



Mariana Daniela Mendes Parreira

# Prevalência de Prescrição de Medicamentos *Off-label* num Hospital Universitário. Proposta de Monitorização de Indicadores de Efetividade e Segurança.

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Ribeiro Rama e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mariana Daniela Mendes Parreira

# Prevalência de Prescrição de Medicamentos *Off-label* num Hospital Universitário. Proposta de Monitorização de Indicadores de Efetividade e Segurança.

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Ribeiro Rama e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Mariana Daniela Mendes Parreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011164116, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de julho de 2016.

---

(Mariana Daniela Mendes Parreira)

A Tutora de Monografia

---

(Professora Doutora Ana Cristina Ribeiro Rama)

A Aluna

---

(Mariana Daniela Mendes Parreira)

## **AGRADECIMENTOS**

Terminada mais uma etapa da minha vida académica e profissional, não posso deixar de expressar os meus mais profundos e sinceros agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para o que alcancei até hoje.

À minha mãe e ao meu irmão, pelo apoio incessante e incondicional, não apenas nesta como em todas as etapas da minha vida. Por estarem sempre presentes e pela força que sempre transmitiram.

Ao meu namorado, pelo carinho, amizade e paciência constantes, sobretudo nos momentos mais difíceis.

À Prof. Dra. Ana Cristina Rama, pela sua orientação e apoio contínuos, por ir ao encontro dos meus objetivos pessoais, pela sua disponibilidade e simpatia constantes.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e restante corpo docente, que contribuíram de forma excecional para a minha formação académica e pessoal, pelos conhecimentos e valores transmitidos.

Aos meus amigos, em especial ao colega e amigo Henrique Colaço, por todos os momentos partilhados ao longo destes cinco anos, pelo apoio mútuo e amizade demonstrados.

# ÍNDICE

<b>Lista de Abreviaturas .....</b>	<b>5</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Objetivos .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Métodos .....</b>	<b>10</b>
3.1 Prevalência da Utilização de Medicamentos <i>Off-label</i> .....	10
3.2 Fundamentação e Monitorização do Uso <i>Off-label</i> do Ácido Quenodesoxicólico (AQDC) na Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT) .....	10
<b>4. Resultados .....</b>	<b>11</b>
4.1 Prevalência da Utilização de Medicamentos <i>Off-label</i> .....	11
4.2 Fundamentação e Monitorização do Uso <i>Off-label</i> do Ácido Quenodesoxicólico (AQDC) na Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT) .....	17
4.2.1 Fundamentação do Uso <i>Off-label</i> do Ácido Quenodesoxicólico (AQDC) na Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT).....	20
4.2.2 Monitorização do Uso <i>Off-label</i> do Ácido Quenodesoxicólico (AQDC) na Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT).....	21
<b>5. Discussão .....</b>	<b>24</b>
5.1 Prevalência da Utilização <i>Off-label</i> de Medicamentos.....	24
5.2 Fundamentação e Monitorização do Uso <i>Off-label</i> do Ácido Quenodesoxicólico (AQDC) na Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT) .....	24
<b>6. Conclusão .....</b>	<b>25</b>
<b>7. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>26</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ALT - Alanina Aminotransferase

AQDC - Ácido Quenodesoxicólico

AST - Aspartato Aminotransferase

AUE - Autorização de Utilização Excecional

AUCD - Ácido Ursodesoxicólico

BPV - Boas Práticas de Farmacovigilância

CHUC, EPE - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

EC - Ensaio Clínico

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

HMG-CoA redutase - 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase

JC - Justificação Clínica

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SC - Serviço Clínico

SF - Serviços Farmacêuticos

PET - Tomografia por Emissão de Positrões

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

XCT - Xantomatose Cerebrotendinosa

## RESUMO

O uso *off-label* de medicamentos consiste na sua utilização intencional fora das indicações terapêuticas ou especificações aprovadas, existindo a este nível um conjunto limitações éticas e legais, que proporciona diversas oportunidades direcionadas ao farmacêutico. Nesse sentido, como proposta do que pode ser a sua intervenção neste contexto, pretende-se analisar a prevalência da utilização de medicamentos *off-label* no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, relativa ao ano de 2014, fundamentar o uso *off-label* do ácido quenodesoxicólico (AQDC) no tratamento da Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT) e desenvolver um modelo de monitorização da sua efetividade e segurança. Em termos gerais verifica-se que a maioria das prescrições em indicação *off-label* estão associadas ao serviço de Oncologia, nomeadamente ao Mieloma Múltiplo e à Neoplasia das Células B Percussoras, sendo o bortezomib e o rituximab, os medicamentos mais prevalentes. O tratamento da XCT com o AQDC, encontra-se descrito em inúmeras publicações no entanto, devido ao seu baixo grau de evidência científica, é necessário o desenvolvimento de um modelo de monitorização da sua efetividade e segurança, cuja aplicação irá complementar a revisão da literatura efetuada.

**Palavras-chave:** uso *off-label*, ácido quenodesoxicólico (AQDC), Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT)

## ABSTRACT

The *off-label* use of medicines consists on its intentional use outside the approved therapeutic indications or specifications, existing at this level a set of ethical and legal limitations, which provide several opportunities to pharmacists. Thus as a proposal of what can be their intervention in this context, it intends to analyze the prevalence of *off-label* use of medicines in Hospital and University Center of Coimbra, EPE, for the year 2014, support the *off-label* use of chenodeoxycholic acid (CDCA) in Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX) treatment, develop a monitoring model of its effectiveness and safety. Generally, it appears that the majority of prescription on *off-label* indication are associated with the Oncology service, namely with the Multiple Myeloma and the Precursor B Cells Neoplasm, being the Bortezomib and the rituximab, the most prevalent drugs. The treatment of XCT with the CDCA is described in numerous publications, however due to the lack of enough scientific evidence, the development of an effectiveness and safety monitoring model is required, which will complement the literature review that was made.

**Key words:** *off-label* use, chenodeoxycholic acid (CDCA), Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX)



## I. INTRODUÇÃO

Central aos procedimentos de obtenção da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), concedida de acordo com as diretivas e regulamentações europeias, das quais deriva a legislação farmacêutica de cada país, está a definição das indicações terapêuticas do medicamento em causa, segundo o perfil de benefício/risco que apresenta para o tratamento de patologias específicas e bem definidas.<sup>(1)</sup> Porém, no decurso da sua utilização regular, surgem evidências de que o mesmo medicamento pode ser eficaz quando utilizado em situações para as quais não foi legalmente aprovado, e tal consiste na sua utilização fora das indicações originalmente testadas e aprovadas, usualmente conhecida como, utilização *off-label*.<sup>(1)</sup>

Segundo a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a definição de uso *off-label*, descrita nas Boas Práticas de Farmacovigilância (BPV), diz respeito à utilização intencional de um medicamento para uma indicação terapêutica, que não está contemplada na informação relativa ao processo de autorização, incluindo o seu uso em faixas etárias pediátricas não autorizadas<sup>(2)</sup> e ainda, a sua utilização na indicação inicialmente autorizada, mas fora das especificações aprovadas, recorrendo por exemplo, a dosagens e vias de administração diferentes.<sup>(1)</sup>

Uma vez que os processos de aprovação e obtenção de AIM se destinam acima de tudo a garantir a efetividade e segurança do respetivo medicamento, qualquer utilização fora das indicações para as quais não foi testado, levanta naturalmente questões específicas de grande relevância.<sup>(3)</sup> Estas questões devem ser avaliadas com particular precaução, nomeadamente quando se trata de um medicamento introduzido recentemente no mercado, ou quando o seu uso *off-label* é, também ele, recente ou diferente do que se verifica habitualmente na prática clínica, ou quando está associado a efeitos adversos graves ou muito frequentes, e finalmente, quando dizem respeito a medicamentos extremamente dispendiosos, cuja penalização financeira ao nível das despesas de saúde obriga a uma reflexão prática mais cuidada, principalmente em tempo de maiores constrangimentos económicos, semelhante ao que se verifica atualmente no nosso país.<sup>(3)</sup>

Em termos legais, a discussão reside fundamentalmente no aumento dos riscos de segurança para o doente, em que por um lado o medicamento deve apresentar níveis elevados de efetividade e segurança, e por outro o espetro de medicamentos aprovados e apropriados para determinada indicação, esgota-se rapidamente sem oferecer o tratamento adequado ao doente.<sup>(4)</sup> Nestas situações, os médicos deparam-se com um grande dilema, em

que derivado dos seus deveres profissionais, deixar o doente sem tratamento não é uma opção. Contudo, a responsabilidade civil/criminal inerente ao uso *off-label*, comparativamente ao uso dentro das indicações aprovadas, é extremamente exigente, existindo a obrigatoriedade de, em certos casos, providenciar informação aos doentes acerca dos riscos associados, com necessidade de anuência formal por parte dos mesmos, através de um consentimento informado.<sup>(1)</sup>

No mesmo contexto, são de referir ainda outras limitações da utilização *off-label*, sobretudo quanto à sua farmacovigilância, devido ao baixo nível de reporte associado à ocultação de possíveis problemas de segurança, quanto à diminuição da disponibilidade da indústria farmacêutica para a realização de ensaios clínicos (EC) relativos a novas indicações terapêuticas e quanto ao uso cada vez mais generalizado em populações específicas não estudadas, como as crianças e os idosos.<sup>(1)</sup> No entanto, devido ao reduzido número de EC realizados nestes grupos etários, principalmente no caso paradigmático da pediatria, na maioria das situações a utilização de medicamentos aprovados para outras condições é a única hipótese, tal como acontece em certas doenças raras, por vezes sem tratamentos aprovados por impossibilidade de realização de EC eficazes.<sup>(1)</sup>

Outros argumentos e justificações que estão na origem da utilização *off-label* e que visam contornar os problemas mencionados anteriormente são: medicamentos pertencentes à mesma classe farmacológica que apresentam efeitos potencialmente semelhantes, para a mesma patologia; a extensão para quadros clínicos menos graves de terapêuticas estudadas em situações mais graves; o alargamento para patologias clinicamente relacionadas; a utilização em patologias com bases fisiopatológicas análogas; o tratamento de sintomas semelhantes aos que se verificam nas indicações aprovadas; a descoberta prática de novas indicações, particularmente nos casos em que os tratamentos aprovados falharam; o facto de não existir um tratamento eficaz aprovado para doenças menos frequentes, pelo que a experiência com um novo medicamento pode justificar-se neste contexto; e finalmente a dispensa dos extensos e dispendiosos processos de obtenção de AIM, permitindo o uso precoce de medicamentos, com a adoção de práticas baseadas em evidência recente.<sup>(5)</sup>

A maioria dos estudos efetuados na área da utilização *off-label* foca-se principalmente em crianças e em adolescentes, dos quais destaco os seguintes: Chalumeau *et al.* (2000) analisou cerca de 2522 prescrições relativas a 989 doentes com menos de 15 anos, das quais 29 % correspondem a prescrições *off-label*; Bücheler *et al.* (2002) avaliou cerca de 1,74 milhões de prescrições inerentes a doentes com idades compreendidas entre os 0 e os 16 anos, das quais 13,2 % correspondem a prescrições *off-label*, verificando um aumento significativo das

mesmas, sobretudo no serviço de oftalmologia e dermatologia; por fim, Culshaw *et al.* (2013) realizou um estudo acerca da comunicação do estado de aprovação dos medicamentos, em que apenas 15 % dos intervenientes transmitem aos doentes informações relevantes acerca da sua utilização *off-label*, enquanto 22 % dos médicos afirmam que nunca referem o estado de aprovação de um medicamento, quando o seu uso *off-label* já é uma prática comum.<sup>(4)</sup> O estudo globalmente mais citado, relativamente à prevalência da utilização *off-label*, foi realizado numa base de dados americana de prescrição ambulatoria, determinando uma taxa global de 21 % e de 46 % nas terapêuticas cardiológicas e anticonvulsivantes, sendo os dois medicamentos com taxas mais elevadas de uso *off-label*, a gabapentina (83 %) e a amitriptilina (81 %), bem como a grande maioria das situações, cerca de 73 %, não tinha qualquer base científica que justificasse a utilização dos medicamentos em causa fora das indicações aprovadas.<sup>(1)</sup>

Em resumo e tendo em consideração o que foi referido anteriormente, existe a este nível um conjunto de limitações e problemas, que por sua vez proporciona um conjunto de oportunidades direcionadas ao farmacêutico, sobretudo em tempos como o que vivemos atualmente, onde é urgente e de grande importância, a sua afirmação como membro ativo da equipa de saúde. Estas oportunidades apontam para a necessidade do estudo da prevalência da utilização *off-label*, de pesquisa bibliográfica de suporte à mesma, com a criação de informação parametrizada que fundamente o uso *off-label* de um medicamento em determinado contexto e de criação de modelos de monitorização da sua efetividade e segurança, para a avaliação da utilização efetiva após a autorização da justificação clínica (JC), comparando-a com a literatura, no que respeita à posologia, dose, frequência, via de administração e duração do tratamento.

## 2. OBJETIVOS

No âmbito da realização da presente Monografia, como propostas de intervenção do farmacêutico ao nível da utilização *off-label* de medicamentos, consideremos dois estudos, denominados por “Prevalência da Utilização *Off-label* de Medicamentos” (I.) e “Fundamentação e Monitorização do Uso *Off-label* do Ácido Quenodesoxicólico (AQDC) na Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT)” (II.), cujos objetivos incluem, respetivamente:

- I. Avaliar a prevalência da utilização de medicamentos *off-label* no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE (CHUC, EPE), relativa ao ano de 2014, através da análise

do perfil de prescrições de medicamentos de JC em indicação *off-label*, quanto ao Serviço Clínico (SC) que a justifica, quanto à situação clínica que a origina e quanto aos medicamentos que se pretendem utilizar.

- II. Fundamentar o uso *off-label* do ácido quenodesoxicólico (AQDC) no tratamento de doentes que sofrem de Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT) e criar um modelo de monitorização da sua efetividade e segurança.

### 3. MÉTODOS

#### 3.1 Prevalência da Utilização de Medicamentos *Off-label*

Relativamente ao objetivo I. foram consultadas todas as prescrições clínicas do ano de 2014, para a identificação das classificadas como prescrições de JC em indicação *off-label*, seguindo-se a construção de uma base de dados numa tabela dinâmica de Excel, onde constam os dados recolhidos e os critérios de recolha, tratados posteriormente com estatística descritiva.

#### 3.2 Fundamentação e Monitorização do Uso *Off-label* do Ácido Quenodesoxicólico (AQDC) na Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT)

Com o intuito de tornar mais adequada e pertinente a fundamentação e monitorização do seu uso *off-label*, selecionou-se o AQDC, por ser um fármaco extremamente dispendioso e pelo facto de consistir num medicamento de Autorização de Utilização Excecional (AUE), de compra ao estrangeiro, sendo a única hipótese de tratamento para os doentes que sofrem de XCT, em Portugal. Nesse sentido, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na Medline, através do operador PubMed, recorrendo aos termos “*cerebrotendinous xanthomatosis*” e “*chenodeoxycholic acid*”, associados por meio do operador booleano “AND”.

No que diz respeito ao desenvolvimento do modelo de monitorização da efetividade e segurança do AQDC, no contexto da sua utilização *off-label*, elaborou-se uma tabela através da identificação dos indicadores de efetividade e segurança, de acordo com a informação obtida na pesquisa bibliográfica mencionada anteriormente e com a análise dos dados de segurança descritos no Resumo das Características do Medicamento (RCM).

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Prevalência da Utilização de Medicamentos *Off-label*

Segundo o que ocorre em termos práticos no CHUC, EPE, o processo inerente ao uso *off-label* de medicamentos inicia-se com a sua prescrição, através do preenchimento da ficha de JC, em que o médico prescriptor deverá preencher integralmente todos os campos da página I, devidamente assinada e datada; de seguida é enviada para os Serviços Farmacêuticos (SF), onde cabe ao farmacêutico elaborar informação técnica acerca do medicamento e da sua adequação à situação em causa, idealmente com base em evidência científica, indicando ainda o custo aproximado do tratamento por mês ou por ano; depois de devidamente assinada e datada pelo Diretor dos SF, o Diretor do SC emite o seu parecer, esclarecendo se existe ou não cabimentação de custos no Orçamento Setorial do Serviço; de seguida, também assinada e datada pelo Diretor do SC, é enviada ao Diretor Clínico (DC) que por sua vez, envia para avaliação por parte da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), a qual emite o seu parecer, favorável ou desfavorável, podendo existir ainda, a necessidade de avaliação por parte da Comissão de Ética (CE). Esta informação volta novamente ao DC, que envia ao Conselho de Administração para efeitos de informação de cabimentação orçamental. Por fim, a ficha de JC regressa aos SF, que informa o médico prescriptor acerca do parecer final e inicia o processo de aquisição, caso o parecer tenha sido favorável, programando com este a efetivação do protocolo terapêutico.

Neste âmbito, os dados recolhidos das fichas de JC e respetivos critérios de recolha foram os seguintes:

**Tabela I** - Descrição dos dados recolhidos e dos respetivos critérios inerentes à sua recolha.

Dados recolhidos	Crítérios de recolha
Medicamento	Nome do princípio ativo do medicamento
ATC	Classificação ATC nível 1
ATCGr	Classificação ATC nível 2
ATCGr1	Classificação ATC nível 4
ATCGr2	Classificação ATC nível 5
Grupo farmacoterapêutico	Classificação farmacoterapêutica portuguesa
Doente	Iniciais do nome do doente, em letra maiúscula, tudo junto
PU	Número do processo único do doente
Sexo	Preencher com M ou F, consoante seja masculino ou feminino, respetivamente
Idade	Colocar a idade exata do doente
Serviço clínico	Indicar o serviço prescriptor
Serviços agrupamento	Agrupamento de serviços
Indicação terapêutica <i>off-label</i> original	Indicação terapêutica indicada na JC
Indicação terapêutica <i>off-label</i> agrupamento JC	Agrupamento de situações clínicas
	Preencher de acordo com o referido na JC, o porquê de se estar a considerar a terapêutica em causa
Duração do tratamento	Preencher com “até progressão”, “crónico”, “finito” ou “não definido” caso não exista, de acordo com o indicado na JC
Dose	Inserir a dose indicada na JC
Frequência	Inserir a frequência indicada na JC e o protocolo de administração caso exista
Via de administração	Via de administração indicada na JC
Posologia recomendada (conformidade)	Preencher com “S” se a posologia prescrita na JC está de acordo com a literatura, com “N” se não está de acordo e com “NI” se não existe informação disponível
Custo do tratamento	Custo total do tratamento indicado na JC
Custo unitário	Preço médio do medicamento, de acordo com o preço praticado para o CHUC, EPE
Bibliografia	Tipo de estudos verificados na literatura, que fundamentam a utilização <i>off-label</i> do medicamento na doença em causa

De um total de 2351 JC do ano de 2014, cerca de 251 (10,7 %) correspondem a indicações *off-label* e dizem respeito a cerca de 237 doentes, cujos dados demográficos estão descritos na tabela 2.

**Tabela 2** - Dados demográficos relativos aos doentes envolvidos nas prescrições de JC em indicação *off-label*.

<b>Género</b>		<b>Idade (anos)</b>	
Feminino	145 (57,8 %)	≤ 18	7 (2,8 %)
Masculino	106 (42,2 %)	> 18 e ≤ 45	69 (27,5 %)
<b>Total</b>	251	> 45 e ≤ 65	91 (36,2 %)
		> 65	84 (33,5 %)
		<b>Total</b>	251

Os resultados apresentados nas tabelas 3, 4, 5 e 6, dizem respeito à análise do perfil de prescrições de medicamentos de JC em indicação *off-label*, quanto ao SC que a justifica, quanto à situação clínica que a origina e quanto aos medicamentos que se pretendem utilizar.

**Tabela 3** - Análise do perfil de prescrições de medicamentos de JC em indicação *off-label*, quanto ao SC que a justifica e respetiva previsão do custo de tratamento.

<b>Agrupamento de Serviços Clínicos</b>	<b>Custo</b>	
<b>Oncologia</b>	<b>2.665.857,99 €</b>	<b>76,893 %</b>
<b>Neurologia</b>	<b>272.490,96 €</b>	<b>7,860 %</b>
<b>Hematologia não oncológica</b>	<b>222.883,24 €</b>	<b>6,428 %</b>
Dermatologia	94.866,72 €	2,736 %
Reumatologia	59.310,49 €	1,711 %
Oftalmologia	42.305,56 €	1,220 %
Medicina Interna	36.245,52 €	1,045 %
Infeciosas	30.529,92 €	0,881 %
Nefrologia	18.251,15 €	0,526 %
Gastroenterologia	11.596,00 €	0,334 %
Unidade de dor crónica	5.212,80 €	0,150 %
UTHPA	2.602,68 €	0,075 %
Pneumologia	2.364,90 €	0,068 %
Unidade de Queimados	1.564,00 €	0,045 %
Endocrinologia	789,60 €	0,023 %
Pós-transplante Renal	96,00 €	0,002 %
<b>Total</b>	<b>3.466.967,53 €</b>	

Verifica-se que a maioria das prescrições *off-label* correspondem ao serviço de oncologia, que representa cerca de  $\frac{3}{4}$  (76,9 %) do custo total (3.466.967,53 €) inerente à utilização de medicamentos *off-label* no CHUC, EPE, obtido no ano de 2014. A este nível são também relevantes os serviços de neurologia (7,9 %), hematologia não oncológica (6,4 %), dermatologia (2,7 %) e reumatologia (1,7 %), que juntamente com o de Oncologia, somam cerca de 95,5 % do custo total.

**Tabela 4** - Análise do perfil de prescrições de medicamentos de JC em indicação *off-label*, quanto ao SC que a justifica, respetivos medicamentos e previsão do custo de tratamento.

<b>Serviço Clínico</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Custo</b>	<b>Serviço Clínico</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Custo</b>
<b>Dermatologia</b>		<b>94.866,72 €</b>	<b>Oncologia</b>		<b>2.665.857,99 €</b>
Adalimumab		46.621,92 €	Bevacizumab		249.979,60 €
Dapsona		44,80 €	<b>Bortezomib</b>		<b>1.088.003,24 €</b>
Infliximab		29.900,00 €	Capecitabina		2.988,00 €
Omalizumab		16.800,00 €	Carmustina		22.200,00 €
Rapamicina		1.500,00 €	Clofarabina		73.454,80 €
<b>Endocrinologia</b>		<b>789,60 €</b>	Denosumab		8.343,00 €
Triptorrelina		789,60 €	Docetaxel		742,40 €
<b>Gastroenterologia</b>		<b>11.596,00 €</b>	Doxorrubicina		88.876,92 €
Mercaptopurina		1.596,00 €	Eribulina		43.248,00 €
Talidomida		10.000,00 €	Fulvestrant		6.516,00 €
<b>Hematologia</b>		<b>222.883,24 €</b>	Gencitabina		15.702,82 €
Bortezomib		149.413,52 €	Interferão alfa		2.355,84 €
Dapsona		89,60 €	Ipilimumab		63.070,00 €
<u>Rituximab</u>		<u>73.380,12 €</u>	Lenalidomida		68.904,00 €
<b>Infeciosas</b>		<b>30.529,92 €</b>	NAB-paclitaxel		52.914,40 €
Raltegravir		16.027,92 €	PEG-interferão- $\alpha$ 2A		13.763,04 €
Rilpivirina		3.525,60 €	Pemetrexed		12.438,00 €
Tenofovir		10.976,40 €	<u>Rituximab</u>		<u>416.881,37 €</u>
<b>Medicina Interna</b>		<b>36.245,52 €</b>	Sorafenib		21.996,00 €
Adalimumab		11.520,00 €	Talidomida		29.234,85 €
Ciclofosfamida		666,00 €	Temozolomida		8.840,98 €
Eritropoietina beta		45,30 €	Trabectedina		325.657,44 €
Imunoglobulina		12.312,00 €	Transtuzumab		29.682,70 €
Micofenolato mofetil		786,06 €	Vinorelbina		336,59 €
<u>Rituximab</u>		<u>5.799,36 €</u>	Octreótido		19.728,00 €
Tacrolimus		156,00 €	<b>Pneumologia</b>		<b>2.364,90 €</b>
Talidomida		4.960,80 €	Meropenem		558,00 €
<b>Nefrologia</b>		<b>18.251,15 €</b>	Micofenolato mofetil		323,28 €
Micofenolato mofetil		3.032,15 €	Tobramicina		1.483,62 €
<u>Rituximab</u>		<u>15.219,00 €</u>	<b>Pós-transplante Renal</b>		<b>96,00 €</b>
<b>Neurologia</b>		<b>272.490,96 €</b>	Ribavirina		96,00 €
Imunoglobulina		59.283,28 €	<b>Reumatologia</b>		<b>59.310,49 €</b>
Metotrexato		3,84 €	Infliximab		14,29 €
Micofenolato mofetil		1.908,00 €	Micofenolato mofetil		1.111,68 €
<u>Rituximab</u>		<u>65.074,74 €</u>	<u>Rituximab</u>		<u>58.184,52 €</u>
Imunoglobulina humana		22.800,00 €	<b>Unidade de Dor Crónica</b>		<b>5.212,80 €</b>
Ácido quenodesoxicólico*		123.421,10 €	Lidocaína		5.212,80 €
<b>Oftalmologia</b>		<b>42.305,56 €</b>	<b>Unidade de Queimados</b>		<b>1.564,00 €</b>
Bevacizumab		31.080,00 €	Infliximab		1.564,00 €
Ranibizumab		1.567,16 €	<b>UTHPA</b>		<b>2.602,68 €</b>
<u>Rituximab</u>		<u>9.658,40 €</u>	Everolimus		1.254,48 €
			Sirolimus		1.348,20 €
<b>Total</b>					<b>3.466.967,53 €</b>

\*medicamento de compra ao estrangeiro (Alemanha).

Relativamente aos medicamentos prescritos em indicação *off-label*, inerentes a cada SC, nota-se que o fármaco que está associado a custos superiores consiste no bortezomib, correspondendo a 40,8 % da despesa relativa apenas ao SC de oncologia. Por sua vez, o rituximab surge em cerca de seis SC diferentes, que somados perfazem 644.197,51 €, isto é, 18,6 % do custo total.



**Tabela 5** - Análise do perfil de prescrições de medicamentos de JC em indicação *off-label*, quanto à situação clínica que a origina, respetivos medicamentos e previsão do custo de tratamento.

Situação Clínica	Número de JC	Custo
<b>Mieloma Múltiplo</b>	<b>38</b>	<b>1.155.318,09 €</b>
<u>Bortezomib</u>	<u>34</u>	<u>1.054.765,24 €</u>
Lenalidomida	1	68.904,00 €
Rituximab	1	2.414,00 €
Talidomida	2	29.234,85 €
<b>Neoplasia de Células B Precursoras</b>	<b>37</b>	<b>479.317,73 €</b>
Clofarabina	2	73.454,80 €
Gencitabina	5	15.090,56 €
Rituximab	30	390.772,37 €
<b>Carcinoma do Ovário</b>	<b>4</b>	<b>325.657,44 €</b>
Trabectedina	4	325.657,44 €
<b>Glioblastoma</b>	<b>3</b>	<b>158.667,60 €</b>
Bevacizumab	3	158.667,60 €
<b>Amiloidose AL</b>	<b>4</b>	<b>149.413,52 €</b>
Bortezomib	4	149.413,52 €
<b>Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT)</b>	<b>3</b>	<b>123.421,10 €</b>
Ácido quenodesoxicólico (AQDC)	3	123.421,10 €
<b>Hidrosadenite Supurativa</b>	<b>5</b>	<b>76.521,92 €</b>
Adalimumab	3	46.621,92 €
Infliximab	2	29.900,00 €
<b>Melanoma Acrómico Metastizado</b>	<b>1</b>	<b>63.070,00 €</b>
Ipilimumab	1	63.070,00 €
<b>Cancro da Mama</b>	<b>5</b>	<b>56.373,00 €</b>
Doxorrubicina	5	56.373,00 €
<b>Carcinoma do Cólo do Útero</b>	<b>1</b>	<b>54.184,00 €</b>
Bevacizumab	1	54.184,00 €
<b>Adenocarcinoma do Pâncreas</b>	<b>2</b>	<b>52.914,40 €</b>
NAB-paclitaxel	2	52.914,40 €
<b>Esclerose Múltipla</b>	<b>11</b>	<b>45.864,64 €</b>
Rituximab	11	45.864,64 €
<b>Crioglobulinémias</b>	<b>3</b>	<b>44.390,40 €</b>
Rituximab	3	44.390,40 €
<b>Carcinoma da Mama HER 2+ Metastizado</b>	<b>1</b>	<b>43.248,00 €</b>
Eribulina	1	43.248,00 €
<b>Glioma</b>	<b>1</b>	<b>37.128,00 €</b>
Bevacizumab	1	37.128,00 €
<b>Polineuropatia Inflamatória Desmienilizante</b>	<b>3</b>	<b>35.452,90 €</b>
Imunoglobulina	1	10.238,40 €
Rituximab	1	2.414,50 €
Imunoglobulina humana	1	22.800,00 €
(+ 64 situações clínicas...)	129	566.024,79 €
<b>Total</b>	<b>251</b>	<b>3.466.967,53 €</b>

Quanto às situações clínicas que estão associadas a um número de JC e a um custo superiores, destaca-se o Mieloma Múltiplo, para o qual surgem 38 JC, que representam  $\frac{1}{3}$  do custo total, e a Neoplasia das Células B Percussoras, para a qual surgem 37 JC, que correspondem a 13,8 % da despesa. Ainda no diz respeito ao Mieloma Múltiplo, verifica-se que também a este nível, o bortezomib consiste no medicamento que acarreta uma despesa mais elevada, que diz respeito a 30,4 % do custo total.

**Tabela 6** - Análise do perfil de prescrições de medicamentos de JC em indicação off-label, quanto aos medicamentos que se pretendem utilizar e respetiva previsão do custo de tratamento.

<b>Medicamento</b>	<b>Número de JC</b>	<b>Custo</b>
<b>Bortezomib</b>	<b>39</b>	<b>1.237.416,76 €</b>
<b>Rituximab</b>	<b>72</b>	<b>644.197,51 €</b>
<u>Trabectedina</u>	<u>4</u>	<u>325.657,44 €</u>
<u>Bevacizumab</u>	<u>11</u>	<u>281.059,60 €</u>
<u>Ácido quenodesoxicólico</u>	<u>3</u>	<u>123.421,10 €</u>
<u>Doxorrubicina</u>	<u>7</u>	<u>88.876,92 €</u>
<u>Clofarabina</u>	<u>2</u>	<u>73.454,80 €</u>
Imunoglobulina	9	71.595,28 €
Lenalidomida	1	68.904,00 €
Ipilimumab	1	63.070,00 €
Adalimumab	4	58.141,92 €
NAB-Paclitaxel	2	52.914,40 €
Talidomida	4	44.195,65 €
Eribulina	1	43.248,00 €
Infliximab	4	31.478,29 €
Transtuzumab	1	29.682,70 €
Imunoglobulina humana	1	22.800,00 €
Carmustina	4	22.200,00 €
Sorafenib	1	21.996,00 €
Octreótido	2	19.728,00 €
Omalizumab	4	16.800,00 €
Raltegravir	3	16.027,92 €
Gencitabina	7	15.702,82 €
PEG-interferão- $\alpha$ 2A	2	13.763,04 €
Pemetrexed	1	12.438,00 €
Tenofovir	2	10.976,40 €
Temozolomida	4	8.840,98 €
Denosumab	2	8.343,00 €
Micofenolato mofetil	22	7.161,17 €
Fulvestrant	1	6.516,00 €
Lidocaína	6	5.212,80 €
Rilpivirina	1	3.525,60 €
Capecitabina	1	2.988,00 €
Interferão alfa	1	2.355,84 €
Mercaptopurina	2	1.596,00 €
Ranibizumab	1	1.567,16 €
Rapamicina	3	1.500,00 €
Tobramicina	1	1.483,62 €
Sirolimus	1	1.348,20 €
Everolimus	1	1.254,48 €
Triptorrelina	1	789,60 €
Docetaxel	2	742,40 €
Ciclofosfamida	1	666,00 €
Meropenem	1	558,00 €
Vinorelbina	1	336,59 €
Tacrolimus	1	156,00 €
Dapsona	2	134,40 €
Ribavirina	1	96,00 €
Eritropoietina beta	1	45,30 €
Metotrexato	1	3,84 €
<b>Total</b>	<b>251</b>	<b>3.466.967,53 €</b>

Relativamente aos medicamentos que se pretendem utilizar, de um total de 49, destaca-se o bortezomib e o rituximab, para os quais surgem 39 e 72 JC respetivamente, verificando-

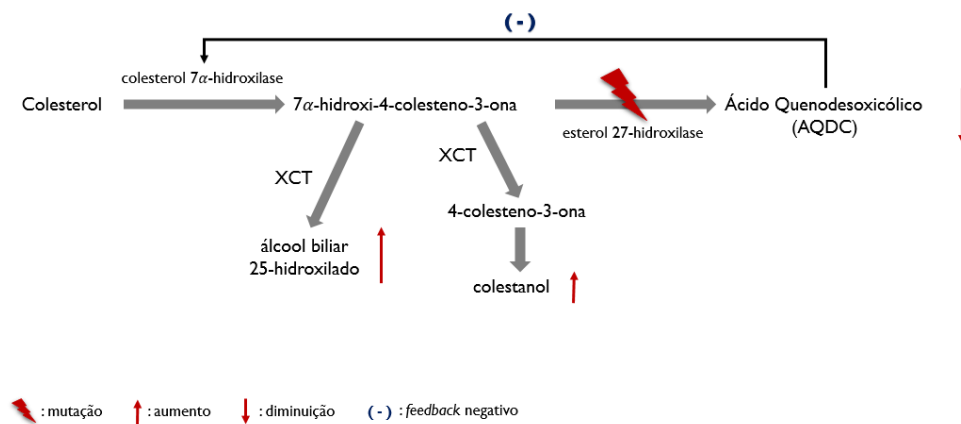
se que o primeiro está associado a 37,0 % do custo total e o segundo a 18,6 %. Ambos, somados à trabectedina, bevacizumab, AQDC, doxorrubicina e à clofarabina, perfazem 80,0 % da despesa. Considerando o número de JC e o custo associado às mesmas, nota-se que surgem custos extremamente elevados, comparativamente ao reduzido número de JC correspondente, quer para a trabectedina quer para o AQDC.

#### 4.2 Fundamentação e Monitorização do Uso *Off-label* do Ácido Quenodesoxicólico (AQDC) na Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT)

De acordo com a seleção do AQDC para a fundamentação e monitorização do seu uso *off-label*, a situação clínica escolhido foi a XCT. Esta é uma doença congénita rara, autossómica-recessiva, com origem em perturbações ao nível da síntese de ácidos biliares, que conduzem ao aumento da deposição de colesterol e de colestanol, formando xantomas em múltiplos tecidos, particularmente no cérebro e tendões.<sup>(6)</sup>

Desde o primeiro caso reportado por Bogaert em 1937, várias centenas de casos têm sido reportados em todo o mundo, contudo não existe um consenso relativamente à sua prevalência, que varia entre diferentes países e grupos étnicos, estimada em menos de 5 casos por 100.000 pessoas. Já em 1974, Steoguchi *et al.* descobrem pela primeira vez que a diminuição da produção de ácidos biliares, presente em doentes com XCT, resulta da oxidação deficiente da cadeia lateral da molécula de colesterol, sugerindo uma estreita associação entre a patologia e perturbações na síntese de ácidos biliares.<sup>(6)</sup>

Devido à existência de mutações no gene localizado no cromossoma 2q33-qter, que codifica a enzima CYP27A1 denominada por esterol 27-hidroxilase, surgem reduzidas quantidades da mesma em doentes que sofrem de XCT, desencadeando distúrbios na síntese de ácidos biliares, dada a sua importância ao nível das respetivas vias clássica e alternativa. Na via alternativa ocorre a oxidação da molécula de colesterol, catalisada pela esterol 27-hidroxilase, originando 27-hidroxicolesterol, que é hidroxilado subsequentemente pela oxisterol 7 $\alpha$ -hidroxilase, conduzindo à formação de AQDC. No entanto, com a redução da quantidade disponível de esterol 27-hidroxilase em doentes com XCT, ocorre a diminuição da produção de AQDC, que exerce um *feedback* positivo sobre a via clássica limitada pela enzima colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase, onde ocorre a oxidação do colesterol a 7 $\alpha$ -hidroxi-4-colesteno-3-ona, a partir da qual surge o desenvolvimento e progressão da doença, com a sua posterior conversão em álcoois biliares e em colestanol, através de duas vias metabólicas diferentes esquematizadas na figura 1.<sup>(6)</sup>



**Figura 1** - Vias metabólicas envolvidas na Xantomatose Cerebrotendinosa (XTC; adaptada de NIE *et al.* [2014]).<sup>(6)</sup> Devido à existência de mutações no gene que codifica a enzima estero 27-hidroxilase, a molécula de colesterol não é convertida em ácidos biliares, mas sim em álcoois biliares e em colestanol. A administração de AQDC exerce um efeito de feedback negativo que reduz a síntese de ácidos biliares, prevenindo a acumulação de colestanol.

Conseqüentemente, a doença manifesta-se através do envolvimento de múltiplos órgãos, surgindo o quadro de sintomas neurológicos e não neurológicos seguinte: epilepsia, parkinsonismo, deficiência mental, demência, alterações do comportamento, depressão, agitação, alucinações, sinais piramidais, ataxia progressiva, distonia e mioclonia palatal, cataratas e palidez do disco óptico, aterosclerose prematura e osteoporose.<sup>(6)</sup> A presença de cataratas e de diarreia crônica em crianças é um indicador muitíssimo relevante para o seu diagnóstico precoce, surgindo antes dos sintomas neurológicos mencionados anteriormente e antes do aparecimento de xantomias, que por si só não é necessário para a deteção da patologia, na medida em que não são visíveis em todos os doentes.<sup>(6)</sup>

A patogénese descrita anteriormente sugere que uma terapêutica de substituição envolvendo a administração de ácidos biliares como o AQDC, o ácido ursodesoxicólico (AUDC), o ácido cólico e o ácido taurocólico, pode restaurar a síntese de ácidos biliares, através da sua inibição exógena, resultante da ativação de um mecanismo de *feedback* negativo, que desencadeia a diminuição da produção de 7 $\alpha$ -hidroxi-4-colesteno-3-ona, reduzindo os níveis plasmáticos de colestanol e eliminando os álcoois biliares.<sup>(6)</sup> Comparativamente à administração de AUDC, de ácido cólico ou de ácido taurocólico, a administração crônica de 750 mg/dia de AQDC - no âmbito da utilização *off-label* de medicamentos, tendo em conta a informação contida no respetivo RCM, sintetizada na tabela 7 - consiste no tratamento de primeira linha, na medida em que melhora quer os sintomas neurológicos quer os sintomas não neurológicos, verificando-se ainda que os seus benefícios podem ser ampliados quando administrado concomitantemente com inibidores da

3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, através de melhorias no metabolismo de lipoproteínas e da inibição da síntese do colesterol.<sup>(6)</sup>

Tabela 7 - Síntese das características do AQDC (baseada em SIGMA-TAU PHARMACEUTICALS, INC. [2014]).<sup>(7)</sup>

<b>Ácido Quenodesoxicólico</b>	
Nome do medicamento	Xenbilox®
Classificação farmacoterapêutica	6.9.2 Medicamentos para tratamento da litíase biliar
Classificação ATC (OMS)	A05AA01 chenodeoxycholic acid
Dosagem	250 mg
Forma farmacêutica	Cápsula dura
Via de administração	Via oral
Posologia e modo de administração	Três a seis cápsulas por dia (15 mg/kg de peso corporal), à noite antes de deitar e com a ingestão de quantidades suficientes de líquido
Mecanismo de ação	Inibe a síntese de colesterol inibindo a HMG-CoA redutase, sendo que desta forma reduz a sua secreção biliar e consequentemente, diminui a formação de cálculos biliares
Farmacocinética	<u>Absorção</u> - Ocorre no intestino delgado - Reabsorção incompleta e variável (29-84 %) <u>Biotransformação</u> - Conjugação com glicina e taurina, seguida de metabolização pelas bactérias intestinais, desconjugação, oxidação em ácido 7-ceto-litocólico e ácido litocólico <u>Eliminação</u> - Excreção biliar e nas fezes - Tempo de semivida: 4 dias
Indicações terapêuticas	Litíase biliar (decorrente do deficiente metabolismo do colesterol)
Posologia e duração do tratamento	Três a seis cápsulas por dia durante seis meses ou doze meses e caso não se verifiquem melhoras após os doze meses, o tratamento deve ser descontinuado
Custo unitário por dose administrada	30,74 €
Terapêutica atualmente utilizada com a mesma indicação	Ácido ursodesoxicólico

Dadas as diversas manifestações clínicas supracitadas, é essencial a instituição de uma terapêutica sintomática com a administração de antidepressores em casos de depressão, de antiepiléticos em situações de epilepsia, de levodopa em casos de parkinsonismo e de toxina botulínica para tratar distonias.<sup>(6)</sup>

A importância de um diagnóstico na fase inicial da doença reside no facto do tratamento precoce e a longo prazo com AQDC, reverter a sua progressão e melhorar os sintomas neurológicos. Porém, verifica-se um atrasado de aproximadamente 16 anos no diagnóstico, sendo a idade média de aparecimento dos sintomas aos 19 anos e a idade média no momento do diagnóstico de 35 anos.<sup>(6)</sup> Em termos gerais, o diagnóstico baseia-se na observação de manifestações clínicas, nomeadamente de sintomas neurológicos e xantomias, na presença de divergências em análises bioquímicas, que incluem o aumento da concentração plasmática de colestanol e o aumento das concentrações de álcoois biliares na urina, associados à diminuição da concentração de AQDC na bÍlis, bem como em

informação clínica complementar fornecida por exames imagiológicos e por testes genéticos.<sup>(6)</sup>

#### 4.2.1 Fundamentação do Uso *Off-label* do Ácido Quenodesoxicólico (AQDC) na Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT)

Relativamente à fundamentação do uso *off-label* do AQDC no tratamento da XCT, da realização da pesquisa bibliográfica referida anteriormente, resultaram cerca de 182 publicações. De seguida, consoante a sua disponibilidade e através da leitura dos seus títulos e resumos, foram selecionadas 9, procedendo-se posteriormente à sua leitura completa, com base na qual se construiu a tabela 8, mediante a escolha dos excertos mais relevantes.

Tabela 8 - Fundamentação da utilização *off-label* do AQDC no tratamento da XCT.

<b>Autores</b>	<b>Título</b>	<b>Justificação</b>
Matysik <i>et al.</i> (2011)	Monitorização da 7 $\alpha$ -hidroxi-4-colesteno-3-ona durante o tratamento da Xantomatose Cerebrotendinosa: Relato de um caso clínico	A terapêutica de substituição com o AQDC consiste no tratamento padrão, globalmente mais aceite. Tem sido demonstrado em diversos casos reportados, que a sua administração prolongada pode parar a progressão da doença e reverter os sintomas em alguns doentes. <sup>(8)</sup>
Seidel <i>et al.</i> (2011)	Observação da resposta ao tratamento em caso de Xantomatose Cerebrotendinosa	O doente foi tratado com 250 mg de AQDC, três vezes ao dia, e tal tratamento foi bem tolerado. Depois de um acompanhamento de 6 meses, o doente salientou o facto de já conseguir subir escadas sem qualquer tipo de ajuda, verificou-se o aumento do seu peso corporal e melhorias ao nível dos exames neurológicos. <sup>(9)</sup>
Luyckx <i>et al.</i> (2014)	O acompanhamento a longo prazo sobre os efeitos da terapêutica combinada de ácidos biliares e estatinas no tratamento da Xantomatose Cerebrotendinosa: Relato de um caso clínico	A administração de AQDC permanece como o tratamento de escolha para a XCT, devido ao seu potencial na estabilização e possivelmente na regressão dos sintomas associados. Neste caso, em ambos os irmãos, observou-se a melhoria significativa dos sintomas e a regressão parcial dos danos neurológicos. <sup>(10)</sup>
Honda <i>et al.</i> (2001)	As diferenças nos níveis hepáticos dos intermediários envolvidos na síntese de ácidos biliares entre ratinhos CYP27 (-/-) e doentes com CTX	Os resultados mostram que o tratamento com o AQDC reduz não só os níveis hepáticos de álcoois biliares e colestanol, mas também de outros intermediários envolvidos na fase inicial da síntese de ácidos biliares. <sup>(11)</sup>
B. Pilo De La Fuente <i>et al.</i> (2011)	A utilidade dos níveis de colestanol no diagnóstico e no acompanhamento de doentes com Xantomatose Cerebrotendinosa	Relativamente a 8 doentes, efetuou-se pelo menos uma determinação dos níveis de colestanol, após o início do tratamento com AQDC, no sentido de monitorizar a progressão da doença, verificando-se uma redução significativa em todos os casos, que alcançou os valores normais em 3 dos 8 doentes. <sup>(12)</sup>
Agrawal <i>et al.</i> (2012)	Xantomatose Cerebrotendinosa: uma doença rara com uma apresentação rara	A administração de 750 mg/dia de AQDC suprime a síntese de colesterol, colestanol, ácidos biliares e respetivos derivados glucurónidos, aliviando significativamente os sintomas. Infelizmente, a doença é diagnosticada muitas vezes tardiamente, quando o colestanol já está extensivamente depositado em inúmeros tecidos. <sup>(13)</sup>

<b>Autores</b>	<b>Título</b>	<b>Justificação</b>
Yahalom <i>et al.</i> (2013)	Resultados Neurológicos na Xantomatose Cerebrotendinosa tratada com Ácido Quenodesoxicólico: diagnóstico precoce versus diagnóstico tardio	Na fase inicial do tratamento com o AQDC verificou-se a melhoria dos sintomas e a estabilização das manifestações neurológicas. Porém, os 5 doentes que iniciaram o tratamento tardiamente continuaram a piorar. Parece que após o estabelecimento de sintomas neurológicos significativos, o efeito do tratamento e a normalização dos níveis de colestanol são limitados. <sup>(14)</sup>
Ferrándiz-Pulido <i>et al.</i> (2009)	Xantomatose Cerebrotendinosa: Relato de quatro casos clínicos	O tratamento baseia-se na administração dos ácidos biliares em falta e o AQDC é utilizado como terapêutica padrão. Parece que o seu uso prolongado pode parar ou até mesmo causar a regressão da doença, sem provocar efeitos adversos significativos. Os danos neurológicos são irreversíveis, portanto o tratamento só é efetivo se for iniciado aos primeiros sinais de sintomas; após o aparecimento de xantomas é tarde demais para a obtenção de resultados satisfatórios. <sup>(15)</sup>
Moghadasian <i>et al.</i> (2001)	Xantomatose Cerebrotendinosa - Uma Doença Rara com Diversas Manifestações	Uma doente canadiana com XCT e que tomou AQDC durante diversos anos, não apresenta quaisquer sintomas, particularmente sinais neurológicos e no decorrer do seu tratamento, foi mãe de duas crianças saudáveis. <sup>(16)</sup>

#### 4.2.2 Monitorização do Uso *Off-label* do Ácido Quenodesoxicólico (AQDC) na Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT)

O modelo de monitorização da utilização *off-label* do AQDC apresentado na tabela 9 foi elaborado de acordo com a informação obtida na revisão da literatura, no que respeita à patogénese, tratamento e diagnóstico da XCT, para a definição dos indicadores de efetividade, e quanto aos dados descritos no seu RCM, para a identificação dos indicadores de segurança.

Tabela 9 - Modelo de monitorização da efetividade e segurança do AQDC no tratamento da XCT.

<b>Efetividade</b>			
<b>Análise sintomatológica:</b> (epilepsia, parkinsonismo, deficiência mental, demência, alterações do comportamento, sinais piramidais, ataxia progressiva, cataratas, palidez do disco ótico, aterosclerose, osteoporose, ...)			
<b>Análise bioquímica:</b> (aumento das concentrações plasmáticas de colestanol e álcoois biliares)			
[colestanol] <sub>plasmática</sub>	Valores de referência	[álcoois biliares] <sub>plasmática</sub>	Valores de referência
	300 - 360 µg/dL		4,81 – 12,15 nmol/L
<b>Análise imagiológica:</b> (RMN - atrofia cerebelar, alterações do sinal da massa branca; PET - aumento da radioatividade junto aos tendões)			
<b>Segurança</b>			
<b>Hepatotoxicidade:</b> (alterações histológicas, aumento das concentrações plasmáticas de transaminases)			
[AST] <sub>plasmática</sub>	Valores de referência	[ALT] <sub>plasmática</sub>	Valores de referência
	< 32 U/L		< 33 U/L
<b>Alterações gastrointestinais:</b> (diarreia)			

Tal como mencionado previamente, o diagnóstico da XCT baseia-se na observação de manifestações clínicas, na presença de divergências em análises bioquímicas ou ainda em informação clínica complementar, fornecida por exames imagiológicos.<sup>(6)</sup>

Deste modo, no que diz respeito à monitorização da efetividade do AQDC e considerando que o tratamento é efetivo, quando ocorre a regressão dos sintomas ou quando consegue parar a sua evolução, é importante avaliar se ocorreu ou não, a melhoria, manutenção ou agravamento dos sintomas neurológicos e não neurológicos, relativamente à sintomatologia inicial no momento do diagnóstico. Por outro lado, uma vez que as divergências em análises bioquímicas, incluem o aumento da concentração plasmática de colestanol e o aumento das concentrações plasmáticas de álcoois biliares, associado ao aumento das suas concentrações na urina, o facto de ocorrer a sua redução, no sentido dos valores normais de referência, ou a sua manutenção, relativamente aos valores obtidos no momento do seu diagnóstico, é indicador de que o tratamento está a ser efetivo.

A realização de exames imagiológicos fornece informações clínicas complementares, que permitem a confirmação do diagnóstico, sobretudo através de imagens por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que revelam atrofia cerebelar e alterações no sinal proveniente da massa branca, em doentes com XCT, ou mediante a realização de Tomografias por Emissão de Positrões (PET), das quais resultam níveis de radioatividade anormais, principalmente no tendão de Aquiles e nas regiões adjacentes.<sup>(6)</sup> Ou seja, o agravamento das alterações detetadas inicialmente é indicador de que está a ocorrer a progressão da doença, o que significa que o tratamento não está a ser efetivo.

Segundo o que está descrito no RCM, o AQDC pode desencadear o aparecimento de diarreia e de outras alterações gastrointestinais, dependendo da dose que é administrada.<sup>(7)</sup> Também podem surgir situações de hepatotoxicidade, na medida em que se observaram alterações histológicas no fígado e o aumento das concentrações plasmáticas de transaminases, ambos indicadores de lesão hepatocelular.<sup>(7)</sup> Por este motivo, as enzimas hepáticas, nomeadamente a alalina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST), devem ser avaliadas uma vez por mês, durante os primeiros três meses de tratamento, e depois de três em três meses,<sup>(7)</sup> considerando-se que, no caso de se ultrapassarem os valores de referência estabelecidos, é indicador de que o tratamento não está a ser seguro. Por fim, nenhuma das publicações analisadas refere qual deve ser a frequência de monitorização do tratamento com o AQDC, no entanto, de acordo com o mencionado no seu RCM, relativamente à avaliação das enzimas hepáticas, propõe-se que



seja efetuada nos mesmos termos, ou seja, uma vez por mês, durante os primeiros três meses de tratamento, e depois de três em três meses.

#### 4.2.2.1 Casos Clínicos

Dada a limitação temporal relativa à realização do presente trabalho, não foi possível a aplicação do modelo de monitorização elaborado. Contudo, no sentido de dar continuidade ao trabalho desenvolvido, pretende-se aplicar o mesmo, aos casos clínicos descritos adiante, que dizem respeito a três doentes do CHUC, EPE e cujas JC estão em anexo 1, 2 e 3 respetivamente.

- CSPC, sexo feminino, 35 anos, diagnosticada com XCT em setembro de 2011, através do doseamento de colestanol sérico e por apresentar um quadro de paraparésia espástica moderada associado a catarata bilateral extraída com implante de lente intraocular; iniciou o tratamento com o AQDC em 2012, mediante a prescrição de 4 comprimidos por dia, porém, analisando os consumos referentes ao ano de 2014, verifica-se que foram dispensados 100 comprimidos por mês, o que corresponde à toma de 3 comprimidos por dia; atualmente mantém-se esta posologia.
- CRS, sexo feminino, 50 anos, diagnosticada com XCT por apresentar leucodistrofia, com quadro neurológico progressivo; iniciou o tratamento com o AQDC em 2012, através da prescrição de 4 comprimidos por dia, no entanto, de acordo com a análise dos consumos inerentes ao ano de 2014, verifica-se que foram dispensados 60 comprimidos por mês, o que corresponde à toma de 2 comprimidos por dia; atualmente encontra-se a tomar 3 comprimidos por dia.
- FJFRN, sexo masculino, 53 anos, diagnosticado com XCT mediante a realização de um estudo genético que detetou a presença de uma mutação ao nível do gene que codifica a proteína CYP27A1, compatível com o historial clínico de catarata bilateral operada na infância, com um quadro neurológico progressivo caracterizado por paraparésia espástica e com a presença de xantomias tendinosos; iniciou o tratamento com o AQDC em maio de 2014, através da prescrição de 3 comprimidos por dia, o que está de acordo com a avaliação dos consumos referentes ao ano de 2014, onde foram dispensados 100 comprimidos por mês; atualmente mantém-se a mesma posologia.

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 Prevalência da Utilização *Off-label* de Medicamentos

Considerando os resultados apresentados, relativamente à prevalência da prescrição de medicamentos em indicação *off-label*, destaca-se a área oncológica, dada a frequência de situações limite que ocorrem neste âmbito, uma vez que os medicamentos aprovados para o seu tratamento se esgotam rapidamente, sendo necessário recorrer a outras alternativas terapêuticas, nomeadamente à utilização de medicamentos *off-label*.

Referir ainda que a análise anterior deve enquadrar-se na análise de utilização de medicamentos, que consiste numa das diversas funções do farmacêutico ao nível da gestão e aprovisionamento de medicamentos, mas neste contexto, relativamente aos que são utilizados fora das indicações aprovadas, para os quais adquire maior relevância, uma vez que na sua maioria são extremamente dispendiosos. Deste modo, mediante a determinação dos SC, manifestações clínicas e medicamentos mais preponderantes, consegue-se assegurar o seu uso racional e ao menor custo possível, através da identificação dos que se revelam de maior importância em valor financeiro investido, onde se deve concentrar a maioria dos recursos de gestão. No mesmo contexto, justifica-se a necessidade de procurar informação baseada na evidência, que suporte o uso clínico de medicamentos fora das indicações aprovadas, e de desenvolver modelos de monitorização da sua efetividade e segurança.

### 5.2 Fundamentação e Monitorização do Uso *Off-label* do Ácido Quenodesoxicólico (AQDC) na Xantomatose Cerebrotendinosa (XCT)

De acordo com a informação sistematizada na tabela 8, considera-se que a utilização *off-label* do AQDC no tratamento da XCT está fundamentada, segundo o grau de evidência científica associado a relatos de casos clínicos, na medida em que, não existem publicações de evidência superior. Tal pode dever-se ao facto da XCT consistir numa doença rara, cujo diagnóstico é extremamente complicado, o que significa que o número de doentes diagnosticados é insuficiente para a realização de EC aleatorizados e controlados, para além de não ser sustentável para indústria farmacêutica, investir em EC relativos a medicamentos que pretendem tratar um número reduzido de doentes.

Por outro lado, estão descritos na literatura, casos para os quais, os resultados não foram satisfatórios, porém, uma vez que os danos neurológicos instalados são irreversíveis,

tal não significa que o AQDC não seja apropriado para o tratamento da XCT, ou seja, justifica-se a sua utilização neste contexto, contudo, é importante considerar que o tratamento só é efetivo, quando iniciado aos primeiros sinais de sintomas, ainda antes de se instalar um quadro neurológico.

Derivado dos motivos referidos anteriormente, é essencial o desenvolvimento e aplicação de um modelo de monitorização da sua efetividade e segurança, para complementar a revisão da literatura efetuada, para suporte da decisão de continuidade da terapêutica e de início do tratamento de novos doentes, e ainda para evitar despesas desnecessárias em tratamentos que não estão a ser efetivos ou seguros, o que poderá representar uma potencial poupança para o Estado, ao nível das despesas de saúde públicas.

Finalmente, como já foi mencionado previamente, devido à existência de uma limitação temporal, associada à realização do presente trabalho, não foi possível aplicar o modelo de monitorização construído, porém, pretende-se aplicar o mesmo, aos três casos clínicos descritos. Neste momento relativamente aos mesmos, e para concluir, verifica-se que os regimes posológicos instituídos estão de acordo com a literatura, o que corresponde a 3 comprimidos por dia, isto é, 750 mg por dia.

## 6. CONCLUSÃO

Perante os resultados apresentados, podemos concluir que é relevante a realização destes estudos, para assegurar o uso racional de medicamentos *off-label*. Nesse sentido, considerando as suas funções e responsabilidades, cabe ao farmacêutico como especialista do medicamento, desenvolver estudos de utilização de medicamentos *off-label*, procurar informação baseada na evidência, que fundamente a sua utilização em determinado contexto, e quanto à prestação de cuidados farmacêuticos, monitorizar a efetividade e segurança do tratamento.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) CARNEIRO, A. V.; COSTA, J. (2013) - A prescrição fora das indicações aprovadas (*off-label*): prática e problemas. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 32:9.
- (2) WHO. (2014) - Guidelines on Good Pharmacovigilance practices (GVP). 44:April 1–6.
- (3) LARGENT EA; MILLER FG; PEARSON SD (2009) - Going off-label without venturing off-course: Evidence and ethical off-label prescribing. *Archives of Internal Medicine*. ISSN 0003-9926. 169:19. 1745–1747. doi: 10.1001/archinternmed.2009.314.
- (4) LENK, C. (2014) - Ethical and Legal Framework and Regulation for Off-Label Use: European Perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014:10:537–546. 537–546. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S40232>.
- (5) STAFFORD, R. S. (2008) - Regulating Off-Label Use - Rethinking the Role of the FDA. *New England Journal of Medicine*. ISSN 0028-4793. 358:14. 1427–1429. doi: 10.1056/NEJMp0802107.
- (6) NIE, S. *et al.* (2014) - Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet journal of rare diseases*. ISSN 1750-1172 (Electronic). doi: 10.1186/s13023-014-0179-4.
- (7) SIGMA-TAU PHARMACEUTICALS, INC. (2014) - Resumo das Características do Medicamento - Ácido quenodesoxicólico.
- (8) MATYSIK, S. *et al.* (2011)- Monitoring of 7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one during therapy of cerebrotendinous xanthomatosis: A case report. *Chemistry and Physics of Lipids*. ISSN 00093084. 164:6. 530–534. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2011.05.001.
- (9) SEIDEL, S. *et al.* (2011) - Letter: Visualisation of treatment response in a case of cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. ISSN 0022-3050. 82:6. 703–704. doi: 10.1136/jnnp.2009.196444.
- (10) LUYCKX, E. *et al.* (2014) - Long-term follow-up on the effect of combined therapy of bile acids and statins in the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: A case report. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. ISSN 03038467. 9–11. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.12.008.
- (11) HONDA, A. *et al.* (2001) - Differences in hepatic levels of intermediates in bile acid biosynthesis between Cyp27(-/-) mice and CTX. *Journal of lipid research*. ISSN 0022-2275. 42:2. 291–300.
- (12) B. PILO DE LA FUENTE *et al.* (2011) - Usefulness of cholestanol levels in the diagnosis and follow-up of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Neurologia*. ISSN 0213–

4853. 26:7. 397–404. doi: 10.1016/j.nr1.2010.12.009.

- (13) AGRAWAL, N. K.; GARG, S. (2012) - Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disorder with a rare presentation. *Case Reports*. ISSN 1757-790X. 2012:sep20 1. bcr2012006202–bcr2012006202. doi: 10.1136/bcr-2012-006202.
- (14) YAHALOM, G. *et al.* (2013) - Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clinical neuropharmacology*. ISSN 1537-162X. 36:3. 78–83. doi: 10.1097/WNF.0b013e318288076a.
- (15) FERRÁNDIZ-PULIDO, C. *et al.* (2009) - Cerebrotendinous xanthomatosis: report of 4 patients. *Actas dermo-sifiliograficas*. ISSN 15782190. 100:3. 222–226. doi: 10.1016/S1578-2190(09)70048-4.
- (16) MOGHADASIAN, M. H. (2001) - Cerebrotendinous Xanthomatosis. A Rare Disease With Diverse Manifestations. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 145:35. 1673–1677.

## ANEXOS

### Anexo I - JC (doente CSPD)



# HUC JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA

HOSPITAIS  
DA UNIVERSIDADE  
DE COIMBRA

de

## Medicamentos dos H.U.C., E.P.E.

Autorização (D.C./ C.A.)

Director Clínico  
C.H.U.C. - BPE

Data: 24/04/12

- A justificação clínica é da responsabilidade do médico com categoria de assistente, assistente graduado ou chefe de serviço. O médico prescriptor deverá preencher integralmente todos os campos da página 1 deste formulário, devidamente datada.
- A justificação clínica preenchida é enviada aos Serviços Farmacêuticos, que elaboram informação técnica e enviam ao Director do Serviço, devidamente datada.
- O Director de Serviço emite parecer e informa sobre cabimentação de custos no Orçamento Sectorial do Serviço e envia para o Director Clínico, devidamente datada.
- O Director Clínico emite parecer.
- O médico prescriptor é informado pelos Serviços Farmacêuticos do parecer.

#### Doente:

Nome: \_\_\_\_\_ P.U. \_\_\_\_\_  
Idade: 30 Residência: Soure - Coimbra \_\_\_\_\_  
Diagnóstico (s) Xantomatose Cerebrotendinosa \_\_\_\_\_

#### Medicamento:

D.C.I. Acido Quenodesoxicólico\_Dosagem 1000mg/dia F. farmac./via .cáps / oral \_\_\_\_\_

Grupo Farmacoterapêutico\_Medicamentos para o tratamento da litíase biliar \_\_\_\_\_

Duração previsível do tratamento \_Crónico\_\_\_\_\_

Justificação clínica da opção terapêutica (**Anexar resumo da história clínica - obrigatório em situações a definir pela CFT**; outros elementos de referência científica poderão ser anexados para melhor fundamentação. Caso existam medicamentos similares no Formulário H.U.C., porque razão não são considerados como adequados?)

\_Doença rara na qual o ácido quenodesoxicólico é capaz de estabilizar o quadro neurológico. A doente apresenta um quadro de paraparésia espástica moderada, com complicações a nível ocular, sendo importante intervir precocemente, por forma a evitar a progressão da doença.

Monitorização da eficácia terapêutica a realizar em (dia /mês / ano): 3 meses

#### Médico:

Nome legível: \_\_\_\_\_ Nº mec. \_\_\_\_\_ telef / Email \_\_\_\_\_  
Serviço: Neurologia B \_\_\_\_\_  Assistente  Assistente Graduado  Chefe de Serviço  
Assinatura: \_\_\_\_\_

Data de prescrição: 09/02/12

DIREÇÃO CLÍNICA

Reg. N.º \_\_\_\_\_

Origem: HUC

Data: 20/04/12



**Informação dos Serviços Farmacêuticos:**

O ácido quenodesoxicólico tem Indicação clínica aprovada na litíase biliar. A doente em causa apresenta evidência clínica de progressão da Xantomatose Cerebrotendinosa, pelo que se torna imprescindível o uso deste fármaco. Dado que foi descontinuado no mercado português, só podemos adquirir o medicamento mediante AUE (Autorização de Utilização Especial - importação).  
Custo aproximado do tratamento: ≅ €1,146.00/mês; ≅ €13,752.00/ano.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Custo total do tratamento: \_\_\_\_\_

Data: 9/3/12 O Director dos Serviços Farmacêuticos \_\_\_\_\_

**Informação do Director de Serviço:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Existe cabimentação de custos no Orçamento Sectorial do Serviço:  Sim  Não

Data: 19/04/12 O Director do Serviço \_\_\_\_\_

**Parecer do Director Clínico:**

Parecer favorável.

Enviar pedido de AUE.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Data: 21/4/2012 O Director Clínico \_\_\_\_\_

C.H.U.C. / BPH  
Adjunto do Director Clínico

Data: \_\_\_\_\_

## Anexo 2 - JC (doente CRS)

### Justificação Clínica de Medicamentos do C.H.U.C., E.P.E.

Autorização (D.C./C.A.)

Director Clínico  
C.H.U.C. - EPE

Data: 24/04/12

- A justificação clínica é da responsabilidade do médico com categoria de assistente, assistente graduado ou chefe de serviço. O médico prescriptor deverá preencher integralmente todos os campos da página 1 deste formulário, devidamente datada.
- A justificação clínica preenchida é enviada aos Serviços Farmacêuticos, que elaboram informação técnica e enviam ao Diretor do Serviço, devidamente datada.
- O Diretor de Serviço emite parecer e informa sobre cabimentação de custos no Orçamento Sectorial do Serviço e envia para o Diretor Clínico, devidamente datada.
- O Diretor Clínico emite parecer.
- O médico prescriptor é informado pelos Serviços Farmacêuticos do parecer.

#### Doente:

Nome: \_\_\_\_\_ P.U.  
Idade: 45 Residência: Viseu  
Diagnóstico (s) Xantomatose cerebrotendinosa  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### Medicamento:

D.C.I. Ácido Quenodesoxicólico F. Farm. 1000 mg/dia cápsulas, via oral  
Grupo Farmacoterapêutico Medicamentos para o tratamento da litíase biliar  
Duração previsível do tratamento crónico  
Justificação clínica da opção terapêutica (Anexar resumo da história clínica - obrigatório em situações a definir pela CFT; outros elementos de referência científica poderão ser anexados para melhor fundamentação. Caso existam medicamentos similares no Formulário C.H.U.C., porque razão não são considerados como adequados?)  
Doença rara, causada por defeito da síntese dos ácidos biliares, caracterizada por elevação do colestano plasmático. Em termos neurológicos há leucodistrofia, com quadro neurológico progressivo. O tratamento da doença estabiliza-a (impede a progressão) e permite recuperar sintomas neurológicos prévios  
Monitorização da eficácia terapêutica a realizar em (dia /mês / ano): cada 3 meses

#### Médico:

Nome legível: \_\_\_\_\_ Nº mec. \_\_\_\_\_ Telef / Email \_\_\_\_\_  
Serviço: Neurologia  Assistente  Assistente Graduado  Chefe de Serviço  
Assinatura: \_\_\_\_\_ Data de prescrição 7/3/2012

C.H.U.C. - EPE  
DIREÇÃO CLÍNICA  
Reg. N.º \_\_\_\_\_  
Origem HUC  
Data 23/04/12



**Informação dos Serviços Farmacêuticos:**

O ácido guanodroxilico tem notável eficácia comprovada na literatura bibliográfica. A doente em causa apresenta evidências clínicas de progressão da Vantomatose Leucoencefalomielínica, pelo que se tornou indispensável o uso deste fármaco. Devido à sua descontinuação nos exames portuqueses, só podemos adjuvilar o medicamento mediante AVE (Autorização de Utilização Especial - Importação).

Custo aproximado do tratamento: ~€ 1146,00/mês

Custo total do tratamento: ~€ 13.752,00/ano

Data: 9/3/12 O Director dos Serviços Farmacêuticos

**Informação do Director de Serviço:**

*[Assinatura]*

(Obrigatória) Existe cabimentação de custos no Orçamento Sectorial do Serviço:  Sim  Não

Data: 19/04/12 O Director do Serviço

**Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica:**

*[Assinatura]*

Data: / / O Presidente da CFT

**Parecer do Director Clínico:**

Parecer favorável.  
Enviar pedido de AVE.

C.H.U.C. - EPE  
Adjunto do Director Clínico

Data: 24/4/2012 O Director Clínico

Anexo 3 - JC (doente FJFRN)

**Justificação Clínica de  
Medicamentos do C.H.U.C., E.P.E.**

Autorização (D.C./C.A.)  
**À**  
**INFARMA**  
Data: 13/01/14

- A justificação clínica é da responsabilidade do médico com categoria de assistente, assistente graduado ou chefe de serviço. O médico prescriptor deverá preencher integralmente todos os campos da página 1 deste formulário, devidamente datada.
- A justificação clínica preenchida é enviada aos Serviços Farmacêuticos, que elaboram informação técnica e enviam ao Diretor do Serviço, devidamente datada.
- O Diretor de Serviço emite parecer e informa sobre cabimentação de custos no Orçamento Sectorial do Serviço e envia para o Diretor Clínico, devidamente datada.
- O Diretor Clínico emite parecer.
- O médico prescriptor é informado pelos Serviços Farmacêuticos do parecer.

**Doente:**

Nome: \_\_\_\_\_ P.U. \_\_\_\_\_  
Idade 49 Residência: Gómbria  
Diagnóstico (s) Xantomatose Cerebrotendinosa

**Medicamento:**

D.C.I. Ácido Querosulfónico <sup>capsulos</sup> F. Farm. 350 V. Adm. oral  
Dose 250 mg <sup>usado</sup> Grupo Farmacoterapêutico Medicamentos parenter  
Duração previsível do tratamento crónico  
Justificação clínica da opção terapêutica (Anexar resumo da história clínica - obrigatório em situações a definir pela CFT; outros elementos de referência científica poderão ser anexados para melhor fundamentação. Caso existam medicamentos similares no Formulário C.H.U.C., porque razão não são considerados como adequados?)  
Dor no quadrante superior direito, causada por dejecto da stase dos ácidos biliares, caracterizada por dor de tipo colicoidal crónica. Atinge o SNC causando lesões isquémicas progressivas. O tratamento impede a progressão e permite recuperar a função.  
Monitorização da eficácia terapêutica a realizar em (dia / mês / ano): cada 3 meses

**Médico:**

Nome legível: \_\_\_\_\_ N.º mec. \_\_\_\_\_ Telef/ Email \_\_\_\_\_  
Serviço: Neurologia  Assistente  Assistente Graduado  Chefe de Serviço  
Assinatura: \_\_\_\_\_

C.H.U.C. E.P.E. Data de prescrição: 28/11/13  
DIREÇÃO CLÍNICA  
Reg. N.º \_\_\_\_\_  
Origem: HUC  
10/12/13

**Informação dos Serviços Farmacêuticos:**

O ac. quando receitados tem indicação <sup>terapêutica</sup> off-label aprovada no Livro 6110. O dia que começa apresenta ainda com clínica de profusão de varicelose e herpes zoster pelo q se torna imprescindível o uso deste fármaco. Não foi descontinuado no livro de prescrições, só para não adquirir o medicamento. Medicamento AE. Não existe legislação q supre a condic. é gratuita para o utente.

Custo total do tratamento: 2 € 1000/mês

Data: 2/12/13 O Director dos Serviços Farmacêuticos \_\_\_\_\_  
04/12/2013

**Informação do Diretor de Serviço:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(Obrigatória) Existe cabimentação de custos no Orçamento Sectorial do Serviço:  Sim  Não

Data: 9/12/2013 O Diretor do Serviço \_\_\_\_\_

**Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica:**

Parecer em anexo

Data: 19/12/13 O Presidente da CFT \_\_\_\_\_

**Parecer do Diretor Clínico:**

À CFT.

/

Data: 10/12/2013 O Diretor Clínico \_\_\_\_\_

Tomar  
medicamento  
+  
C.H.U.C. - EPE  
Comissão de Farmácia  
e Terapêutica

- Pedir copias do CI do doente  
- Enviar pedido de AE. Data: \_\_\_\_\_  
20/12/2013  
Vais CI.  
Enviar pedido de AE

**C.H.U.C. EPE**  
Adjunto do Diretor Clínico

**C.H.U.C. EPE**  
Adjunto do Diretor Clínico