios clínicos na ULSCB.

8. Farmacocinética Clínica

Os SF da ULSCB não possuem o programa necessário para a monitorização de fármacos, pelo que, foi estabelecido um procedimento de monitorização farmacocinético em colaboração com o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC). Devem ser enviados para os CHUC as seguintes informações: diagnóstico, fármaco, posologia (dose e frequência), via de administração, horário de administração, data e hora do início da terapêutica, data e hora da última administração, vale, pico, creatinina, presença ou não de infeção e qual o local e resposta clínica (sinais e sintomas). Os fármacos monitorizados são a vancomicina e a gentamicina. Depois da análise dos dados enviados, um farmacêutico dos CHUC irá responder sobre a necessidade do tratamento ser continuado, parado ou se o intervalo entre administrações deve ser alterado.

9. Acompanhamento da visita médica

Durante o estágio tive a oportunidade de acompanhar a visita médica, neste acompanhamento é discutido doente a doente, qual o diagnóstico, qual a medicação, complicações, comorbilidades, entre outros. A visita engloba equipas multidisciplinares de saúde, permitindo a troca de

conhecimentos e de informações pelos enfermeiros, médicos e farmacêuticos, tendo como foco o doente, o seu bem-estar e a mais rápida melhoria do seu estado de saúde com a melhor economização de recursos.

Atualmente, apenas duas farmacêuticas participam nas visitas médicas que se realizam no HAL: a visita da ortopedia ocorre todas as segundas-feiras e a visita da cirurgia às sextas-feiras.

10. Comissões técnicas hospitalares

As comissões técnicas hospitalares obrigatórias são:

- Comissão de Ética;
- Comissão de Farmácia e Terapêutica;
- Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA);
- Comissão de Qualidade e Segurança do Doente.

As comissões têm natureza multidisciplinar, englobando diferentes profissionais de saúde.

10.1 Comissão de Ética

O Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro estabelece os princípios e regras que regem as comissões de ética que são de carácter obrigatório em instituições de saúde e nas instituições de ensino superior e em centros de investigação biomédica onde seja realizada investigação clínica. (27) As comissões de ética têm como principais funções:

- Zelar pelo cumprimento dos padrões de ética, de modo a proteger e assegurar o respeito pela dignidade e integridade humana;
- Emitir pareceres, relatórios e recomendações sobre questões éticas e bioéticas;
- Promover ações de formação no âmbito da ética e bioética;
- Pronunciar-se sobre os protocolos de investigação científica celebrados na ULSCB, nomeadamente os que se refiram a ensaios de diagnóstico ou terapêutica e técnicas experimentais que envolvam seres humanos e seus produtos biológicos.
- Articular-se com Comissões de Ética regionais, nacionais e internacionais, de modo a ser promovida complementaridade do conhecimento, comunicação, formação e discussão de assuntos éticos. (27)

As comissões de ética são de constituição multidisciplinar e em número ímpar não inferior a cinco elementos nem superior a onze elementos. (27)

10.2 Comissão de Farmácia e Terapêutica

A CFT é regulada pelo Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março e tem por missão propor as orientações terapêuticas e a utilização racional do medicamento, com base na farmacologia clínica e na evidência da economia da saúde sobre custo-efetividade, monitorizando a prescrição dos

medicamentos, a sua utilização e garantindo a todos os utentes a equidade no acesso à terapêutica.(28) É composta por entre seis a dez membros, havendo paridade entre o número médicos e farmacêuticos e tem como competências e tem como principais funções:

- Atuar como órgão de ligação entre os serviços clínicos e os SF;
- Pronunciar-se sobre a adequação da terapêutica prescrita aos doentes;
- Selecionar, sobretudo a partir do FNM, a lista de medicamentos que irão ser utilizados pela instituição, e implementar e monitorizar o cumprimento, dos critérios de utilização de medicamentos emitidos pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) e dos protocolos internos;
- Analisar os dados relativos à utilização de medicamentos e outras tecnologias de saúde;
- Representar a instituição na articulação com a CNFT e colaborar com a mesma disponibilizando a informação e os pareceres acerca da utilização dos medicamentos na sua instituição, sempre que para isso for solicitada;
- Examinar com cada serviço clínico os custos da terapêutica que lhe são atribuídos, auditando periodicamente e reconhecendo desvios na utilização dos medicamentos;
- Em conjunto com o Monitor da Prescrição Médica, monitorizar a prescrição interna de medicamentos e de meios complementares de diagnóstico e terapêutica, de modo a serem emitidos relatórios trimestrais e a obter indicadores relativos à sua prescrição, bem como implementar mecanismos regulares de acompanhamento e discussão interpares dessa informação, em conformidade com o previsto no Despacho n.º 17069/2011, de 21 de dezembro;(29)
- Cumprir as obrigações decorrentes do Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro, nomeadamente no envio regular de informação sobre a prescrição e sobre a dispensa de medicamentos pela unidade hospitalar;(9)
- Diligenciar a promoção de estratégias efetivas na utilização racional do medicamento na instituição;
- Colaborar com o SNF;
- Articular outras Comissões com responsabilidades no âmbito do medicamento, nomeadamente a GCL-PPCIRA, estabelecendo mecanismos de monitorização e utilização racional de antimicrobianos dentro dos objetivos e competências da mesma;(28)

10.3 Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA)

O Despacho n.º 15423/2013, de 26 de novembro regula o GCL-PPCIRA, já que, Portugal é um dos países da União Europeia com maior taxa de infeções associadas aos cuidados de saúde e com elevados níveis de resistências a antibacterianos. Este grupo de trabalho, pretende a diminuição do número de infeções associadas aos cuidados de saúde, a promoção da correta utilização de agentes

antimicrobianos e a redução da taxa de microrganismos resistentes aos antimicrobianos.(30) As suas principais funções são:

- Coordenar e contribuir para atividades de prevenção e controlo de infeção, uso adequado de antimicrobianos e prevenção de resistências a antimicrobianos;
- Assegurar o cumprimento dos programas de vigilância epidemiológica nacional e de infeção associada a cuidados de saúde;
- Realizar ações de formação.(30)

10.4 Comissão de Qualidade e Segurança do Doente

A Comissão da Qualidade e Segurança, regida pelo Despacho n.º 3635/2013, de 7 de março, assegura que as recomendações, orientações e normas técnicas, se encontram aplicadas nas instituições do Serviço Nacional de Saúde.(31)

11. Auditorias

11.1 Auditorias internas

As auditorias internas são um instrumento da monitorização e quantificação dos processos. Nos SF estão calendarizadas as várias auditorias internas que devem ser realizadas de modo a identificar problemas e a encontrar soluções para resolver esses mesmo problemas. São feitas auditorias aos medicamentos dos circuitos especiais, a medicamentos biológicos, aos prazos de validade, à higiene e segurança dos SF, à segurança dos medicamentos, entre outros.

11.2 Auditorias externas

Tendo em consideração a responsabilidade e natureza dos serviços prestados e dos produtos fornecidos em farmácia hospitalar, é necessário que a sua atividade seja regida por um Sistema de Gestão da Qualidade, que pretende que haja melhoria contínua e de centralização no utente.(32)

Os SF estão sujeitos a auditorias de qualidade por parte do INFARMED e da DGS. Estas auditorias pretendem identificar problemas e que, sempre que possível, haja implementação de indicadores de qualidade que otimizem o funcionamento dos SF.

Durante a realização de estágio, encontrava-se a decorrer o processo de acreditação, o que permitiu perceber e ajudar a melhorar os *standards* que foram considerados não cumpridos pelos auditores da DGS. Além disso, pude ter conhecimento do Processo Assistencial Integrado elaborado pelos SF e cujo principal objetivo é a garantia da qualidade dos cuidados de saúde prestados pelos SF na neoplasia da próstata metastizada, de modo a diminuir a variabilidade na prática assistencial cada vez mais complexa e especializada.

12. Referências bibliográficas

1. Diário da República. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro. 1962;
2. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. 2019;
3. Diário da República. Despacho n.º 13885/2004, de 14 de julho. 2004
4. Diário da República. Despacho n.º 1729/2017, de 23 de fevereiro. 2017
5. Diário da República. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. 2006.
6. Diário da República. Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de Março . 2007.
7. INFARMED. Autorização de comercialização (AUE, AUE de lote e SAR).Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas-de-seguranca/-/journal_content/56_INSTANCE_0000/15786/24578?p_p_state=pop_up&_56_INSTANCE_0000_page=1&_56_INSTANCE_0000_viewMode=print
8. INFARMED. Circular Informativa n.º174/CD/100.20.200. 2018
9. Diário da República. Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro. 2012.
10. Diário da República. Portaria n.º 48/2016, de 22 de março. 2016
11. DGS, INFARMED, SPMS. Circular Normativa Conjunta N.º1 /DGS/INFARMED/SPMS. 2017.
12. Diário da República. Portaria n.º 282/2017, de 25 de setembro. 2017
13. Diário da República. Portaria n.º198/2016, de 20 de julho. 2016
14. Diário da República. Despacho n.º 9825/98, de 13 de Maio . 1998.
15. Diário da República. Portaria n.º 330/2016, de 20 de dezembro. 2016
16. Diário da República. Decreto-Lei n.º 206/2000, de 1 de setembro. 2000
17. Diário da República. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. 1993
18. Diário da República. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. 1994
19. INFARMED. Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho . 1998.
20. Diário da República. Despacho 10286/2017, de 27 de novembro. 2017
21. Diário da República. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. 2000.
22. Diário da República. Portaria nº594/2004, de 2 de junho. 2004;
23. American College of Clinical Pharmacy. Definition of Clinical Pharmacy. Disponível em: <https://www.accp.com/stunet/compass/definition.aspx>
24. World Health Organization. Pharmacovigilance. 2019 Disponível em: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
25. Diário da República. Despacho Normativo 107/92, 27 de junho. 1992
26. Diário da República. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. 2014
27. Diário da República. Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro. 2018
28. Diário da República. Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março . 2017
29. Diário da República. Despacho n.º 17069/2011, de 21 de dezembro. 2011
30. Diário da República. Despacho n.º 15423/2013, de 26 de novembro. 2013
31. Diário da República. Despacho n.º 3635/2013, de 7 de março. 2013.
32. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. 2005; Disponível

em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANUAL_FARMACIA_HOSPITALAR/manual.pdf

Capítulo III - Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A atividade farmacêutica é centrada no utente, sendo muitas das vezes a farmácia o primeiro local de contacto quando este suspeita de algum problema de saúde, sendo, por isso, de extrema importância uma adequada formação a nível técnico-científica dos farmacêuticos. É neste local de prestação de serviços de saúde que é possível ao utente a dispensa e aconselhamento de medicamentos e outros produtos de saúde, medição de parâmetros bioquímicos, gestão e otimização da terapêutica, revisão da medicação, incentivo à utilização de medicamentos genéricos, vacinação, promoção da educação do doente na utilização de medicamentos e dispositivos médicos, bem como o encaminhamento ao médico sempre que se considere necessário.(1)

O estágio curricular em Farmácia Comunitária decorreu na Farmácia Antunes, em Miranda do Corvo, uma localidade do distrito de Coimbra, no período compreendido entre 11 de novembro de 2019 e 24 de janeiro de 2020, sob a orientação da Dra. Ana Rita Oliveira. A farmácia está localizada na zona central da vila, estando próxima do centro de saúde e da estação de autocarros.

Este relatório reflete os vários conhecimentos e competências adquiridas durante o período de estágio.

2. Organização e funcionamento da Farmácia Antunes

2.1. Estrutura física

2.1.1 Espaço físico interior:

O espaço interior é caracterizado pela sua limpeza e harmonia, estando à disposição dos utentes cadeiras para se sentarem enquanto aguardam a sua vez. Todas as superfícies de trabalho, bem como as prateleiras são lisas e facilmente limpáveis. A farmácia conta com videovigilância e com sistema de alarme em caso de intrusão, estando também equipada com extintores. No interior da farmácia existem as seguintes áreas:

- **Área de atendimento** com quatro balcões de atendimento, atrás dos quais se encontram medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), bem como alguns suplementos alimentares e produtos para higiene oral - como pastas e escovas de dentes, alguns produtos para as aftas e colutórios para as mais diversas situações. Nesta zona, existem também

medicamentos de rotatividade sazonal, tendo estado durante o período de estágio expostos, antigripais, antitússicos, descongestionantes nasais, pastilhas para a dor e inflamação da garganta, água do mar pressurizada, medicamentos para a obstipação, entre outros. Nas gavetas situadas atrás do balcão e que ficam por trás de quem está a atender e que não são visíveis ao público, são colocados medicamentos com grande rotatividade como paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, diclofenac, soro fisiológico, termómetros, vaselina, coalho, cera ortodôntica, escovilhões, fio dentário, recipientes para recolha de urina e fezes. De entre os medicamentos de grande rotatividade alcançáveis ao público destacam-se: cremes e géis para as dores musculares, emplastros, bolsas térmicas para aquecimento no micro-ondas ou para arrefecimento no congelador, preservativos e uma gôndola com produtos em destaque (suplementos alimentares, medidores de tensão e brinquedos infantis) que pode ser deslocada com facilidade permitindo a entrada de utentes em cadeira de rodas. Também ao alcance do público, existem vários champôs para caspa, psoríase e eczema, oleosidade, para fortalecimento, anti-queda, bem como suplementação oral para fortalecimento do cabelo.

A área da dermocosmética é composta por cremes hidratantes de dia e de noite; sérums; géis e mousses de limpeza para as mais diversas preocupações cosméticas como a xerose, oleosidade, acne, antienvhecimento, entre outros; cremes de mãos e cremes anti-frieiras; hidratantes corporais específicos para certas condições de pele como rosácea, psoríase e eczema; e desodorizantes. A área de dermocosmética conta também com produtos para a infância, com champôs, hidratantes de rosto e corpo, perfumes, géis de banho, entre outros formulados especificamente para as necessidades da pele do bebé e criança, estando esta zona localizada contiguamente à zona onde estão produtos destinados aos bebés (com chupetas, biberões e termómetros) e para as mães (com bombas de extração de leite, cintas pós-parto, protetores de mamilos, entre outros). Numa pequena estante visível e ao alcance do público estão arrumados os leites em pó, papas e malas de maternidade.

Sendo a proteção solar indispensável durante todo o ano, estão disponíveis protetores solares em diversas apresentações como spray, creme, loção, *stick*, e em diversos fatores de proteção, estando também disponível uma gama mais específica para proteção de peles sensíveis ou com cancro de pele.

Por fim, estão também disponíveis produtos para a higiene íntima feminina, fraldas para adultos, cremes hidratantes para o cuidado dos pés, suplementação alimentar e suplementação nutricional.

- **Área interna:** O módulo de gavetas está dividido em fórmulas farmacêuticas sólidas orais (comprimidos e cápsulas), gotas oftálmicas e auriculares, colírios, injetáveis, supositórios, medicamentos para obstipação e para auxílio na digestão, sistemas de administração transdérmica e pós para suspensão oral. Existem várias estantes diferentes com os seguintes produtos:
 1. soluções e emulsões cutâneas;

2. soluções e suspensões orais de grande volume, ficando as de pequeno volume arrumadas no módulo de gavetas; no fundo desta estante estão também arrumadas as tiras para medição da glicémia e lancetas;
3. medidores de glicémia com e sem picada do dedo;
4. cremes e pomadas;
5. medicamentos e dispositivos médicos de uso vaginal e retal, bem como pilulas contraceptivas;
6. dispositivos inaladores;
7. *stocks* de medicamentos por laboratório.

Na área interna, está também colocado o frigorífico, que é mantido a uma temperatura entre os 2 e os 8°C e onde são conservados medicamentos e dispositivos médicos que necessitem de condições de frio, como é o caso das insulinas, vacinas e alguns colírios.

- **Gabinete de atendimento** situado numa zona de acesso mais restrito. É o local onde são feitos os atendimentos onde se considere necessidade de maior privacidade e onde é feita a avaliação de parâmetros bioquímicos como o colesterol total, a pressão arterial, a glicémia total, peso/Índice de Massa Corporal e administração de vacinas. É neste local que está presente uma pequena biblioteca composta por alguns livros como o Simpósio Terapêutico, o Formulário Galénico Português, a Farmacopeia Portuguesa, entre outros.
- **Laboratório** - a farmácia dispõe de um pequeno laboratório onde são preparados medicamentos manipulados, bem como é feita a reconstituição de pós para suspensões orais.
- **Escritório**
- **Instalações sanitárias**
- **Área destinada à receção de encomendas**

2.1.2 Espaço físico exterior:

A entrada para a farmácia é feita por degraus ou através de uma rampa de acesso que permite a acessibilidade de crianças, idosos e utentes portadores de deficiência. O aspeto exterior permite facilmente identificar a existência da farmácia, estando para tal presente a identificação do letreiro “FARMÁCIA ANTUNES” e o símbolo “cruz verde” que se mantém iluminado nos dias em que a farmácia se encontra em regime de disponibilidade. É também possível visualizar a existência da placa que identifica a propriedade e direção técnica da farmácia. O horário de funcionamento da farmácia encontra-se afixado na porta de entrada, estando também presente a informação sobre atendimento prioritário, do número de telemóvel para o qual se deve ligar na necessidade de usufruir do regime de disponibilidade, bem como a indicação das farmácias de serviço e respetiva localização. Cumprindo assim os requisitos dispostos no artigo 10º e 27º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. (2,3)

A montra exibe publicidade a medicamentos de rotatividade sazonal.

2.2 Recursos humanos

A equipa da farmácia Antunes é composta por quatro farmacêuticos, entre os quais a diretora técnica e a farmacêutica substituta e três técnicos de farmácia, bem como uma auxiliar que faz a limpeza do espaço. O número de farmacêuticos está de acordo com o regime jurídico das farmácias de oficina(2) que indica que para além do diretor técnico deve existir mais um farmacêutico no quadro de pessoal e que a equipa deve ser constituída maioritariamente por farmacêuticos. A farmácia conta ainda com a colaboração de um escritório de contabilistas.

2.2.1 Diretor técnico - funções e responsabilidades

O diretor técnico, tal como descrito no artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto e alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto tem como deveres:

- Responsabilizar-se pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Assegurar que os utentes são esclarecidos no que concerne ao modo de utilização dos medicamentos e outros produtos de saúde;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Certificar-se que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes em casos de extrema necessidade com a devida justificação;
- Atestar que todos os medicamentos e outros produtos são dispensados em bom estado de conservação;
- Certificar-se que das condições higiénico-sanitárias e de segurança são cumpridas;
- Garantir que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos e outros produtos de saúde;
- Assegurar que os funcionários mantenham o asseio e a higiene;
- Certificar a execução das regras deontológicas decorrentes da atividade farmacêutica;
- Atestar o cumprimento dos princípios e deveres descritos na legislação que regula a atividade farmacêutica.(2,3)

2.2.2 Farmacêutico substituto

É obrigatória, pelo Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, a existência de pelo menos mais um farmacêutico para além do diretor técnico, ficando o farmacêutico substituto com a responsabilidade de substituir o diretor técnico quando este não se encontra presente na farmácia.(2)

2.3 Equipamentos gerais e específicos da Farmácia

2.3.1 Recursos Tecnológicos

A farmácia dispõe do programa informático SIFARMA 2000 da Glintt - *Global Intelligence Technologies*, incluindo este programa informação funcional e científica produzida pela Associação Nacional de Farmácias (ANF) como sejam o dicionário de produtos, lista de organismos, entre outros, sendo esta informação atualizada sempre que necessário. Permite também realizar todos os processos inerentes à prática farmacêutica, desde a gestão e receção de encomendas, passando pelo atendimento, controlo de *stocks* e respetivos prazos de validade, faturação, entre outros. Os postos de trabalho encontram-se ligados a um servidor que contem toda a informação produzida pelo programa, sendo, por isso, de extrema importância para a farmácia e necessita de realização de cópias de segurança diariamente e semanalmente. Este *software* está certificado pelas autoridades competentes.

O scanner é um objeto de extrema utilidade no dia a dia, por permitir a leitura de dados como os códigos de barras, números de cartão de saúde e também os códigos das receitas.

2.3.2 Outros equipamentos

Todos os equipamentos presentes na farmácia estão em bom estado de conservação e são sujeitos a manutenções periódicas por técnicos habilitados para tal fim. Os equipamentos existentes são: balança, Unguator®, termohigrómetro (que lê os valores de temperatura e humidade do ambiente), frigorífico para armazenamento de medicamentos que requeiram condições de frio.

2.4 Horário de funcionamento

Em semanas de serviço, a farmácia está aberta das 8h às 22h todos os dias dessa semana e há um farmacêutico ou técnico de farmácia em regime de disponibilidade a partir das 22h e que se dirigirá à farmácia em caso de chamada para o número de telemóvel de serviço caso haja prescrição médica de medicamento urgente do próprio dia ou do dia anterior. Nestes casos, como é necessário a abertura da farmácia, é chamada a Guarda Nacional Republicana para estar presente. A farmácia está de serviço quinzenalmente. Nas semanas em que não está de serviço, a farmácia abre às 9h e fecha às 20h e está aberta no sábado apenas das 9h às 13h. O atendimento em regime de disponibilidade não é taxado.

3. Informação e documentação científica

Segundo o artigo 37.º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto, as farmácias têm que ter obrigatoriamente a Farmacopeia Portuguesa e outros documentos que sejam indicados pelo INFARMED.(2)

As boas práticas sugerem também que as farmácias disponham do Prontuário Terapêutico, do RCM; de formulários relevantes para a atividade; da Legislação Farmacêutica; e da Documentação oficial de regulação da atividade.(1)

Para além desta documentação científica, os farmacêuticos podem ainda esclarecer dúvidas através dos contactos do portal do Laboratório de Estudos Farmacêuticos.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

Segundo o Decreto-Lei 307/2007, de 31 de agosto, um medicamento é qualquer substância ou associação de substâncias que detenha características curativas ou preventivas de patologias ou de seus sintomas, ou que permita diagnosticar, ou que através de uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, restabeleça, colmate ou altere funções fisiológicas.(2) Os medicamentos podem ser classificados em duas classes maioritárias:

- Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), quando cumprem um dos seguintes requisitos:
 1. Possam representar um risco para a saúde do utente de forma direta ou indireta mesmo quando tomados para o fim a que se destinam, caso o sejam sem vigilância médica;
 2. Possam representar um risco para a saúde do utente de forma direta ou indireta quando sejam tomados com frequência em quantidades exageradas que não aquela a que se destinam;
 3. Contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas sejam imprescindíveis de aprofundar;
 4. Destinem-se a administração parentérica.(4)

Os MSRM podem ainda dividir-se em:

1. Medicamentos de receita médica renovável, quando os medicamentos se destinam a certas doenças ou a tratamentos prolongados e possam ser obtidos mais de uma vez, sem ser necessário uma nova prescrição médica.
2. Medicamentos de receita médica especial, quando os medicamentos preenchem um dos seguintes requisitos:
 - i. O medicamento contém uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico;
 - ii. Originar riscos importantes de abuso medicamentoso, gerar toxicodependência ou serem utilizados para fins ilícitos;

iii. Sejam constituídos por uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por motivos de precaução, ser necessário incluí-la nas situações previstas na alínea anterior;

3. Medicamentos de receita médica restrita, de uso reservado a certos meios especializados, quando o medicamento preenche um dos seguintes requisitos:

a) Se destinarem a uso exclusivo hospitalar, devido às suas propriedades farmacológicas, à sua novidade, ou por questões de saúde pública;

b) Se destinarem a patologias em que o diagnóstico apenas é realizado em meio hospitalar ou em estabelecimentos diferenciados que possuam meios de diagnóstico apropriados, ainda que a sua administração e o acompanhamento dos utentes possa ser realizado fora desses meios;

c) Se destinarem a doentes que se encontram em tratamento ambulatorio e a utilização do medicamento ser suscetível de provocar efeitos adversos muito graves, sendo, por isso, necessário a prescrição da receita médica, se necessário emitida por especialista, e com vigilância adicional durante o período de tratamento.(4)

- Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) são todos os medicamentos que não cumpram nenhum dos quatro requisitos que o fariam ser classificado como MSRM.(4)

Os MNSRM incluem ainda a subcategoria dos medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia (MNSRM-EF). A lista por DCI dos MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa encontra-se disponível no *website* do INFARMED.(5)

A classificação Anatomical Therapeutic Chemical Code (A.T.C) é uma ferramenta criada pela Organização Mundial de Saúde que classifica os princípios ativos em cinco níveis diferentes: o primeiro nível é referente ao grupo anatómico maioritário; o segundo nível ao subgrupo terapêutico; o terceiro nível ao subgrupo farmacológico; o quarto nível ao subgrupo químico; e o quinto nível à substância química.(6)

No contexto da farmácia comunitária a classificação A.T.C. pode ser de extrema importância porque permite verificar a que classe pertencem os princípios ativos de modo a ter-se a certeza, por exemplo, se um determinado antibiótico faz parte das penicilinas, para questionar o utente sobre se tem alguma alergia às penicilinas ou em casos em que o medicamento prescrito está esgotado ou descontinuado e possa ser necessário fazer uma sugestão ou esclarecer o médico prescriptor. O Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março aprova a classificação farmacoterapêutica que corresponde à classificação A.T.C., bem como fornece uma listagem das várias classes farmacoterapêuticas.(7)

5. Aprovisionamento e Armazenamento

5.1 Escolha de fornecedores

Os fornecedores de medicamentos e outros produtos de saúde são escolhidos de acordo com a existência ou não de portes de envio, o tempo de entrega, os *stocks* que o distribuidor possui e o melhor acordo comercial possível, em que se incluem descontos, bônus, entre outros.

A farmácia dispõe de um armazenista principal, a Plural - Cooperativa Farmacêutica e três outros armazenistas a quem faz compras mais pontualmente: a Empifarma - Produtos Farmacêuticos, a Alliance Healthcare e a Lobo, Alves, Amaral - Siloal, esta última para fornecimento de produtos veterinários. A Plural faz entregas três vezes por dia: uma vez às 8h da manhã, outra às 15h30 e outra com medicamentos pontuais às 19h30. A Alliance Healthcare faz entregas duas vezes por dia: uma vez no período da manhã e outra ao fim da tarde e a Empifarma - Produtos Farmacêuticos só faz entregas uma vez por dia, no período da manhã.

Há farmácias, sobretudo as de menor dimensão, que se associaram nos chamados grupos de compras da ANF, permitindo estes grupos que haja negociação com os laboratórios para compra de um maior volume de produtos de modo a que estes fiquem mais baratos para cada farmácia, estes produtos com desconto têm que ser encomendados através da Plural.

Existem ainda as vendas diretas, que são compras de medicamentos, cosméticos ou outros produtos de saúde que são feitas diretamente com o laboratório, estas encomendas podem ser enviadas através de um dos armazenistas ou serem entregues por uma empresa de distribuição logística.

5.2 Critérios de aquisição

A farmácia deve comprar aos laboratórios que fornecem melhores condições comerciais e de acordo com as vendas do mês anterior e com a previsão de consumo, sem nunca esquecer que deve ter em stock, no mínimo, três dos cinco medicamentos com o preço mais baixo de cada grupo homogêneo.

5.3 Tipos de encomendas

5.3.1 Encomenda diária

A encomenda diária reflete os produtos que foram vendidos e atingiram o *stock* mínimo, sendo, automaticamente, gerado um registo dentro da encomenda diária para aquele produto ser encomendado. Esta encomenda é a que compreende maior volume de medicamentos e tem que ser enviada para o fornecedor através do separador “Gestão de encomendas”.

5.3.2 Encomenda instantânea

Os medicamentos e produtos de saúde que são encomendados vêm em encomenda instantânea, ou seja, é uma encomenda de medicamentos que foram pedidos individualmente mesmo não se tendo vendido nenhum desses medicamentos nem se tendo atingido o *stock* mínimo. Quando se pretende encomendar algum produto podem surgir quatro cores antes da designação do produto:

1. Cor verde - produto disponível;
2. Cor vermelha - produto indisponível de momento;
3. Cor amarela - produto disponível, mas com limitação do número de unidades ou disponibilidade sob consulta;
4. Cor azul - produto disponível com entrega que pode levar até 48h.

É também possível ver informações sobre o Preço de Venda ao Público (PVP), Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA), condição comercial, data e hora de entrega e número de unidades de produto. As vias verdes do medicamento (VVM) são pedidas para medicamentos em que há pouco *stock* e que representam risco de esgotar no mercado português, pelo que são pedidas através de encomenda instantânea quando um utente tem prescrição médica desses medicamentos, aparecendo uma informação num balão que refere: “fazer via verde, sff”. Por cada medicamento prescrito apenas podem ser pedidos, no máximo, 2 unidades de medicamento para um fornecedor por VVM. O Anexo I Deliberação n.º 1157/2015, de 4 de Junho contempla todos os medicamentos que podem ser pedidos por VVM.(8)

5.3.3 Encomenda manual

As encomendas manuais são criadas, por exemplo, quando é enviada uma encomenda que foi pedida por venda direta. A venda direta é a realização de uma compra de medicamentos e outros produtos de saúde diretamente ao laboratório que os detém. Para ser dada entrada desta encomenda, é então necessário criar uma encomenda manual baseada na fatura que vem juntamente com a encomenda, para tal vai-se ao separador “Gestão de Encomendas”, e clica-se em “Manual”, posteriormente identifica-se o fornecedor, que tanto pode ser um dos fornecedores habituais como o laboratório e coloca-se individualmente o Código Nacional de Produto (CNP) e respetivo número de unidades. Depois de aprovar a encomenda, é necessário “enviar” para papel, de modo a que a encomenda manual fique listada nas encomendas enviadas e que, conseqüentemente, possa ser dada entrada da encomenda.

5.4 Conferência da encomenda e marcação de preços

Os medicamentos vêm dentro de baques que correspondem a diferentes tipos de encomenda, estando os baques com medicamentos de frio identificados exteriormente com a menção “FRIO”. Dentro dos baques vem ainda a fatura da encomenda.

Para se dar entrada de encomendas, é utilizado o SIFARMA, no separador “Receção de Encomendas”, na listagem de encomendas escolhe-se a(s) referência(s) faturadas e identifica-se a

fatura através do *scanner* ou escrevendo manualmente. Caso a fatura contemple mais do que uma referência, é necessário selecionar todas as referências que aparecem na fatura e agrupá-las no computador. Os primeiros produtos a que se dá entrada e que são imediatamente armazenados são os que requerem condições especiais de temperatura. Após esta etapa, pode dar-se entrada aos restantes produtos, conferindo-se: se os produtos se encontram nas devidas condições e se não há danos na embalagem, os prazos de validade e o PVP. No caso de PVP diferente do que está indicado no computador, deve ou alterar-se o PVP para o novo PVP caso não haja nenhuma unidade em *stock* ou então pôr de parte estes medicamentos com indicação que têm novo preço; assim que o *stock* antigo terminar, retifica-se o PVP. É obrigatória a existência do PVP na rotulagem dos medicamentos tal como inscrito na Lei n.º 25/2011, de 16 de junho que procedeu à alteração do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. (9)

No caso de produtos de uso veterinário como pipetas antiparasitárias que vêm num *pack* com quatro unidades, é dado entrada e feita a venda à unidade.

No fim de passar todos os medicamentos pelo *scanner* ótico, é confirmado se o número de unidades é igual ao indicado na fatura. Caso tal não aconteça, tem que se detetar qual(is) o(s) medicamento(s) em falta para fazer reclamação junto do armazenista. Para fazer a reclamação, telefona-se para uma linha específica, identifica-se a farmácia e o número da fatura e indicam-se os produtos em falta através do CNP, o armazenista dá a opção de ser feita nota de crédito à farmácia ou de envio dos produtos. Regista-se esta reclamação em caderno próprio de modo a mais tarde verificar se o armazenista fez nota de crédito ou enviou os produtos como combinado telefonicamente.

Em seguida, é feita a retificação dos preços de custo. A Farmácia Antunes tem os seus produtos faturados a Preço de Venda ao Armazenista (PVA) em produtos com custo inferior a 50€ e que não sejam MNSRM, cosméticos, suplementos alimentares, tiras de glicémia, lancetas, câmaras expansoras, entre outros. A farmácia Antunes aplica uma margem de 30% sobre o preço faturado para marcação de produtos de venda livre. Todos os produtos são devidamente etiquetados.

É também durante este processo que são colocadas as condições comerciais, isto é, no caso de haver desconto sobre o medicamento, é colocado na “condição” o valor da percentagem do desconto.

Além das encomendas enviadas, existe também uma parte destinada às encomendas em receção, para onde passam as encomendas que tinham produtos que ficaram em gestão de pendentos (GPs) na encomenda diária. Os GPs encontram-se no final das encomendas diárias representando os produtos que foram encomendados mas que não vieram na encomenda e que virão posteriormente, possivelmente de outro armazém que não o de Coimbra, como sejam o do Tortosendo, Caldas da Rainha, Montijo ou Maia. A referência da encomenda já enviada só desaparece depois de ter sido dada entrada de todos os GPs. As encomendas em receção não podem ser agrupadas.

Após cada entrada de encomendas, desde que seja permitido pelo operador, o computador envia informações sobre benzodiazepinas e medicamentos esgotados ao INFARMED.

No caso dos medicamentos de via verde, quando é dada entrada, aparece à frente da sua designação “VV” a verde e na finalização da encomenda aparece um separador que indica quantas

unidades de medicamento foram pedidas por via verde e pede para ser inserido o número de unidades a que se deu entrada.

Preferencialmente às segundas-feiras, é feito o pedido dos medicamentos que costumam estar esgotados, porque a distribuidora costuma disponibilizar algumas unidades de cada medicamento que tiver em *stock*.

Quinzenalmente e juntamente com a entrega das encomendas, são enviados pela Plural e pela Alliance os resumos da faturação por parte do armazenista com o que foi faturado e é preciso pagar.

5.5 Critérios de armazenamento

O armazenamento dos produtos de saúde respeita os requisitos de temperatura, humidade e iluminação de acordo com as características do mesmo. Os medicamentos que requerem condições de frio são guardados num frigorífico, sendo os restantes medicamentos armazenados a temperatura ambiente e humidade até 60% de modo a não comprometer a sua estabilidade, tendo a farmácia um dispositivo que permite fazer a leitura destes dois parâmetros. No frio são armazenadas insulinas, vacinas, alguns colírios e outros produtos farmacêuticos. O armazenamento é feito por forma farmacêutica, seguido de ordem alfabética, seguido do princípio *First-Expire First-Out* (FEFO).

Entrada de matérias-primas para elaboração de medicamentos manipulados

Para a matéria-prima que é de utilização para o fabrico de medicamentos manipulados, não é dada entrada no programa informático. O certificado de análises que vem juntamente com o produto, é arquivado num dossier com outros certificados de análise.

No recipiente, coloca-se a data de abertura e cada vez que foi aberto e a quantidade retirada.

5.6 Devoluções

Pode ser feita a devolução de produtos por várias razões, as mais comuns são: a desistência do utente na compra do produto, erro no pedido do produto, embalagem danificada, PVP do produto diferente do PVP encomendado, prazo de validade reduzido, produto não encomendado ou trocado por outro. Para tal, deve criar-se uma devolução a partir do menu da Gestão das Devoluções e imprimir três fotocópias da guia de transporte que são carimbadas e assinadas pela farmácia, ficando o triplicado assinado pelo motorista na farmácia.

Este menu pode também ser utilizado para a devolução de produtos que expiraram ou vão brevemente expirar de validade. Neste caso, tem que se ter em consideração quem foi o fornecedor do produto. As aquisições feitas pelo distribuidor, são devolvidas a este, que contacta os laboratórios, de modo a que haja uma nota de crédito. Caso o laboratório não aceite, os produtos são devolvidos e podem depois ser colocados para quebras. As quebras são uma maneira de recuperar o valor do IVA despendido na aquisição de tais produtos. Há ainda a situação de a compra

ter sido feito por venda direta e nesse caso os produtos são armazenados numa estante e é negociado com o delegado do laboratório aquando da sua visita.

5.7 Prazos de validade

Para a realização do controlo dos prazos de validade é emitida pelo programa SIFARMA uma listagem dos produtos que vão passar de validade num determinado período temporal. De dois em dois meses são retiradas listagens dos prazos de validade dos produtos que vão passar de validade daí a 2 e 3 meses, bem como uma listagem dos produtos que vão passar da validade daí a 4 e 5 meses, de modo a tentar escoar estes produtos. Os produtos da primeira lista são retirados dos locais onde se encontram e identifica-se no histórico de compras se foram adquiridos a algum armazenista ou se por venda direta. As aquisições feitas pelo distribuidor, são devolvidas a este, que contacta os laboratórios, de modo a que haja uma nota de crédito, caso o laboratório não aceite, o produto é devolvido à farmácia.

É necessário ter atenção quando é dada entrada dos produtos da encomenda para não se alterar o prazo de validade que está no computador para um superior ao do medicamento que expira mais rápido. Caso tal aconteça, o medicamento pode ficar esquecido e mais tarde acabar por ser vendido com prazo de validade curto ou expirado. Por outro lado, na receção de encomendas também é necessário verificar os prazos de validade não só para o caso de ser necessário retificar, bem como para verificar se não foi enviado pela distribuidora um produto com de validade reduzida.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

A interação entre o farmacêutico e o utente tem que ser sempre pautada pelos princípios éticos que regem a profissão farmacêutica.(10)

Estando a farmácia Antunes localizada numa vila, em que algumas pessoas são analfabetas, mais importante se torna a qualidade da informação que o farmacêutico transmite de modo a permitir a melhor adesão terapêutica possível, bem como o uso racional do medicamento. Para os utentes letrados, a informação verbal deve ser complementada com informação escrita nas embalagens sobretudo quando se trata de medicação esporádica como é o caso dos antibióticos, ou quando é medicação que o utente vai iniciar. Sempre que a medicação é nova para o utente, deve-lhe ser explicada a posologia e ser feito um alerta sobre quais os efeitos adversos mais frequentes que podem ocorrer e quando poderá ser necessário consultar o médico para suspensão e/ou alteração da medicação. A educação para a saúde faz parte do papel do farmacêutico, através do ensino e esclarecimento da utilização de dispositivos inalatórios, câmaras expansoras, medidores de tensão, medidores de glicémica, entre outros, bem como indicar qual a dose pediátrica a administrar em função do peso da criança e princípio ativo, entre outros. É também importante alertar para possíveis interações graves, como o uso de anti-inflamatórios não-esteróides e dispositivos de

inalação e do rivaroxabano com géis para tratamento de problemas circulatórios superficiais, nódoas negras, distensões e contusões; alertar também para as duplicações como a utilização concomitante de antigripais e paracetamol. O utente deve ser informado da via de administração, sobretudo nos casos de medicamentos orodispersíveis, vaginais, mastigáveis, entre outros, bem como para medicamentos com duas vias de administração possíveis para tratamentos diferentes como é o caso da progesterona micronizada em cápsulas moles que pode ser de administração oral ou vaginal.

6.1 Farmacovigilância

A farmacovigilância é a ciência que deteta, avalia, compreende e previne efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com medicamentos, de modo a melhorar os cuidados e a sua segurança no uso de medicamentos.(11)

Para notificar qualquer efeito adverso suspeito decorrente do uso de medicamentos ou dispositivos médicos o utente ou profissional de saúde deve notificar no Portal RAM do INFARMED.

6.2 Participação em Programas de reciclagem e de gestão de resíduos

A farmácia Antunes adere a programas de reciclagem, como a campanha de recolha de radiografias dinamizada pela Assistência Médica Internacional (AMI) que decorreu em dezembro, bem como em programas de gestão de resíduos, como é o caso da recolha de medicamentos fora de uso e/ou fora da validade por parte da ValorMed. A recolha dos resíduos da ValorMed é feita pela Plural, sendo passado o código de barras do recipiente em cartão onde estão armazenados e posteriormente assinados pelo farmacêutico os dois talões correspondentes a este processo. Um dos talões é levado pelo motorista e o outro fica na farmácia.

7. Dispensa de medicamentos

7.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Segundo a Portaria nº224/2015, de 27 de julho, a prescrição de medicamentos tem que ser efetuada por meios eletrónicos, sendo a receita manual de carácter excecional. As prescrições médicas são feitas por DCI.(12)

Na prescrição deve constar a indicação do medicamento por DCI, dosagem, forma farmacêutica, apresentação e tamanho de embalagem e posologia, sendo esta informação codificada através do Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM). Quando existe grupo homogéneo, deve ser dispensado o mais barato dos três medicamentos entre os cinco mais baratos

ou, caso o utente pretenda exercer o seu direito de opção, pode optar por um medicamento mais caro dentro do grupo homogéneo. A prescrição pode também ser feita por nome comercial ou do titular de AIM, desde que preencha um dos seguintes requisitos:

1. O medicamento de marca não tem similar ou não existe medicamento similar genérico com comparticipação;
2. Haja justificação técnica do médico prescriptor:
 - 2.1. Alínea a) - medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, tendo que, para isso constar na receita a referência “Exceção a) do nº3 do art 6.º” e ser um dos medicamentos inscritos no anexo da deliberação n.º 70/CD/2012 que são: a ciclosporina, a levotiroxina sódica e o tacrolimus.(13)
 - 2.2. Alínea b) - Reação adversa prévia, tendo que, para isso constar na receita a referência “Exceção b) do nº3 do art 6.º - reação adversa prévia”
 - 2.3. Alínea c) - continuidade de tratamento superior a 28 dias, tendo que, para isso constar na receita a referência “Exceção c) do nº3 do art 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias”. Apesar disso, o utente pode optar por medicamento similar de preço inferior.(12)

Para a dispensa de MSRM, existem três tipos de prescrição: a prescrição eletrónica materializada, a prescrição desmaterializada e a prescrição manual.

7.1.1 Prescrição eletrónica materializada

Este tipo de prescrição pode ser renovável até 6 meses quando contenha medicamentos destinados a tratamentos de longa duração e ter até 3 vias. Podem ser prescritas, no máximo duas embalagens por medicamento. Para ser válida, a prescrição tem que estar obrigatoriamente datada automaticamente e assinada pelo médico prescriptor. No fim da dispensa dos medicamentos, é impresso no verso da receita os códigos óticos dos medicamentos dispensados e é assinado pelo utente que a dispensa de tais medicamentos foi efetuada. Todos os medicamentos constantes na receita têm que ser dispensados pois não será valido utilizar novamente aquela receita.(12)

No caso dos medicamentos manipulados para ser possível fazer a sua comparticipação quando aplicável a prescrição tem que ser materializada de tipo MM, sendo sempre necessário aplicar o plano correspondente aos medicamentos manipulados, já que não é automaticamente reconhecido através da leitura ótica da receita médica.

Além deste caso, as prescrições eletrónicas materializadas são também muitas das vezes utilizadas com emigrantes com ou sem comparticipação.

7.1.2 Prescrição eletrônica desmaterializada

A dispensa de medicamentos em prescrição eletrônica desmaterializada pode ser realizada através de guia de tratamento ou de mensagem enviada para o telemóvel do utente. Para aceder à prescrição são necessários três códigos:

- Número da prescrição;
- Código de acesso;
- Código de direito de opção.

As receitas desmaterializadas permitem a dispensa de apenas um medicamento independentemente do número de linhas e unidades prescritas de cada medicamento, possibilitando que o utente possa adquirir os seus medicamentos em farmácias diferentes e em alturas diferentes. Neste tipo de receitas é também possível a prescrição de medicamentos ou dispositivos que em receita manual teriam que ser prescritos isoladamente: é o caso dos MEPs, produtos destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus, entre outros.(12)

Na prescrição eletrônica desmaterializada podem ser prescritas, no máximo, duas embalagens para tratamentos de curta ou média duração e com validade de 60 dias e, no máximo, 6 embalagens para tratamentos de longa duração e com validade de 6 meses.(14)

A Deliberação n.º 051/CD/2014 define quais os tratamentos de curta ou média duração e quais os tratamentos de longa duração.(15)

7.1.3 Prescrição manual

A receita manual é de carácter excecional, sendo apenas permitida para os casos previstos no artigo 8º da Portaria nº224/2015 de 27 de julho, que são:

- a) Falência do sistema informático;
- b) Inadaptação do prescritor;
- c) Prescrição no domicílio;
- d) Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.

Além da identificação da exceção, é necessário também ser confirmado:

1. O local de prescrição
2. A validade da prescrição: as prescrições médicas manuais têm a validade de 30 dias a partir da data de emissão;
3. O número de embalagens: cada receita pode ter a prescrição de até quatro medicamentos distintos e, no máximo, quatro embalagens por prescrição, sendo que, para o mesmo medicamento não podem ser prescritas mais de duas caixas;
4. Vinheta e assinatura do médico prescritor;
5. A não existência de rasuras e/ou de caligrafias distintas, entre outros fatores que possam inviabilizar a comparticipação da receita.

De modo a permitir que a farmácia receba a comparticipação dos medicamentos dispensados por receita manual, a receita manual tem que ter todos os campos de preenchimento obrigatório

preenchidos, bem como deve ser impresso no verso da receita, o código ótico e a informação em como o utente recebeu a medicação assinada pelo mesmo. O farmacêutico ou técnico de farmácia carimba, assina e data o verso.

As receitas manuais têm 30 dias de validade após a data de emissão e uma única via.(12)

As câmaras expansoras não podem ser prescritas por receita manual.(14)

Os medicamentos que têm que ser prescritos isoladamente de outros medicamentos em receitas manuais e materializadas são: medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, medicamentos manipulados, produtos dietéticos com caráter terapêutico, produtos destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus, medicamentos alergénios personalizados para um doente em específico e os dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou incontinência/retenção urinária.(14)

Durante o estágio, os erros encontrados em receitas manuais e que inviabilizaram a sua participação foram: receitas rasuradas sem rúbrica perto da rasura, receitas sem vinheta do médico prescriptor, autocolante do episódio de urgência colado por cima do código de leitura ótica da receita e prescrição de câmara expansora em receita manual.

7.1.4 Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes

Estes medicamentos possuem regras mais rígidas a nível de armazenamento e dispensa devido ao seu efeito terapêutico e potencial de utilização inapropriada. Os medicamentos considerados estupefacientes e psicotrópicos encontram-se indicados nas tabelas I e II do Decreto-Lei nº15/93, de 22 de janeiro, e nº1 do artigo 86º do Decreto-Regulamentar nº 61/94, de 12 de outubro e a sua dispensa é regulada pelo artigo 19º da Portaria nº224/2015, de 27 de julho.(12,16,17)

Os MEP podem vir prescritos juntamente com outros medicamentos na prescrição eletrónica médica desmaterializada, no caso de prescrição manual ou materializada, o medicamento tem que ser prescrito isoladamente em receitas do tipo RE. Para a correta dispensa destes medicamentos, é também necessário o registo informático dos seguintes dados:

- a) Identificação do doente ou do seu representante - sempre que se dispensa um MEP, o SIFARMA questiona se o utente dispensado é o mesmo utente identificado na prescrição. Caso o utente dispensado seja o utente da prescrição, apenas é necessário preencher informação sobre o utente; no caso de ser outra pessoa a fazer o levantamento, é necessário o preenchimento dos campos sobre o utente e sobre a pessoa a quem o medicamento é dispensado. As informações que são registadas são as seguintes: nome, data de nascimento, número e data do bilhete de identidade, cartão de cidadão, carta de condução ou passaporte;
- b) Identificação da prescrição através do número da prescrição;
- c) Identificação da farmácia, onde deve constar o nome da farmácia e o número de conferência das faturas;

- d) Número de registo e da quantidade dispensada do medicamento;
- e) Data da dispensa.

Os talões que saem depois da introdução e confirmação dos dados, são guardados por ordem de aviamento em pasta própria. No caso de a receita ser manual ou materializada é necessário que o utente ou o seu representante assine o verso da receita de forma legível para comprovar que a dispensa foi efetuada.

A farmácia arquiva pelo período mínimo de três anos, uma reprodução em papel ou em suporte informático das receitas manuais e materializadas que incluam MEPs, por data de dispensa, onde esteja indicado o código do medicamento e a quantidade dispensada e os dados do utente ou do seu representante. As receitas manuais contendo MEPs devem ser enviadas sob forma de fotocópia para o INFARMED até ao dia 8 de cada mês.(12)

7.1.5 Regimes de Participação Especiais

Existem ainda os regimes de participação especiais, que permitem a utentes que padecem de certas patologias ter maior participação em medicamentos, dispositivos médicos ou alimentos e suplementos alimentares desde que seja feita menção ao diploma em que tais medicamentos ou dispositivos médicos se incluem:

- Portaria nº281/2017, de 21 de setembro: para artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil e artrite psoriática, para medicamentos que contenham metotrexato desde que prescritos por médicos especialistas em reumatologia, medicina interna ou pediatria.(18)
- Portaria nº284/2016, de 4 de novembro: dispositivos médicos para apoio aos doentes ostomizados.(19)
- Portaria nº92-E/2017, de 3 de março: dispositivos médicos para doentes com incontinência ou retenção urinária.(20)
- Despacho nº5635-A/2014, de 28 de abril: medicamentos de aplicação tópica e sistémica para o tratamento da ictiose, desde que prescritos por médicos dermatologistas.(21)
- Portaria nº76/2018, de 14 de março: medicamentos, alimentos e suplementos alimentares para crianças com sequelas respiratórias, neurológicas e/ou alimentares devidas à prematuridade extrema, podendo apenas ser prescritos por médicos especialistas em pediatria médica.(22)
- Despacho nº 1234/2007, de 25 de janeiro: medicamentos prescritos para o tratamento da doença inflamatória intestinal, desde que prescritos por médicos especialistas em gastroenterologia, cirurgia geral, medicina interna ou pediatria.(23)
- Portaria nº329/2016, de 20 de dezembro: medicamentos destinados ao tratamento da dor crónica não oncológica moderada a forte: buprenorfina, fentanil, hidromorfona, tapentadol, morfina, oxicodona e oxicodona + naloxona.(24)

- Portaria nº331/2016, de 22 de dezembro: medicamentos destinados a dor oncológica moderada a forte: buprenorfina, fentanilo, hidromorfona, tapentadol, morfina, oxicodona e oxicodona + naloxona.(25)
- Despacho nº10910/2009, de 29 de abril: medicamentos destinados ao tratamento da infertilidade, em especial os da procriação medicamente assistida.(26)
- Lei nº6/2010, de 7 de maio: medicamentos queratolíticos e antipsoriáticos de aplicação tópica ou sistémica para a psoríase.(27)
- Despacho nº13020/2011 - Doença de Alzheimer: Donepezilo; Galantamina; Memantina; Rivastigmina quando prescritos por médicos da especialidade de neurologia ou psiquiatria.(28)

Durante o estágio tive a oportunidade de dispensar medicamentos de comparticipação especial nos casos de dispositivos médicos para apoio aos doentes ostomizados, para o tratamento da doença inflamatória intestinal e para a doença de Alzheimer.

7.1.6 Medicamentos genéricos

Os medicamentos genéricos são medicamentos que apresentam a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e que demonstram bioequivalência com o medicamento de referência por meio de ensaios de biodisponibilidade.(2) De modo a incentivar as farmácias a dispensar estes medicamentos, a Portaria n.º 262/2016, de 7 de outubro alterada pela Portaria n.º 188/2018 de 29 de junho, define que é dado um incentivo de 0,35€ por cada embalagem de medicamentos dispensada que apresente preço igual ou inferior ao 4.º preço mais baixo do grupo homogéneo a que pertence.(29,30)

As farmácias devem disponibilizar, no mínimo, três dos cinco medicamentos com o preço mais baixo de cada grupo homogéneo, dispensando o medicamento de menor preço exceto se o utente optar por outro.(12)

7.2 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Os MNSRM são assim classificados por não cumprirem nenhum dos requisitos necessários para serem classificados como MSRM.

A automedicação é o uso de MNSRM por um período temporal curto para o alívio e tratamento de sintomas passageiros e pouco graves com ou sem o aconselhamento de um profissional de saúde. A automedicação pode acarretar riscos que são diminuídos quando são cumpridas as indicações do folheto informativo e quando é acompanhado de aconselhamento farmacêutico. Se após se automedicar, o utente continuar com os mesmos sintomas ou estes se agravarem, existir dor aguda, houver reação adversa ao medicamento, se suspeitar que a situação é mais grave, houver comorbilidades ou estiver a tomar outros medicamentos, o utente deve aconselhar-se com o seu médico ou farmacêutico. Sempre que se considere que a situação pode ser mais grave do que

parece, a automedicação deve ser descartada e os sintomas avaliados em consulta médica, de modo a não se agravar ou mascarar uma patologia mais grave. Cabe ao farmacêutico educar o utente sobre o uso seguro e responsável da automedicação e quando se deve dirigir ao médico.(31)

Durante o meu estágio, os MNSRM mais vezes solicitados e aconselhados foram antigripais, antitússicos, anti-histamínicos, descongestionantes nasais, antipiréticos e anti-inflamatórios, pastilhas antissépticas e anti-inflamatórias para a garganta e antiácidos devido à época festiva.

7.3 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

7.3.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Um cosmético é qualquer substância ou mistura de substâncias com o fim de ser colocada em contacto com a epiderme, pelos e cabelo, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais para os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, preservar ou corrigir odores corporais.(32)

Na Farmácia Antunes existem produtos de dermofarmácia e cosmética para bebés e crianças, adolescentes e adultos porque em diferentes fases da vida, a pele necessita de cuidados diferentes. Para bebés e crianças os cuidados com a pele e higiene estão adaptados a pele sensível, pelo que os ingredientes destes produtos devem ser hipoalergénicos, não conter perfumes nem fenoxietanol. Para os adolescentes, as gamas mais adequadas são as anti-acneicas que pretendem suavizar os efeitos do acne, reduzindo a oleosidade da pele e a aparência das marcas através da limpeza mas também da hidratação através de cremes e géis hidratantes. Para adultos com pele mais madura, os hidratantes de rosto focam-se sobretudo em propriedades anti-oxidantes e anti-envelhecimento.

Existem ainda disponíveis gamas de produtos que pretendem melhorar a aparência e a hidratação de peles mais sensíveis, com rosácea, com psoríase e com eczema.

Para higiene, estão disponíveis géis de banho e géis para higiene íntima feminina.

Tendo o estágio decorrido durante o período de inverno, foram muito requisitados cremes de hidratação labial, de mãos e antifrieiras. Outros produtos cosméticos que também foram muito requisitados foram produtos de fixação de próteses dentárias, pastas dentífricas e elixires.

7.3.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

Segundo o Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro, um produto dietético destinado a fim medicinal específico é “uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de 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 metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos.”(33)

De modo a suprimir as necessidades nutricionais adjacentes às condições médicas que implicam erros congénitos no metabolismo, o Despacho n.º 4326/2008, de 19 de fevereiro consagra as condições de comparticipação destes produtos, sendo para tal necessário que a prescrição seja feita pelo Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães ou num dos dez centros de tratamento identificados no despacho.(34) A lista de produtos dietéticos para alimentação especial comparticipados está disponível no *website* da Direção-Geral da Saúde, sendo atualizada sempre que necessário.(35)

7.3.3 Fitoterapia e suplementos nutricionais

Os suplementos alimentares são definidos pelo Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, com alterações pelo Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho como géneros alimentícios que complementam e ou suplementam uma alimentação normal e que são fontes concentradas de nutrientes ou de outras substâncias, por si só ou em combinação, que tenham efeito nutricional ou fisiológico. A autoridade a quem compete a definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar e, conseqüentemente, dos suplementos alimentares, é a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária.(36,37)

Os principais produtos de suplementação que tive oportunidade de dispensar foram suplementos para as pernas cansadas, suplementos para aumento da imunidade, magnésio para evitar câibras e fadiga, suplementos para melhoria das funções cognitivas e multivitamínicos. A nível de fitoterapia os chás são o produto mais vezes solicitado.

7.3.4 Medicamentos e produtos de uso veterinário

Segundo o Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho, medicamento de uso veterinário é toda a substância ou mistura de substâncias que possuem propriedades curativas ou preventivas de patologias ou dos seus sintomas em animais, ou que possa ser administrado no animal para o estabelecimento de diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, restaure, corrija ou modifique funções fisiológicas. Os medicamentos de uso veterinário podem também ser classificados em:

- Medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária;
- Medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária;
- Medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários. (38)

Os produtos de uso veterinário são definidos como substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, que tenham como fim:

- Promoção do bem-estar e higiene dos animais, auxiliando o tratamento, profilaxia ou de manejo zootécnico;
- Diagnóstico médico-veterinário;
- Serem utilizados no ambiente que rodeia os animais, nomeadamente às suas instalações.(39)

Na Farmácia Antunes, os principais produtos de uso veterinários dispensados são desparasitantes externos como pipetas, coleiras e sprays antiparasitários, desparasitantes internos e suplementos alimentares como fortificantes.

7.3.5 Dispositivos médicos

Dispositivo médico é definido como qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo que em utilização isolada ou combinada tenha como no organismo um efeito que não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, podendo ser utilizado em humanos para:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma patologia;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Planeamento familiar;(40)

Os dispositivos médicos podem ser agrupados em quatro classes diferentes:

- Classe I para dispositivos de baixo risco, de que são exemplos: dispositivos destinados à recolha de fluídos corporais (sacos coletores de urina, sacos para ostomia; fraldas e pensos para incontinência), dispositivos para imobilização de partes do corpo e/ou aplicar força ou compressão (colares cervicais, meias de compressão, pulsos, meias, e joelheiras elásticas para fins médicos), dispositivos não invasivos (pensos oculares, e óculos de leitura), dispositivos para conteúdos temporários ou para armazenamento (seringas sem agulha e colheres destinadas à administração de medicamentos);
- Classe IIa para dispositivos de baixo médio risco, de que são exemplos: compressas de gaze hidrófila, termómetro, medidores de tensão e lancetas;
- Classe IIb para dispositivos de alto médio risco, de que são exemplos: preservativos masculinos e canetas de insulina;
- Classe III para dispositivos de alto risco, de que são exemplo os preservativos masculinos com espermicida.(40,41)

Para além desta classificação, existem ainda os dispositivos médicos para diagnóstico in vitro onde se incluem testes de gravidez, equipamento para medição de glicémia, reagente tiras-teste para determinação da glicémia, glicosúria e cetonúria e recipientes para colheita de amostras.(41)

8. Medicamentos manipulados

O Decreto-Lei nº95/2004, de 22 de abril, regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados e define medicamento manipulado como qualquer fórmula magistral ou preparado oficial obtido e dispensado sob responsabilidade do farmacêutico. Uma fórmula magistral é um medicamento preparado em farmácia, quer comunitária, quer hospitalar, segundo prescrição médica que identifique o utente a que se destina o medicamento. Um preparado medicinal é

qualquer medicamento manipulado segundo o descrito numa Farmacopeia, quer seja a Farmacopeia Portuguesa quer seja a Farmacopeia Europeia, ou num formulário galénico. (42)

Antes da preparação do medicamento manipulado, o farmacêutico deve esclarecer qualquer dúvida que tenha em relação à prescrição, formulação e interpretação, tal como disposto no nº2 do artigo 3º do Decreto-Lei nº95/2004, de 22 de abril. Deve ser também tido em consideração a qualidade da preparação e a segurança do medicamento relativamente às doses de princípio ativo e à possibilidade de interação entre os vários componentes. (42)

8.1 Material de laboratório, matérias-primas e controlo de qualidade

Qualquer matéria-prima destinada à preparação de medicamentos manipulados tem de trazer consigo o respetivo boletim de análises, que ateste o cumprimento dos requisitos previstos na monografia, ou seja, que a matéria-prima é de grau farmacopeico. (43)

Para a preparação dos medicamentos manipulados, é necessário que a farmácia disponha do equipamento de laboratório mínimo definido pela Deliberação nº1500/2004, de 29 de dezembro:

- Alcoómetro;
- Almofarizes de vidro e de porcelana;
- Balança de precisão sensível ao miligrama;
- Banho de água termostaticado;
- Cápsulas de porcelana;
- Copos de várias capacidades;
- Espátulas metálicas e não metálicas;
- Funis de vidro;
- Matrases de várias capacidades;
- Papel de filtro;
- Papel indicador pH universal;
- Pedra para a preparação de pomadas;
- Pipetas graduadas de várias capacidades;
- Provetas graduadas de várias capacidades;
- Tamises FPVII, com abertura de malha 180 µm e 355 µm (com fundo e tampa);
- Termómetro;
- Vidros de relógio. (44)

A Deliberação nº1985/2015, de 17 de setembro indica a lista de substâncias que não podem ser incluídas em medicamentos manipulados. (45)

No que diz respeito ao controlo de qualidade dos medicamentos manipulados, devem ser verificados, no mínimo, os caracteres organoléuticos e deve ser realizada uma verificação final da massa ou volume de medicamento a dispensar. (35)

8.2 Comparticipação de medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados são comparticipados pelo SNS ou pela ADSE quando:

- a) Não esteja disponível no mercado de especialidade farmacêutica o mesmo princípio ativo na forma farmacêutica pretendida;
- b) Presença de lacuna terapêutica dos medicamentos industrializados;
- c) Seja necessário adaptar dosagens ou formas farmacêuticas às necessidades terapêuticas de populações específicas, como a pediatria ou geriatria.

É também necessário que esses medicamentos estejam inscritos no Anexo do Despacho n.º 18694/2010, 16 de dezembro, sendo a comparticipação de 30% do preço do medicamento. (46)

8.3 Documentação relativa aos medicamentos manipulados

A documentação respetiva aos medicamentos manipulados é arquivada na farmácia durante um período mínimo de três anos. São documentos obrigatórios os registos dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida, os boletins de análise de todas as matérias-primas utilizadas na elaboração de medicamentos manipulados e as seguintes informações referentes às preparações efetuadas, que devem constar na ficha de preparação do medicamento manipulado:

- Identificação 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 doente específico;
- Nome do médico prescriptor (quando aplicável);
- Número de lote atribuído ao medicamento preparado;
- Composição qualitativa e quantitativa do medicamento, bem como os números de lote;
- Descrição do modo de preparação;
- Registo dos resultados dos controlos de qualidade;
- Informação sobre o acondicionamento;
- Rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado;(47)

O rótulo do medicamento manipulado deve conter menção a:

- a) Nome do utente;
- b) Identificação do medicamento manipulado;
- c) Número do lote;
- d) Prazo de utilização;
- e) Condições de conservação;

- f) Instruções especiais, caso seja aplicável, como, por exemplo, “Uso Externo” em fundo vermelho;
- g) Via de administração;
- h) Posologia;
- i) Identificação da farmácia;
- j) Identificação do diretor técnico.(47)

Durante o estágio tive a possibilidade de preparar, sob supervisão, precipitado de enxofre a 6% em pomada para o tratamento da escabiose. Este medicamento está incluído no Despacho n° 18694/2010, 16 de dezembro, sendo, por essa razão, compartilhado em 30% do seu preço final. Foi preenchida a ficha de preparação do medicamento manipulado de modo a poder-se reconstituir todos os passos da preparação, elaborado o rótulo com todos os elementos obrigatórios e obtido o preço do medicamento através de uma folha de cálculo informatizada que permite uma maior rapidez e menor erro no cálculo do preço e que tem por base a Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho, que estabelece o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias.(48)

9. Serviços Farmacêuticos

A proximidade, disponibilidade e acessibilidade dos utentes à farmácia, torna os serviços farmacêuticos uma oportunidade para a promoção da saúde, através do rastreio, prevenção e acompanhamento de algumas das patologias mais prevalentes no país. Na Farmácia Antunes, os Serviços Farmacêuticos disponibilizados são: medição da pressão arterial, medição do nível de colesterol total, determinação da glicémia capilar, Índice de massa corporal/peso. Caso os valores não sejam ideais, devem ser sugeridas medidas farmacológicas e/ou referenciação para consulta médica.

9.1 Medição da pressão arterial

A pressão arterial (PA) deve ser medida pelo menos duas vezes com, pelo menos, um a dois minutos de diferença, sendo registado o valor mais baixo da pressão arterial sistólica e diastólica.(49) Para uma correta medição da PA a medição deve ser efetuada:

- em ambiente acolhedor e sem pressa;
- com o doente sentado e relaxado durante, pelo menos, 5 minutos;
- com a bexiga vazia;
- não ter fumado ou ingerido estimulantes, como o café, uma hora antes;
- com o membro superior desnudado;
- usando uma braçadeira de tamanho adequado;
- com medição sistemática no membro superior em que foram detetados valores mais

elevados da PA na primeira medição.(49)

No cartão do utente deve ser registado o valor de PA, bem como da pulsação, acompanhado da data e hora da medição. (49)

A tabela 1 permite compreender quais são os valores ótimos, normais e altos de PA.

Tabela 1- Valores de referência da pressão arterial sistólica e diastólica

Valores de referência		
	Sistólica	Diastólica
Ideal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Normal	120 - 129 mmHg	80 - 84 mmHg
Normal-Alto	130 - 139 mmHg	85 - 89 mmHg
Hipertensão grau 1	140 - 159 mmHg	90 - 99 mmHg
Hipertensão grau 2	160 - 179 mmHg	100 - 109 mmHg
Hipertensão grau 3	≥180 mmHg	≥ 110 mmHg

Para além de informar o utente da PA e do seu significado clínico, é sempre importante sugerir medidas não farmacológicas de prevenção, como sejam:

- Reduzir a quantidade de sal para menos de 5 gramas por dia;
- Alimentação saudável com ingestão de mais frutas e vegetais;
- Atividade física moderada regular;
- Deixar de fumar;
- Reduzir o consumo de álcool;
- Limitar a ingestão de comidas ricas em gorduras saturadas e gorduras *trans*. (50)

9.2 Medição da glicémia capilar

A determinação da glicémia é importante para o rastreio e controlo da diabetes sendo obtida a partir de uma pequena amostra de sangue capilar, obtida por picada no dedo.

Para a população geral pode ser um indicador de diabetes a presença de níveis de glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl ou sintomas clássicos juntamente com glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl. Níveis de glicemia de jejum ≥ 110 e < 126 mg/dl indicam risco aumentado para doença diabética. Uma só medição com valor de glicémia elevado não diagnostica diabetes. (51)

9.3 Medição do colesterol total

Os níveis de colesterol total ideais são diferentes consoante o risco cardiovascular. Para a população saudável o valor de colesterol total ideal é < 190 mg/dl. Para utentes com risco cardiovascular alto, o valor deve ser < 100 mg/dl e quando o risco cardiovascular é muito elevado, o valor deve ser < 70 mg/dl. (52)

9.4 Determinação do Peso, Altura e Índice de Massa Corporal

Na determinação do peso e altura, o utente deve colocar-se de pé no centro do equipamento, permanecendo imóvel com os braços relaxados ao longo do corpo e pés juntos e olhando em frente. O Índice de Massa Corporal (IMC) reflete a relação entre o peso, em quilogramas, e o quadrado da altura, em metros, permitindo saber o estado nutricional. (53)

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura (m)}^2}$$

Para adultos com mais de vinte anos, o IMC deve ser interpretado de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2 - Relação entre o Índice de Massa Corporal e o estado nutricional de adultos com mais de 20 anos.

IMC	Estado nutricional	
< 18,5	Baixo peso	
18,5 – 24,9	Peso normal ou recomendável	
25,0 – 29,9	Pré-obesidade	Excesso de peso
30,0 – 34,9	Obesidade de classe I	
35,0 – 39,9	Obesidade de classe II	
> 40	Obesidade de classe III	

Os valores de IMC baseiam-se nas patologias que o excesso de gordura corporal provoca, sendo, por isso, um indicador do risco de doença: quanto mais alto é o IMC, maior é o risco de desenvolvimento de doenças do foro cardiovascular, osteoartrite, alguns cancros, diabetes e morte prematura. (53)

9.5 Vacinação

A administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação pode ser realizada nas farmácias como constantes da Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro e Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro. Para tal é necessário que os farmacêuticos que fazem esta administração tenham tido formação específica reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos para tal. Na farmácia Antunes é sobretudo feita vacinação contra a gripe sem necessidade de marcação prévia e desde que o utente traga receita médica e que já tenha sido vacinado uma primeira vez no centro de saúde, de modo a que o processo seja mais seguro tanto para o utente como para o farmacêutico que administra a vacina. O nome do utente, a sua data de nascimento, o nome da vacina, do seu lote e via de administração, bem como a identificação do farmacêutico ficam registados no SIFARMA.

Para tal e como descrito nas deliberações anteriormente referidas, o gabinete de atendimento está equipado com:

- a) Cadeira reclinável;
- b) Armário para arrumação do material necessário para a vacinação;
- c) Mesa que permite a preparação da vacina;
- d) Contentores para resíduos cortantes e perfurante, bem como para material contaminado;
- e) Contentor com tampa e pedal para lixo comum;
- f) Desinfetante de mãos e de superfície, bem como álcool a 70°, compressas, luvas e pensos rápidos.

De modo a permitir o suporte básico de vida em caso de reação anafilática, a farmácia tem também:

- a) Adrenalina 1mg/ml;
- b) Oxigénio com debitómetro a 15 l/min;
- c) Ressuscitadores auto-insufláveis com reservatório de vários tamanhos e respetivas máscaras faciais;
- d) Mini-nebulizador com máscara e tubo, de uso único;
- e) Soro fisiológico para administração intravenosa;
- f) Salbutamol;
- g) Hidrocortisona e prednisolona injectáveis;
- h) Esfigmomanómetro normal;
- i) Estetoscópio.

Na Farmácia Antunes não são administrados injetáveis, apenas vacinas.

10. Contabilidade e gestão

10.1 Conferência de receituário

A Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho conjuntamente com as alterações expressas na Portaria n.º 255/2016, de 27 de setembro, regulam o pagamento das participações do Estado no PVP dos medicamentos dispensados. (54,55)

As receitas materializadas e manuais devem ser conferidas antes de serem enviadas para o Centro de Conferência de Faturas (CCF), sendo para tal necessário verificar novamente se todos os elementos obrigatórios estão preenchidos, ordenar consoante a data de dispensa e separar por lotes. Cada lote de receitas compreende até, no máximo, 30 receitas. São enviadas para o CCF até ao dia 10 do mês seguinte os seguintes documentos:

- Receitas médicas manuais ou materializadas cujo pagamento seja da responsabilidade do SNS com a impressão no verso dos medicamentos dispensados e a assinatura do utente ou seu representante;
- Informação relativa às prescrições desmaterializadas;
- Fatura, em duplicado;
- Notas de débito ou crédito em duplicado, quando aplicável;
- Relação-resumo de lotes;

- Verbetes de identificação dos lotes.(54,55)

No caso dos complementos ao SNS, como o caso dos planos SAVIDA, Multicare, Sindicato dos Bancários, Caixa Geral de Depósitos, entre outros, é necessário ficar, não só com a receita manual, bem como fotocopiá-la, de modo a enviar o original para o CCF e a fotocópia para a ANF para depois serem distribuída pelos vários complementos. De cada vez que é aplicado um destes planos complementares, é guardado um talão assinado pelo utente ou seu representante em como receberam a medicação dispensada e que é depois também enviado para a ANF que os irá distribuir pelas diversas instituições.

No caso das receitas médicas eletrónicas, não é necessário serem enviadas porque o envio é automático.

10.2 FINANFARMA

Tendo em conta que o pagamento das participações por parte do SNS é muito demorado, a farmácia trabalha com a FINANFARMA, que é um serviço de crédito da ANF que adianta o pagamento das participações mediante uma taxa mensal obtida através da cobrança de uma percentagem do valor faturado pela farmácia nesse mês. A FINANFARMA faz o adiantamento das participações de todas as receitas médicas. As receitas manuais são enviadas para o CCF que também não consegue pagar o valor das participações no mês seguinte, pelo que a FINANFARMA faz também o pagamento das participações e caso alguma receita venha devolvida e o CCF não a considere válida para efeitos de participação, a farmácia tem que emitir uma nota de débito à FINANFARMA.

11. Referências bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos. 2015.
2. Diário da República. Decreto-Lei 307/2007, de 31 de agosto. 2007
3. Diário da República. Decreto-Lei 171/2012, de 1 de agosto. 2012.
4. Diário da República. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. 2006.
5. INFARMED. Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
6. Organização Mundial de Saúde. ATC classification system - Structure and principles. 2018
7. Diário da República. Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março . 2014.
8. Diário da República. Deliberação 1157/2015, de 22 de junho. 2015
9. Diário da República. Lei n.º 25/2011, de 16 de junho. 2011
10. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
11. World Health Organization. Pharmacovigilance. 2019
12. Diário da República. Portaria 224/2015, de 27 de julho. 2015
13. INFARMED. Deliberação nº 70/CD/2012. 2012.
14. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde . 2019.
15. INFARMED. Deliberação n.º 051/CD/2014. 2014.
16. Diário da República. Decreto-Lei 15/93, de 22 de janeiro. 1993
17. Diário da República. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. 1994
18. Diário da República. Portaria 281/2017, de 21 de setembro. 2017
19. Diário da República. Portaria n.º 284/2016, de 4 de novembro. 2016.
20. Diário da República. Portaria n.º 92-E/2017, de 3 de março. 2017.
21. Diário da República. Despacho 5635-A/2014, de 28 de abril. 2014
22. Diário da República. Portaria 76/2018, de 14 de março. 2018
23. Diário da República. Despacho 1234/2007, de 25 de janeiro. 2007
24. Diário da República. Portaria 329/2016, de 20 de dezembro. 2016
25. Diário da República. Portaria 331/2016, de 22 de dezembro. 2016
26. Diário da República. Despacho 10910/2009, de 29 de abril. 2009
27. Diário da República. Lei nº 6/2010, de 7 de maio. 2010
28. Diário da República. Despacho 13020/2011, de 29 de setembro. 2011
29. Diário da República. Portaria n.º 262/2016 de 7 de outubro. 2016.
30. Diário da República. Portaria n.º 188/2018, de 29 de junho. 2018;
31. Farmácias Portuguesas. Automedicação e bom senso. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/doencas-cronicas/automedicacao-e->

bom-senso.html

32. Diário da República. Decreto-Lei 113/2010, de 21 de outubro. 2010
33. Diário da República. Decreto-Lei 216/2008, de 11 de novembro. 2008
34. Diário da República. Despacho n.º 4326/2008, de 19 de fevereiro. 2008;
35. Direção-Geral da Saúde. Alimentos destinados a uma alimentação especial. 2018
36. Diário da República. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. 2003
37. Diário da República. Decreto-Lei 118/2015, de 23 de junho. 2015
38. Diário da República. Decreto-Lei 148/2008, de 29 de julho. 2008
39. Diário da República. Decreto-Lei 237/2009, de 15 de setembro. 2009
40. Diário da República. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. 2009.
41. INFARMED. Dispositivos médicos na farmácia. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia
42. Diário da República. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. 2004;
43. Diário da República. Deliberação n.º 1497/2004 , de 7 de Dezembro. 2004;
44. Diário da República. Deliberação 1500/2004, de 29 de dezembro. 2004
45. Diário da República. Deliberação n.º 1985/2015 de 17 de setembro. 2015;
46. Diário da República. Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro. 2010.
47. Diário da República. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. 2004.
48. Diário da República. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho . 2004.
49. Direção-Geral da Saúde. Hipertensão Arterial: definição e classificação. 2013;
50. World Health Organization. Hypertension. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
51. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. 2011;
52. Direção-Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. 2017;
53. World Health Organization. Body mass index. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
54. Diário da República. Portaria 223/2015, de 27 de julho. 2015
55. Diário da República. Portaria nº255/2016, de 27 de setembro. 2016

Anexos

Anexo I. *Abstract* aceite para apresentação em formato póster no 27th EAHM Congress, Cascais, 26-28 de setembro de 2018

Abstracts

Portuguese Journal of
PUBLIC HEALTH

Port J Public Health 2018;36(suppl 1):1-34

Published online: August 30, 2018

People Centeredness

1

Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors

Manuel Morgado^{1,2,3}, Carolina Lopes¹, Sandra Morgado²,
Idalina Freire^{1,2}, Olímpia Fonseca^{1,2,3}

¹University of Beira Interior, Faculty of Health Sciences, Covilhã, Portugal; ²Hospital Center of Cova da Beira, Pharmaceutical Services, Covilhã, Portugal; ³Polytechnic Institute of Guarda, School of Health Sciences, Guarda, Portugal

Objectives: Immune checkpoint inhibitors (ICPI) are monoclonal antibodies which inactivate the inhibitor molecules of checkpoints, restoring the cytotoxic T-cells. They showed improved clinical outcomes in different types of cancer, but high-grade, immune-related adverse events may occur, namely myocarditis. This study aims to review the cardiotoxicity related to ICPI therapy.

Methods: Search of articles that correlate cardiotoxicity and immune checkpoint inhibitors therapy, published from 2016 to 2017 in PubMed's electronic database. Data analysis of FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) was also accomplished.

Results: Ipilimumab had 11 051 reported adverse events and of those 4.52% (n = 499) were cardiac disorders. Of the 4.52%, 99% (n = 494) were serious cases and 40.1% (n = 200) resulted in death; myocarditis represented 10.4% cases (n = 52) of which 57.7% (n = 30) ended in death. Nivolumab had 16 213 reported adverse events and of those 5.99% (n = 971) were cardiac disorders. Of the 5.99%, 99.5% (n = 966) were serious cases and 34.5% (n = 335) resulted in death; myocarditis represented 10.3% (n = 100) cases of which 53% (n = 53) ended in death.

Conclusions: Myocarditis is a rare but potentially fatal T-cell-driven drug reaction. Cardiac monitoring is not performed routinely in most immunotherapy treatments, being the true incidence of ICPI-induced myocarditis unknown. It is important to be aware of this cardiotoxic effect because immune-mediated myocarditis has an early onset, nonspecific symptomatology and a fulminant progress making it important to be monitored by ECG, troponin levels and other tests.

Keywords: Myocarditis, Cardiotoxicity, Immune checkpoint inhibitors.

KARGER

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/pp

© 2018 The Author(s).
Published by S. Karger AG, Basel
on behalf of NOVA National School of Public Health

1

Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors

M. Morgado^{1,2,3,4}, C. Lopes³, S. Morgado⁴, I. Freire^{1,4}, O. Fonseca^{1,4}

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

² Polytechnic Institute of Guarda, School of Health Sciences, Guarda, Portugal

³ University of Beira Interior, CICS-UBI - Health Sciences Research Centre, Covilhã, Portugal

⁴ Hospital Center of Cova da Beira, Pharmaceutical Services, Covilhã, Portugal

1 Objectives:

- This study aims to review the cardiotoxicity related to immune checkpoint inhibitors (ICPI) therapy.
- ICPI are monoclonal antibodies which inactivate the inhibitor molecules of checkpoints, restoring the cytotoxic T-cells. They showed improved clinical outcomes in different types of cancer, but high-grade, immune-related adverse events (irAEs) can happen particularly when the immunotherapy is combined.
- Myocarditis is one of these adverse effects and the clinical trials of nivolumab (an anti-PD-1 antibody), ipilimumab (an anti-CTLA-4 antibody) and of both did not involve routine testing for myocarditis.
- Studies conducted in mice showed that it is biologically plausible the development of myocarditis from ICPI because PD-1 plays a role in myocardial immune responses and protects against inflammation and myocyte damage. Genetic deletion of PD-1 resulted in cardiomyopathy caused by autoantibodies against cardiac troponin.

2 Methods:

- Search of articles that correlate cardiotoxicity and immune checkpoint inhibitors therapy, published from 2016 to 2017 in PubMed's electronic database.
- The exclusion criteria were only applied to review articles.
- PubMed's search gave twelve articles for possible inclusion. Applying the exclusion criteria (n=4), eight articles for inclusion were obtained. The excluded articles were used to include new bibliographic references (n=8), leading to sixteen articles.
- Data analysis of FDA Adverse Events Reporting System (FAERS), was also accomplished.

3 Results:

- Ipilimumab had 11 051 reported adverse events and of those 4.52% (n=499) were cardiac disorders. Of the 4.52%, 99% (n=494) were serious cases and 40.1% (n=200) resulted in death; myocarditis represented 10.4% cases (n=52) of which 57.7% (n=30) ended in death.
- Nivolumab had 16 213 reported adverse events and of those 5.99% (n= 971) were cardiac disorders. Of the 5.99%, 99.5% (n=966) were serious cases and 34.5% (n=335) resulted in death; myocarditis represented 10.3% (n=100) cases of which 53% (n=53) ended in death.

4 Conclusions:

- Myocarditis is a rare but potentially fatal T-cell-driven drug reaction.
- Cardiac monitoring (e.g. ECG or assessment of troponin levels) is not performed routinely in most immunotherapy trials being its true incidence unknown.
- It is important to be aware of this cardiotoxic effect because immune-mediated myocarditis has an early onset, nonspecific symptomatology and a fulminant progress making it important to monitor by ECG, troponin levels and other means.
- The understanding of the mechanism of this drug-induced toxicity may provide information useful for the understanding of idiopathic myocarditis in patients without cancer.
- Moreover, early diagnosis and treatment with corticosteroid or hormone replacement medicines improves long term outcomes.

Anexo II. Abstract aceite para apresentação em formato póster no XIII Congresso Mundial de Farmacêuticos de Língua Portuguesa, Cidade da Praia, 3-5 de outubro de 2018



RESUMO DO PÔSTER

TÍTULO

Gestão da imunotoxicidade dos inibidores dos checkpoint

RESUMO

(Texto com letra em Arial 10, espaçamento 1,5 linhas e justificado. Não incluir figuras, gráficos nem referências. A estrutura do resumo deve incluir objetivo, metodologia, resultados e conclusões. Número máximo de caracteres: 2.000.)

Objetivo: Compilar informação útil aos profissionais de saúde sobre os procedimentos mais adequados em situações de ocorrência de efeitos adversos (Eas) derivados da administração de inibidores dos checkpoint (ICP).

Metodologia: Pesquisa de artigos na PubMed, tendo como termo de pesquisa "checkpoint inhibitors irAEs management". Foi também analisada a guideline da "American Society of Clinical Oncology", de Fevereiro de 2018.

Resultados: Os EAs podem ocorrer em qualquer fase do tratamento ou até mesmo após o término deste. Consoante o grau de severidade (1 a 4) do EA, a estratégia a aplicar vai diferir. EAs de grau 1 não obrigam à descontinuação da imunoterapia, contudo têm que ser monitorizados. São exceção alguns EAs a nível neurológico, hematológico e cardíaco, onde é aconselhável a descontinuação. Perante uma severidade de grau 2, deve-se interromper a terapia na maioria dos casos com possibilidade de ser retomada se os EAs reverterem para grau ≤ 1 . Podem ser administrados corticosteróides. Para severidade de grau 3, deve-se continuar a administração do ICP conjuntamente com a administração de altas doses de corticosteróides, que devem ser tituladas durante, no mínimo, 4-6 semanas. Se os sintomas não sofrerem melhoria dentro de 48-72h da administração dos corticosteróides, pode administrar-se infliximab em certos casos. Quando os sintomas ou valores laboratoriais revertem para grau ≤ 1 , podem retomar-se os ICP com precaução. Não é recomendado efetuar ajustamentos de dose dos ICPs. Para EAs de grau IV é indicada a descontinuação permanente dos ICP, exceto se se tratar de endocrinopatia que possa ser controlada por substituição hormonal.

Conclusões: Sendo os ICP uma classe farmacoterapêutica cada vez mais utilizada mas com EAs potencialmente fatais, estes efeitos devem ser estudados quanto ao seu mecanismo de ação para que a

Solicita-se o envio até ao dia **13 de setembro de 2018** para: geral@afplp.org

Gestão da imunotoxicidade dos inibidores dos checkpoint

Carolina Lopes¹, Sandra Morgado², Manuel Morgado^{1,2}

¹ Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior

² Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, EPE

Objetivo

- Compilar informação útil aos profissionais de saúde sobre os procedimentos mais adequados em situações de ocorrência de efeitos adversos (EAs) derivados da administração de inibidores dos checkpoint (ICP).

Metodologia

- Pesquisa de artigos na PubMed, tendo como termo de pesquisa "checkpoint inhibitors irAEs management". Foi também analisada a guideline da "American Society of Clinical Oncology", de Fevereiro de 2018.

Resultados

- Os EAs podem ocorrer em qualquer fase do tratamento ou até mesmo após o término deste. Consoante o grau de severidade (1 a 4) do EA, a estratégia a aplicar vai diferir.
- EAs de grau 1 não obrigam à descontinuação da imunoterapia, contudo têm que ser monitorizados. São exceção alguns EAs a nível neurológico, hematológico e cardíaco, onde é aconselhável a descontinuação.
- Perante uma severidade de grau 2, deve-se interromper a terapia na maioria dos casos com possibilidade de ser retomada se os EAs reverterem para grau ≤ 1 . Podem ser administrados corticosteróides.
- Para severidade de grau 3, deve-se continuar a administração do ICP conjuntamente com a administração de altas doses de corticosteróides, que devem ser tituladas durante, no mínimo, 4-6 semanas. Se os sintomas não sofrerem melhoria dentro de 48-72h da administração dos corticosteróides, pode administrar-se infliximab em certos casos. Quando os sintomas ou valores laboratoriais revertem para grau ≤ 1 , podem retomar-se os ICP com precaução. Não é recomendado efetuar ajustamentos de dose dos ICPs.
- Para EAs de grau 4 é indicada a descontinuação permanente dos ICP, exceto se se tratar de endocrinopatia que possa ser controlada por substituição hormonal.

Conclusões

- Sendo os ICP uma classe farmacoterapêutica cada vez mais utilizada mas com EAs potencialmente fatais, estes efeitos devem ser estudados quanto ao seu mecanismo de ação para que a atuação seja a mais rápida e orientada. Além disso, devem ser mantidos registos dos pacientes e reforçar a educação do paciente e dos cuidadores.

Anexo III. *Abstract* aceite para apresentação em formato póster no 79th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Abu Dhabi, 22-26 de setembro de 2019



Pharmaceutical practice:

Hospital pharmacy

FIPSUB-1071

GUT MICROBIOME AS A POTENTIAL BIOMARKER OF ANTI-PD1 THERAPY EFFICACY

Carolina Lopes¹, Ema Paulino², Sandra Morgado³, Manuel Morgado^{1,3,4}

¹Health Science Faculty, University of Beira Interior, Covilhã, ²Portuguese Pharmaceutical Society, Lisbon, ³

Pharmaceutical Services, University Hospital Center of Cova da Beira, Covilhã, ⁴School of Health Sciences, Polytechnic Institute of Guarda, Guarda, Portugal

My preferred method of presentation is: Poster Presentation

Please fill in the presenting author's organization: Portuguese Pharmaceutical Society, Lisbon, Portugal

Background: Anti-PD-1 immunotherapy, a class of immune checkpoint inhibitors (ICI), is effective for advanced melanoma, non-small cell lung cancer and renal cell carcinoma. ICI causes remarkable tumor regression in some patients but not in others. The efficacy of immunotherapy is affected by several factors which include the features of the tumor itself, components of host immunity and external influences such as the microbiome.

Purpose: To analyse the importance of microbiome in the clinical outcomes of patients receiving anti-PD1 immunotherapy.

Methods: Search of articles that correlate microbiome and anti-PD1 blockade, published from January/2015 to January/2019 in PubMed's electronic database.

Results: Responder patients have higher microbiome diversity which is responsible for higher density of CD8+ T cells both at the periphery and at the tumor microenvironment, enriched anabolic pathways and enhanced systemic and anti-tumoral responses when compared to non-responder patients. Non-responders have limited intra-tumoral lymphoid and myeloid infiltration and decreased antigen presentation capacity. The administration of antibiotics, especially broad-spectrum, to patients receiving anti-PD1, decreased the efficacy of the immunotherapy due to the destruction of the microbiome. The composition of microbiome may also be linked to resistance to ICIs.

Conclusion: The different composition of the microbiome influences therapeutic responses to anti-PD1 therapy. It is crucial to be careful in the administration of antibiotics to these patients since it modifies the optimal microbiome and may lead to unfavourable outcomes. Thus, microbiome has potential to become a biomarker for response to anti-PD1 immunotherapy.

References: Gopalakrishnan, V., Helmink, B. A., Spencer, C. N., Reuben, A., & Wargo, J. A. (2018). The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*, 33(4), 570–580.



ABU DHABI 2019
FIP WORLD CONGRESS
14-18 September



Centro Hospitalar Universitário
Cova da Beira, E.P.E.
Covilhã, Portugal



GUT MICROBIOME AS A POTENTIAL BIOMARKER OF ANTI-PD1 THERAPY EFFICACY

Carolina Lopes¹, Ema Paulino², Sandra Morgado³, Manuel Morgado^{1,3,4}

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

² Portuguese Pharmaceutical Society, Lisbon, Portugal

³ Pharmaceutical Services, University Hospital Center of Cova da Beira, Covilhã, Portugal

⁴ School of Health Sciences, Polytechnic Institute of Guarda, Guarda, Portugal

Background

Anti-PD-1 immunotherapy, a class of immune checkpoint inhibitors (ICI), is effective for advanced melanoma, non-small cell lung cancer and renal cell carcinoma. ICI causes remarkable tumor regression in some patients but not in others. The efficacy of immunotherapy is affected by several factors which include the features of the tumor itself, components of host immunity and external influences such as the microbiome.

Purpose

To analyse the importance of microbiome in the clinical outcomes of patients receiving anti-PD1 immunotherapy.

Methods

Search of articles that correlate microbiome and anti-PD1 blockade, published from January/2015 to January/2019 in PubMed's electronic database.

Results

Responder patients have higher microbiome diversity which is responsible for higher density of CD8+ T cells both at the periphery and at the tumor microenvironment, enriched anabolic pathways and enhanced systemic and anti-tumoral responses when compared to non-responder patients. Non-responders have limited intra-tumoral lymphoid and myeloid infiltration and decreased antigen presentation capacity. The administration of antibiotics, especially broad-spectrum, to patients receiving anti-PD1, decreased the efficacy of the immunotherapy due to the destruction of the microbiome. The composition of microbiome may also be linked to resistance to ICIs.

Conclusions

The different composition of the microbiome influences therapeutic responses to anti-PD1 therapy. It is crucial to be careful in the administration of antibiotics to these patients since it modifies the optimal microbiome and may lead to unfavourable outcomes. Thus, microbiome has potential to become a biomarker for response to anti-PD1 immunotherapy.

References

Gopalakrishnan, V., Helmink, B. A., Spencer, C. N., Reuben, A., & Wargo, J. A. (2018). The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*, 33(4), 570–580.

Anexo IV. *Abstract* aceite para apresentação em formato póster no 79th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Abu Dhabi, 22-26 de setembro de 2019



Pharmaceutical practice:

Hospital pharmacy

FIPSUB-1072

NIVOLUMAB-INDUCED FULMINANT TYPE 1 DIABETES

Carolina Lopes¹, Ema Paulino², Sandra Morgado³, Manuel Morgado^{1,3,4}

¹Health Science Faculty, University of Beira Interior, Covilhã, ²Portuguese Pharmaceutical Society, Lisbon, ³

Pharmaceutical Services, University Hospital Center of Cova da Beira, Covilhã, ⁴School of Health Sciences, Polytechnic Institute of Guarda, Guarda, Portugal

My preferred method of presentation is: Poster Presentation

Please fill in the presenting author's organization: Portuguese Pharmaceutical Society, Lisbon, Portugal

Background: Nivolumab is an immune checkpoint inhibitor (ICI) that binds and blocks the activation of PD-1's receptor, reactivating T cells and cell-mediated immune responses. Fulminant type 1 diabetes (FD) is an immune endocrinopathy resulting from a violent immune attack which leads to complete destruction of pancreatic β -cells. FD can happen as an immune related adverse event (irAE) of nivolumab's therapy.

Purpose: To review FD development with nivolumab.

Methods: Search of articles that correlate FD and nivolumab, published from January/2014 to January/2019 in PubMed's electronic database.

Results: Most irAEs of ICI therapy are treated with high dose steroids which must be avoided in FD due to their potential to exacerbate hyperglycaemia. In FD, patients exhibit severe hyperglycaemia or diabetic ketoacidosis but low haemoglobin A1C (HbA1c) levels - a possible consequence of the abrupt onset. Testing ketosis in urine and assessing anion gap should be accomplished. Highly specific parameters for autoimmune diabetes should also be tested: anti-glutamic acid decarboxylase; anti-insulin antibodies; anti-islet cell; islet cell autoantibodies will be undetectable which suggests complete destruction of β -cells by a process different from the classic autoimmune type 1 diabetes - in this case, islet cells are attacked by autoreactive T-cells. C-peptide levels will be low or undetectable. Patients become insulin dependent for life. Obtaining baseline HbA1c levels before starting the treatment and routine blood glucose levels measurements are recommended.

Conclusion: Routine laboratory tests should be performed in patients receiving nivolumab to detect and treat FD as soon as possible, avoiding possible complications and mortality.

References: Matsuura N, Koh G, Konishi C, Minamino S, Takahara Y, Harada H, et al. Fulminant onset of insulin-dependent diabetes with positive anti-GAD antibody titers during treatment with nivolumab in a patient with NSCLC. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67(9):1417-24.

NIVOLUMAB-INDUCED FULMINANT TYPE 1 DIABETES

Carolina Lopes¹, Ema Paulino², Sandra Morgado³, Manuel Morgado^{1,3,4}

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

² Portuguese Pharmaceutical Society, Lisbon, Portugal

³ Pharmaceutical Services, University Hospital Center of Cova da Beira, Covilhã, Portugal

⁴ School of Health Sciences, Polytechnic Institute of Guarda, Guarda, Portugal

Background

Nivolumab is an immune checkpoint inhibitor (ICI) that binds and blocks the activation of PD-1's receptor, reactivating T cells and cell-mediated immune responses. Fulminant type 1 diabetes (FD) is an immune endocrinopathy resulting from a violent immune attack which leads to complete destruction of pancreatic β -cells. FD can happen as an immune related adverse event (irAE) of nivolumab's therapy.

Purpose

To review FD development with nivolumab.

Methods

Search of articles that correlate FD and nivolumab, published from January/2014 to January/2019 in PubMed's electronic database.

Results

Most irAEs of ICI therapy are treated with high dose steroids which must be avoided in FD due to their potential to exacerbate hyperglycaemia. In FD, patients exhibit severe hyperglycaemia or diabetic ketoacidosis but low haemoglobin A1C (HbA1c) levels - a possible consequence of the abrupt onset. Testing ketosis in urine and assessing anion gap should be accomplished. Highly specific parameters for autoimmune diabetes should also be tested: anti-glutamic acid decarboxylase; anti-insulin antibodies; anti-islet cell: islet cell autoantibodies will be undetectable which suggests complete destruction of β -cells by a process different from the classic autoimmune type 1 diabetes - in this case, islet cells are attacked by autoreactive T-cells. C-peptide levels will be low or undetectable. Patients become insulin dependent for life. Obtaining baseline HbA1c levels before starting the treatment and routine blood glucose levels measurements are recommended.

Conclusions

Routine laboratory tests should be performed in patients receiving nivolumab to detect and treat FD as soon as possible, avoiding possible complications and mortality.

References

Matsuura N, Koh G, Konishi C, Minamino S, Takahara Y, Harada H, et al. Fulminant onset of insulin-dependent diabetes with positive anti-GAD antibody titers during treatment with nivolumab in a patient with NSCLC. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67(9):1417-24.

Anexo V. *Abstract* aceite para apresentação em formato póster no XII Congresso Nacional APFH, Estoril, 20-23 de novembro de 2019

CARDIOTOXICIDADE DOS INIBIDORES DOS CHECKPOINT IMUNITÁRIOS

N7

AUTORES

Carolina Lopes¹; Sandra Morgado²; Olímpia Fonseca³; Fátima Roque³; Manuel Morgado²

¹Faculdade de Ciências da Saúde, UBI

²Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

³Escola Superior de Saúde, IPG

INTRODUÇÃO

Os inibidores dos checkpoint imunitários (ICIs) são anticorpos monoclonais que inativam as moléculas inibidoras dos checkpoint, restaurando a atividade das células T citotóxicas. Estes demonstraram resultados clínicos melhorados em vários tipos de cancro mas podem provocar eventos adversos imunitários severos como, por exemplo, miocardite.

OBJETIVOS

Proceder a uma revisão da cardiotoxicidade associada à utilização de ICIs.

MÉTODOS

Pesquisa de artigos que correlacionam cardiotoxicidade e terapêutica com ICIs, publicados entre 01/janeiro/2017 e 30/junho/2019 na base de dados eletrónica da PubMed. Também foi realizada análise de dados na FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).

RESULTADOS

Foram reportados 17881 efeitos adversos do ipilimumab e desses 5% (n=895) foram desordens cardíacas. Dos 5%, 99,22% (n=888) foram casos severos e 36,87% (n=330) tiveram desfecho fatal; a miocardite representou 13,63% dos casos (n=122) dos quais 100% (n=122) foram casos severos e 57,4% (n=68) resultaram em morte. O nivolumab teve 35234 efeitos adversos reportados, dos quais 7,16% (n=2521) foram desordens cardíacas. Desse 7,16%, 99,44% (n=2507) foram casos severos e 36,14% (n=911) resultaram em morte; a miocardite representou 11,74% (n=296) dos casos, dos quais 100% (n=296) foram severos e 48,99% (n=145) resultaram em morte.

DISCUSSÃO/CONCLUSÕES

A miocardite é uma reação adversa rara mas potencialmente fatal. A monitorização cardíaca não é realizada rotineiramente na maioria dos tratamentos de imunoterapia, sendo a real incidência de miocardite induzida por ICI, desconhecida. É importante estar-se alerta para o efeito cardiotóxico porque a miocardite imunomediada tem início precoce, sintomatologia inespecífica e um progresso fulminante, tornando-se importante a monitorização por ECG, pelos níveis de troponina e outros testes.

BIBLIOGRAFIA

Postow MA, et. al. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade, N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):158-168.



Cardiotoxicidade dos Inibidores dos Checkpoint Imunitários

Carolina Lopes¹, Sandra Morgado², Olímpia Fonseca², Fátima Roque³, Manuel Morgado²

¹ Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

² Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã, Portugal

³ Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico da Guarda, Guarda, Portugal

Introdução

Os inibidores dos checkpoint imunitários (ICIs) são anticorpos monoclonais que inativam as moléculas inibidoras dos checkpoint, restaurando a atividade das células T citotóxicas. Estes demonstraram resultados clínicos melhorados em vários tipos de cancro mas podem provocar eventos adversos imunitários severos como, por exemplo, miocardite.

Objetivo

Proceder a uma revisão da cardiotoxicidade associada à utilização de ICIs.

Métodos

Pesquisa de artigos que correlacionam cardiotoxicidade e terapêutica com ICIs, publicados entre 01/janeiro/2017 e 30/junho/2019 na base de dados eletrónica da PubMed. Também foi realizada análise de dados na FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).

Resultados

Foram reportados 17881 efeitos adversos do ipilimumab e desses 5% (n=895) foram desordens cardíacas. Dos 5%, 99,22% (n=888) foram casos severos e 36,87% (n=330) tiveram desfecho fatal; a miocardite representou 13,63% dos casos (n=122) dos quais 100% (n=122) foram casos severos e 57,74% (n=68) resultaram em morte. O nivolumab teve 35234 efeitos adversos reportados, dos quais 7,16% (n=2521) foram desordens cardíacas. Desse 7,16%, 99,44% (n=2507) foram casos severos e 36,14% (n=911) resultaram em morte; a miocardite representou 11,74% (n=296) dos casos, dos quais 100% (n=296) foram severos e 48,99% (n=145) resultaram em morte.

Discussão/Conclusões

A miocardite é uma reação adversa rara mas potencialmente fatal. A monitorização cardíaca não é realizada rotineiramente na maioria dos tratamentos de imunoterapia, sendo a real incidência de miocardite induzida por ICIs, desconhecida. É importante estar-se alerta para o efeito cardiotoxico porque a miocardite imunomediada tem início precoce, sintomatologia inespecífica e um progresso fulminante, tornando-se importante a monitorização por ECG, pelos níveis de troponina e outros testes.

Bibliografia

Postow MA, et. al. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade, N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):158-168.

Anexo VI. *Abstract* aceite para apresentação em formato póster no XII Congresso Nacional APFH, Estoril, 20-23 de novembro de 2019

N8

DIABETES TIPO 1 FULMINANTE INDUZIDA PELO NIVOLUMAB

AUTORES

Carolina Lopes¹; Sandra Morgado²; Olímpia Fonseca³; Fátima Roque³; Manuel Morgado²

¹Faculdade de Ciências da Saúde, UBI

²Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

³Escola Superior de Saúde, IPG

INTRODUÇÃO

O nivolumab é um inibidor dos checkpoint imunitários (ICI) que se liga e bloqueia a ativação do recetor PD-1, reativando as células T e a imunidade mediada por células. A diabetes fulminante tipo 1 é uma endocrinopatia imunitária resultante de um ataque imunitário violento que, consequentemente, destrói completamente as células beta pancreáticas. A diabetes fulminante pode ser uma reação adversa imunitária resultante da terapêutica com nivolumab.

OBJETIVOS

Rever a informação existente sobre diabetes fulminante associada à terapêutica com nivolumab.

MÉTODOS

Pesquisa de artigos que correlacionem a diabetes tipo 1 fulminante com o nivolumab e publicados entre janeiro de 2014 e janeiro de 2019 na base de dados eletrónica da PubMed.

RESULTADOS

A maioria das reações adversas imunitárias são tratadas com doses elevadas de esteroides, que no caso da diabetes fulminante devem ser evitados porque têm potencial de exacerbação da hiperglicemia. Na diabetes fulminante, os pacientes apresentam hiperglicemia severa ou cetoacidose diabética mas níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) baixos – que pode ser considerado como consequência do início abrupto da diabetes. Deve analisar-se a cetose na urina e o intervalo aniónico. Parâmetros altamente específicos para diabetes autoimune também devem ser determinados: glutamato descarboxilase; anticorpos anti-insulina; anticorpos anti-ilhéus. A ausência destes últimos autoanticorpos sugere a destruição completa das células beta por um processo diferente do da diabetes tipo 1 autoimune clássica, sendo as células beta atacadas por células T auto-reativas. Os níveis do péptido-C estarão baixos ou serão indetetáveis. Os pacientes tornam-se insulino-dependentes para o resto da vida. Recomenda-se a medição dos níveis de base da HbA1c antes do início do tratamento e a medição dos níveis de glucose rotineiramente.

DISCUSSÃO/CONCLUSÕES

Devem ser realizados testes laboratoriais de rotina para detetar e tratar a diabetes fulminante o mais rapidamente possível, evitando possíveis complicações e/ou morte.

BIBLIOGRAFIA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in partnership with the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Management of Immunotherapy-Related Toxicities (Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Version 1.2018 – February 14, 2018.



**ALIANÇAS
ESTRATÉGICAS**
Rede de Especialidades do Terceiro



Diabetes tipo 1 fulminante induzida pelo nivolumab

Carolina Lopes¹, Sandra Morgado², Olímpia Fonseca², Fátima Roque³, Manuel Morgado²

¹ Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

² Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã, Portugal

³ Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico da Guarda, Guarda, Portugal

Introdução

O nivolumab é um inibidor dos checkpoint imunitários (ICI) que se liga e bloqueia a ativação do recetor PD-1, reativando as células T e a imunidade mediada por células. A diabetes fulminante tipo 1 é uma endocrinopatia imunitária resultante de um ataque imunitário violento que, consequentemente, destrói completamente as células beta pancreáticas. A diabetes fulminante pode ser uma reação adversa imunitária resultante da terapêutica com nivolumab.

Objetivo

Rever a informação existente sobre diabetes fulminante associada à terapêutica com nivolumab.

Métodos

Pesquisa de artigos que correlacionem a diabetes tipo 1 fulminante com o nivolumab e publicados entre janeiro de 2014 e janeiro de 2019 na base de dados eletrónica da PubMed.

Resultados

A maioria das reações adversas imunitárias são tratadas com doses elevadas de esteróides, que no caso da diabetes fulminante devem ser evitados porque têm potencial de exacerbação da hiperglicemia. Na diabetes fulminante, os pacientes apresentam hiperglicemia severa ou cetoacidose diabética mas níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) baixos - que pode ser considerado como consequência do início abrupto da diabetes. Deve analisar-se a cetose na urina e o intervalo aniónico. Parâmetros altamente específicos para diabetes autoimune também devem ser determinados: glutamato descarboxilase; anticorpos anti-insulina; anticorpos anti-Ilhéus. A ausência destes últimos autoanticorpos sugere a destruição completa das células beta por um processo diferente do da diabetes tipo 1 autoimune clássica, sendo as células beta atacadas por células T autorreativas. Os níveis do péptido-C estarão baixos ou serão indetetáveis. Os pacientes tornam-se insulino dependentes para o resto da vida. Recomenda-se a medição dos níveis de base da HbA1c antes do início do tratamento e a medição dos níveis de glucose rotineiramente.

Discussão/Conclusões

Devem ser realizados testes laboratoriais de rotina para detetar e tratar a diabetes fulminante o mais rapidamente possível, evitando possíveis complicações e/ou morte.

Bibliografia

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in partnership with the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Management of Immunotherapy-Related Toxicities (Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Version 1.2018 - February 14, 2018

Anexo VII. *Abstract* aceite para apresentação em formato póster no XII Congresso Nacional APFH, Estoril, 20-23 de novembro de 2019

MICROBIOMA INTESTINAL COMO POTENCIAL BIOMARCADOR DA EFICÁCIA DA TERAPIA ANTI-PD1

N9

AUTORES

Carolina Lopes¹; Sandra Morgado²; Olímpia Fonseca²; Fátima Roque³; Manuel Morgado²

¹Faculdade de Ciências da Saúde, UBI

²Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

³Escola Superior de Saúde, IPG

INTRODUÇÃO

A imunoterapia anti-PD1 (programmed cell death protein 1), uma das classes dos inibidores dos checkpoint imunitários (ICIs), é eficaz no tratamento do melanoma avançado, do cancro do pulmão de não-pequenas células e carcinoma de células renais. Os ICIs causam marcada regressão tumoral em alguns doentes elegíveis para o tratamento mas não em outros. A eficácia da imunoterapia é afetada por vários fatores como as características do tumor por si só (genómica do cancro, microambiente e epigenoma), componentes da imunidade do hospedeiro e influências externas como o microbioma.

OBJETIVOS

Rever a importância do microbioma nos resultados clínicos dos pacientes tratados com imunoterapia anti-PD1.

MÉTODOS

Pesquisa de artigos que correlacionam o microbioma e a inibição anti-PD1, publicados entre janeiro de 2015 e janeiro de 2019 na base de dados eletrónica da PubMed.

RESULTADOS

Os pacientes que responderam à terapêutica com fármacos anti-PD1 (nivolumab ou pembrolizumab) tinham maior diversidade do microbioma, que é responsável por: maior densidade de células T CD8+ tanto periféricamente como no microambiente tumoral e vias anabólicas, respostas sistémicas e anti-tumorais melhoradas quando comparadas com pacientes que não responderam à terapêutica.

Os pacientes que não responderam à terapêutica tiveram infiltração linfóide intra-tumoral e medula óssea limitada e uma diminuição na capacidade de apresentação de antígenos.

A administração de antibióticos, sobretudo os de largo-espectro, a pacientes tratados com anti-PD1, diminuiu a eficácia da imunoterapia devido à destruição do microbioma. O microbioma está também associado à resistência aos ICIs.

DISCUSSÃO/CONCLUSÕES

A composição do microbioma influencia a resposta à terapêutica anti-PD1. É crucial ter cuidado na administração de antibióticos a estes pacientes, já que resulta em modificação do microbioma ótimo e pode prejudicar o resultado clínico. Assim, o microbioma tem potencial para se tornar um biomarcador da resposta à imunoterapia anti-PD1.

BIBLIOGRAFIA

Gopalakrishnan, V., Helmink, B. A., Spencer, C. N., Reuben, A., & Wargo, J. A. (2018). The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*, 33(4), 570-580.



Microbioma intestinal como potencial biomarcador da eficácia da terapia anti-PD1

Carolina Lopes¹, Sandra Morgado², Olímpia Fonseca², Fátima Roque³, Manuel Morgado²

¹ Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

² Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã, Portugal

³ Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico da Guarda, Guarda, Portugal

Introdução

A imunoterapia anti-PD1 (programmed cell death protein 1), uma das classes dos inibidores dos checkpoint imunitários (ICIs), é eficaz no tratamento do melanoma avançado, do cancro do pulmão de não-pequenas células e carcinoma de células renais. Os ICIs causam marcada regressão tumoral em alguns doentes elegíveis para o tratamento mas não em outros. A eficácia da imunoterapia é afetada por vários fatores como as características do tumor por si só (genómica do cancro, microambiente e epigenoma), componentes da imunidade do hospedeiro e influências externas como o microbioma.

Objetivo

Rever a importância do microbioma nos resultados clínicos dos pacientes tratados com imunoterapia anti-PD1.

Métodos

Pesquisa de artigos que correlacionam o microbioma e a inibição anti-PD1, publicados entre janeiro de 2015 e janeiro de 2019 na base de dados eletrónica da PubMed.

Resultados

Os pacientes que responderam à terapêutica com fármacos anti-PD1 (nivolumab ou pembrolizumab) tinham maior diversidade do microbioma, que é responsável por: maior densidade de células T CD8+ tanto periféricamente como no microambiente tumoral e vias anabólicas, respostas sistémicas e anti-tumorais melhoradas quando comparadas com pacientes que não responderam à terapêutica.

Os pacientes que não responderam à terapêutica tiveram infiltração linfóide intra-tumoral e mielóide limitada e uma diminuição na capacidade de apresentação de antígenos.

A administração de antibióticos, sobretudo os de largo-espectro, a pacientes tratados com anti-PD1, diminuiu a eficácia da imunoterapia devido à destruição do microbioma. O microbioma está também associado à resistência aos ICIs.

Discussão/Conclusões

A composição do microbioma influencia a resposta à terapêutica anti-PD1. É crucial ter cuidado na administração de antibióticos a estes pacientes, já que resulta em modificação do microbioma ótimo e pode prejudicar o resultado clínico. Assim, o microbioma tem potencial para se tornar um biomarcador da resposta à imunoterapia anti-PD1.

Bibliografia

Gopalakrishnan, V., Helmink, B. A., Spencer, C. N., Reuben, A., & Wargo, J. A. (2018). The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*, 33(4), 570-580.

Anexo VIII. *Abstract* aceite para apresentação em formato póster no XII Congresso Nacional APFH, Estoril, 20-23 de novembro de 2019

N10

INIBIDORES DOS CHECKPOINTS: PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS PARA A RESOLUÇÃO DA IMUNOTOXICIDADE REFRACTÁRIA A CORTICOSTEROIDES

AUTORES

Carolina Lopes¹; Andreia Gonçalves²; Cristiana Almeida¹; Elisabete Catarino¹; Isabel Oliveira¹; Olímpia Fonseca²; Manuel Morgado²

¹Faculdade de Ciências da Saúde, UBI

²Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

INTRODUÇÃO

O uso de anticorpos monoclonais para inibição dos checkpoints tem vindo a revolucionar o tratamento de vários cânceros nos últimos anos. No entanto, devido à sua inespecificidade de ação, podem ocorrer eventos adversos imunitários (EAI) prejudiciais e até mesmo fatais. Os corticosteroides são a primeira estratégia farmacológica a utilizar em caso de EAI, contudo, existem EAI refratários a estes fármacos.

OBJETIVOS

Pretende-se, através de uma revisão da literatura, analisar abordagens terapêuticas alternativas a corticosteroides para EAI refratários aos corticosteroides.

MÉTODOS

Para a realização deste trabalho procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica na base de dados científica PubMed, utilizando a combinação das palavras-chave "immune checkpoint inhibitors" e "steroid-refractory", entre os anos de 2014 e 2019.

RESULTADOS

A imunotoxicidade decorrente da terapêutica com inibidores dos checkpoints imunitários é tratada, em primeira linha, com corticosteroides. Contudo, nem sempre este tratamento é eficaz e as guidelines existentes não indicam alternativas terapêuticas para a resolução dos EAI quando os esteroides não são suficientes. Fármacos que inibam os recetores: anti-IL-1 (anakinra, canakinumab), anti-IL-6 (tocilizumab), anti-IL-17 (ixekizumab, brodalumab, secukinumab), anti-IL-23 e IL-12 (ustekinumab), anti-integrina 4 (natalizumab); que provoquem depleção anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, ocrelizumab); que sejam imunoglobulinas intravenosas; ou que sejam inibidores das janus kinase (tofacitinib), são alternativas aos corticosteroides mas que têm indicação para EAI específicos. Contudo, os fármacos mais vezes descritos na literatura em caso de EAI refratários a esteroides são: o infliximab e o vedolizumab, inibidores do fator de necrose tumoral alfa; a azatioprina e o micofenolato de mofetil, inibidores da inosina monofosfato desidrogenase (IMDH); e a ciclosporina, um inibidor da calcineurina.

DISCUSSÃO/CONCLUSÕES

Devido ao uso crescente de imunoterapia em oncologia, torna-se indispensável não só, a inclusão destas alternativas nas guidelines, como a formação contínua das equipas clínicas. Tendo em conta que a imunoterapia é relativamente recente, ainda há muito para aprofundar sobre os EAI e a sua resolução, sendo importante o desenvolvimento de biomarcadores preditivos da imunotoxicidade refratária a esteroides e de regimes terapêuticos apropriados para a sua gestão.

BIBLIOGRAFIA

Postow MA, et. al. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade, *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):158-168.



INIBIDORES DOS CHECKPOINTS: PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS PARA A RESOLUÇÃO DA IMUNOTOXICIDADE REFROTÁRIA A CORTICOSTEROIDES

Carolina Lopes¹, Andreia Gonçalves¹, Cristiana Almeida¹, Elisabete Catarino¹, Isabel Oliveira¹, Manuel Morgado^{1,2}, Olímpia Fonseca^{1,2}

¹ Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

² Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã, Portugal

INTRODUÇÃO

- O uso de anticorpos monoclonais para inibição dos checkpoints tem vindo a revolucionar o tratamento de vários cancros nos últimos anos. No entanto, devido à sua inespecificidade de ação, podem ocorrer eventos adversos imunitários (EAI) prejudiciais e até mesmo fatais. Os corticosteroides são a primeira estratégia farmacológica a utilizar em caso de EAI, contudo, existem EAI refratários a estes fármacos.

OBJECTIVO

- Pretende-se através de uma revisão da literatura, analisar abordagens terapêuticas alternativas a corticosteroides para EAI refratários aos corticosteroides.

METODOLOGIA

- Para a realização deste trabalho procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica na base de dados científica PubMed, utilizando a combinação das palavras-chave "immune checkpoint inhibitors" e "steroid-refractory", entre os anos de 2014 e 2019.

RESULTADOS

- A imunotoxicidade decorrente da terapêutica com inibidores dos checkpoints imunitários é tratada, em primeira linha, com corticosteroides. Contudo, nem sempre este tratamento é eficaz e as *guidelines* existentes não indicam alternativas terapêuticas para a resolução dos EAI quando os esteroides não são suficientes.
- Fármacos que inibam os recetores: anti-IL-1 (anakinra, canakinumab), anti-IL-6 (tocilizumab), anti-IL-17 (ixekizumab, brodalumab, secukinumab), anti-IL-23 e IL-12 (ustekinumab), anti-integrina 4 (natalizumab); que provoquem depleção anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, ocrelizumab); que sejam imunoglobulinas intravenosas; ou que sejam inibidores das janus kinase (tofacatinib), são alternativas aos corticosteroides mas que têm indicação para EAI específicos.
- Contudo, os fármacos mais vezes descritos na literatura em caso de EAI refratários a esteroides são: o infliximab e o vedolizumab, inibidores do fator de necrose tumoral alfa; a azatioprina e o micofenolato de mofetil, inibidores da inosina monofosfato desidrogenase (IMDH); e a ciclosporina, um inibidor da calcineurina

CONCLUSÕES

- Devido ao uso crescente de imunoterapia em oncologia, torna-se indispensável não só, a inclusão destas alternativas nas *guidelines*, como a formação contínua das equipas clínicas. Tendo em conta que a imunoterapia é relativamente recente, ainda há muito para aprofundar sobre os EAI e a sua resolução, sendo importante o desenvolvimento de biomarcadores preditivos da imunotoxicidade refratária a esteroides e de regimes terapêuticos apropriados para a sua gestão.

Anexo IX. Artigo submetido para a revista *SN Comprehensive Clinical Medicine* a 20 de outubro de 2019

1 Abstract

2 *Background* Immune checkpoint inhibitors are a revolution in cancer treatment, having a better
3 toxicity profile than chemotherapy. However, many mechanisms and management of immune-
4 related adverse events are still unknown and guidelines are a crucial tool to take clinical decisions.
5 However, even the most recent guidelines lack information about alternative treatments for
6 steroid-refractory immune-related adverse events, safety on special populations, biomarkers and
7 therapy reinstatement.

8 *Aim of the review* To review the management of immune checkpoint inhibitors immunotoxicity
9 and analyse the possible gaps in the clinical practice guidelines.

10 *Method* Search on PubMed, Scopus and Clarivate Analytics of articles related to immune-related
11 adverse events' management. The 'Summary of Products Characteristics' of each immune
12 checkpoint inhibitor approved by EMA and/or FDA was also considered.

13 *Results* Overall, 93 records were included in the descriptive review. The least developed topics in
14 guidelines and that are important to consider in future versions of the guidelines are the conditions
15 to reinstitute immunotherapy after adverse events, possible biomarkers useful for clinical practice,
16 if special populations such as patients with prior autoimmune diseases and elderly are applicable
17 for treatment and options in the management of steroid-refractory adverse events. Furthermore,
18 the grading system used for immunotoxicity classification may underestimate toxicity and it is
19 not optimized for immunotherapy.

20 *Conclusion* Clinical practice guidelines need to be updated and include information about special
21 populations, biomarkers, treatment reinstatement and steroid-refractory immune adverse events.

22

23 **Keywords**

24 Immune checkpoint inhibitors; Cancer; Immunotherapy; Immunotoxicity; Immune-related
25 adverse events; Clinical practice guidelines.

26 **Impacts on practice**

27 • Immune checkpoint inhibitors are starting to be widely used in oncologic treatments,
28 however the immune system's overstimulation may lead to unwanted immune-related
29 adverse events.

30 • Currently, clinical practice guidelines are a useful tool in the management of immune-
31 related adverse events, however they still lack some critical information.

32 • Multidisciplinary healthcare teams, including pharmacists, are responsible for the best
33 diagnosis and management possible of immune-related adverse events.

1 Management of immune checkpoint inhibitors immunotoxicity

- 2 Carolina Lopes¹, Sandra Morgado², Ana I. Plácido³, Fátima Roque^{4,5,6}, Manuel Morgado^{7,8,9}
- 3 ¹Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6200-506
- 4 Covilhã, Portugal
- 5 ²Pharmaceutical Services, University Hospital Center of Cores da Beira, Quinta do Alvirto, 6200-
- 6 251 Covilhã, Portugal
- 7 ³Research Unit for Inland Development, Polytechnic of Guarda (UIDB-IPG) Av. Dr. Francisco de
- 8 Sá Carneiro, 50 6300-559 Guarda, Portugal
- 9 ⁴School of Health Sciences, Polytechnic Institute of Guarda, Avenida Rainha D. Amélia, S/N,
- 10 6300-749 Guarda, Portugal
- 11 ⁵CIICS-UIB – Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Av. Infante D.
- 12 Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal
- 13
- 14
- 15 **Corresponding author**
- 16 Manuel Morgado, Pharm.D., Ph.D.
- 17 Pharmaceutical Services, University Hospital Center of Cores da Beira,
- 18 Quinta do Alvirto,
- 19 6200-251 Covilhã, Portugal
- 20 Phone: +351 275 330 000
- 21 E-mail address: manuelmorgado@gmail.com
- 22

23 Introduction

24 Scientists responsible for the “discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune
25 regulation”, Tansuo Hong[1] and James P. Allison[2] were awarded with the Nobel Prize in
26 Physiology or Medicine 2018 (www.nobelprize.org)

27 Immune checkpoint are receptors responsible for the decrease in the immune activity needed to
28 avoid autoimmunity and to allow self-tolerance.[3] Immune checkpoint inhibitors (ICI) have a
29 great therapeutic potential against cancer: they lead to an increase of progression-free survival
30 (PFS) and overall survival (OS) in oncologic patients, present a manageable safety profile, show
31 a durable clinical benefit even after cessation and induce a higher objective response rate (ORR)
32 than chemotherapy in several cancers.[4-25]

33 The blockade of the inhibitory effects of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4;
34 CD152), programmed cell death protein 1 (PD-1; CD279) and programmed death ligand 1 (PD-
35 L1; B7-H1) re-establish the T-cell mediated antitumor immunity, allowing the stimulation of a
36 direct antitumoral immune response and increasing host immune responses against neoplastic
37 cells; otherwise, some tumours could use these T cell inhibitory pathways as a mechanism of
38 evasion from activated cytotoxic T cells [1,2,6-34]. However, this immune system
39 overstimulation promotes immune related adverse events (irAEs) which may reach any organ or
40 tissue[26,34-39] and are usually low grade, manageable and reversible but sometimes may be
41 highly-morbid, life threatening, fulminant, multiple and even fatal.[5,14,40-48]

42

43 **Aim of the review**

44 To review and explore gaps in guidelines regarding immune checkpoint inhibitors immune-
45 related adverse events’ management.

46 **Methods**

47 **Search strategy and selection of published studies**

48 Search of articles about management of immune checkpoint inhibitors' immune adverse events,
49 in the electronic databases PubMed, Scopus and Clarivate Analytics, was accomplished (Table
50 1).
51 We considered case reports, clinical studies, clinical trials, guidelines, journal articles, meta-
52 analysis and practice guidelines. Articles written in languages other than English, Portuguese,
53 Spanish or French and outside of the time interval between the 1st of January 2018 and 9th of
54 February 2019, were excluded.

55 A search on databases of European Medicines Agency (EMA) and Food and Drug Administration
56 (FDA) was made and only studies about medicines with market approval were included.
57 Information on Summary of Products Characteristics (SmPC) published on EMA and FDA
58 websites were also considered.

59
60 **Results**

61 Overall, 186 records were identified through database search (PubMed (n=93), Scopus (n=7),
62 Clarivate Analytics (n=86)). After duplicates removal and selection of articles based on exclusion
63 criteria, 99 records were of possible inclusion. The SmPC from EMA and FDA of the Immune
64 Checkpoint Inhibitors present on the pharmaceutical market (n=14) until July 2019 was also
65 considered as well as other references found on the articles that were considered important.
66 Until July 2019, fourteen medicines had market approval by EMA and/or FDA (Table 2).

67 **Results**

68 Immunotherapy presents a distinct and more favourable toxicity profile than most oncological therapies,
69 such as chemotherapy. While with chemotherapy patients are immunosuppressed, with immunotherapy,
70 the immune system is overactivated which, consequently, results in immunotoxicity [49-51]. The
71 primary reasons for ICI discontinuation are disease progression and toxicity [52-54]. Immunotoxicity is
72 graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. For
73 grade 1 toxicities, severity is mild and supportive measures are enough; for grade 2, severity is moderate
74 and steroids should be administered; for grade 3 and 4, immunotoxicity is severe and high-dose steroids
75 or additional immunosuppression should be administered and there should be delay or discontinuation
76 of ICI [38, 55-57].

77 The commonest irAEs are cutaneous (rash, pruritus, vitiligo) [38], gastrointestinal (diarrhoea, vomiting,
78 abdominal pain, colitis) [52, 58, 59] and endocrine (hyperthyroidism, hypothyroidism,
79 hypophysitis) [26, 29, 31, 39, 41, 57, 60-65] but any organ can be affected [26, 66] even more than one at
80 once [44, 53, 57, 67] and can onset at any time [20]. irAEs may also appear after discontinuation [47, 54, 68-
81 70]. Anti-PD-1 monoclonal antibodies demonstrated more effectiveness and lower toxicity than anti-
82 CTLA-4 in patients with melanoma [21, 71, 72].

83 Some adverse events (AEs) may leave permanent sequelae even after ICI withdrawal, which is the case
84 of autoimmune diabetes [73], hypophysitis [33, 41, 74], peripheral sensory neuropathy [44], vitiligo [44],
85 [63], areflexia [75], endocrine AEs depending on permanent hormonal therapy [44], such as thyroid
86 dysfunction [76] and pituitary dysfunction [33, 77, 78].

87 Combination therapy enables the use of drugs with synergic and/or complementary mechanisms to
88 achieve improved PFS and OS [32, 59, 71, 79, 80]. There is 58% survival with combination of nivolumab
89 and ipilimumab, whereas in monotherapy the result was 52% with nivolumab and 34% with
90 ipilimumab [79]. On the other hand, incidence and severity of irAEs in combination therapy is
91 higher [3, 58, 59, 66, 67, 71, 79-83] with liver diseases having an enormous increase [2, 58]. With
92 combination, the median time of irAEs' onset was lower beginning earlier than monotherapy

93 presumably due to rituximab kinetics; higher dose of steroids and longer taper was needed; more dose-
94 escalations and more frequent need for additional immunosuppression. [58,59,76,84]

95 Due to long-term steroid therapy's AE, steroid-sparing agents can replace or adjuvate in AE's
96 management, reducing complications. [37,85] and can also be started prior to steroids. [37] Steroid-
97 sparing agents can be hydroxychloroquine 2mg/kg orally for ICI-induced inflammatory arthritis[37],
98 infliximab[85], methotrexate 15mg orally or subcutaneously weekly, sulfasalazine and leflunomide.[37]

99

100 **Treatment outcomes**

101 Overall, PFS, OS, ORR and disease control rates (DCR) of whom experienced some irAEs were higher
102 since abnormal autoimmune T-cell stimulation is the mechanism of immunostimulation and
103 immunotoxicity.[29,33,38,44,53,61-65,86-88] However, consensus about the impact of irAEs on the
104 treatment has not yet been reached. [44]

105 If the development of irAEs is correlated with better clinical outcome, proper management and
106 consequent minimization of ICI interruption, will be crucial to achieve the maximum clinical benefit.

107 possible [29-44]

108

109 **ICIs in special populations:**

110 **a) Patients with active or in remission autoimmune diseases:**

111 In clinical trials, patients with prior autoimmunity are excluded but in a real-world setting, these
112 patients exist and need to be treated and exacerbations may happen[88,89-91], making the choice of
113 using immunotherapy harder.[50] For CTLA-4 blockade, 50% of these patients had neither
114 autoimmune disease exacerbations nor irAEs; however, of the remaining 50%, 27% had manageable
115 flares and 33% had reversible irAEs of grade 3-5 after consent treatment. A total of 10% had both
116 irAE and exacerbation. Regarding efficacy, 20% accomplished a partial or complete response. None
117 of the patients died.[80]

118 With anti-PD1 therapy, 38% of the patients flared especially in those with active symptoms and/or
119 on immunosuppressants but only 4% had to permanently cease therapy. [50]

120 Exacerbations were mostly grade 1-2.[50,92] Thus, there should be a case-by-case evaluation and
121 ICI can be a clinical option to treat these patients under close vigilance. [50,57,80]

122 Despite those results, the population evaluated was small and larger studies are needed to investigate
123 the overall risk/benefit of ICI in patients with history of pre-existing autoimmunity. [93]

124 Patients with thyroid autoimmunity and/or pre-existing antithyroid antibody before nivolumab
125 administration were more susceptible to develop thyroid dysfunction versus people without the
126 disease: 40% versus 7%, respectively. [29,86] Other autoimmune diseases that flared were
127 psoriasis[90,91] and rheumatic. [88,69]

128 Exacerbations' management was accomplished with steroids and steroid-sparing agents.[50,80] dose
129 increment of pre-existing immunomodulators or start other immunomodulators. [69]

130

131 **b) Elderly**

132 For this population, management needs to be even more careful and transit from a steroid to other
133 immunosuppressive therapy may be more beneficial than a prolonged systemic steroid therapy not
134 only due to the higher risk of osteoporosis[94] but also steroid-induced myopathy and steroid-
135 induced cognitive impairment. [95] They are also more susceptible to infection[51] and pruritus. [72]

136 However, ICI seem to have the same efficacy and toxicity in younger and older patients. [96]

137

138 **Treatment of steroid-refractory irAEs**

139 Steroids are the first-line therapy against most irAEs[97], however guidelines have not given a proper
140 insight of which therapeutic options can be considered when irAEs are steroid-refractory. [66]

141 Also, giving high doses of steroids especially for a long time period can induce osteoporosis[94] – which
142 can be reduced by alendronate and calcium administration[98], infection[38,51,99,100] – which can be

143 avoided with prophylactic administration of antibiotic[26,98] - and other AE like hyperglycaemia,
144 muscle weakness and oedema[85]. If taken orally, they may predispose for oral candidiasis [70]

145 Early treatment with immunosuppressives or combination of those with steroids may prevent further
146 damage and allow faster rAE resolution and lower steroids use [85]. Therapeutic options of
147 immunosuppressant names besides steroids are recommended[31,58,81,85,89,101,102].

148 • Anti-IL6: tocilizumab[66,95,103,104] It is not expected that anti-tumoral response will cease,
149 since concomitant blockade of PD-1/PD-L1 and IL-6 have a synergic anti-tumoral effect [103].
150 [104].

151 • Sulfasalazine for refractory rheumatologic rAEs[38].

152 • Mycophenolate mofetil[32,66,81,105,106].

153 • Calcineurin inhibitors: tacrolimus (dosed based on blood levels)[32,105] or
154 cyclosporine[66,101,107].

155 • Anti-TNFa blockade: infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept, certolizumab - may be
156 a good option especially in cases of steroid-refractory colitis[66,77,85,95,108],
157 myocarditis[66,105], bile duct obstruction and pneumonitis[66,81,109], arthralgia, nephritis and
158 urethritis[66].

159 • IV immunoglobulins[66].

160 • Plasmapheresis[66].

161 • Azathioprine - before administration, a thiopurine S-methyltransferase (TPMT) genotype or
162 enzyme function test should be carried, because patients with lower TPMT activity, have an
163 increased risk of manifesting life-threatening bone marrow suppression[32,66].

164 • Anti-CD20 depletion rituximab, oclizumab, obinutuzumab, ocrelizumab[66].

165 • Anti-IL-17-blockade: Ikelimumab, brodalimumab, secukinumab[66].

166 • Anti-IL-23 and anti-IL-12 blockade: ustekinumab[66].

167 • Janus kinase inhibitor: tofacitinib[66].

168 • Anti-B-cell strategy: belimumab[66].

169 • Cyclosporinamide[66].

170 Immunosuppressive drugs, including steroids, do not seem to negatively affect cancer
171 response[31,44,85] but may predispose for infection [38,51,85,93,99,100]

172

173 **Biomarkers**

174 Identification and development of reliable biomarkers may help in the evaluation of ICIs efficacy,
175 rAEs management[94] and distinction between tumour pseudoprogression and progression[110]. More
176 than one biomarker should be used [111]

177 **a) Efficacy of immune checkpoint inhibitors**

178 Tumoral expression of PD-L1 was correlated with better response and OS to anti-PD-L1 therapy;
179 however, some PD-L1 negative patients were responders.[23,47,111-115].It may also help classify risk-
180 factors [99]. Anti-PD1 mAbs are not always efficient in all patients: 30%-40% did not
181 respond.[4,112,113]. Immune gene signature percentage of PD-L1 expressing cells is also a
182 method [116]. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte rate (NLR) may predict nivolumab's effect on
183 patients survival high NLR was associated with poorer diagnosis [111]

184 Responder patients to previous treatments, such as chemotherapy, curative-intent chemoradiotherapy or
185 palliative radiotherapy, have higher tendency to respond to ICIs [90,117]

186 Other prognostic factors include, serum lactate dehydrogenase (LDH)[38,44,2,65] and prior therapy
187 with FTYcd[62]

188 **b) Management of immune related adverse events**

189 In nivolumab therapy, antihypoglycemia antibodies (TgAb) with higher titer than median values
190 (<63IU/ml) at baseline were associated to earlier time-to-onset of thyrotoxicosis and
191 hypothyroidism [29,86]. Altered serum levels of CD163 are linked to development of AEs [118]

192 A human proteomic microarray was developed with the capacity to link an autoantibody profile baseline
193 with the possibility of rAEs [119]

194 Manifestation of irAEs may be, by itself, a biomarker of efficacy.[61]

195 Despite the importance of biomarkers, some are not completely reliable and further investigation is

196 required.[29,65]

197 **Remission of ICI's after irAEs**

198 Patients which responded to treatment before having irAEs or continued in remission may not need

199 remission but this decision needs to be pondered case-by-case.[38,46,106,120–123] However, if there

200 is also a partial response but the treatment is stopped at 8-12 weeks, it is recommended that the

201 administration is continued for 12-24 weeks[120] and, if possible a different ICI should be

202 administered.[124] Remission is only an option if AE reverses to grade ≤ 1 , under close vigilance,

203 especially when the irAEs had an early-onset.[77] It may happen irAE recurrence[24] or not.[46,97,125]

204 AEs, recurrent or new, were more often seen in patients that required hospitalization on the initial

205 irAE.[46]

206 Information included in published guidelines

207 As described in Table 3, clinical practice guidelines often miss information about special populations,

208 steroid-refractory irAEs treatment, biomarkers or remission of ICI and when this information is

209 present, it is usually incomplete.

210 The clinical practice guidelines which were compared with the intended information, were chosen

211 based on the clinical practice guidelines more often referred in the articles included in this review.

212 Discussion

213 As ICI are becoming widely used and since toxicity profiles are not completely

214 understood[34,37,90,128] health care professionals must keep updated and familiar with signs,

215 symptoms, treatment and management of irAEs[34,47,59,66,70,73,76,91,102,121,129] to increment

216 quality of life and decrease time of hospitalization and healthcare costs.[83] Clinical pharmacists must

217 be involved in the multidisciplinary healthcare teams, having a preponderant role in informing about the

218 adequate use of ICIs, in the detection and monitoring of irAE[70] and also in

219 pharmacovigilance.[129] Moreover, pharmacists should be aware of updates in new ICIs in the market

220 as well as new guidelines and be active in the elaboration of flyers, manuals and other sources of useful

221 information for healthcare teams and patients.

222 Long-term follow-up should be programmed, after all irAEs can take several years to manifest.[130]

223 Effort to discover the etiology and the best management should be accomplished with multidisciplinary

224 teams for the best clinical outcome possible, since any organ can be affected.[38,73,74,77,81,105,130]

225 Patients and caregivers' education is crucial for easier prevention and earlier AEs'

226 diagnosis.[47,73,77,130] These strategies may be helpful in decreasing financial burden associated to

227 ICIs and its AEs' management.[59,131]

228 Close monitoring, early and precise diagnosis and proper management is

229 crucial[66,75,86,98,102,105,132–135], especially in life-threatening situations.[95,133] and also to avoid

231 at maximum cost ICI discontinuation [134] Early diagnosis decreases symptoms, hospitalization and
 232 steroids' remission length [55] All suspected AEs must be reported [60] For a proper management, more
 233 complete guidelines are needed

234 The causal relationship between AE and drug is not always easy to establish [34] and for a better
 235 understanding of causality we recommend the usage of Narango Nomogram [36] in studies about AEs.

236 Even though, CTCAE is the most used grading system complemented with clinical judgment, it is a
 237 system optimized for chemotherapy and based on symptoms and clinical interventions rather than more
 238 relevant endpoints [8] therefore can underestimate results [9,137] for example, thyroid dysfunction is
 239 not well characterized based on CTCAE [137]; a specific grading system for immunotherapy should be
 240 developed [32,137]

241 Guidelines also miss information about how much time from oral steroids administration must have
 242 passed without clinical results to begin intravenous steroids. Information about when should
 243 immunosuppressive drugs be added to manage gastrointestinal I-AEs is also needed [55]

244

245 **Conclusion**

246 Guidelines need to deepen steroid-refractory I-AEs, if I-AEs may be or not a good predictor of treatment
 247 outcomes, biomarkers need to be identified and validated and more information should be given about
 248 the eligibility of special populations. Moreover, a more specific grading system for I-AEs should be
 249 designed. Guidelines should be dynamic and periodically updated, mainly because ICI are relatively
 250 new agents and are constantly being discovered new management strategies. Clinical pharmacists should
 251 be part of the multidisciplinary teams and keep updated, provide information and help in the detection
 252 and management of immunotoxicity associated with ICIs.

253

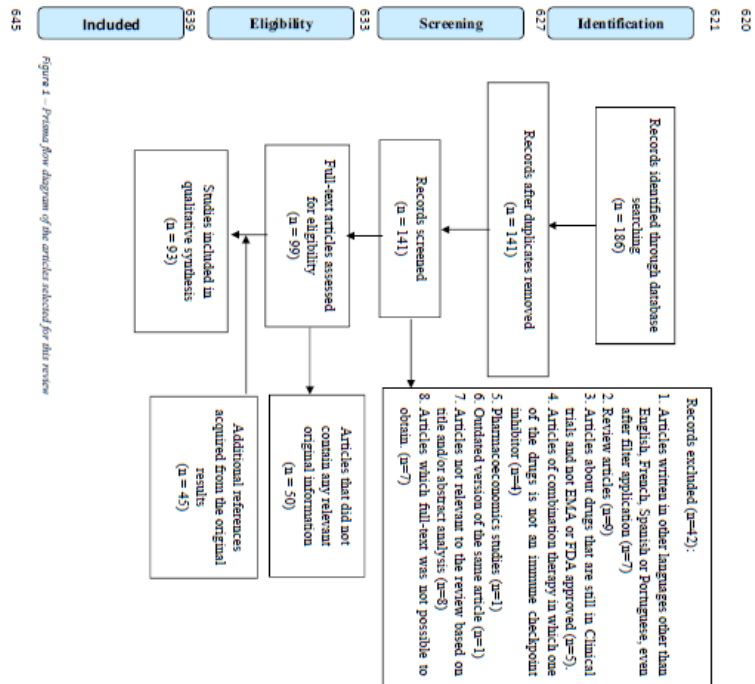
254 **Acknowledgements**

Table 1. Search strategies used in this review

<p>Searching PubMed (using the "Advanced Search" tool) (((((((((((Immune checkpoint inhibitor*)) OR Immune checkpoint blockade) OR anti-PD1) OR anti-CTLA4) OR nivolumab) OR ipilimumab) OR pembrolizumab) OR Cemiplimab) OR Atezolizumab) OR Avelumab) OR Durvalumab) AND (((((((Immunotoxicity) OR Toxicity) OR Immune adverse events) OR I-AE*) OR adverse reaction*) OR drug-related side effects)) AND (adverse effects management) OR adverse events management) NOT review AND ("2018/01/01"[PDate] : "2019/02/09"[PDate])</p> <p>Searching Scopus (using the "Advanced Search" tool) (Immune AND checkpoint AND inhibitor* OR Immune AND checkpoint AND blockade OR anti-pd1 AND anti-ctla4 OR nivolumab OR ipilimumab OR pembrolizumab OR cemiplimab OR atezolizumab OR svelumab OR durvalumab) AND (immunotoxicity OR toxicity OR immune AND adverse AND events OR iae* OR adverse AND reaction* OR drug-related AND side AND effects) AND (adverse AND effects AND management OR adverse AND events AND management) AND NOT review AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018)) AND (LIMIT- TO (LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "French") OR LIMIT- TO (LANGUAGE, "Spanish") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "Portuguese"))</p> <p>Searching Charitae Analytics (using the "Advanced Search" tool) TS=(Immune checkpoint inhibitor*) OR (Immune checkpoint blockade) OR (anti-PD1) OR (anti-CTLA4) OR (nivolumab) OR (ipilimumab) OR (pembrolizumab) OR (Cemiplimab) OR (Atezolizumab) OR (Avelumab) OR (Durvalumab)) AND ((Immunotoxicity) OR (Toxicity) OR (Immune adverse events) OR (I-AE*)) OR (adverse reaction*) OR (drug-related side effect) AND (adverse effects management) OR (adverse events management) NOT review</p>

618

619



646 Immune checkpoint inhibitors in the market

647 Table 2 – List of Immune Checkpoint Inhibitors approved by FDA and EMA by order of approval and their therapeutic indications.

Drug (Medicinal product's name)	Molecular Target	First approved in	Therapeutic indications	Therapeutic indication approved by
Ipilimumab (YERVOY)	CTLA-4	FDA: 25/03/2011	<ul style="list-style-type: none"> Advanced (unresectable or metastatic) Melanoma ^{a)}(EMA+FDA) Adjuvant Treatment of Melanoma 	EMA + FDA
		EMA: 12/07/2011	<p>Combination of ipilimumab with nivolumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> Advanced (unresectable or metastatic) Melanoma Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) * Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) * ^{a)}(EMA+FDA) 	EMA + FDA
Nivolumab ▼ (OPDIVO)	PD-1	FDA: 22/12/2014	<ul style="list-style-type: none"> Unresectable or Metastatic Melanoma Adjuvant Treatment of Melanoma * Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) Advanced or metastatic Urothelial Carcinoma 	EMA + FDA
		EMA: 19/06/2015	<ul style="list-style-type: none"> Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer * Hepatocellular Carcinoma * 	FDA
Pembrolizumab ▼ (KEYTRUDA)	PD-1	FDA: 04/09/2014	<ul style="list-style-type: none"> Unresectable or Metastatic Melanoma Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) ^{a)}(FDA) Advanced or metastatic Urothelial Carcinoma Head and Neck Squamous Cell Cancer (HNSCC) Adjuvant Treatment of Melanoma 	EMA + FDA
		EMA: 16/07/2015	<ul style="list-style-type: none"> <u>In combination with pemetrexed and platinum chemotherapy:</u> Metastatic non-squamous NSCLC * <u>In combination with carboplatin and either paclitaxel or nabpaclitaxel:</u> Metastatic squamous NSCLC * 	

30

			<ul style="list-style-type: none"> Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL) *³⁾ Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC)³⁾ Advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma Recurrent or metastatic cervical cancer * Hepatocellular Carcinoma (HCC) * Recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) *⁴⁾ Metastatic Small Cell Lung Cancer (SCLC) <p><u>In combination with axitinib:</u> Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) *</p>	FDA
Atezolizumab ▼ (TECENTRIQ)	PD-L1	FDA: 18/05/2016	<ul style="list-style-type: none"> Advanced or metastatic urothelial carcinoma Advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) <p><u>In combination with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin:</u> Metastatic non-squamous NSCLC *</p>	EMA + FDA
		EMA: 21/09/2017	<p><u>In combination with paclitaxel protein-bound:</u> Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) *</p> <p><u>In combination with carboplatin and etoposide:</u> Extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) *</p>	FDA
Avelumab ▼ (BAVENCIO)	PD-L1	FDA: 23/03/2017	<ul style="list-style-type: none"> Metastatic Merkel cell carcinoma (MCC)^{3)(FDA)} 	EMA + FDA
		EMA: 18/09/2017	<ul style="list-style-type: none"> Advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) <p><u>In combination with axitinib:</u> Advanced renal cell carcinoma (RCC) *</p>	FDA
Durvalumab ▼ (IMFINZI)	PD-L1	FDA: 01/05/2017	<ul style="list-style-type: none"> Advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) 	EMA
		EMA: 21/09/2018	<ul style="list-style-type: none"> Advanced or metastatic urothelial carcinoma Unresectable, Stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) 	FDA
Cemiplimab ▼ (LIBTAYO)	PD-1	FDA: 28/09/2018 EMA: 05/07/2019	<ul style="list-style-type: none"> Metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) who are not candidates for curative surgery or curative radiation 	EMA + FDA

648 EMA: European Medicines Agency; FDA: United States Food and Drug Administration; *: Recently approved therapeutic indications (2018/2019); a) Also available for

31

649 paediatric patients from the age of twelve ▼ : medicinal product subject to additional monitoring.

650

651 Table 3 - Information lacking in three different clinical practice guidelines

Clinical practice guideline	Last version	Intended information			
		Special populations	Steroid-refractory irAEs treatment	Biomarkers	Reinstitution of ICI
American Society of Clinical Oncology[56]	2018	Only refers that there should be caution	Only gives a suggestion for a specific grade 4 toxicity	x	Based on the grade of the adverse event
European Society for Medical Oncology[126]	2017	x	Only gives a suggestion for steroid-refractory colitis	x	x
Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[127]	2017	x	Gives an insight of different drugs but not recommended dose and posologic intervals	Biomarkers as diagnostic but not as a form to evaluate ICT's efficacy neither to predict irAEs	x

652 ⁵ Lacking information

653

32

Anexo X. Trabalho semifinalista do prémio Angelini University Award 2019 e que serviu de base para sugestão de revisão de Norma de Orientação Clínica



HOSPITALIZAÇÃO DOMICILIÁRIA EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Projeto Assistencial Domiciliário; Projeto Social



Lista de acrónimos e siglas

ACES	Agrupamento de Centros de Saúde
ECSCP	Equipa comunitária de suporte em Cuidados Paliativos
EIHSCP	Equipa Intra-hospitalar de suporte em cuidados paliativos
HD	Hospitalização Domiciliária
IV	Intravenoso
MCOT	Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica
NOC	Norma de Orientação Clínica
ONR	Ordem de Não Ressuscitação
QOL	Quality of life
RNCCL	Rede nacional de cuidados integrados
RON	Registo Oncológico Nacional
SMS	Serviço Nacional de saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da saúde
TADE	Tratamento Antimicrobiano com Terapêutica Antibiótica Domiciliária
UHD	Endovenosa
VNI	Unidades de Hospitalização Domiciliária
	Ventilação mecânica não-invasiva

Alunos:

- Carolina Isabel Rodrigues Lopes
- Diana Filipa Carlotto Lopes
- Rui Jorge Matos Relvas

17 DE JUNHO DE 2019

Professor orientador:

- Manuel Augusto Nunes Vicente Passos Morgado

Instituição de Ensino Superior: Faculdade de Ciências da Saúde –
Universidade da Beira Interior

Introdução

A hospitalização domiciliar (HD) em Portugal, é legitimada pelo Despacho n.º 9323-A/2018, publicado em Diário da República. Segundo este Despacho, “a hospitalização domiciliar, enquanto modelo de prestação de cuidados em casa, off-gate-se como uma alternativa ao internamento convencional, proporcionando assistência contínua e coordenada aos cidadãos que, requerendo admissão hospitalar para internamento, cumprem um conjunto de critérios clínicos, sociais e geográficos que permitem a sua hospitalização no domicílio, sob a responsabilidade dos profissionais de saúde que constituem uma Unidade de Hospitalização Domiciliar, com a concordância do cidadão e da família.”(1)

Em 2017, estimou-se que a prevalência de novos casos de oncologia pediátrica estaria na ordem dos 400 a 450 novos casos por ano com aumento de 1% por ano. Para tratar estas crianças e adolescentes, existem 4 polos de oncologia pediátrica no país: Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa, Hospital Pediátrico de Coimbra, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil do Porto e Hospital de São João do Porto.(2) Assim, crianças e adolescentes que residam no interior do país, na região algarvia e nos arquipélagos estão mais desatendidas destes polos e, caso cumpram os requisitos para admissão a HD, teriam um elevado benefício, porque poderiam usufruir das várias vantagens deste serviço.(3)

Palavras-chave:

Hospitalização domiciliar pediátrica; Oncologia; Norma de Orientação Clínica

Objetivos

Atualmente, a legislação portuguesa apenas contempla a utilização da HD em pacientes adultos e a Norma de Orientação Clínica (NOC) existente também contempla apenas esses pacientes. Contudo, a nível internacional tem também havido foco na HD para pacientes pediátricos incluindo aqueles com diagnóstico de doença oncológica. Assim, pretendemos a criação de uma sugestão de NOC a aplicar para referência destas crianças e adolescentes para que possam também elas beneficiar da HD.

A NOC será feita com base na NOC existente para HD em adultos e na literatura científica existente para a HD em oncologia pediátrica.

Métodos

A pesquisa bibliográfica obtida através da base de dados eletrónica PubMed, com a estratégia de pesquisa: (((home-hospitalization) OR hospital at home) OR domiciliary hospitalization)) AND ((paediatric) OR pediatric)) AND ((oncolog*) OR cancer) originou 599 resultados que após aplicação do filtro para o intervalo temporal desde 1 de Janeiro de 2006 a 5 de Abril de 2019, permitiu a redução para 443 resultados. Desses 443, foram considerados como artigos de possível inclusão 40 artigos; os restantes artigos foram excluídos após análise ao seu título e/ou abstract.

Não foram considerados artigos de revisão, nem artigos escritos noutras línguas que não a portuguesa, inglesa, francesa ou espanhola.

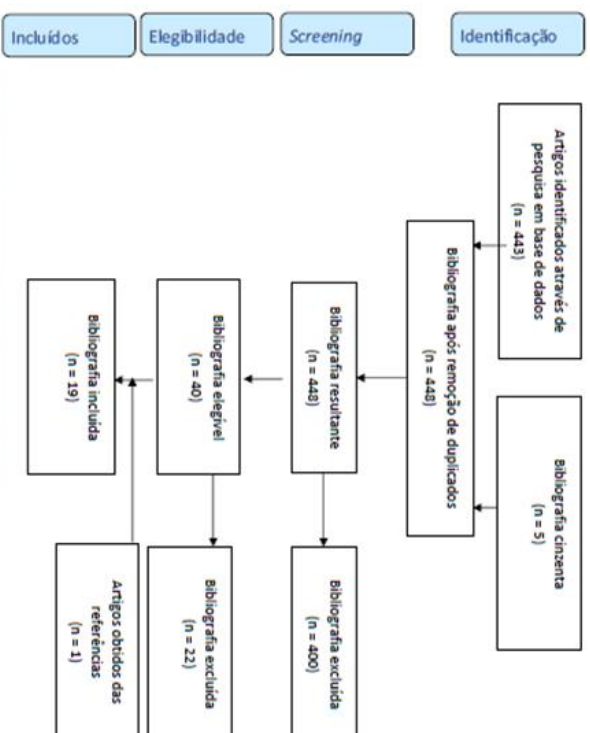


Figura 1 – Fluxograma PRISMA referente à pesquisa bibliográfica (sistemática)

Resultados e discussão

A Hospitalização Domiciliária (HD) em oncologia apresenta menores despesas em termos de saúde pública quando comparada ao internamento em hospital (3-6) e a nível internacional têm sido demonstradas inúmeras outras vantagens como a diminuição do risco de complicações (quedas, úlceras de pressão, desorientação ou confusão), dos reinserimentos hospitalares e da taxa de infeções nosocomiais. A HD aperfeiçoa o acesso a cuidados de saúde diferenciados e permite uma melhor gestão das camas hospitalares que ficam, assim, mais livres para o tratamento de doentes agudos. Este tipo de cuidado de saúde terciário permite também uma maior humanização dos cuidados e permite a participação ativa dos familiares.(1)

Além disso, permite às famílias menor impacto nas suas rotinas diárias – e permite que haja mais tempo livre para os pais estarem com o(s) filho(s) -, menor número de faltas ao trabalho, o tempo passado no hospital diminui e os custos associados às idas ao hospital para visitas em estadias demoradas também diminui e permite cuidados médicos especializados às suas crianças/adolescentes. No geral, a qualidade de vida dos pacientes também é melhorada porque lhes permite dar menos faltas à escola e poder socializar, bem como têm maior apetite, maior independência e são mais ativos quando realizam quimioterapia em casa quando comparados com as crianças/adolescentes que fazem os tratamentos no hospital.(3,5-7) Os pacientes pediátricos sentem-se também mais familiarizados, mais seguros, mais felizes, num ambiente mais privado e com maior facilidade de continuarem uma "vida normal" quando se encontram em casa, enquanto que os hospitais são vistos como um ambiente stressante. Contudo, a longo-prazo, emocionalmente para o paciente, a intervenção em HD tornou-se semelhante à experienciada no hospital, já que, o paciente passa a sentir o domicílio como um local de prestação de cuidados médicos.(5)

As crianças/adolescentes às quais foi administrada quimioterapia em casa não sofreram efeitos adversos severos e apresentaram uma *Quality of life* (QOL) superior.(5,6) A idade pode ter um efeito inverso na QOL, no stress sentido pelo doente e pela família e nos efeitos adversos.(5)

No caso de pacientes de oncologia pediátrica em HD, o número de readmissões e estadia média no hospital foi inferior quando comparado com pacientes em programas de internamento convencionais. Foi também possível uma melhor gestão dos sintomas associados à patologia.(9)

A HD está a cargo de Unidades de Hospitalização Domiciliária (UHD) alocadas a um Hospital, Centro Hospitalar ou ULS.(1) No caso, da HD pediátrica, as UHD devem estar associadas ao setor pediátrico do Hospitalar, Centro Hospitalar ou ULS.(10)

1. Composição das equipas clínicas de HD e da UHD

A. Para adultos

Segundo o Despacho que regulamenta a HD, as equipas responsáveis pela HD deverão ser compostas por equipas multidisciplinares e interdisciplinares pertencentes aos recursos humanos do Hospital/Centro Hospitalar/ULS e a sua composição deverá ser ajustada às necessidades do doente, não estando, por isso, especificado quais os profissionais de saúde obrigatórios e o seu número.(1) Deverá estar presente um médico e dois a três enfermeiros, bem como outros profissionais da UHD cuja presença se preveja importante.(11)

5

Atualmente, o Hospital Garcia de Horta, EPE é o mais inovador e que mais experiência tem em HD, dentro do Serviço Nacional de Saúde (SNS). (1) Segundo o Programa Funcional deste hospital para as Unidades de Hospitalização Domiciliária, os recursos humanos da UHD deverão ser os seguintes: oito médicos, um assistente técnico, um técnico superior de serviço social, um farmacêutico, um dietista, um administrador hospitalar, um número variável de enfermeiros e outros profissionais (fisioterapeutas, assistentes sociais, psicólogos, pessoal administrativo, entre outros). Tendo em conta que estes números devem ser transportos proporcionalmente, deve-se ter em conta que este Hospital conta com quinhentas e quarenta e cinco camas. O médico deverá ser Especialista em Medicina Interna, por ser o ramo da medicina que confere uma visão mais holística do doente.(11)

B. Para oncologia pediátrica

Nos casos de UHD de oncologia pediátrica específicas em cânceros hemato-oncológicos, o médico responsável deverá ser especialista em hemat-oncologia, nas restantes patologias oncológicas, o médico responsável deverá ser especialista em oncologia pediátrica. A equipa deverá ser constituída por dois médicos de oncologia pediátrica e dois enfermeiros.(10) Os recursos humanos da UHD também deverão contar com uma equipa multidisciplinar, constituída por médicos, enfermeiros, farmacêuticos, dietista, administrador hospitalar e outros profissionais como fisioterapeutas, assistentes sociais, psicólogos, pessoal administrativo, entre outros.(6) Assim, as equipas de HD para oncologia pediátrica teriam uma composição semelhante às da HD para adultos, tendo apenas como critério extra o facto de os profissionais de saúde, sobretudo médicos e enfermeiros, serem mais especializados na área da oncologia pediátrica.

2. HD em cuidados paliativos oncológicos pediátricos

Quando já não há possibilidade de a medicina responder às necessidades da criança/adolescente por agravamento do estado clínico, a criança/adolescente é colocada em cuidados paliativos num serviço de cuidados paliativos ou em casa. Muitas das vezes, após discussão com a família decide-se que, caso a criança/adolescente tenha agravamento grave da situação clínica, haja uma Ordem de Não Ressuscitação (ONR). Manter as crianças/adolescentes nesta situação no hospital, não lhes permite estar com amigos, familiares, animais de estimação e brinquedos, sendo muitas das vezes o maior desejo destes pacientes, o de poder voltar a casa.(9,12)

Em caso de necessidade de cuidados paliativos, a equipa da UHD deve realizar reuniões com a criança/adolescente e a sua família. Estas reuniões pretendem discutir a história clínica do paciente, o contexto familiar, o estado clínico, o local da morte, entre outros. A equipa deve ser constituída por: médicos, enfermeiros, farmacêuticos, entre outros. Estas reuniões provaram-se importantes para que as famílias decidissem que a morte se realizasse em casa e consciencializou-as dos possíveis sintomas de fim de vida.(10) Durante este período, deve haver acompanhamento por parte de um pedo-psicoterapeuta e, caso seja necessária reabilitação, um fisioterapeuta.(13)

Contudo, pode ser uma experiência mais penosa para a família sobretudo no caso de existirem outros filhos que estejam a acompanhar este processo, já que nem sempre a gestão dos sintomas em casos paliativos é fácil e há um acompanhamento do agravaamento do estado clínico e da perda de valências físicas.(13-15) Os principais objetivos destes pais são: o de

6

sentirem que estão a ser bons pais; permitirem que a criança/adolescente sinta que tem uma vida que vale a pena ser vivida; permitir que haja uma vida familiar equilibrada; ter os sintomas e a doença controlados; providenciar cuidados básicos e completos; e tomar as decisões mais corretas tendo em consideração os riscos clínicos. (15)

As *guidelines* europeias, permitem dois modelos de serviços paliativos no domicílio: cuidados baseados em hospital e cuidados baseados na comunidade. (14,16)

É importante a existência de um atendimento domiciliário permanente, para pacientes que tenham expresse a sua preferência por falecer no domicílio e caso o paciente esteja suficientemente estável para ser transferido. (10) O planeamento do local da morte está associado com um maior número de mortes no domicílio, menores admissões hospitalares, melhor preparação para a morte do paciente e maior conforto no local da morte. (16)

3. Medicamentos

Toda a medicação utilizada deve ser avaliada em conjunto com o farmacêutico hospitalar. Deve-se assegurar que as medicações são de baixo risco e têm uma estabilidade mínima de 24 horas. O transporte de medicamentos confere riscos que podem afetar a sua estabilidade e/ou atividade, pelo que deve haver monitorização da temperatura durante o transporte. No caso de agentes quimioterápicos, estes devem ser duplamente verificados e de forma independente através de *checklists* e procedimentos definidos pelo hospital. É importante manter registos de farmacovigilância de qualquer potencial efeito adverso. (7)

Devem ser seguidas as regras de dispensa, distribuição, armazenamento e transporte que se aplicam a produtos farmacêuticos em ambiente hospitalar. (17)

4. Critérios de inclusão para o programa de HD

Nem todas as crianças e adolescentes em situação de doença oncológica são candidatas a HD, sendo, por isso, necessário, definir critérios de inclusão:

- O domicílio estar, no máximo, a trinta minutos do hospital;
- Tempo de infusão da quimioterapia ou outra medicação inferior ou igual a uma hora;
- Consentimento livre e informado por parte da família;
- Possibilidade de comunicação telefónica adequada e sem problemas;
- Ambiente domiciliário seguro (determinado por um protocolo de segurança específico). (7)

5. Serviços prestados

Os serviços prestados pela equipa de HD são variados como a colocação de tubos nasogástricos, bem como o ensino da utilização dos mesmos; administração de medicamentos, incluindo quimioterapia por *push* intravenoso (IV), antibióticos e medicamentos por administração de bolus fluidos de duração máxima de 1 hora – para tal é necessário a utilização de um *pump* IV ambulatório. Pode ser necessária a criação de um protocolo de hidratação no domicílio nos casos de pacientes pediátricos diagnosticados com osteossarcoma, sarcoma de Ewing e rhabdoidarcoma e sujeitos a administração de metotrexato em doses elevadas, já que

a administração de hidratação IV continua permite diminuir os dias de internamento, diminuir a necessidade de anti-éméticos, melhorar o sono e a capacidade de ir à escola. (7)

A maioria das visitas pela equipa da HD ao domicílio foram relacionadas com a administração de quimioterapia, inserção de tubos nasogástricos, administração de medicamentos (infusões de immunoglobulinas, instigação de ativador tecidual de plasminogénio), monitorização de neutropenia febril de baixo risco, infusão de bolus ou antibióticos e consultas para ensinar os cuidadores. (7) No dia anterior à quimioterapia em casa, deve ser realizada contagem sanguínea completa. (5)

É dado ênfase ao facto de que deve haver uma linha de comunicação 24h por dia que permita que os cuidadores tirem dúvidas com a equipa médica sobre o tratamento em si, medicamentos, situações que considerem importantes de referenciar e que podem necessitar de intervenção médica, entre outros. (3,10) A experiência de HD pode ser melhorada através de formações dos cuidadores, como por exemplo, através de programas *web-based* sobre gestão da dor associada ao cancro em pediatria. (18)

Tratando-se de pacientes com doença oncológica é obrigatório, por lei, o devido registo do processo no Registo Oncológico Nacional (RON). (19)

Os regimes de quimioterapia mais praticados em HD são os que incluem: dose elevada de metotrexato; 5 dias de dose elevada de fluoruracil e etoposido; diclorofenida, doxorubicina e vincristina; fluoruracil, carboplatina e etoposido; e cisplatina e doxorubicina. (3,7) Quando a quimioterapia é administrada no domicílio pode ser administrada pelos pais (depois de estes terem recebido formação adequada) ou por enfermeiros. (6)

6. Educação dos cuidadores

Os cuidadores devem ter um papel ativo e para melhor o desempenharem devem ser devidamente formados. Devem ser distribuídos documentos de suporte, folhetos de informação e *guidelines* desenvolvidas pelos serviços clínicos em conjunto com os cuidadores, na forma escrita e verbal. Além disso, sugere-se a existência de cursos práticos de formação (com ensino, demonstração e prática por parte dos cuidadores, supervisionada por profissionais de saúde) e caso se pretenda que os cuidadores façam administração de medicação, devem ser também alertados sobre as atitudes a tomar no caso de um erro de medicação. A formação deve ser específica para as necessidades de cada cuidador. Quando o profissional de saúde entender que o cuidador percebeu como realizar o procedimento, deverá realizá-lo num manequim, sob supervisão, um mínimo de três vezes. Quando se considerar que o cuidador tem prática suficiente, pode fazer a administração na criança/adolescente sob supervisão no hospital até que tenha confiança e destreza suficiente para o poder fazer em casa. Os cuidadores devem fazer o preenchimento de uma ficha onde se autoavaliam quanto à sua confiança para realizar o procedimento no domicílio. (6)

7. Relatórios periódicos e indicadores de qualidade

É recomendável a realização de relatórios periódicos de indicadores de qualidade e outcome clínico/desempenho do internamento, como sejam:

- Estadia média, em dias, de internamento na UHO;
- Taxas de reembolso pós-alta;

- c) Taxas de readmissão ao hospital (incluindo as resultantes de agravamento clínico);
- d) Taxas de mortalidade (para posterior confirmação com as taxas de mortalidade do internamento convencional);
- e) Percentagem de pacientes elegíveis para HD em comparação com o número de pacientes que foram referenciados para UHD;
- f) Número médio de visitas diárias pela UHD;
- g) Percentagem de pacientes que necessitam de rastreio para identificação de risco nutricional;
- h) Índice de satisfação dos utentes e seus familiares; (10,17)

Devem ser também registados outros parâmetros qualitativos que possam ser úteis para comparação de dados e publicação de nova informação científica que permita avaliar a qualidade e utilidade deste tipo de serviço de saúde, como sejam: o diagnóstico, idade do paciente, número de membros da família presentes, distância de casa ao hospital, meio de transporte até ao hospital, benefícios sentidos, tipo de serviços prestados e qual a influência da presença dos serviços de HD — este último pode ser analisado aplicando a escala *Caregiving Burden Scale* (5,7). Posteriormente, seria também de extrema importância avaliar a QOL, que pode ser quantificada através da *Pediatric Oncology Quality of Life Scale* e da *Child Behaviour Checklist* (5)

Proposta de Norma de Orientação Clínica

ASSUNTO: Hospitalização Domiciliária para pacientes oncológicos em idade pediátrica
PALAVRAS-CHAVE: Hospitalização Domiciliária, Terapêutica, Monitorização, Equipa de Saúde, referênciação, critérios de Hospitalização Domiciliária, Internamento

domiciliário, Pediatria, Oncologia

PARA: Profissionais de Saúde do Serviço Nacional de Saúde

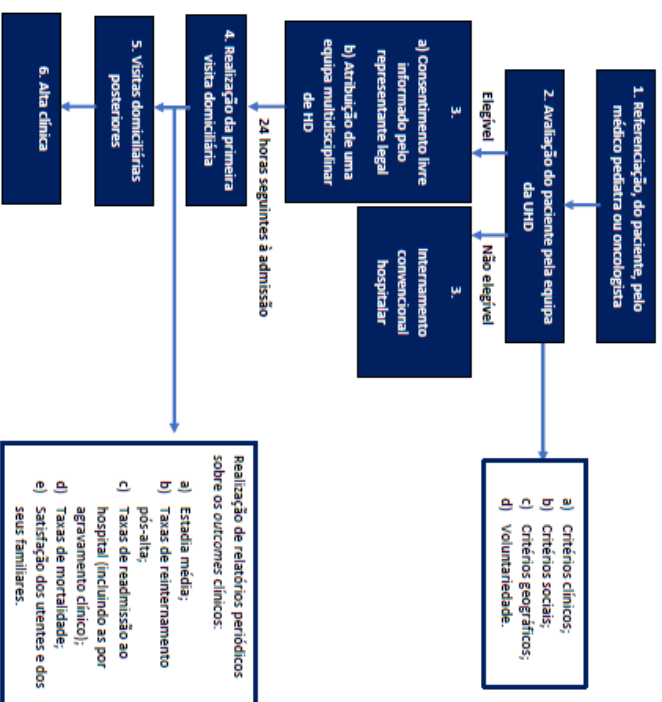
NORMA

1. As Unidades de Hospitalização Domiciliária (UHD) do Serviço Nacional de Saúde (SNS) devem ter a ser cargo uma subunidade responsável pela Hospitalização Domiciliária Oncológica Pediátrica, que deverá ter como responsabilidades:
 - a) Gestão do processo assistencial desde a admissão à alta do internamento domiciliário;
 - b) Ser de composição multidisciplinar incluindo médicos (sobretudo pediatras e oncologistas), enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas, assistentes sociais e outros profissionais considerados indispensáveis para o sucesso da implementação da Hospitalização Domiciliária (HD) nestes casos;
 - c) Ser provida de recursos humanos, meios técnicos e logísticos adaptados para correto desempenho;
 - d) Definir e concretizar um plano individual de cuidados para o doente em articulação com a equipa clínica hospitalar que o acompanhou até ao momento da hospitalização domiciliária;
 - e) Assegurar atendimento 24 horas por dia, todos os dias do ano;
 - f) Fornecer e gerir a terapêutica aguda e crónica do doente, e outros materiais de consumo clínico necessários para a prestação de cuidados de saúde;
 - g) Assegurar o acesso direto ao internamento convencional em meio hospitalar caso de haja modificação do estado clínico, ou quando social ou estruturalmente as condições possam pôr em causa a segurança do doente ou quando o doente e/ou o seu representante legal assim o pretenderem;
 - h) Unir-se a outras áreas e serviços assistenciais do hospital, de modo a garantir o acesso aos Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica (MCDT) e consultorias de outras especialidades, em tudo igual aos doentes internados na tipologia convencional;
 - i) Articular-se com os demais prestadores de cuidados de saúde e de apoio psicossocial, para a correta transição progressiva para os cuidados de saúde primários e/ou para a rede nacional de cuidados integrados (RNCCI), garantindo o prosseguimento dos cuidados;
2. Os critérios clínicos, sociais e geográficos para a HD são os seguintes:
 - a) Aceitação voluntária da hospitalização domiciliária, com a assinatura do consentimento informado pelo doente e/ou representante legal;
 - b) Presença de diagnóstico clínico que requerendo internamento apresente estabilidade clínica de acordo com a *legis ortis*;

- c) Situação clínica transitória (doença aguda, ou crônica agudizada), e comorbidades controláveis no domicílio;
- d) Existência de cuidador;
- e) Existência de condições higiênicas-sanitárias básicas e de habitabilidade adequadas para a situação clínica do doente, no domicílio (luz, água e rede de esgoto) – determinado por um protocolo de segurança específico;
- f) Existência de telefone ou telemóvel para fins de contacto com a equipa da HD;
- g) Residência localizada no máximo, a trinta minutos do hospital, em caso de agravamento da condição clínica;
- h) Tempo de trânsito da quimioterapia ou outra medicação inferior ou igual a uma hora;
3. Os procedimentos de diagnóstico e terapêuticos possíveis de realizar em HD são:
- a) Mielograma, biópsia óssea, punção lombar, paracentese, artrocentese, colheitas de amostras biológicas (sangue, urina, líquido cefalo-raquidiano, líquido ascítico, líquido articular e expectoração para análise e/ou microbiologia);
- b) Outras técnicas: Gastimetria, electrocardiograma, ecocardiograma, ecografia, pulsometria, oximetria, polissonografia;
- c) Dispositivos de acessos vasculares periféricos;
- d) Ventilação mecânica não-invasiva (VNI), suporte nutricional artificial entérico e/ou parentérico, transfusão de hemoderivados, terapêutica EV de medicamentos de uso exclusivo hospitalar;
- e) Oligoneurologia domiciliar de curta duração;
- f) Tratamento antimicrobiano com Terapêutica Domiciliar Endovenosa (TAE) – Possibilidade de manter terapêutica antibiótica em doentes com indicação para ciclos prolongados;
- g) Tratamento de feridas complexas;
- h) Utilização de acessos vasculares centrais (para administração de fármacos ou de suporte nutricional parentérico), previamente colocados em meio hospitalar;
- i) Hidratação após administração de quimioterapia intravenosa.
- j) Outros procedimentos que as equipas considerem exequíveis.
4. O fluxograma de admissão e a gestão do processo assistencial de HD inclui:
- a) Reiteração do paciente à HD por parte do médico pediatra ou neurologista;
- b) Recção e apreciação da proposta de internamento por parte da equipa multidisciplinar da HD (médico, enfermeiro, assistente social), segundo os critérios desta Norma;
- c) Vista da equipa da HD ao paciente referenciado, devendo estar presente o médico pediatra ou oncologista que propôs o doente para HD, para discussão clínica;
- d) Comunicação da decisão de aceitação ou recusa de internamento ao médico referenciador/chefe de equipa. A decisão deve ser registada e justificada em processo individual eletrónico do doente.
- i. Em caso de admissão, procede-se:
- (i) À assinatura do consentimento informado pelo doente, familiar/cuidador, ou pelo seu representante legal;
- (ii) Ao internamento domiciliário e à atribuição de uma equipa;
- (iii) À emissão de notícia de internamento a enviar por correio eletrónico aos cuidadores de saúde primários;
- (iv) À planificação e gestão da transferência em condições de segurança para a residência do doente;
- (v) À planificação do processo assistencial. Caso o doente tenha um plano de acompanhamento no âmbito de equipas de saúde da comunidade, a planificação do processo assistencial deverá ser articulada com estas equipas como garantia da melhor rentabilização de recursos;
- ii. Em caso de recusa do doente ou da família/cuidador, ou por decisão da UHD, procede-se/mantém-se o internamento convencional;
- e) As visitas domiciliárias são planeadas em reunião clínica de acordo com as necessidades de cada paciente; podem ser singulares (apenas enfermeiro), multidisciplinares (médico e enfermeiro) ou multidisciplinares. A primeira visita domiciliária deve ser efetuada nas primeiras 24h após a admissão. No dia da alta clínica deve haver uma visita interdisciplinar.
- f) O encerramento do processo assistencial termina com a alta clínica, transferência ou óbito.
- g) O retorno/transferência do doente para o hospital poderá acontecer em duas situações:
- i. Pelo desejo do doente ou do familiar/cuidador;
- ii. Por agravamento clínico - nesta situação será tida em conta a expectativa e desejo do doente (ou familiar/cuidador), depois de devidamente informados sobre o prognóstico clínico.
5. A UHD presta cuidados hospitalares no domicílio do paciente, não se prejudicando o paciente por este se encontrar no domicílio: o acesso às outras especialidades é igualmente garantido.
6. No momento da alta, caso necessário, poderá haver referência às consultas externas. No caso dos doentes sujeitos a cuidados paliativos, sempre que existir na área da residência do doente uma Equipa Comunitária de Suporte em Cuidados Paliativos (ECSP) do Agrupamento de Centros de Saúde (ACS), a Equipa Intra-hospitalar de suporte em cuidados paliativos (EIHSCP) fará a referência do doente para essa equipa que o passará a seguir no domicílio logo que tenha disponibilidade.
7. O processo clínico de HD em oncologia pediátrica é constituído por:
- a) Processo individual eletrónico.
- b) Registo no RON (Registo Oncológico Nacional).
8. O transporte e acondicionamento de produtos farmacêuticos em HD deve obedecer aos seguintes requisitos:
- a) Assegurar a manutenção das características dos medicamentos até ao final do seu prazo de validade com monitorização e registo de todas as condições;
- b) Devem ser feitos de modo a garantir as condições necessárias de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança dos mesmos;
- c) Para o armazenamento/transporte, é o acondicionamento de medicamentos e da nutrição artificial na residência do doente deve ser garantida a temperatura inferior a 25°C, proteção da luz solar direta e uma humidade inferior a 60%;
- d) Deve-se contemplar a possibilidade de armazenar, acondicionar e transportar medicamentos / produtos e nutrição artificial que necessitam de condições especiais de conservação, medicamentos/produtos que necessitam de refrigeração;

- e) O utente e/ou familiar/cuidador devem ser ensinados e formados sobre os cuidados específicos a ter com a terapêutica no domicílio;
- f) A prescrição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos exige prescrição própria e monitorização do seu armazenamento, transporte e utilização de acordo com os seguintes parâmetros:
 - i. Preenchimento da requisição de substâncias e suas preparações compreendidas nas tabelas I, II, III e IV, com exceção da II-A, anexas ao Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro, na última versão disponível (Modelo nº 1509, exclusivo da Imprensa Nacional Casa da Moeda, S.A. - Anexo XI);
 - ii. Armazenamento em cofre fixo instalado no local em que a HD está sediada, sendo este cofre usado exclusivamente pela equipa da HD;
 - iii. Transporte na mala de visita domiciliar com documento comprovativo da quantidade de cada um destes medicamentos, assinado pelo médico assistente prescriptor do fármaco;
- g) No caso de transporte de citotóxicos, deve estar presente em local adequado um estójo de contenção de derrames;

Algoritmo de admissão HD para Oncologia Pediátrica



Conclusão

Apesar do número de casos de oncologia pediátrica em Portugal não ser relativamente elevado e, por isso, o número de crianças/adolescentes a incluir ser, ainda, mais baixo após aplicação dos critérios de exclusão, temos que considerar que a infância e o período da vida em que mais características de personalidade se desenvolvem a partir das vivências. Na infância/adolescência as crianças/adolescentes são mais dependentes de terceiros, estando a patologia oncológica não só a afetar o paciente mas também, em grande escala, a sua família.

Consideramos que a possibilidade de HD em oncologia pediátrica poderia suavizar todo o stress a que o paciente e a sua família estão sujeitos, bem como aumentar parâmetros qualitativos representativos da qualidade de vida e da possibilidade de socialização e de educação.

Futuramente e inicialmente, seria importante e interessante estabelecer um projeto-piloto de HD em oncologia pediátrica para estudar melhor os critérios de inclusão e exclusão e quais as vantagens e desvantagens de aplicação.

Esperamos com este trabalho ter resumido de forma breve mas concisa o trabalho que tem sido desenvolvido no estrangeiro e que pode ser uma mais-valia para aplicar em Portugal.

Referências bibliográficas

1. Gabinete da Secretária de Estado da Saúde. PARTE C. 2018;(2)-2-5. Available from: <https://dre.pt/home/-/dre/115587923/details/maximized>. Accessed 5 Apr. 2019.
2. Pediátrica S de H e O. Oncologia pediátrica e registo oncológico [Internet]. 2017. Available from: <http://app.parlamento.pt/webutils/docs/doc.pdf?path=5148513005446f764c423467962605650c344e7064475678a3c168483558c4d587763765130394e4c786c44557939456233443162575644739253573570932366864476c3239554e7662576c78633246764c7a82694d682a86b4d4466b4c546b7899649744e475864f533034544466945746694d74879596d5260566d4d344f33577547593d6fcb-ab2600d-d-93b2-4fc9-8d1c-ab322bbdfc68.pdf&inline=true>. Accessed 5 Apr. 2019.
3. Lashlee M, Curry JO. Pediatric Home Chemotherapy: Introducing "Quality of Life." J Pediatr Oncol Nurs. 2007;24(5):294-8.
4. Conrat BR, Boudou-rouquette P, Durand J. Cost Effectiveness of Integrated Medicine in Patients With Cancer Receiving Anticancer Chemotherapy. 2019;205-10.
5. Stevens B, Crawford R, Mckeever P, Yamada J, Booth M, Daulb S, et al. Hospital and Home Chemotherapy for Children with Leukemia: A Randomized Cross-Over Study. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2006;(May 2005):285-92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pbc.20596>. Accessed 5 Jun. 2019.
6. Mccall C, Oncology HP, Mannion M, Oncology HP, Hilliard C, Lampon P, et al. Administration of Home Intravenous Chemotherapy to Children by their Parents: Parents' Evaluation of a Nationwide Program. J Pediatr Oncol Nurs. 2016;
7. Lippert M, Semmens S, Tacey L, Rent T, DeJoes K, Bucsis M, et al. The Hospital at Home program: no place like home. Curr Oncol [Internet]. 2017;24(1):23-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5330625/pdf/conc-24-23.pdf>. Accessed 5 Jun. 2019.
8. Groh G, Feddersen B, Fu M, Borasio GD. Specialized Home Palliative Care for Adults and Children: Differences and Similarities. J Palliat Med. 2014;17(7):903-10.
9. Arland LC, Hendricks-ferguson VL, Pearson J, Foreman NK, Madden JR. Development of an in-home standardized end-of-life treatment program for pediatric patients dying of brain tumors. Pediatr Nurs. 2013;18:144-57.
10. Bertrand A, Marcraut-deroquard A, Devaux V, Bertrand Y, Bergeron C, Veyet V, et al. Soins palliatifs pédiatriques et fin de vie d' enfants suivis en onco-hématologie: place de l' hospitalisation à domicile. Bull Cancer [Internet]. 2018;105(9):771-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.05.007>. Accessed 5 Jun. 2019.
11. Hospital Garcia de Horta E. Unidade de hospitalização domiciliaria - Programa Funcional 2018. 2018; Available from: http://www.ngo.pt/Portals/0/Documents/UHD_Plano_Funcional_2018.pdf. Accessed 5 Apr. 2019.
12. Wolff B. Quality of Death in Children: Where Is It Higher — At Home or in the hospital? Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2008;(December 2007):945-6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.21517>. Accessed 5 Jun. 2019.
13. Kato Y, Yano I, Ito F, Yanagisawa T, Hoshi Y, Ito Y. Home-based palliative care for children with cancer in Japan, present issues and future prospects. Pediatr Int.

- 2004; [November 2003]; 478-9.
14. Geest IMM, Van Der, Bindels PJE, Puijim SMF. Home-Based Palliative Care for Children With Incurable Cancer : Long-term Perspectives of and Impact on General Practitioners. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2017;53(3):578-87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.09.012>. Accessed 5 Jun. 2019.
 15. Verberne LM, Kars MC, Meesteren AVMS, Bosman DK, Colenbrander DA, Grootenhuys MA, et al. Aims and tasks in parental caregiving for children receiving palliative care at home : a qualitative study. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2017;343-54. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00431-016-2842-3.pdf>. Accessed 5 Jun. 2019.
 16. Cromwell P, Chirico J, Gupta A, Korones DK. End-of-Life Care for Children Enrolled in a community-based Pediatric Palliative Care Program. *J Palliat Med*. 2014;17(5):589-91.
 17. Saúde D-G da. Norma de Orientação Clínica - Hospitalização Domiciliária em Idade adulta. 2016;1-22.
 18. Chung WW, Aghajani CG, Martinez A, Le Y, Cortes H, Har K, et al. Improving Children's Cancer pain management in the home setting : Development and formative evaluation of a web-based program for parents. *Comput Biol Med* [Internet]. 2016;101(August):146-52. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0010482518302348?token=76E19AED1AD13B0D092805036F933DBE857468960720E8D1C9E0160E3DD24080E5857184648FD02D43D34064F4A3E1C>. Accessed 5 Jun. 2019.
 19. República A da. Lei n.º 53/2017 - Registo Oncológico Nacional. Diário da República [Internet]. 2017; Available from: <https://dre.pt/applicacao/comteudo/107692693>. Accessed 5 Apr. 2019.

Anexo XI. Certificado de participação no Angelini University Award 2019



AUA!
ANGELINI
UNIVERSITY
AWARD 2019

HOSPITAL 2.0

*O hospital
é em minha casa*

Certificado

Certifica-se que **Carolina Isabel Rodrigues Lopes** participou no **Angelini University Award! 2018/2019**, sobre o mote de **Hospital 2.0:**
O hospital é em minha casa, com o projeto:

Hospitalização domiciliária em oncologia pediátrica

Este projeto foi selecionado como um dos 15 semifinalistas.

Lisboa, 17 de outubro de 2019



DIRETORA DE RECURSOS HUMANOS, IT & COMUNICAÇÃO
CONCEIÇÃO MARTINS



MARKET ENGINE



ANGELINI

