



Sara Catarina Tavares Lopes

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Monoclonal Antibodies for Alzheimer’s Disease Treatment: Current Status and Future Perspectives” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Professora Doutora Alexandrina Mendes, Dra. Susana Carvalho e da Dra. Carolina Brinca e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Sara Catarina Tavares Lopes

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Monoclonal Antibodies for Alzheimer’s Disease Treatment: Current Status and Future Perspectives” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Professora Doutora Alexandrina Mendes, Dra. Susana Carvalho e da Dra. Carolina Brinca e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

«Os Homens perdem a saúde para juntar dinheiro,  
depois perdem o dinheiro para recuperar a saúde.

E por pensarem ansiosamente no futuro  
esquecem o presente, de forma que acabem  
por não viver nem o presente nem o futuro.

Vivem como se nunca fossem morrer  
e morrem como se nunca tivessem vivido.»

**Dalai Lama**

## Agradecimentos

À professora doutora Alexandrina Mendes, pela atenção que me dedicou e por estar sempre pronta a ajudar e aconselhar nos momentos certos.

À Dr.<sup>a</sup> Susana Carvalho, por me receber no CHTV, e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital que tão bem me receberam e sempre me ajudaram quando necessário.

À Dr.<sup>a</sup> Carolina Brinca e à Dr.<sup>a</sup> Maria José Cardoso por me terem acolhido como membro da equipa, por sempre terem sido sinceras e corretas comigo, e por todos os conhecimentos e experiências enriquecedoras que me transmitiram tanto a nível pessoal como profissional. À equipa da Farmácia Teixeira, o Senhor Pedro, a Dona Angelina, a Dona Marisa e a Menina Raquel, que me receberam de braços abertos e me fizeram sentir em casa. Nos momentos menos bons e nos bons estiveram sempre disponíveis para ajudar e ensinar. As brincadeiras, os assuntos sérios, tudo fez parte e em tudo foram uma mais-valia. Levo-os a todos no coração.

Aos meus pais, à minha avó e à minha família pelos esforços que fizeram durante estes cinco anos, por estarem sempre preocupados, por sempre me ensinarem a ir mais além sem medos, mas tendo sempre presente a verdadeira essência de quem sou e de onde vim e por fazerem de mim quem sou hoje.

Aos meus amigos, que duram cinco anos foram suportando as minhas ausências por motivos de força maior, e mesmo assim continuaram lá. À Daniela por estar sempre presente quando é preciso, há 23 anos sem exceção.

À Bárbara, à Cátia, à Marta, à Joana, à Célia, à Cristina, à Ângela, à Filipa, à Sara e à Tânia por toda a ajuda, carinho e animação durante estes cinco anos.

Ao Pedro, pela paciência, compreensão e por ser sempre o meu porto de abrigo.

# Índice Geral

## Parte A: “MONOCLONAL ANTIBODIES FOR ALZHEIMER’S DISEASE TREATMENT: CURRENT STATUS AND FUTURE PERSPECTIVES”

<b>Abstract</b> .....	<b>8</b>
<b>Acronyms</b> .....	<b>9</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>10</b>
<b>I. Mechanisms/ Pathophysiology</b> .....	<b>11</b>
1.1) Amyloid Cascade Hypothesis.....	11
1.2) APOE .....	13
<b>II. Diagnosis</b> .....	<b>14</b>
<b>III. Current treatment for AD</b> .....	<b>16</b>
<b>IV. Immunotherapy</b> .....	<b>16</b>
4.1) Active Immunization.....	17
4.2) Passive Immunization.....	17
4.2.1) Intravenous Immunoglobulin (IVIg) .....	18
4.2.2) Monoclonal antibodies to treat AD .....	18
A)Bapineuzumab .....	18
B)Solanezumab .....	19
C)Gantenerumab.....	21
D)Ponezumab .....	22
E)Crenezumab.....	22
F)BAN-2401 .....	23
G)Aducanumab .....	23
H)GSK933776 .....	23
I)SAR-228810.....	24
4.2.3)Antibody-secreting implant.....	24
<b>V. Aspects to improve in immunotherapy</b> .....	<b>25</b>
5.1)Selectivity/Specificity .....	25
5.2)Late Timing of therapy .....	25
5.3)Repeated administrations .....	25
<b>Conclusion</b> .....	<b>26</b>

## Parte B: Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

<b>Acrónimos</b> .....	<b>29</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>30</b>
<b>I. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos</b> .....	<b>31</b>
<b>II. Gestão, Seleção e Aquisição de Medicamentos, Dispositivos Médicos e Produtos Farmacêuticos</b> .....	<b>32</b>
<b>III. Distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos</b> .....	<b>34</b>

3.1)Distribuição Individual Diária em Dose Unitária .....	34
3.2)Distribuição Clássica/Tradicional.....	36
3.3)Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados .....	37
3.4)Distribuição de Medicamentos a Doentes em Regime de Ambulatório .....	37
<b>IV. Medicamentos sujeitos a legislação Especial .....</b>	<b>39</b>
4.1)Estupefacientes e Psicotrópicos.....	39
4.2)Hemoderivados.....	40
<b>V. Citostáticos e Imunomoduladores .....</b>	<b>41</b>
<b>VI. Farmacotecnia.....</b>	<b>43</b>
6.1)Preparação de Manipulados não Estéreis .....	44
6.2)Preparação de Manipulados Estéreis não Citotóxicos .....	44
<b>VII. Ensaios clínicos.....</b>	<b>44</b>
<b>VIII. Análise SWOT .....</b>	<b>45</b>
8.1)Pontos Fortes.....	45
8.2)Pontos Fracos.....	46
8.3)Oportunidades.....	46
8.4)Ameaças.....	46
<b>Conclusão .....</b>	<b>47</b>
<b>Parte C: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária</b>	
<b>Acrónimos .....</b>	<b>50</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>51</b>
<b>I. Enquadramento da Instituição .....</b>	<b>52</b>
<b>II. Enquadramento do local de Estágio .....</b>	<b>52</b>
<b>III. Análise SWOT.....</b>	<b>52</b>
3.1) Strengths (Forças).....	53
3.2) WEAKNESSES (Fraquezas).....	63
3.3) Opportunities (Oportunidades).....	65
3.4) Threats (Ameaças).....	65
<b>Conclusão .....</b>	<b>67</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>68</b>
<b>I)Anexos Parte B: Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar .....</b>	<b>68</b>
<b>II) Anexos Parte C: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária .....</b>	<b>73</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>75</b>

Sara Catarina Tavares Lopes

# Monografia

## MONOCLONAL ANTIBODIES FOR ALZHEIMER'S DISEASE TREATMENT: CURRENT STATUS AND FUTURE PERSPECTIVES

Monografia realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dr.<sup>a</sup> Alexandrina Mendes e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Eu, **Sara Catarina Tavares Lopes**, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n° 2012172900, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um texto 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, 29 de Junho de 2017.

  
Sara Catarina Tavares Lopes



## Abstract

Alzheimer's disease (AD) is an incurable multifactorial progressive neurodegenerative disorder considered the most common cause of dementia and with a poor prognosis. It is characterized by an unbalance between the amount of amyloid- $\beta$  proteins and TAU proteins produced and their clearance. The current treatment of the disease is essentially symptomatic, involving cholinesterase inhibitors and memantine, acting on the glutamatergic system. No new drugs were approved for the treatment of AD since 2003. AD diagnosis is made using many cognitive tests, as the Mini Mental State Examination (MMES) and imaging techniques, like positron emission tomography (PET) scans, among others, allowing a more accurate diagnosis once the symptoms are very similar to other forms of dementia. New therapies are necessary in a growing population of elderly patients, genetically predisposed individuals (APOE  $\epsilon$ 4 carriers) and asymptomatic individuals who are at risk for AD. In the last years immunotherapies, both active and passive anti- $\beta$ -amyloid antibodies, have been explored for the treatment of AD. The aims of this essay are to present the current status of the therapeutic use of monoclonal antibodies against amyloid beta proteins (IVIG, Bapineuzumab, Solanezumab, Gantenerumab, Ponezumab, Crenezumab, BAN-2401, Aducanumab, GSK933776, SAR-228810, antibody-secreting implant) that have been used for the treatment of AD, and to identify some of the current challenges and future directions in AD treatment and prevention.

**Key words:** Alzheimer's disease; dementia; passive Immunotherapy; treatment; monoclonal antibodies; amyloid-beta; clinical trials.

## Acronyms

**AchEIS** - Acetylcholinesterase inhibitors

**AD** - Alzheimer Disease

**ADAS-Cog** - Assessment Scale for Alzheimer's Disease Assessment

**APOE** - Apolipoprotein-E

**APP** - Amyloid Precursor Protein

**ARIA** - Amyloid-Related Imaging Abnormalities

**A $\beta$**  -  $\beta$ -Amyloide

**CAA** - Cerebral amyloid angiopathy

**CDR** - Clinical Dementia Rating

**CSF** - Cerebrospinal Fluid

**CT**- Computerized tomography

**DAD** - Disability Assessment of Dementia

**ECT** - Encapsulated cell technology

**FAD** - Familial Alzheimer Disease

**IVIG** - Intravenous Immunoglobulin

**LRP-I**- Low-density lipoprotein receptor-related protein I

**MMSE** - Mini Mental State Evaluation

**MRI** - Magnetic resonance imaging

**NFTs** - Neurofibrillary Tangles

**NMDA** - N-methyl-D-aspartate receptor

**NTB** - Neuropsychological Test Battery

**PET**- Positron emission tomography

**sAPP** - Soluble Amyloid Precursor Protein

**SPs** - Neuritic plaques/Senile plaques

**WHO** - World Health Organization

## Introduction

Alzheimer's disease (AD) is, currently, an incurable, progressive neurodegenerative condition and it is the most common form of dementia all over the world. AD is defined by a chronic slow progressive neurodegeneration with loss in cognition, evidenced by abnormal behavior and personality changes, leading to progressive cognitive decline, loss of independence and full dementia.<sup>1</sup> This disease is mentioned as Alzheimer's disease, because of the work of Dr. Alois Alzheimer in 1906, who reported the presence of plaques and tangles in the brain of a patient who had died with an unknown mental disease.<sup>2</sup>

The incidence rises with age, being considered to affect 35 million people worldwide.<sup>3</sup> The Alzheimer's Association estimates that 13% of people over 65 years old have this disease in developed countries, where it is staged as the fifth leading cause of death at this age. Once the average life expectancy is growing, the prevalence of the disease is estimated by the World Health Organization (WHO) to reach over 115 million people by 2050. Besides from having a large social impact, the increasing incidence and prevalence will lead to the increase of economic expenses in health care systems all over the world.<sup>6,7,8</sup>

AD can be classified according to the age of beginning and whether it develops spontaneously or in result of genetic mutations. When it develops as the result of hereditary genetic mutations, it is called Familial AD (FAD), which has an early onset (in some cases, before the age of 40 years old), representing 2% of all cases. Nonetheless, the majority of the patients suffer from sporadic AD, that can present as early-onset or late-onset forms. When diagnosed in people aged 65 and above (almost 95% of cases), thus in the elderly, it is designated as late-onset AD; when it is diagnosed in people between 35 and 65 years old, it is classified as early-onset AD (1-5% of cases).<sup>4,12</sup> The initial stage (preclinical stage) of the disease has no symptoms and it is followed by a second stage that is when cognitive loss starts, also called prodromal AD (in these state patient's memory is deteriorating but the person remains functionally independent) leading to full dementia with the course of time. AD is most commonly associated with weakened memory, in the second stage of the disease, the regions of the brain responsible for intellectual and cognitive functions become defective in consequence of damage in the neurons.<sup>5</sup>

The major risk factor for sporadic AD is aging, although other risk factors like hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome and diabetes have already been identified.<sup>9-11</sup>

Nowadays, the pharmacological treatments available only allow symptomatic benefit, not being able to stop the progressive loss of neurons and the consequent progressive deterioration of cognitive faculties. New drugs with strong disease-modifying characteristics

are needed and are a challenge to science.<sup>1,13</sup> This review, will focus in the promising therapeutic strategies that use monoclonal antibodies, generically called Passive Immunization, for the treatment of AD. First some concepts related with AD and current therapies will be briefly reviewed and then the monoclonal antibodies already tested and the ones still in development will be discussed.

## I. Mechanisms/ Pathophysiology

Alzheimer disease pathogenesis is complex and many questions still not clear. Thus, there are several hypotheses that try to explain the origin of AD but two of them, the amyloid cascade hypothesis and the cholinergic hypothesis (which connects the pathogenesis of the disease with the deficit in cholinergic neurotransmission), have been the most implicated in the pathogenesis of AD and are able to explain many of the neurological features of AD.<sup>12,14</sup>

Once the monoclonal antibodies developed until today and those under study correlate with the hypothesis of the amyloid cascade, we will focus on this one.

**I.1) Amyloid Cascade Hypothesis:** The amyloid cascade hypothesis ascribed the clinical features of AD to the formation and deposition of insoluble peptides that result from a defective cleavage of the amyloid precursor protein.<sup>14</sup> It is accepted that AD is histopathological characterized by the presence of extracellular neuritic plaques/senile plaques (SPs), that are extracellular aggregates resulting from the accumulation of  $\beta$ -amyloid peptide ( $A\beta$ ), and intracellular neurofibrillary tangles (NFTs), that are insoluble bundles of paired helical filaments formed in consequence of hyperphosphorylation of the Tau protein.<sup>13-15</sup>

The proteolysis of the amyloid precursor protein (APP), an integral protein found in neurons and glial cells amongst different cell types, is made by enzyme protein complexes of  $\beta$ ,  $\gamma$  and  $\alpha$  secretases that include presenilin and nicastrin molecules.<sup>12</sup> In a normal status, APP is catabolized by the  $\alpha$ -secretase producing, among other metabolites, a soluble APP fragment ( $sAPP\alpha$ ) that stays in the extracellular space.  $sAPP\alpha$  improves learning, memory, synaptic plasticity, neuronal resistance to metabolic and oxidative stresses and regulates neuronal excitability.<sup>16</sup> When a neuropathology is present, APP is preferentially cleaved by  $\beta$ -secretase (BACE-1), which leads to the formation of  $sAPP\beta$  and a 99-amino acid membrane-bound fraction (C99). C99 is then processed by  $\gamma$ -secretase forming two types of  $A\beta$ : a chain with 40 amino acids ( $A\beta_{1-40}$ ) and another one containing 42 amino acids ( $A\beta_{1-42}$ ). Both  $A\beta$  oligomers are considered to be responsible for senile plaque formation, though  $A\beta_{1-42}$  is more likely to aggregate into fibrils that are the main components of cerebral neurotoxic senile plaques.<sup>16,17</sup> This  $A\beta$  oligomers are released into the extracellular space as diffusible

oligomers, by a process that is unclear. A $\beta$  oligomers can yet be cleared from the brain using two mechanisms, one that involves the apolipoprotein-E (APOE), and another one where A $\beta$  oligomers are taken up by astrocytes using low-density lipoprotein receptor-related protein I (LRP-I). When these oligomers are not cleared, they can aggregate in the extracellular space and form SPs. These plaques can be degraded by endocytic or phagocytic clearance (macrophages and microglia) or by astrocytes [using endoproteases, such as insulin degradation enzyme (IDE) and neprilysin (NEP)], in order to be cleared from the brain. Yet, some A $\beta$  oligomers and some SPs may not be cleared by all these mechanisms, becoming toxic to adjacent synapses. According to the amyloid cascade hypothesis, the formation, aggregation and deposition of A $\beta$  oligomers are the first events in AD pathogenesis causing neurotoxicity and neurodegeneration. This hypothesis also defends that the presence of extracellular A $\beta$  oligomers induces Tau aggregation, however the precise mechanism involved is still unclear. Tau-induced damage results from the formation of NFTs which spread into the dendrites. NFTs can be released and be caught by healthy neurons, causing Tau damage in the new cell.<sup>16,19,20,21</sup>

A $\beta$  oligomers and SPs are assumed to cause synaptic loss, decrease neuronal plasticity, induce oxidative stress and mitochondrial dysfunction.<sup>18,16</sup>

The original hypothesis, formulated in 1991, defended that A $\beta$  deposition, caused by an imperfect balance between production and clearance of the peptide, leads to the accumulation of SPs and the formation of NFTs. This hypothesis has been reformulated, because the SPs number does not correlate well with the severity of AD, unlike the soluble oligomeric forms of A $\beta$ . Some studies showed that a large number of SNPs and A $\beta$  oligomers are present in cognitively normal individuals, without causing damage, and there are individuals who appear to have AD, but show no pathological changes, like the presence of SPs and A $\beta$  oligomers, in their brains. On the other hand, soluble A $\beta$  oligomers have been shown to produce cognitive deficits in the absence of SPs.<sup>18,16</sup>

So the amyloid cascade hypothesis now positions soluble A $\beta$  aggregates as the main cause to neuronal death, due their strong neurotoxicity. Many different forms of A $\beta$  have been described, presenting different size and morphology. Recent evidence has correlated oligomeric A $\beta$  and A $\beta$ -derived diffusible ligands (ADDLs) to cognitive decline.<sup>22-26</sup>

The amyloid hypothesis leaves some questions waiting for answers, like: 1) the deposition of A $\beta$  leads to the formation of intracellular hyperphosphorylated Tau protein and therefore to NFTs? 2) A $\beta$  and NFTs have synergistic interactions? 3) SPs and NFTs development can be independent of the other? 4) SPs and NFTs can occur as the products rather than the causes

of AD neurodegeneration? Treating AD using anti-amyloid strategies arose over the last 10 years and these strategies can be focused on reducing the production (targeting  $\beta$  and  $\gamma$ -secretases) or increasing the clearance (using monoclonal antibodies) of the  $A\beta$  neurotoxic peptide.

**1.2) APOE  $\epsilon$ 4 CARRIERS:** Apolipoprotein E (APOE) is a major cholesterol carrier that regulates lipid homeostasis by mediating lipid transport from one tissue or cell type to another. APOE is primarily produced by the liver and macrophages, in peripheral tissues and mediates cholesterol metabolism in an isoform-dependent manner. It is mainly produced by astrocytes in the CNS and transports cholesterol to neurons via APOE receptors, which are members of the low-density lipoprotein receptor (LDLR) family.<sup>81</sup> APOE is the product of a single gene on chromosome 19. The human APOE gene exists as three polymorphic alleles- $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 and  $\epsilon$ 4, causing three APOE isoforms (APOE  $\epsilon$ 2, APOE  $\epsilon$ 3, APOE  $\epsilon$ 4) already identified and some of which have been correlated with a greater predisposition to develop certain diseases, such as Alzheimer.<sup>81</sup> Studies show that individuals carrying the  $\epsilon$ 4 allele (APOE  $\epsilon$ 4 carriers) have an increased risk of AD compared with those carrying the more common  $\epsilon$ 3 allele (APOE  $\epsilon$ 3 carriers), whereas the  $\epsilon$ 2 allele (APOE  $\epsilon$ 2 carriers) have a decreased risk. Patients that are APOE  $\epsilon$ 4 carriers also have an increased risk of cerebral amyloid angiopathy and age-related cognitive decline during normal ageing.<sup>81</sup>

The percentage of APOE  $\epsilon$ 2 carriers is 8.4%, APOE  $\epsilon$ 3 is 77.9% and APOE  $\epsilon$ 4 is 13.7% worldwide, although in patients with AD the percentage of APOE  $\epsilon$ 4 carriers is 40%. Genome-wide association studies confirmed  $\epsilon$ 4 allele of APOE is the strongest genetic risk factor for AD and it is associated with increased risk for both early and late onset of AD.<sup>81</sup>

APOE plays an important role in  $A\beta$  oligomers metabolism and it is proved that APOE genotypes strongly affect deposition of  $A\beta$  to form senile plaques and cause cerebral amyloid angiopathy (CAA), two important characteristics present in AD patients. Evidences demonstrated that APOE is co-deposited in senile plaques in the brains of AD patients and that  $A\beta$  deposition in the form of senile plaques is more abundant in APOE  $\epsilon$ 4 carriers compared with noncarriers.<sup>81</sup> APOE  $\epsilon$ 4 increases the risk of AD and cognitive decline through both  $A\beta$ -dependent and  $A\beta$ -independent pathways. APOE isoforms differentially regulate  $A\beta$  production, aggregation and clearance. Independently of the effects on  $A\beta$ , APOE  $\epsilon$ 4 is less efficient than APOE  $\epsilon$ 3 and APOE  $\epsilon$ 2 in delivering cholesterol and essential lipids for the maintenance of synaptic integrity and plasticity. APOE is a crucial regulator of the innate immune system, and it is demonstrated that APOE  $\epsilon$ 4 promotes proinflammatory

responses that could exacerbate AD pathogenesis.<sup>81</sup> Therefore in some clinical trials with antibodies the research team decided to separate the patients in APOE  $\epsilon$ 4 carriers and non-carriers in order to obtain most accurate results.<sup>81</sup>

## II. Diagnosis

To make the diagnosis of AD, as for most other forms of dementia, there is no specific test to make the diagnosis. So doctors conduct tests and evaluations to assess memory impairment and other thinking skills, judge functional abilities, and identify behavior changes and also use some tests to rule out other pathologies with similar symptoms. Normally AD diagnosis involves analysis of information from four different sources: Personal history; Physical examination and laboratory tests; Assessment of mental status including cognitive assessment; Imaging Techniques.<sup>80-82</sup> When it comes to personal history, an extended analysis to medical history, medication history and presented symptoms is made.<sup>80-82</sup>

Other disorders, that cause some symptoms similar to those of Alzheimer's dementia, such as vitamin deficiencies, infection, metabolic disorders and side effects of medications, can be ruled out using laboratory test. Therefore, an initial step in the diagnosis of AD, is to exclude these causes through physical examination and blood and urine tests, looking for anemia, infections, correct electrolyte balance, liver function, vitamin B12 deficiency, thyroid function, drug interactions and dosage problems.<sup>80-82</sup>

The assessment of mental status including cognitive assessment is made using cognitive tests that are used to measure and evaluate cognitive functions, or thinking, such as concentration, memory, visuospatial orientation, problem solving, counting ability, and linguistics. The most common tests used are: Mini-Mental State Examination (MMSE), that is the most common neuropsychological test for the screening of Alzheimer's disease and other causes of dementia, it evaluates skills such as reading, writing, orientation, and short-term memory. During the test the patient will be asked questions about where he is and what day it is and will also be asked to perform brief mental tests, such as subtracting numbers, spelling a word in reverse order, remembering three words (without any connection to each other) or copying a diagram. The MMSE test has 30 questions and for each right answer the patient gets a point, if the score is higher than 24 indicates normal cognition, below 9 indicates severe cognitive loss, between 10–18 moderate and between 19–23 mild cognitive loss; Assessment Scale for Alzheimer's Disease Assessment (ADAS-Cog), this test consists of 11 performance tests, it is more thorough than MMSE and can be used in people with mild symptoms. It is considered the best clinical assessment test for memory and language skills and it is often used in pharmacological clinical trials. In this test

greater the dysfunction, the higher the score, for patients who don't have AD the normal score is 5 and the average of the score is 31.2 for AD patients; Clinical Dementia Rating (CDR) that evaluates the severity of the dementia symptoms in six different areas memory, orientation, judgment and problem solving, community affairs, home and hobbies, and personal care, resulting in a score that can go from 0 to 3 points, where 0 means that there is no dementia and 3 represents severe dementia.<sup>80-82</sup>

When the diagnosis is set other cognitive tests can be performed to evaluate the evolution of the disease or the efficacy of the treatment. If that's the case, using the Neuropsychological Test Battery (NTB), that is a composite cognitive measure comprised of standardized tests that have been in use in the field of clinical psychology for many years, or using the Disability Assessment for Dementia (DAD) scale that evaluates the basic and instrumental activities in daily activities of AD patients allowing to see the control or the evolution of the disease and its effects on the patient daily life.<sup>80-82</sup> If more detailed tests are requested, the patient will make a Neuropsychological exam, which involves several very sensitive psychometric instruments. The various tests used in this exam will be chosen according to the educational level and mental capacity of the person to be evaluated.<sup>80-82</sup>

Alzheimer's dementia results from the progressive loss (degeneration) of brain cells. So the use of Imaging Techniques may allowed to see this degeneration in a variety of ways in brain scans. This brain imaging techniques can also help to rule out other causes of dementia (such as hemorrhages, brain tumors or strokes), to distinguish between different types of degenerative brain disease and to establish a baseline about the degree of degeneration. The most often brain-imaging technologies used are: Magnetic resonance imaging (MRI), which uses powerful radio waves and magnets to create a detailed view of the brain; Computerized tomography (CT), that uses X-rays to obtain cross-sectional images of the brain; and Positron emission tomography (PET), That uses a radioactive substance known as a tracer to detect substances in the body. There are different types of PET scans. The most commonly used is a fluorodeoxyglucose (FDG) PET scan, which can identify brain regions with decreased glucose metabolism. The type of change in the glucose metabolism can distinguish between different types of degenerative brain disease. PET scans have recently been developed to detect clusters of amyloid proteins (plaques), which are associated with Alzheimer's dementia. Like the IIC-PIB PET, that uses the molecule N-Metil-IIC]2-(4'-metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazole ("Pittsburg compound B", IIC-PiB) labeled with a radioactive isotopethe, and the IIC-PIB connects to the amyloid plaques, or the PET Florbetapir, that uses the molecule florbetapir-fluorine-18 (<sup>18</sup>F), also labeled with a



radioactive isotope that connects to the beta-amyloid deposits.<sup>125,129</sup> In the future, the major concern is to diagnose Alzheimer's dementia earlier in the course of the disease. So researchers are working on new diagnostic tools, like a PET scan that can detect tau, the other hallmark abnormal protein in Alzheimer's dementia.<sup>81,82,125,129</sup> Scientists are also investigating various disease markers and diagnostic tests, such as genes, disease-related proteins and imaging procedures, which may accurately and reliably indicate whether the patient has Alzheimer's dementia and how much the disease has progressed. However, more research on these tests is necessary.<sup>81,82</sup>

### III. Current treatment for AD

Present treatments offer symptomatic therapy and are not addressed to the cause of the disease. Current pharmacotherapy uses acetylcholinesterase inhibitors (AChEIS) like galantamine, donepezil and rivastigmine, and N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) antagonists like memantine.<sup>27</sup> The use of AChEIS is justified by the decline in cholinergic neurotransmission evidenced in many AD patients, as it is pointed out by the cholinergic hypothesis. AChEIS improve the bioavailability of acetylcholine at synaptic level by inhibiting the activity of the acetylcholinesterases, which degrades the acetylcholine. Therefore, these drugs can delay the progress of mental deterioration and reduce neuropsychiatric symptoms.<sup>27</sup> Memantine is a non-competitive antagonist of NMDA glutamate receptor, with moderate affinity and voltage dependent. It modulates the effects of tonic levels pathologically elevated of glutamate, the main excitant neurotransmitter, that may lead to neuronal dysfunction. It is indicated for the symptomatic treatment of moderate to severe AD, and it has been associated with a moderate decrease in clinical deterioration in AD.<sup>27</sup>

These drugs not only have side effects associated that limit their use in the treatment of AD, but also they don't alter the progression of the disease, offering only symptomatic relief.<sup>27</sup> So, it is necessary to change the paradigm of drug discovery, to develop disease-modifying therapies that are able to alter the course of the disease.

### IV. Immunotherapy

One of the most innovative approaches in AD therapy is Immunotherapy, which includes both active and passive immunization.<sup>15</sup> The two techniques, active immunization (administration of antigens) and passive immunization (administration of antibodies) promote AB removal with the aim of reducing the amyloid charge in AD patients brain.<sup>13</sup> The major advantage of Immunotherapy is the large number of mechanisms and molecules that can be defined as potential biological targets, like APP, monomeric A $\beta$ , soluble A $\beta$  oligomers, insoluble A $\beta$  fibrils, A $\beta$  carrier proteins and transport channels. This can be an important

fact due to the lack of well clarified knowledge about the pathogenesis of AD and the relation with some A $\beta$  forms, as well as the beneficial role of A $\beta$  monomers in the normal brain, because it allows us to define an isolated target and evaluate the course of the disease, taking conclusions about the rule of that target in the development of the disease.

**4.1) Active Immunization:** Active immunization is the development of immunity after the exposure to an antigen, leading the immune system to produce antibodies that can be kept for a long time. This type of immunization can occur naturally when the person is in contact, for example, with a microbe or a virus. In therapeutic techniques this type of immunization is achieved by the administration of a vaccine formulated with antigens. In this type of immunization, the immune system is stimulated to mount a specific response to the antigen administered, resulting in the production of its own specific antibodies through the stimulation of B and T cells, and immune responses through activation of the phagocytic capacity of microglia.<sup>12</sup> Recent essays using vaccines formulated either with A $\beta$ <sub>1-42</sub>, the main form found in senile plaques, or with other fragments achieved positive results in transgenic mouse models of the disease.<sup>12</sup>

**4.2) Passive Immunization:** This type of immunization is currently one of the most advanced approaches. Passive immunization consists on the intravenous administration of monoclonal or polyclonal antibodies that are collected from a source that is not the patient's own immune system. Most of these antibodies are usually humanized murine monoclonal antibodies or donor-derived human polyclonal antibodies.<sup>1,13</sup> Comparatively to active immunization, this strategy presents a major advantage that is the non-occurrence of the pro-inflammatory T cell-mediated immune reactions to the antigen. Pre-clinical trials in transgenic animals revealed that passive immunization reduces cerebral amyloid load and improves cognition, even without a significant reduction in the number of amyloid plaques, which can be attributed to the neutralization of soluble amyloid oligomers that are considered to perform an important role in the pathophysiologic mechanism of AD.<sup>1,12</sup> On the other hand, one of the most noticeable disadvantage of passive immunization is that the therapy needs repeated infusions of antibodies over time. Furthermore, it is also necessary to select properly the antigen targets (the antibody needs to have specificity to the select antigen), to ensure that the antibody or antibodies effectively penetrate the blood brain barrier and to be aware of the possibility of development of an immune response to the injected antibodies, as they are foreign proteins.<sup>13,28</sup>

### 4.2.1) Intravenous Immunoglobulin (IVIG)

A different path to treat AD is the administration of antibodies that are found in intravenous immunoglobulin (IVIG) and that occurred naturally. IVIG used at the treatment is a mixture of polyclonal antibodies obtained from thousands of healthy volunteer's blood plasma.<sup>69</sup>

The use of IVIG to treat disease is not new and due to its therapeutic characteristics these natural antibodies have already been used to treat immune deficiency syndromes, cancer, inflammatory and neurological disorders.<sup>69</sup> IVIG has a strong affinity for neurotoxic oligomers and A $\beta$  fibrils and binds weakly to the monomeric forms of A $\beta$ . It also presents potent immune modulation and inflammatory effects, both important to treat AD.<sup>69,70</sup> Phase I trials using IVIG show positive results with a reduction in cognitive decline, so more trials (phase II and III) were initiated in patients with mild-to-moderate AD.<sup>70</sup> The disclosure of some results of a phase II clinical trial conducted by Octapharm using Octagan 10% IVIG for 24 weeks in 58 AD patients<sup>71</sup> and a phase III clinical trial conducted by Baxter using Gammagard 10% IVIG during 18 months in 390 mild to moderate AD patients<sup>72</sup>, were disappointing because no significant slowing of AD progression was shown.

In the Gammagard case, not all the results were revealed after the study terminated in November 2012 and the data available show that IVIG treatment is safe and well tolerated by the patients, with no significant adverse effects registered. Positive results were registered in some subgroups of AD patients, especially among APOE  $\epsilon$ 4 carriers, but more data are necessary to know if the cognitive benefit shown is reflected in cognitive and global measures.<sup>72</sup> Ongoing trials include a Phase II trial conducted by Sutter Health, using Newgam 10% IVIG in 50 patients<sup>73</sup>, and a phase III trial conducted by Grifols Biologicals where a combination of albumin and IVIG is being used to treat 350 mild-to-moderate AD patients.<sup>74</sup>

### 4.2.2) Monoclonal antibodies to treat AD

**A) Bapineuzumab:** is a humanized monoclonal antibody that binds with high affinity to the N-terminus of the 42-amino acid isoform of the A $\beta$  peptide (A $\beta$ -42), the major constituent of amyloid plaques, particularly when A $\beta$  is already deposited in senile plaques. This antibody was designed to decrease plaque formation and promote clearance of A $\beta$ <sub>1-42</sub>. This antibody was tested in a transgenic mouse model of AD in which APP expression is under control of the platelet-derived growth factor promoter. In this model, the antibody was able to reduce amyloid plaque burden and prevent plaque accumulation. After these results in mice, Bapineuzumab entered the clinical trial phase in humans.<sup>29,30</sup> Positive results were registered in phase I trials using the MMES. The scores increased for the 0.5mg/kg dose and the 1.5

mg/kg dose, but decreased from baseline for the 5mg/kg dose of Bapineuzumab. In spite of that, no individual dose group was statistically superior to placebo based on the primary statistical analyses.<sup>31</sup> Due to phase I results, in phase II trials, AD patients were divided into two subgroups: APOE  $\epsilon$ 4 carriers and non-carriers. The Phase II trials of Bapineuzumab involved two studies: study 201 with 234 patients and study 202 with 28 patients. The administration involved six infusions that were done every 13 weeks at 4 different doses (0.15mg/kg, 0.5mg/kg, 1mg/kg and 2mg/kg). These trials also evaluated the long-term safety and tolerability of the antibody in treated patients, and for that long-term extensions of the trials were created. A new route of subcutaneous administration of Bapineuzumab was also advanced for Phase II clinical trials.<sup>32,33,36</sup> These trials did not show statistically significant results, but a closer look after the end of the trial in an analysis restricted to subjects who received all infusions showed significant improvement in the treated group compared to controls in two tests: DAD and ADAS-Cog.<sup>33</sup> In addition, among non-APOE  $\epsilon$ 4 carrier patients significant benefits, but not much large size effects, were documented on the ADAS-cog, NTB, MMSE and CDR scales. Bapineuzumab treated subjects showed a reduction in cortical fibrillar amyloid deposits compared to both baseline measures and controls over the 78 weeks of the trial as evaluated by IIC-PiB PET imaging in a subset of participants.<sup>34</sup> In addition, evaluating cerebrospinal fluid (CSF) biomarker ( $A\beta$ , and Tau protein) levels in mild-to-moderate AD patients, CSF Tau protein was lower in the treatment group. However, there was no difference in the CSF  $A\beta$  level between the treatment and placebo groups.<sup>35</sup> One of the most important adverse effect of this therapy was the occurrence of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) detected by MRI of the brain, in particular, vasogenic edema among the group of AD patients APOE  $\epsilon$ 4 carriers that were treated with Bapineuzumab.<sup>33</sup> Phase III trials were created, with the aim of giving a lower dose (0.5mg/kg limit) to APOE  $\epsilon$ 4 carriers and to restrict the maximum dose in APOE  $\epsilon$ 4 non-carriers to 1.0 mg/kg. A total of 1121 patients were involved in this phase III trial, and infusions were given every 13 weeks for a total of 6 infusions over one and a half years.<sup>37</sup> Similarly, no significant clinical benefits, including changes in cognitive scores and functional performance, the primary endpoints, have been reported either in the APOE  $\epsilon$ 4 carriers or non-carriers groups, leading to the discontinuation of all phase III clinical trials on Bapineuzumab, in mild-to-moderate AD patients, in 2012.<sup>35</sup>

**B) Solanezumab:** is an anti- $A\beta$  monoclonal antibody. It is directed against the 13–28 aminoacid region of  $A\beta$ , but it is also able to recognize various N-terminal truncated species, such as  $A\beta_{3-42}$ , that are usually present in AD senile plaques. Solanezumab has demonstrated

selectivity to soluble A $\beta$ , but not to the fibrillar form.<sup>39</sup> A phase II study involving 52 patients with mild-to-moderate AD, tested the administration of 100mg, 200mg, 300mg or 400mg of Solanezumab, administered every week or every four weeks, according to the group of study. The patients weren't organized into to APOE  $\epsilon$ 4 carrier and non-carrier groups.<sup>40</sup> At the level of biochemical results, distinct elevations of plasma A $\beta$  were reported, while in the CSF, both decreased and increased levels of A $\beta$ <sub>1-42</sub> were reported. In spite of the biochemical results, no effects were observed on cognitive performance using the ADAS-Cog scale. When it comes to secondary effects over one year of follow-up, after Phase I and Phase II studies, there were no cases of the meningoencephalitis, one of the major side effects of first-generation active amyloid vaccines, and also no cases of ARIA, unlike observed with Bapineuzumab, or any other significant adverse events related with the treatment were reported.<sup>40</sup> The previous results led to two randomized double-blind controlled Phase III trials, known as EXPEDITION 1 and EXPEDITION 2, involving more than 2050 patients with mild-to-moderate AD in more than a dozen countries. During these trials, the patients received 400mg of Solanezumab or placebo, every 4 weeks during 80 weeks (18 months) and, after the end of the study, continued to be followed as an open-label extension to determine the long-term safety of Solanezumab in the EXPEDITION-EXT clinical trial.<sup>41-43</sup> In the EXPEDITION 1 trial, both co-primary end points of cognitive and functional performance were not achieved, in general, in mild-to-moderate AD patients. But the analyses of a pre-specified group of patients with mild AD revealed a statistically significant reduction in cognitive decline using the MMSE scale.<sup>41</sup> Also the biochemical analyses during the studies showed an increase in plasma A $\beta$  levels of AD patients, suggesting that this toxic protein was removed from the brain, but there were no significant changes in other AD biomarkers, like total and phosphorylated Tau levels, hippocampal volume, whole brain volume or amyloid burden assessed by PET imaging. When it comes to adverse events in EXPEDITION 1 it was reported lethargy, rash and malaise, and in EXPEDITION 2 it was reported angina.<sup>41-43</sup> Taking into account these results, the pharmaceutical company, Eli Lilly, specified a single primary end point of cognition in mild AD patients in EXPEDITION 2, but in this trial no statistically significant results were found<sup>42</sup>, leading to the conclusion that the two EXPEDITION trials did not meet cognitive and functional primary end points. In spite of missing the primary end points and in agreement with a similar analysis in EXPEDITION 1, a pre-specified secondary subgroup of pooled data across both studies was analyzed showing a statistically significant reduction in cognitive decline in patients with mild AD (MMSE score of 20 to 26), but not in patients with moderate severity disease (MMSE score 16 to 19).<sup>41</sup>

Following these results, Solanezumab is being evaluated in two phase III trials in patients with mild AD and in older individuals that don't have any symptoms of AD, but that may be at risk of developing AD in the future.<sup>44</sup>

**C)Gantenerumab:** was developed by the pharmaceutical company Hoffmann La Roche and is the first entirely human monoclonal antibody that specifically binds to brain A $\beta$  aggregates, including both A $\beta$  monomers and fibrils. This antibody has two binding places, one that interferes with the N-terminus of A $\beta$  and another one that binds to the mid-domain of the peptide.<sup>45</sup> Initial studies in transgenic mice showed that Gantenerumab significantly reduced the amyloid plaque burden by inducing their phagocytosis by brain microglia cells, leading to degradation of the amyloid plaque and preventing new SPs formation without altering plasma A $\beta$  levels.<sup>45</sup>

Phase I clinical trials include two completed trials and two ongoing trials with the goal of testing the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple doses of intravenously infused and subcutaneously injected antibody in healthy controls and AD patients. The most important trial was a multicenter, multiple-ascending dose, randomized, double-blind, placebo-controlled and parallel group Phase I trial (multiple ascending dose [MAD] study) that involved 16 AD patients who received two to seven intravenous infusions of the antibody, in a dose of 60 or 200mg, or placebo every 4 weeks. The results showed a decrease of cerebral amyloid in Gantenerumab-treated AD patients of up to 30% in a dose-dependent manner, assessed with IIC-PiB PET, but this trial was too small and early-phase to allow assessment of cognitive outcomes.<sup>46-48</sup> In 2012, a phase II trial, called DIAN-TU, was initiated as a secondary prevention trial, using two different antibodies, Solanezumab and Gantenerumab, as treatment options with the goal of analyzing patients who are carriers of autosomal dominant genetic mutations that make them highly likely to develop symptomatic AD at an early age.<sup>49,50</sup> In the ongoing DIAN-TU trial for Gantenerumab, the primary outcome measures will be the amount of fibrillary amyloid deposition measured by IIC-PiB PET. This trial is expected to recruit 210 people, the main inclusion criteria being: 18–80 years of age; individuals with a known AD-causing mutation or with a 50% chance of having an autosomal dominant AD-associated mutation (for example, parent or sibling with a known AD-causing mutation) and individuals who are within -15 to +10 years of their parental age at symptom onset and cognitively normal or with mild cognitive impairment (MCI) or mild dementia (clinical dementia rating scale of 0–1, inclusive).<sup>49,50</sup> Two Phase III trials are currently underway: the SCarlet RoAD trial on prodromal AD patients and the Marguerite RoAD trial in mild dementia due to AD. The

SCarlet RoAD trial is a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled and parallel group study designed to evaluate the effect of Gantenerumab on cognition and global functioning in individuals with prodromal AD, amyloid-positive evaluated by PET imaging and/or CSF biomarkers, but not yet cognitively impaired (MMSE score of 24 or more). It involves 799 patients aged 50-85 years who will receive subcutaneous injections of the antibody at the dose of 225 or 105mg, according to the study group, in 4 weeks breaks for 104 weeks, being estimated that the trial will be complete in February 2018. This study will evaluate if Gantenerumab can help to prevent worsening of the symptoms of prodromal AD, using as primary outcome measure the effect of this antibody on the change in the CDR scale score, a global measure of cognition and functional ability.<sup>51</sup> The Marguerite RoAD trial is a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study that started on March 2014 and that will evaluate the efficacy and safety of Gantenerumab in patients with mild AD. This study includes 1000 patients aged 50–90 years who receive the antibody or placebo subcutaneously every 4 weeks for 104 weeks, being estimated to end in March 2019.<sup>52</sup>

**D)Ponezumab:** is a humanized IgG2 monoclonal antibody developed by Pfizer. This antibody targets the carboxyl terminal amino acids 33-40 of the A $\beta$  peptide.<sup>53</sup> Ponezumab had two successful Phase I trials.<sup>56,57</sup> Phase II trials revealed negative results with respect to clinical efficacy so the pharmaceutical company decided to discontinue the study of this antibody.<sup>54,55</sup>

**E)Crenezumab:** is a humanized monoclonal antibody, which uses IgG4 structure, derived from a mouse antibody and binding to A $\beta_{12-23}$ , being able to recognize A $\beta$  monomers, oligomers and fibrils with equally high affinity. This antibody belongs to the second generation of anti-A $\beta$  monoclonal antibodies, that is currently the generation with intense clinical development. The antibodies being developed in this second generation target A $\beta$  multimers rather than just A $\beta$  monomers or fibrils, and were developed by the American pharmaceutical company, Genentech.<sup>58</sup> The fact of using IgG4 structure to design this antibody allows to reduce the risk of inflammatory immune response in the brain because IgG4 doesn't activate the complement system.<sup>58</sup> Phase I trial involved patients with mild-to-moderate AD and the results were encouraging. AD patients treated with the antibody had a reduced risk of micro-hemorrhage and vasogenic edema and a positive trend in slowing cognitive decline in patients with mild AD was observed.<sup>58,59</sup> A phase II clinical trial to evaluate the safety and efficacy of Crenezumab in patients with mild-to-moderate AD was initiated in 2011 and completed in 2014, no official study results have been revealed so far.<sup>60</sup> Crenezumab is also being tested in a prevention trial among individuals carrying the

presenilin 1 mutation (PS1) that leads to early and robust cerebral A $\beta$  plaque deposition at an age of approximately 25 years old, promoted by the Alzheimer Prevention Initiative (API).<sup>61</sup> In these cases, after plaque deposition for 10-15 years and around the age of 50, the individuals suffer a decline in cognition and clinical function decades earlier than the typical sporadic AD cases. So far, no results are known.<sup>62</sup>

**F) BAN-2401:** is also a second-generation monoclonal antibody. This antibody selectively binds, neutralizes and eliminates soluble protofibrils that are derived from mutated A $\beta_{1-42}$ , not only that unable to form fibrils, but also that remain prefibrillar, therefore this antibody is thought to enhance A $\beta$  protofibril clearance and/ or to neutralize their toxic effects.<sup>63</sup> A Phase I clinical trial didn't reveal serious adverse effects,<sup>56</sup> so BAN-2401 is now in Phase II clinical trial among patients with mild early AD, with close to 800 participants.<sup>64</sup>

**G) Aducanumab:** is a human monoclonal antibody developed by Biogen Inc, biotechnology company. This antibody targets aggregated forms of A $\beta$ , but it binds to amyloid multimers in the brain, unlike other anti-amyloid drugs that bind monomers. This allows it to attach to amyloid proteins during aggregation, a critical phase in A $\beta$  plaque formation.<sup>65</sup> In a double-blind, placebo-controlled Phase I clinical trial, with 166 patients with an early AD diagnosis (confirmed by the amyloid PET tracer, florbetapir), the patients were divided in four groups, according to the antibody dose administered (1, 3, 6, or 10mg/kg/month), and all four groups were sub-divided in control and study groups. The trial lasted for 1 year. The results were encouraging as amyloid plaques were significantly reduced in a dose-dependent manner with Aducanumab when compared with placebo at 26 and 54 weeks for the 3, 6 and 10 mg/kg/month doses; the CDR and MMSE scales were improved at 52 weeks for the highest dose of 10mg/kg group compared with placebo.<sup>65,66</sup> When it comes to adverse events, the major safety and tolerability issue found was the occurrence of ARIA in a dose-dependent manner.<sup>65,66</sup> Due to the good results of the Phase Ib trial, the antibody is now in Phase III trials but no more results were published yet.<sup>65,66</sup>

**H) GSK933776:** is a humanized mouse monoclonal IgG1 A $\beta$  antibody that binds with high affinity to the A $\beta$  N terminus.<sup>67</sup> A Phase I open-label, uncontrolled, single-dose exploratory experimental trial was performed. The study included patients with probable mild AD and the doses of antibody were 1, 3 or 6mg/kg administered by intravenous pump infusion for 1 hour and patients were followed up for 56 days post dosing. The results were positive as after administration of all doses of the antibody, the CSF level of A $\beta_{1-42}$  decreased compared with baseline, decreasing further with the higher doses; plasma concentrations of A $\beta$



increased immediately after infusion and CSF Tau concentration increased slightly, but did not change significantly, with all doses of GSK933776; a dose response-relationship was exhibited in the CSF and also pharmacokinetics confirmed the presence of GSK933776 in the CSF. No serious adverse effects related with the antibody were registered.<sup>67</sup> Pushed by these results, GSK933776 is now in a Phase II clinical trial.

**I) SAR-228810:** It is a monoclonal antibody directed against soluble protofibrillar and fibrillar species of A $\beta$ , being relatively inactive against A $\beta$  monomers and small oligomeric aggregates. This humanized antibody was developed from an IgG4 structure. SAR-255952 is a murine monoclonal antibody that is the origin of SAR-228810 and was chosen because it was reported to have low effector function, which is thought to reduce the risk of ARIA.<sup>68</sup>

SAR-228810 was documented to have low binding affinity for activating Fc $\gamma$ R<sub>s</sub> on human microglia and no binding to complement C1q, a pro-inflammatory component of the innate immune system which are advantages because these features confer less risk of a pro-inflammatory response that can lead to vasogenic edema and cerebral micro-hemorrhage.

An ongoing Phase I multicenter trial will test six ascending doses of intravenous infusion and two doses of subcutaneous injection with the goal of determining the safety and pharmacokinetics of SAR-228810, involving 48 patients.<sup>68</sup>

#### **4.2.3) Antibody-secreting implant**

A recent study led by Patrick Aebischer showed that a cellular implant, an alternative antibody delivery system using encapsulated cell technology (ECT), that subcutaneously releases antibodies against A $\beta$  can reduce amyloid plaques in mouse models of AD.<sup>80</sup>

This new way of administration attempts to overcome one of the disadvantages of immune therapy that is the need for repeated injections of the antibody, which is an inconvenient for patients and can likely exacerbate dose-dependent adverse effects.<sup>80</sup> To produce the cellular implant, C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> mouse myoblasts were genetically engineered to secrete a recombinant monoclonal antibody, mAb-11, directed against A $\beta$  and amyloid plaques. The myoblasts were placed inside of a polypropylene membranous structure with pores that allow the release of the secreted antibodies.<sup>80</sup> The device was then subcutaneously implanted into two mouse models of AD, the 5FXAD mice, which exhibit amyloid plaques at 2 months of age, and the TauPS2APP mice, which slowly develop amyloid and Tau pathology. Control mice of both strains were implanted with cells that expressed only GFP.<sup>80</sup> In both groups, the cellular implant led to steady plasma levels of mAb-11 for approximately 9 months. The antibodies entered the brain and there they bind to A $\beta$  and amyloid plaques suppressed the

progression of amyloid pathology. The results show that this way of administration of passive immunization is effective and also that the continuous antibody administration in an early state of amyloid plaque deposition is also effective using the cellular implant.<sup>80</sup> The team is now working in translating this technique to humans, using a cell line compatible with their ECT platform, but also in amplifying the potential of this way of administration of antibodies to an increasing number of neurological conditions that can be treated with recombinant antibodies.<sup>80</sup>

## V. Aspects to improve in immunotherapy

**5.1) Selectivity/Specificity:** All the antibodies already developed may have one common defect, the lack of ability to specifically target A $\beta$  monomers, which are the most damaging components of A $\beta$ . This lack of selectivity to toxic forms of A $\beta$  is a major problem because targeting normal A $\beta$  can interfere with its crucial physiological functions, like neuroprotection, modulation of long-term potentiation and innate immunity, and it also increases the risk of autoimmune complications.<sup>75-77</sup>

**5.2) Late Timing of therapy:** Some studies of unsuccessful immunotherapy revealed that in patients with mild to moderate AD (most of the patients involved in clinical trials), the use of antibodies is too late to stop the progression of neurodegeneration, because some irreversible damages may have already occurred in the brain. Some AD biomarkers, as A $\beta$  deposition in the brain, can be detected about 20 years before the clinical symptoms of the disease, as it was demonstrated in recent studies on familial and sporadic AD that a pre-clinical phase, lasting more than 20 years, where A $\beta$  deposition is slow and prolonged, occurs before the onset of dementia.<sup>75-77</sup> A longitudinal study in autosomal dominant familial AD showed that CSF A $\beta_{1-42}$  concentrations began decreasing 25 years before clinical symptoms appeared and the use of PET scans showed visible A $\beta$  deposition in the brain 15 years before clinical symptoms occurred.<sup>75-77</sup> New diagnostic criteria for AD based on specific cognitive patterns and also a core of reliable biomarkers may allow a therapeutic intervention in individuals in preclinical stage of AD, without cognitive symptoms. In these cases, more positive results of passive immunotherapy are expected to be disclosed.<sup>78</sup> The role of preventive passive immunotherapy is also under study with three upcoming trials that will investigate when exactly AD therapy has to be started to be effective.<sup>79</sup>

**5.3) Repeated administrations:** A large number of administrations is necessary due to the transient effects of these therapies, which is a huge burden on budget to health care systems and can also increase the risk of developing an immune response to the infused antibodies.<sup>80</sup>

## Conclusion

Alzheimer's disease remains a challenging disease where there are few certainties in terms of approach. Knowledge of the disease has been growing, in both genetic and molecular pathogenesis of AD. When it comes to the use of antibodies to treat AD many fail, either for lack of effectiveness or for serious side effects, but none of these failed trials and antibodies were in vain. They served to a better understanding of the disease and its mechanisms and so that the next developed antibody did not fail at the same point and for that there is still hope in the latest antibodies developed. All these years of studies also revealed that maybe the key to treat Alzheimer is in the diagnostic, an early diagnostic to be exact, since brain alterations occur many years before the onset of cognitive decline. With an early diagnostic, the results of the use of antibodies are encouraging and the control of the disease may be close. Finding a way to treat Alzheimer's has been challenging, but the translation of promising research results into effective medications for AD can be close in the near future. Therefore, the therapeutic advances in AD might give back the independence and dignity to a large number of patients worldwide.

Sara Catarina Tavares Lopes

# Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências  
Farmacêuticas, orientado pela Dr.<sup>a</sup> Susana Carvalho e apresentado à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2017



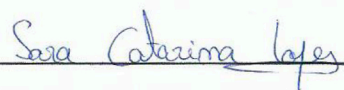
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Eu, **Sara Catarina Tavares Lopes**, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o no 2012172900, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado 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 deste Relatório de Estágio, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 29 de Junho de 2017.



---

(Sara Catarina Tavares Lopes)

## Acrónimos

- ACSS** - Administração Central do Sistema de Saúde  
**AIM** - Autorização de Introdução no Mercado  
**AO** - Assistente Operacional  
**AO** - Assistentes Operacionais  
**AT** - Assistente Técnico  
**AT** - Assistente Técnico  
**AUE** - Autorização de Utilização Especial  
**BPF** - Boas Práticas de Fabrico  
**CA** - Conselho de Administração  
**CAUL** - Certificado de Autorização de Utilização do Lote de Fabrico  
**CFT** - Comissão de Farmácia e Terapêutica  
**CHTV** - Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E.P.E.  
**CHTV-UV** - Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E.P.E. – Unidade de Viseu  
**DCI** - Denominação Comum Internacional  
**DIDDU** - Distribuição individual diária em dose unitária  
**DL** - Decreto-Lei  
**DT** - Diretora dos Serviços Farmacêuticos  
**EC** - Ensaio Clínico  
**F** - Farmacêutico  
**FDS** - “Fast Dispensing System”  
**FH** - Farmacêutico Hospitalar  
**FHNM** - Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento  
**HD** - Hospital de Dia  
**INFARMED** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.  
**MEP** - Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos  
**RCM** - Resumo das Características do Medicamento  
**SF** - Serviços Farmacêuticos  
**SGICM** - Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento  
**SNS** - Serviço Nacional de Saúde  
**TDT** - Técnico de Diagnóstico e Terapêutica  
**UCIP** - Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente

## Resumo

De acordo com a diretiva 2013/55/EU,<sup>83</sup> o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas envolve uma formação de pelo menos cinco anos, sendo no mínimo quatro anos de formação teórica e prática em ambiente universitário, e seis meses de estágio em farmácia hospitalar, ou aberta ao público, sob orientação de um farmacêutico. A realização deste estágio proporciona aos estudantes, futuros profissionais, o primeiro contato com a prática farmacêutica real, que pode ocorrer em áreas distintas, dentro do leque da intervenção farmacêutica, mantendo, contudo, sempre as mesmas prioridades: o serviço para o bem-estar do doente, a melhoria dos cuidados de saúde e o zelo pela saúde pública. O contato com a prática farmacêutica complementa a formação teórica ministrada nas universidades, permitindo a integração dos alunos no futuro meio profissional, ao mesmo tempo que o ambiente real do exercício profissional dota os alunos de novos conhecimentos teóricos e práticos.

A orientação pedagógica e científica do estágio é da responsabilidade do orientador do estágio, que corresponderá ao diretor técnico na farmácia comunitária, ou no hospital, ao diretor dos SF do hospital, ou a outro, dependendo da instituição de Estágio, tendo em vista o cumprimento dos objetivos propostos no plano de Estágio.

Chegada à etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas tive oportunidade de realizar o primeiro Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

O presente relatório descreve a minha passagem enquanto estagiária nos Serviços Farmacêuticos no Hospital de Viseu, que teve lugar de 9 de janeiro a 28 de fevereiro de 2017 (Anexo I.1), com um total de 270 horas. Tem como objetivo descrever o funcionamento das diferentes áreas que constituem os SF, assim como registar os conhecimentos que adquiri durante o estágio. Esta experiência será alvo de uma análise SWOT, no que respeita à frequência do Estágio, integração da aprendizagem teórica e em contexto simulado na prática profissional e adequação do curso às perspetivas futuras.

## I. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

No decurso de decisões políticas e gestão, no ano de 2011, decorreram fusões de várias unidades hospitalares a nível nacional, uma delas foi a fusão do Hospital Cândido Ferreira, em Tondela, com o Hospital São Teotónio, em Viseu, dando assim origem ao Centro Hospitalar Tondela-Viseu.<sup>84</sup> O principal objetivo dos SF é a garantia de que a utilização dos medicamentos no Hospital é feita de forma eficiente, orientando a sua atuação para uma atividade centrada no doente, de forma a otimizar a terapêutica farmacológica e a possibilitar a utilização segura e racional do medicamento, integrando equipas de cuidados de saúde e promovendo ações de investigação científica e de ensino.<sup>85</sup>

O meu estágio teve lugar nos Serviços Farmacêuticos da Unidade de Viseu, Hospital São Teotónio, que funciona como hospital central, o qual constitui a entidade coordenadora e responsável por todo o circuito do medicamento, desde a seleção, aquisição, receção, armazenamento, produção interna, prescrição, distribuição, administração, investigação clínica, farmacovigilância, informação e garantia de qualidade no CHTV. Encontra-se localizado na zona urbana da cidade de Viseu, permitindo um acesso fácil e rápido às instalações. Os serviços farmacêuticos da UV são centralizados, localizando-se no piso I do Hospital, com fácil acesso, o que facilita a receção e distribuição de medicamentos. As instalações dos SF de qualquer hospital devem ser concebidas tendo em conta o tipo de hospital em questão e os serviços que o mesmo presta. As instalações do CHTV encontram-se de acordo com o disposto no Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962<sup>87</sup> que estabelece a existência das seguintes secções: Armazenamento e distribuição; Produção; Controlo de Qualidade; Vigilância da conservação e consumo; Documentação e arquivo. Os SF do CHTV são constituídos por diferentes sectores, originando diferentes áreas de trabalho: gabinete de atendimento em regime de ambulatório, gabinetes de trabalho; salas de distribuição (tradicional e dose unitária), salas de validação (dose Unitária e citotóxicos) e salas de acesso restrito (cofre, câmara frigorífica); laboratório para preparações não estéreis, laboratórios para preparações estéreis (com câmara de fluxo laminar horizontal e outro com câmara de fluxo laminar vertical onde são respetivamente preparados estéreis não citotóxicos e citotóxicos) com sala de apoio; armazém geral e cais de encomendas. Os SF funcionam 24h por dia, sendo o atendimento ao público, nos dias úteis, das 9h-18h. Depois das 18h o funcionamento dos SF é assegurado por um TDT e um farmacêutico, e a a partir das 24h encontra-se um farmacêutico de prevenção. Em dias não úteis o horário de funcionamento é das 9h às 18h ficando posteriormente um farmacêutico de prevenção.



As atividades da Farmácia Hospitalar são realizadas pelos Serviços Farmacêuticos, sendo estes departamentos com autonomia técnica e científica, regidos por regulamentação apropriada com base em decretos-lei e normas da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), funcionando, no entanto, na dependência hierárquica do CA. Sendo o HST a sede do CHTV, os SF do HST são também responsáveis pela aquisição e distribuição de medicamentos do HCF e pelo aprovisionamento dos SF do HCF, os quais, apesar de possuírem SF, dependem da gestão dos SF do HST. De forma a assegurar a qualidade dos serviços prestados aos doentes, desde 2010 que o CHTV-UV estão certificados pela norma ISO 9001:2008, com o objetivo de definir metodologias e responsabilidades de modo a assegurar, de uma forma eficaz, a satisfação dos utentes e a melhoria da eficácia e da eficiência dos processos. De forma a definir metodologias e responsabilidades, com o intuito de assegurar o envolvimento sistemático e eficaz de todos os colaboradores na concretização desse objetivo foi elaborado o Manual do Sistema de Gestão da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Tondela-Viseu<sup>88</sup>. A direção dos SF do CHTV está a cargo da Dra. Helena Martins, farmacêutica nomeada pelo CA, que coordena uma larga equipa de Farmacêuticos (F), Técnicos de Diagnóstico de Terapêutica (TDT), Assistentes Operacionais (AO) e Assistentes Técnicos (AT). O Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) é o sistema informático utilizado, no CHTV-UV, por médicos, enfermeiros, farmacêuticos e TDT, permitindo a centralização de dados, diminuição de arquivos em papel, acesso fácil, rápido e abrangente à informação e contribuem para a modernização, racionalização e melhoria dos serviços prestados aos cidadãos.

## **II. Gestão, Seleção e Aquisição de Medicamentos, Dispositivos Médicos e Produtos Farmacêuticos**

**2.1) Gestão de Existências:** A gestão de medicamentos é o conjunto de procedimentos realizados pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares que garantem o bom uso e dispensa dos medicamentos em perfeitas condições aos doentes do hospital. Nos SF do CHTV-UV o stock é controlado diariamente e a medicação que atingiu o stock mínimo predefinido é registada pelos TDT ou pelos Farmacêuticos em duas agendas, que se encontram na sala da distribuição tradicional. A agenda identificada como “Armazenista local” (Alliance Healthcare) destina-se ao registo da necessidade de compra de medicação de uso esporádico e a agenda identificada como “Medicamentos em Falta” destina-se ao registo dos medicamentos de maior rotatividade, ou seja, medicação mais comum para o qual foi já aberto concurso de compra, e que é encomendado diretamente ao laboratório definido.

**2.2) Seleção:** A seleção de medicamentos tem como objetivo a aquisição dos medicamentos mais adequados às necessidades farmacoterapêuticas dos doentes, de forma a estabelecer um uso mais racional dos mesmos. Existindo atualmente uma grande variedade no mercado, é necessária uma seleção racional dos medicamentos. A seleção dos produtos a adquirir deve ter em consideração critérios como a existência de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), forma farmacêutica adequada ao uso a que se destina, as condições de armazenamento que o produto requer, a qualidade do fornecedor e o seu preço. Esta seleção tem por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM). Este é um documento da responsabilidade da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT). O Despacho n.º 2061-C/2013, de 1 de fevereiro de 2013 estabelece a obrigatoriedade da utilização deste formulário<sup>89</sup>. Tem como principal objetivo garantir igualdade de acesso aos medicamentos a todos os utentes do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Neste documento estão incluídos os medicamentos considerados adequados e suficientes para o tratamento em regime hospitalar de todos os utentes do SNS. O FHNM pretende desta forma contribuir para a aplicação racional das Normas de Orientação Clínica (NOCs) da Direção-geral da Saúde (DGS) no que diz respeito à utilização dos medicamentos no SNS.

**2.3) Aquisição:** É da responsabilidade dos SF a aquisição de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos. No CHTV todas as aquisições têm de passar pelo Serviço de Aprovisionamento e ser aprovadas pelo Conselho de Administração (CA). No final de cada ano procede-se à elaboração de um documento no qual se identificam as previsões de consumo para o ano seguinte. Este documento será entregue ao CA, que irá avaliar a proposta tendo em conta não só as quantidades e preço da medicação, como também a viabilidade técnica do medicamento face ao solicitado, o interesse dos SF, o tipo de fornecimento e a qualidade do fornecedor. Relativamente ao último parâmetro este é avaliado através dos relatórios elaborados aquando da avaliação dos fornecedores. Depois da validação pelo CA, os concursos são negociados e as propostas de adjudicação finais são novamente enviadas ao CA para as aprovar, podendo prosseguir-se à colocação desses concursos no Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM). A validade destes concursos é de 1,2 anos no máximo. Quando a necessidade de compra de um novo medicamento surge durante o ano, e não há concurso aberto para essa molécula, é necessário consultar o Catálogo *online* (ACSS) e fazer uma consulta sobre o produto que se pretende adquirir. Esta consulta permite saber que laboratórios fornecem determinado fármaco e qual o preço que fazem. Esses dados são enviados ao Aprovisionamento para

avaliação e aprovação da melhor proposta, que será então inserida no SGICM. A partir desse momento, poderão ser feitas as encomendas desse produto.

Sempre que seja necessária a aquisição de um medicamento que não tenha autorizações previstas nos Decretos-Lei em vigor, ou mesmo que tenha alguma autorização, se não for comercializado em Portugal, é necessário o pedido de Autorização de Utilização Especial/Excepcional à Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde, o INFARMED<sup>90</sup>. De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, este pedido terá de ser feito mediante justificação clínica, em casos em que a medicação em causa seja considerada “imprescindível à prevenção, diagnóstico ou terapêutica de determinadas patologias e desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa no conjunto de medicamentos com autorização de introdução no mercado; em casos que sejam necessários para impedir ou limitar a propagação, atual ou potencial, de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos, ou de radiação nuclear, suscetíveis de causar efeitos nocivos; ou em caso excecionais em que sejam adquiridos por serviço farmacêutico ou farmácia de oficina e dispensados a um doente específico”<sup>90</sup>. Relativamente à medicação sujeita a Legislação restritiva, como é o caso dos estupefacientes e psicotrópicos, aquando o aprovisionamento é necessário anexar à nota de encomenda o Modelo n.º 1506 (INCM – Imprensa Nacional da Casa da Moeda) Anexo VII “requisição de substâncias e suas Preparações compreendidas nas tabelas I, II, III e IV, com exceção da II-A”, anexo ao Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro, com retificação de 20 de Fevereiro<sup>91</sup> (Anexo I.9). A documentação resultante do processo de aprovisionamento e aquisição de medicação deverá ser arquivada durante o período de tempo exigido pela legislação.<sup>85</sup> Nos documentos de aquisição deverá constar, pelo menos, a data e número do pedido, a descrição dos fornecedores e a enumeração, identificação e quantidade dos produtos. Além das compras realizadas diretamente aos laboratórios, existem produtos comprados diretamente à Farmácia Comunitária para colmatar a necessidade de aquisições urgentes. Quando há necessidade urgente de um produto que não se encontra disponível em *stock*, há a opção de se recorrer aos SF de outros hospitais, através de um pedido de empréstimo de medicamentos ou ainda a possibilidade de recorrer a Farmácias Comunitárias.

### III. Distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos

**3.1) Distribuição Individual Diária em Dose Unitária:** A distribuição individual em dose unitária, é a distribuição de medicamentos em dose individual, por doente, e em dose unitária. Neste sistema os medicamentos são dispensados diariamente, em doses individuais

unitárias, para 24 horas, exceto em véspera de fim-de-semana ou feriado, em que a medicação é preparada para 48 horas. O sistema de distribuição individual em dose unitária, é imposto legalmente pelo ministério da saúde<sup>4</sup> por ser considerado o mais seguro para o doente, permitindo também uma maior racionalização da terapêutica, sendo possível a atribuição mais correta dos custos e redução dos desperdícios. Cada farmacêutico tem um serviço atribuído assumindo a responsabilidade de validar as prescrições dos respetivos serviços, estando, no entanto, garantida a sua substituição em caso de ausência. Em primeiro lugar, o farmacêutico receciona a prescrição feita pelo médico através do SGICM, tendo acesso para além da identificação do doente e dos medicamentos prescritos, a outras informações úteis como diagnóstico clínico, resultados de exames e análises realizados, alergias, etc. O farmacêutico analisa a prescrição efetuada tendo em atenção: a medicação prescrita e a sua coerência, a dosagem, ao perfil farmacoterapêutico do doente e existência ou não de possíveis incompatibilidades ou interações que ponham em causa tanto a ação do medicamento, como a segurança do doente. Sempre que existam dúvidas relativamente a alguma medicação, o médico prescriptor é contactado.<sup>88</sup> Após a validação da prescrição são emitidos, pelo farmacêutico no SGICM, os “Mapas Gerais”, que permitem visualizar por serviço a listagem de medicamentos prescritos para cada doente, sendo ao mesmo tempo, enviados para as duas máquinas de dispensa semiautomática de medicamentos, presentes na sala da Dose Unitária: o Fast Dispensing System (FDS) e o Kardex. O FDS é um sistema de distribuição automatizada de medicamentos, que reembala e identifica formas orais sólidas (comprimidos e cápsulas) de forma individualizada, ou de acordo com a dose unitária prescrita para cada doente, para um período de 24 horas. O Kardex é um sistema composto por dispositivos rotativos que movimentam as prateleiras com gavetas de diversas dimensões contendo medicamentos. Estes dois automatismos possibilitam a redução de erros, a redução do tempo de duração desta tarefa, melhora a qualidade do trabalho e permite uma melhor racionalização dos stocks. Os TDT são responsáveis por preparar a medicação a dispensar a cada doente, sendo esta colocada em gavetas individuais, que se encontram etiquetadas com o nome do doente, número de processo e número da cama, sendo os mapas de internamento de cada serviço confirmados todas as manhãs, antes de iniciar a dispensa, e em caso de alteração de doentes, as etiquetas das gavetas são também alteradas. Estas gavetas encontram-se agrupadas em módulos/cassetes que correspondem cada uma ao seu serviço. Sendo, depois da medicação estar devidamente preparada, transportadas para os serviços nas horas pré-definidas (Anexo I.4). As cassetes de distribuição são deixadas nos respetivos serviços durante 24h, sendo recolhidas as do dia

anterior. Algumas formas sólidas por possuírem características especiais (comprimidos fotossensíveis) não estão no FDS, assim como medicamentos que ocupam elevado volume (bolsas de nutrição) ou que requerem condições especiais de armazenamento (frio) não estão no Kardex, sendo designados de “produtos externos” e podem ser: ou adicionados manualmente à respetiva gaveta do doente; ou quando ocupam um grande volume e não podem ser colocados nas gavetas são acondicionados em sacos de plástico devidamente identificados com o serviço, nome do doente e a cama, nome do medicamento por DCI, forma farmacêutica, dosagem e quantidade; ou no caso da medicação de frio, são também acondicionados e identificados em sacos plásticos, sendo que a única diferença é que estes têm uma etiqueta identificativa de medicação de frio e são armazenados na câmara frigorífica, no local reservado à Dose Unitária, até à hora da distribuição. Ao longo do dia, podem ocorrer alterações na prescrição, alterações em doentes internados, como altas, transição de cama/serviço ou internamento de novos doentes. Depois destas alterações serem validadas por um farmacêutico, o TDT emite o “mapa de alteradas” por serviço corrigindo a medicação dispensada. Caso os módulos/cassetes de cada serviço já não se encontrem nos SF, a medicação devidamente acondicionada e identificada é enviada pelo sistema pneumático/vácuo ou pelos AO do respetivo serviço. Todos os dias chegam devoluções dos diferentes serviços aos SF. Depois de analisado o estado do medicamento, e se estiver viável para administração a outro doente é identificado e registado no SGICM, para ajuste do stock automaticamente, e posteriormente, é armazenado. Durante o Estágio pude acompanhar as várias etapas deste processo, começando pela validação da medicação, onde observei a tarefa e me foram explicados os motivos da validação dos fármacos em causa. Participei ainda na preparação dos módulos destinados à distribuição da medicação pelos Serviços, reposição de armazém avançado, atendimento de alterações e de produtos externos.

**3.2) Distribuição Clássica/Tradicional:** Este sistema consiste na distribuição de medicação por serviço e não por doente, como acontece na distribuição individual diária em dose unitária. Nos vários serviços do hospital, como por exemplo, o internamento, urgências, blocos operatórios, consultas externas, entre outros, foram estabelecidas stocks de medicação, sendo controlados pela enfermagem<sup>3</sup>. O enfermeiro chefe de cada serviço é responsável pela gestão do *stock*, e faz semanalmente um pedido aos SF para reposição do mesmo. Cada serviço tem um dia da semana definido (Anexo I.5) para fazer o seu pedido, a requisição da medicação em falta chega por via informática sobre a forma de lista, contendo a medicação, por DCI, dosagem e quantidade solicitada aos SF. Os pedidos são subdivididos

por categorias de “medicamentos em geral”, “medicamentos psicotrópicos/estupefacientes”, “material de penso”, “antissépticos e desinfetantes” e “injetáveis de grande volume”.

No CHTV a distribuição tradicional é do encargo dos TDTs. No caso dos medicamentos em geral e material de penso, após a chegada da requisição aos SF, o TDT prepara a medicação e armazena-a em contentores com o nome do serviço requisitante, que depois são entregues, a um assistente operacional do serviço requisitante. A medicação termo-lábil é também preparada, sendo colocada, no frigorífico, em sacos onde é identificado o serviço a que se destina, bem como uma etiqueta que indica a temperatura a que devem ser conservados, para evitar erros posteriores, sendo retirada do frio só na altura de ir para o serviço requisitante. A distribuição de soros e outros injetáveis de grande volume é feita no dia anterior da entrega dos restantes medicamentos para o serviço respetivo. Um AO juntamente com TDT procede à dispensa dos soros. Os desinfetantes são preparados no dia correspondente ao do serviço, sendo efetuado pelos AO tendo um TDT que conferir no final. Quando os serviços necessitam de medicação urgente, o pedido cai no sistema informático e a medicação é enviada numa cápsula, pelo sistema de vácuo que serve o hospital, até ao serviço requisitante. Durante o estágio foi-me explicado o funcionamento deste tipo de distribuição e dada a oportunidade de preparar vários pedidos feitos aos SF. Durante o estágio foi-me explicado o funcionamento deste sistema de distribuição e procedi à preparação de algumas das requisições dos Serviços, colaborei também no processo de dispensa de estupefacientes e psicotrópicos.

**3.3) Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados:** Este tipo distribuição permite fazer face a necessidades urgentes em determinados serviços (Anexo I.3) e consiste na existência de um *stock* fixo, previamente estimado, em determinados serviços hospitalares, sendo repostos periodicamente. Este *stock* é guardado em módulos com gavetas, com a medicação organizada por DCI e dosagem. Estes módulos existem em duplicado por cada serviço clínico, para que quando um estiver a repor nos SF o outro esteja no serviço, sendo trocados semanalmente, em dias definidos. A reposição é efetuada pelos TDTs, que colocam as unidades necessárias de cada medicamento para repor a o *stock* previamente definido, conferindo as validades dos produtos ao mesmo tempo. No decorrer do estágio também foi possível participar na reposição de *stocks* por níveis, tanto na conferência das quantidades e das validades como na reposição dos medicamentos nas respetivas cassetes.

**3.4) Distribuição de Medicamentos a Doentes em Regime de Ambulatório:** A dispensa de medicamento em regime de ambulatório destina-se aos doentes seguidos na consulta externa do hospital, que não se encontram internados e fazem tratamento no

domicílio. Estes doentes apesar de não se encontrarem internados necessitam de acompanhamento, devido às patologias de que padecem, à toxicidade dos fármacos usados e dos elevados custos destes tratamentos.<sup>85</sup> Os fármacos dispensados em ambulatório não requerem despesa por parte do doente, ou porque estão abrangidos pela lei, ou porque o CA do hospital assim definiu.<sup>93</sup> No CHTV a dispensa de todos os medicamentos previstos nos despachos legais (Anexo I.10) tem de ser aprovada. Se o fármaco em causa acarretar baixos custos, a CFF ao aprovar a sua utilização, faz uma aprovação geral do fármaco para todos os doentes não sendo necessário um pedido para cada doente. No caso de fármacos de custo elevado, ainda que previstos nos despachos legais, têm de ser aprovados pelo CA doente a doente. Nos casos de medicamentos que necessitam deste tipo de aprovação, na primeira vez que o doente se dirige ao ambulatório é consultado um dossiê onde estão arquivadas as autorizações, de modo a confirmar se existe autorização para aquele doente e durante quanto tempo irá efetuar a terapêutica, após tudo confirmado é feita a cedência. A cedência de medicação é feita de 2ª feira a 6ª feira das 9h às 18h. A prescrição pode ser em papel ou eletrônica sendo aceites vários modelos. A todos os doentes acompanhados no ambulatório dos SF do CHTV é dado um cartão de terapêutica, que os deve acompanhar em todas as idas aquele serviço para receber medicação. Neste cartão consta o nome e número de processo do doente, a patologia diagnóstica e a medicação que faz. O sistema informático permite, através do número de processo do doente, um acesso fácil ao histórico do doente, médico que o acompanha, patologias de que padece ou padeceu, histórico de medicação prescrita, data da última dispensa e quantidade dispensada. O farmacêutico é o responsável pela cedência de medicamentos em ambulatório. No ato da dispensa é prestada ao doente informação sobre a forma e via de administração da medicação, condições de conservação, informações técnicas, quantidade cedida, custo da terapêutica e data da próxima cedência, de acordo com Circular Normativa do INFARMED nº01/CD/2012.<sup>92</sup> A dispensa pode ser realizada para 30 dias ou mais consoante pedido prévio pelo doente à administração, e parecer favorável. Há alguns casos especiais de cedência de medicação, como é o caso dos medicamentos biológicos e a talidomida. Em relação aos medicamentos biológicos é necessário verificar se o local de onde provem a receita faz parte da lista de consultas certificadas, e se se tratar da primeira cedência ao doente é também necessária fotocópia do CC, morada e número de telefone e arquivar o relatório da consulta. Posteriormente é necessário registar em Excel todos os medicamentos biológicos cedidos (exceto os da Doença de Crohn) para enviar para o INFARMED.<sup>88</sup> No caso da talidomida a prescrição deve vir acompanhada de um “formulário de autorização de prescrição do programa de

prevenção de gravidez thalidomide celgene” (Anexo I.7). Posteriormente o farmacêutico regista o primeiro e último nome do doente e o número de cápsulas que foram cedidas, enviando por fax para o departamento médico da Celgene em Portugal.<sup>88</sup> No caso de medicamentos injetáveis a serem administrados fora do ambiente hospitalar é fornecido ao doente contentores próprios, bioblockers, destinados a material contaminado, que são devolvidos aos SF e trocados por novos sempre que necessário. Quando são dispensados medicamentos que requerem conservação no frigorífico, é colocada a etiqueta “ Medicamento de Frio Conservar entre 2°C-8°C” e são fornecidos aos doentes termo acumuladores e malas térmicas para o adequado transporte do medicamento. Durante o período de estágio que estive neste sector, aprendi a consultar a prescrição médica do utente e a perceber como proceder na dispensa e débito da medicação. Também observei os processos de dispensa e registo de medicamentos biológicos e da Talidomida e todo o procedimento envolvido na dispensa de derivados do plasma.

#### IV. Medicamentos sujeitos a legislação Especial

**4.1) Estupefacientes e Psicotrópicos:** Este grupo de fármacos encontra-se sujeito a legislação especial, uma vez que atuam sobre o sistema nervoso central, podendo originar dependência psíquica e física, podendo, devido ao seu perfil farmacológico, levar a episódios de consumo abusivo e atos ilícitos. Ao INFARMED cabe a responsabilidade de supervisão e fiscalização de que estas substâncias são usadas com fins terapêuticos. Por isso, a prescrição, distribuição e registo de administração destes medicamentos sofre um processo de controle<sup>86</sup> apertado, segundo a portaria n°981/98, de 8 de junho<sup>94</sup>, sendo regidos também, pelo DL n° 15/93 de 22 de janeiro<sup>95</sup>, pela Lei n° 45/96 de 22 de janeiro<sup>96</sup>, e pelo Decreto Regulamentar n° 61/94 de 3 de setembro<sup>97</sup>. No CHTV os MEP podem ser dispensados segundo um sistema de reposição de *stock* ou um empréstimo, sendo a reposição de *stock* a mais frequente, ou seja, a quantidade existente na requisição é igual à quantidade gasta anteriormente e será a cedida ao enfermeiro de cada serviço, tendo para isso cada serviço tem um *stock* definido, com base nas suas necessidades, pelo diretor do respetivo serviço, enfermeiro chefe de serviço e a diretora dos SF. Quando a um doente é prescrito um medicamento deste grupo, o enfermeiro utiliza o medicamento deste *stock*, e regista a sua administração na ficha de controlo de estupefacientes e psicotrópicos, com a DCI do medicamento, quantidade, data e nome do doente.

São os TDT, que se encontram na sala de distribuição tradicional, que dispensam estes medicamentos. A dispensa é feita através do sistema informático e fichas específicas, fichas de controlo de estupefacientes. As fichas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos



(Anexo I.2), depois de devidamente preenchidas, podem ser separadas em duas partes, o cabeçalho que fica no cofre nos SF e a parte de baixo que é entregue ao enfermeiro. Assim quando um enfermeiro traz uma nova requisição entrega a parte de baixo da ficha de controlo que utilizaram anteriormente e que tem o registo da administração, que é posteriormente anexada ao cabeçalho, assinada pelo TDT e pelo enfermeiro e arquivada, servindo de controlo da dispensa e administração da medicação, de modo a permitir a rastreabilidade. Quando é necessário repor o *stock* de medicamentos o enfermeiro de serviço envia aos SF o impresso assinado por um médico, onde está indicado o número de unidades daquele medicamento que foram consumidas do *stock*. Este impresso é entregue ao TDT que se encontra na Distribuição tradicional, que irá fazer o fornecimento da medicação. A partir da nova requisição procede-se ao preenchimento de uma nova ficha de controlo, para novo registo. Na nova ficha de controlo de estupefacientes e psicotrópicos o TDT preenche os campos do medicamento e quantidade fornecida, assinatura legível sendo atribuído um número de série informático. O TDT vai ao cofre buscar os medicamentos para enviar, data e assina a ficha no campo que diz “ entregue por”. Ao ser retirado qualquer medicamento do cofre é necessário o preenchimento da ficha de controlo de *stock* que se encontra junto ao mesmo. Nesta é necessário registar a saída por lote, tendo sempre em atenção o prazo de validade, e registar também o número de saída informático atribuído à requisição do serviço e fazer a contagem diferencial. O levantamento da medicação é efetuado presencialmente por um Enfermeiro. No final do tratamento o serviço deve devolver aos SF os fármacos excedentes e o registo de administração. O TDT regista informaticamente o movimento destas substâncias, sendo enviado ao INFARMED trimestralmente uma listagem informática que fica arquivada no SF durante 3 anos.<sup>94,95</sup>

**4.2) Hemoderivados:** Este tipo de medicamentos, como albumina, imunoglobulina e concentrados de fatores de coagulação, e plasma que são derivados do sangue ou do plasma humano, devido á sua natureza biológica e conseqüente risco de transmissão de doenças infectocontagiosas, estão sujeitos a regulamentação especial e seguem um circuito próprio no hospital. A aquisição deste tipo de medicamentos obedece às disposições estabelecidas no Despacho n.º 5/95, de 25 de janeiro, revogado pelo Despacho n.º 28356/2008, de 13 de outubro.<sup>98</sup> Para que seja possível a identificação e registo dos medicamentos hemoderivados administrados aos doentes, foi publicado o despacho Conjunto n.º 1051/ 2000 de 14 de setembro,<sup>99</sup> permitindo assim investigar uma eventual relação de causalidade entre a administração destes medicamentos e a deteção de doença transmissível pelo sangue. Antes do seu fornecimento, os hemoderivados são submetidos a estudos, por lote, pelo

INFARMED que emite o Certificado de Autorização de Utilização do Lote de Fabrico (CAUL), que possui a informação dos testes a que as amostras foram submetidas e o número de certificado que identifica um determinado lote. O impresso modelo 1804 INCM AS (Anexo I.6) constitui a requisição para a cedência de hemoderivados, sendo constituída por duas vias, a Via Farmácia, que fica arquivada nos SF, e a via Serviço. Esta requisição é enviada aos SF depois de devidamente preenchida pelo médico, com a sua identificação, identificação do doente, hemoderivado pretendido e número de unidades. A distribuição deste tipo de medicamento é no serviço de ambulatório. O farmacêutico após validação da prescrição, e atribuição de um número de série, preenche parte do impresso registando nome, dose, quantidade, lote, laboratório fornecedor e número de registo de certificado do CAUL. As saídas são registadas no programa informático. O medicamento é entregue ao serviço requisitante, sendo acompanhado pela via dirigida ao serviço. O enfermeiro que receciona deve assinar como recebido, e conservando a Via serviço, que depois de terminado o tratamento é arquivada no processo do doente. A devolução de produtos não administrados aos SF é da responsabilidade do enfermeiro de serviço. A via farmácia é arquivada nos SF, por produto e por lote. Em certos serviços, como o bloco e a UCIP devido à necessidade de rapidez de atuação existe *stock* fixo de certos hemoderivados (Anexo I.8). No que respeita ao circuito dos hemoderivados, contatei com o modelo 1804 INCM SA, preparando os pedidos de requisição. Foi-me ainda explicado todo o circuito dos Hemoderivados.

## V. Citostáticos e Imunomoduladores

Fármacos classificados como citostáticos, são fármacos utilizados em doentes com patologias neoplásicas. O seu perfil farmacológico faz com que estes fármacos inibam o crescimento desordenado das células tumorais, alterando a sua replicação celular e destruindo as células que se multiplicam rapidamente. Alguns são também utilizados no tratamento de, por exemplo, de doença intestinal inflamatória, artrite reumatoide, psoríase e doenças autoimunes. A unidade de preparação de citostáticos, existente no CHTV, encontra-se nos SF e funciona todos os dias úteis, em conjunto com o Hospital de Dia, onde a medicação é administrada. Na UPC são preparados os citostáticos injetáveis para administração aos doentes, sendo preparados numa câmara de fluxo laminar vertical, que garante a proteção do operador, do produto manipulado e do ambiente. Cabe ao Farmacêutico orientar todo o processo, desde a receção da prescrição da medicação até à cedência da mesma, sendo que a reconstituição e diluição dos fármacos é feita pelos TDT. Diariamente os farmacêuticos responsáveis pela UPC procedem á receção das prescrições e dos protocolos de terapêutica

oncológica, analisam de seguida a prescrição e conferem o tratamento, a dose a ser administrada e realizam os cálculos necessários à preparação pelos TDT.<sup>88,100</sup> Os doentes que fazem ciclos de tratamento de vários dias, ou repetidos são pré-agendados, sendo gerada uma lista, que serve de auxiliar para confirmação dos tratamentos preparados, esta lista vai sendo completada ao longo do dia com o nome dos doentes que iniciam tratamento naquele dia, ou vai sendo reduzida consoante o resultado das análises pré-tratamento e da consulta feita pelo médico responsável. Há uma comunicação constante entre os farmacêuticos responsáveis pela UCP e o hospital de dia onde são consultados os doentes e para onde seguem os medicamentos para serem administrados.<sup>88</sup>

Os protocolos oncológicos disponíveis no CHTV são previamente preparados, com a colaboração de médicos, farmacêuticos e enfermeiros, sendo depois aprovados e introduzidos no sistema informático. Através da articulação entre médicos e farmacêuticos, foi estabelecido que determinados protocolos oncológicos, quando possível são realizados todos no mesmo dia, de forma a evitar desperdícios de fármacos. A prescrição de determinado protocolo para um doente chega aos SF por via informática, na maioria dos casos, porque para alguns serviços ainda não há prescrição eletrônica de citostáticos disponível, uma vez que o sistema implementado é recente, vindo, noutros casos, sobre a forma de papel. Na prescrição constam os dados do doente, os dados biométricos do doente, a pré-medicação que vai fazer e o protocolo oncológico que vai fazer, bem como os veículos de reconstituição do fármaco, se necessário, e ainda a medicação de domicílio que o doente irá fazer, que também é cedida pelos SF juntamente com o tratamento.<sup>88,101</sup>

Depois de validar a prescrição do protocolo oncológico para o doente, o farmacêutico imprime etiquetas identificativas em duplicado, que contêm o nome do doente, o diagnóstico, o fármaco que vai fazer, na dose já ajustada ao doente, o veículo de reconstituição do fármaco, também num volume já ajustado e o volume final da preparação.<sup>6</sup> Estas duas etiquetas são coladas pelo farmacêutico no exterior de sacos pretos, que servem depois como acondicionamento secundário dos tratamentos. Estes sacos são dados aos TDT, através da área de transferência da UCP, sendo um auxiliar para que eles saibam os volumes a medir para cada doente, dentro da UCP.<sup>88</sup> Depois do tratamento estar preparado o TDT, coloca uma etiqueta no acondicionamento primário, e coloca o tratamento dentro do saco preto que está identificado com a mesma etiqueta, este saco é de seguida colocado na área de transferência da UCP, é recolhido pelo farmacêutico e selado.<sup>88</sup> Os sacos são depois colocados em carrinhos de transporte com gavetas e são transportados pelas AO até ao hospital de dia, onde a administração é feita pela equipa de enfermagem.

É também da responsabilidade do Farmacêutico o acompanhamento das tarefas de manipulação e prestar esclarecimentos, sempre que seja necessário, assim como fazer o registo dos erros detetados em qualquer das fases do circuito. É também o Farmacêutico que decide, consoante os tratamentos que existam para o dia, qual a ordem pela qual os TDT vão manipular.<sup>88</sup> A manipulação é feita por princípio ativo e não por doente.<sup>88</sup>

Aos TDT compete a manipulação dos citostáticos na UCP, antes disso, também são responsáveis por reunirem todo o material que irão necessitar dentro da UCP, incluído os fármacos usando para isso uma lista dada pelos farmacêuticos responsáveis com os tratamentos daquele dia, e depois de realizada a manipulação, são os TDT que registam a saída de fármacos e material usado, no sistema informático, para gestão de *stock*.

A UCP está equipada com uma câmara de fluxo laminar vertical, onde decorre a manipulação, estando sujeita a controlo microbiológico rigoroso na primeira segunda-feira de cada mês. O controlo microbiológico consiste no controlo do ar, das superfícies e do pessoal, tanto no interior como no exterior da câmara. Nas restantes segundas-feiras procede-se ao controlo microbiológico das placas correspondente à monitorização do interior da câmara: controlo do ar, superfície e dos TDT's manipuladores. É da responsabilidade do Farmacêutico identificar corretamente as placas do meio de cultura com o local da colheita, antes de as entregar aos TDT, o embalamento, envio das placas para o laboratório e análise dos resultados. Durante o estágio, pude consultar as prescrições e os diversos protocolos disponíveis, e perceber os cálculos necessários para conferir as dosagens e volumes a preparar. Observei a manipulação feita pelos TDT, e auxiliei o Farmacêutico na rotulagem e organização dos sacos de medicação. Tive ainda a oportunidade de visitar o Hospital de Dia – Oncologia.

## **VI. Farmacotecnia**

A preparação de formas farmacêuticas seguras e eficazes requer que sejam seguidos normas e procedimentos que assegurem um sistema de qualidade na preparação destas formulações farmacêuticas.<sup>88</sup> A área reservada à produção e controlo destas formulações, tem de ser atribuída tendo em conta o nível de exigência das preparações realizadas e o local onde essa preparação ocorrerá. No CHTV, nos SF fazem-se preparações extemporâneas estéreis e não estéreis. A nível legal as normas são estabelecidas pelo DL n° 94/2004, de 22 de abril,<sup>102</sup> que regula as condições específicas sob as quais deve ser feita a preparação de medicamentos manipulados, e a portaria n°594/2004, de 2 de junho,<sup>103</sup> que menciona as boas práticas a observar na preparação de manipulados de forma a garantir a qualidade e segurança dos mesmos.

**6.1)Preparação de Manipulados não Estéreis:** A preparação de manipulados no CHTV é realizada num laboratório com o equipamento e material necessário à realização da tarefa. A prescrição em formato papel ou digital, pelo SGICM, é rececionada pelo F ou pelo TDT, sendo arquivada na pasta que se encontra no laboratório “Prescrições/Pedidos”. O Farmacêutico valida a prescrição e regista os dados necessários na “Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado”. Nesta ficha são registadas não só as quantidades a utilizar de cada matéria-prima, como também o lote e validade das mesmas, prazo de validade do manipulado, assinatura do supervisor e do técnico que manipulou. É atribuído também um lote interno à preparação.<sup>88</sup> Os medicamentos manipulados são realizados por um TDT, segundo fichas de preparação, e são depois conferidos pelo farmacêutico responsável, fazendo para isso testes de controlo de qualidade, como a medição de PH. O manipulado é depois colocado na embalagem devida, sendo rotulada com o nome do manipulado, data de preparação, data de validade da preparação e condições de armazenamento, sendo depois armazenado nas condições devidas.<sup>6</sup> Para efeitos de gestão de stock os produtos consumidos para preparação do manipulado são debitados por sistema informático.<sup>88</sup> Durante o Estágio tive a possibilidade de observar a preparação de solução de Nistatina e pomada de Metotrexato, para a Consulta Externa de Dermatologia, e de xarope comum.

**6.2)Preparação de Manipulados Estéreis não Citotóxicos:** A preparação de medicamentos manipulados estéreis é feita na câmara de fluxo de ar laminar horizontal, que protege principalmente a preparação, sendo esta câmara uma área limpa, os TDT que irão manipular só poderão entrar equipados com material esterilizado.<sup>88</sup> Quando é necessário preparar alguma medicação, a requisição chega aos SF em formato de papel ou digital. O Farmacêutico é informado da existência da prescrição e procede à sua análise e validação. Inicia-se, então, o registo igual ao que se faz na preparação de manipulados não estéreis, sendo necessário o preenchimento correto da ficha de registo, que se encontra junto à ficha de preparação do manipulado, e a criação do rótulo da preparação.<sup>88</sup> Compete aos TDT preparar o material necessário e colocá-lo na área de transferência da câmara, bem como fazer a manipulação, o farmacêutico, mesmo não entrando na câmara, supervisiona todo o processo.<sup>88</sup> Durante o meu estágio tive a oportunidade de observar a preparação de colírio de Cefuroxima, um antibiótico de largo espectro.

## VII. Ensaios clínicos

O farmacêutico tem a responsabilidade de fomentar o aumento do conhecimento científico na área das ciências farmacológicas. Assim sendo, faz parte das responsabilidades do Farmacêutico Hospitalar o armazenamento e dispensa de medicamentos experimentais, de

acordo com a Lei nº46/2004, de 19 de Agosto<sup>104</sup> e com a Lei nº21/2014, de 16 de Abril,<sup>105</sup> que transpõe para a ordem jurídica nacional, a Diretiva Europeia sobre Ensaio Clínicos, Diretiva n.º 2001/20/CE. No CHTV a realização dos ensaios é previamente acordada entre o CA e o Promotor do ensaio. O farmacêutico está presente em três processos importantes: receção do medicamento (registo da receção deve ser feito de acordo com as exigências de cada ensaio);<sup>88</sup> Cedência do Medicamento (certificar que a prescrição tem a identificação do ensaio clínico por nome ou código; a identificação do doente pelo código de randomização; os nomes e assinaturas do investigador principal/outros investigadores e a localização/serviço do paciente; o fármaco a investigar, com indicação da dose e quantidade solicitada; a data de prescrição e a data de cedência e a identificação legível e assinatura do Farmacêutico que dispensa);<sup>88</sup> Revertência de Medicamentos (A medicação não usada deverá ser entregue, nas respetivas embalagens, pelo doente ou pelo profissional hospitalar intermediário, ficando na posse dos SF até monitorização, contabilização e reconciliação pelo monitor do ensaio).<sup>88</sup> A medicação e documentos relativos a ensaios clínicos são armazenados na sala de Ensaio Clínicos, à qual só os farmacêuticos responsáveis têm acesso. Todo o material pertencente a um único ensaio clínico é arrumado na mesma zona, quer seja medicação, quer sejam os protocolos, para um controlo mais fácil, excetuando medicação de frio que é armazenada no frigorífico presente na sala. Sempre que ocorra qualquer situação relacionada com o armazenamento, e não só, esta tem de ser reportada ao Monitor do ensaio clínico que irá falar com os Promotores. No final do ensaio clínico o dossiê com todos os registos é arquivado pelo prazo legal de 15 anos.

### VIII. Análise SWOT

**8.1)Pontos Fortes:** O estágio em farmácia Hospitalar deu-me a possibilidade de conhecer o trabalho do Farmacêutico Hospitalar. Esta oportunidade de poder contactar de perto com o trabalho que se faz num hospital, permitiu-me valorizar ainda mais a nossa atividade profissional, e ter uma imagem mais alargada da importância do farmacêutico, bem como da exigência da profissão. Outra grande mais-valia foi a oportunidade que a Dr. Susana Carvalho me deu em poder passar um pouco pelas diferentes áreas de atuação do Farmacêutico, poder experienciar cada uma delas e aprender com cada Farmacêutico e TDT. O estágio permitiu-me colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica e consolidá-los, confirmando que o Curso se encontra adequado às perspetivas profissionais futuras. Ao mesmo tempo, possibilitou-me a aprendizagem de novos conhecimentos, permitindo-me lidar de perto com medicamentos mais característicos do meio hospitalar como os hemoderivados, os citostáticos, anticorpos monoclonais e

antirretrovirais. Permitiu-me perceber a importância da comunicação entre os médicos, farmacêuticos, TDT, enfermeiros e restantes profissionais do hospital, e da forma como todos têm um papel característico e essencial, tendo um objetivo em comum, o acesso do doente aos melhores cuidados de saúde possíveis.

**8.2)Pontos Fracos:** O grande número de saídas profissionais do nosso curso, torna difícil de, em quatro anos e meio de unidades curriculares, se consiga abranger amplamente todas as diferentes áreas. Mesmo com a existência de unidades curriculares diretamente ligadas à atividade do Farmacêutico Hospitalar, existem matérias sobre tarefas que o Farmacêutico desempenha e que não são amplamente abordadas durante o curso. No que diz respeito ao período de estágio estabelecido para a área hospitalar, é reduzido, forçando a passagens rápidas por alguns sectores. No que diz respeito à postura da orientadora do estágio, gostaria de ter contado mais com a sua presença e colaboração.

**8.3)Oportunidades:** Este contato direto com o dia-dia de um Farmacêutico Hospitalar, onde aprendi sobre as suas funções e responsabilidades, permitiu-me desenvolver experiência na área da Farmácia Hospitalar sendo uma mais-valia num futuro contexto profissional. Tive a oportunidade de perceber que recebemos de facto uma formação polivalente, que nos permite adaptar às mais diversas áreas relacionadas com o medicamento, e de aplicar, bem como, desenvolver os conhecimentos anteriormente adquiridos e de adquirir novas competências, úteis para a futura vida profissional. Tive ainda a oportunidade de explorar novas áreas terapêuticas e lidar com fármacos que não estariam ao meu alcance se apenas fizesse o estágio em Farmácia Comunitária.

**8.4)Ameaças:** Com um mercado de trabalho cada vez mais competitivo e sendo que atualmente existem vários profissionais a trabalharem na área do medicamento e da saúde, o Farmacêutico deve trabalhar no sentido de se distinguir como especialista do medicamento e agente de saúde pública. Uma das grandes ameaças ao papel do farmacêutico é a situação económica do nosso país que pode levar a que os nossos postos de trabalho sejam ocupados por pessoas menos qualificadas e com menos formação académica, ou que simplesmente sejam prescindidos de forma a diminuir a despesa, o que pode ser preferível para o empregador, mas que traz prejuízo para nós farmacêuticos, para a saúde em geral e sobretudo para o doente.

## Conclusão

A existência de Serviços Farmacêuticos organizados que garantam não só o fornecimento na quantidade correta, mas também a qualidade e uso adequado e racional dos medicamentos, é indispensável. Posto isto o farmacêutico hospitalar é um membro de equipa multidisciplinar, cujas funções técnicas, gestoras e assistenciais são indispensáveis para garantir o sucesso da terapia farmacológica, melhorando a qualidade de vida do doente e contribuindo para a redução dos custos com medicação.

Durante o meu estágio no CHTV tive a oportunidade de colocar em prática os conhecimentos teóricos adquiridos na faculdade, mas também me foram transmitidos muitos conhecimentos teóricos e práticos por parte da equipa que me recebeu, fazendo deste estágio um desafio enriquecedor, a nível profissional, mas também a nível pessoal.

Contatar com o ambiente hospitalar e com o dia-a-dia de um farmacêutico hospitalar fez-me reconhecer ainda mais valor à nossa profissão, e reconhecer o impacto, enquanto profissionais de saúde que temos, na melhoria da qualidade de vida dos utentes.

Ao longo do circuito do medicamento, a presença do farmacêutico é de extrema importância, desde a produção à dispensa, é este profissional de saúde que deve zelar pelo superior interesse do doente.



Sara Catarina Tavares Lopes

# Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dr.<sup>a</sup> Carolina Brinca e Dr.<sup>a</sup> Maria José Cardoso, apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## Relatório de Estágio Farmácia Comunitária

Eu, **Sara Catarina Tavares Lopes**, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o no 2012172900, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado 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 deste Relatório de Estágio, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 29 de Junho de 2017.



---

(Sara Catarina Tavares Lopes)

## Acrónimos

**ANF** - Associação Nacional de Farmácias

**BPF** - Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária

**CNPEM** - Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

**DCI** - Denominação Comum Internacional

**DT** - Diretora Técnica

**FC** - Farmácia Comunitária

**FTT** - Farmácia Telmo Teixeira

**INFARMED,I.P** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**MSRM** - Medicamento Sujeito a Receita Médica

**OF** - Ordem dos Farmacêuticos

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PNV** - Plano Nacional de Vacinação

**RCM** - Resumo das Características do Medicamento

**RME** - Receita Médica eletrónica

**SWOT** - Pontos fortes (*Strenghts*), Pontos fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*), Ameaças (*Threats*)

## Resumo

De dia para dia a importância do Farmacêutico Comunitário aumenta, desempenhando um importante papel social e muitas vezes humanitário na farmácia em que exerce, sobretudo se a farmácia em questão se localizar num meio pequeno, em que muitas vezes o Farmacêutico é o profissional de saúde de mais fácil acesso e o primeiro auxílio no acesso aos cuidados de saúde. O papel do Farmacêutico Comunitária, tem vindo assim, a deixar estar longe de ser um simples balconista que atende a pedidos, exercendo um papel ativo na dispensa de medicamentos, na prestação de informação relacionada com a medicação, e sobretudo um papel ativo na educação da sociedade para os cuidados básicos de saúde, atitudes promotoras de saúde e prevenção de estados de doença.

O presente relatório tem por objetivo a realização de uma análise SWOT do estágio realizado por mim na Farmácia Telmo Teixeira (FTT), representando a fase final de 5 anos de estudo em Ciências Farmacêuticas e a conjugação de todo o conhecimento teórico adquirido com a realidade prática da profissão. O estágio curricular em causa encontra-se inserido no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e decorreu de 1 de março de 2017 a 19 de junho de 2017, sob a orientação da Dra. Carolina Brinca e da Dra. Maria José Cardoso.

## I. Enquadramento da Instituição

Há mais de 120 anos que a Farmácia Telmo Teixeira (FTT), ou apenas Farmácia Teixeira, se encontra ao serviço da população. Situada na Rua Conselheiro Morais de Carvalho, na vila de Vouzela, é uma farmácia de tradição familiar que passou de geração em geração, começando com Cesário Teixeira, depois Eduardo Teixeira e era desde 1975 propriedade do Dr. Telmo Teixeira de Figueiredo, que já exercia funções de direção técnica desde 1950. Com 91 anos de idade e uma vida dedicada à sua farmácia, o estado de saúde do Dr. Telmo foi inspirando cuidados e foi com enorme tristeza que o dia 15 de Março de 2017 ficou marcado pela sua despedida. A gestão da farmácia está agora entregue à Dr. Carolina Brinca, diretora técnica e à Dr. Maria José Cardoso, farmacêutica adjunta. A FTT é a única farmácia instalada na vila de Vouzela, servindo uma população de diversas faixas etárias, mas com maior predomínio de idosos, e de vários escalões socioeconómicos. A FTT encontra-se aberta todos os dias das 8h:30 às 23:30h, e em regime de disponibilidade todos os dias das 23:30h às 8h:30, assegurando o serviço à população 24h por dia. Uma farmácia de renome só o pode ser com muito trabalho e dedicação, e nesse ponto a FTT conta com uma equipa altamente competente e motivada. Esta equipa é constituída por duas Farmacêuticas, três técnicos de Farmácia e duas técnicas auxiliares de farmácia.

## II. Enquadramento do local de Estágio

A 15 de Maio de 2010 a FTT mudou as suas instalações, mantendo-se na mesma rua, um pouco mais a cima, para um edifício novo, mais adequado às necessidades da farmácia, da sua equipa e principalmente dos seus utentes. As novas instalações modernizaram a farmácia e trouxeram consigo a tecnologia e o espaço necessário para continuar a inovar dia após dia.

O espaço da farmácia encontra-se distribuído por dois pisos: **Piso 0** (onde se encontra: Sala de atendimento ao público; Frigorífico; Dois Gabinetes de atendimento ao público) e **Piso I** (onde se encontra: Zona de Receção/Verificação de Encomendas; ROBOT; Armazém; Gabinete da direção técnica/administrativo; Laboratório; Sala de Repouso).

## III. Análise SWOT

A análise SWOT (acrónimo inglês, sendo acrónimo português FOFA) consiste na identificação de pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), tendo sido desenvolvida na década de 60 na Universidade de Stanford por Albert Humprey. Este tipo de análise permite analisar simultaneamente fatores internos, que dependem da organização em causa (forças e fraquezas) e dos fatores externos, que a organização não tem capacidade de controlar (oportunidades e ameaças), servindo assim como ponto de partida para definir objetivos e estratégias.<sup>109</sup>

A sua simplicidade faz com que possa ser aplicada para analisar diversos ambientes, tanto para definir planos de marketing de empresas, como neste caso para a análise de um estágio curricular em FC.

### 3.1) Strengths (Forças)

●**Equipa:** A equipa da FTT é constituída por 7 profissionais (Anexo 2.1) com diversas competências, sempre prontos a ajudar e a ensinar quando necessário. Trata-se de uma equipa experiente, que acompanhou a farmácia quase desde o início, com uma longa relação com os utentes, sabendo muitas vezes o nome completo do utente e tudo o que costuma levar, sem necessidade de aceder aos registos. Havendo assim um atendimento de elevada qualidade, de acordo com os valores da ética profissional e trabalhando pela saúde, bem-estar físico e mental dos doentes e promovendo o uso racional dos medicamentos. Apesar de a equipa ser pequena, a sua qualidade e capacidade de trabalho é indiscutível, assegurando serviços de aconselhamento diferenciado, aconselhamento atualizado em dermocosmética, fornecimento de medicação ao lar de idosos e á Unidade de Cuidados Continuados da Santa Casa da Misericórdia de Vouzela, produção de medicamentos manipulados, realização de medições bioquímicas, gestão do “BackOffice”, entre outros. A importância da equipa na receção e integração de um estagiário é indiscutível. A equipa da FTT apoiou-me sempre que necessário, esclareceu dúvidas, transmitiu-me conhecimentos valiosos e técnicas que tornam as coisas mais fáceis e permitiu-me um crescimento e aprendizagem enormes enquanto profissional desta área.

●**Atendimento Autónomo:** Depois de algum tempo a observar os atendimentos feitos pelas farmacêuticas, foi-me dada a possibilidade de poder trabalhar de forma autónoma tendo um terminal de atendimento é minha disposição, sob supervisão. Foi fundamental para desenvolver certas competências, como autoconfiança no meu trabalho, prática na operacionalidade do programa informático, capacidade de resposta a problemas, espírito de responsabilidade, autonomia, capacidade para lidar com as mais diversas personalidades de utentes e capacidade de comunicação.

●**Aprovisionamento, armazenamento e gestão de Stocks:** O aprovisionamento, o armazenamento e a gestão de stocks fazem parte das tarefas do BackOffice. Este tipo de trabalho engloba tarefas de extrema importância para o bom funcionamento da farmácia. Ao contrário do atendimento e da prestação de serviços este tipo de funções não envolvem contacto com os utentes e não são diretamente avaliadas por eles, contudo não se pode deixar de ter em consideração que o funcionamento do BackOffice reflete-se também junto do utente, ainda que indiretamente. O aprovisionamento é a aquisição das existências

medicamentos, substâncias medicamentosas, medicamentos e produtos veterinários, dispositivos médicos, entre outros, como definido no Artigo 33º do Decreto de Lei nº307/2007<sup>10</sup>, necessários para o correto funcionamento de uma FC. A aquisição de produtos pode ser feita por três tipos de encomendas distintas. A encomenda “diária” é a principal, sempre que um produto atinge o seu *stock* mínimo, origina uma Proposta de Encomenda, ao longo dos atendimentos os produtos que atingem o *stock* mínimo são agrupados pelo sistema informático numa lista, que é depois verificada e alterada pelo membro responsável pela sua realização da encomenda, sendo por fim enviado para o fornecedor. Os *stocks* mínimos e máximos são definidos previamente e de acordo com as reais necessidades da farmácia. Deve ter-se em conta o “Histórico de Vendas” e a sazonalidade dos produtos. Temos depois as encomendas realizadas através de chamada telefónica ou do gadget do terminal informático, sendo estas encomendas consideradas pontuais e urgentes, normalmente realizadas no decorrer dos atendimentos aos utentes. Há ainda as encomendas diretas aos laboratórios, que são feitas com menos regularidade do que as anteriores, mas que suplementam eventuais ruturas de *stocks* e rateios por parte dos fornecedores, ou que são justificadas por se tratar de grandes quantidades de produtos, ou pela existência de mais benefícios na compra direta aos laboratórios.

Face as alterações que o mercado sofreu e de forma a fazer face às alterações sofridas ao nível da faturação, mas também devido às vantagens que proporciona, a FTT deixou de negociar a aquisição de produtos individualmente e passou a integrar um grupo de farmácias, constituído pela FTT e mais 12 farmácias que em parceria com a Plural, possuem uma plataforma *on-line* onde estão presentes os produtos que compram juntas. Este grupo de compras permite um maior poder negocial junto da indústria, a fim de conseguir condições comerciais mais vantajosas e por conseguinte um menor custo dos produtos para a farmácia, sendo a maioria das aquisições da farmácia feitas por esta via, permitindo também uma gestão mais eficiente de *stocks*. A receção de encomendas foi a componente com que iniciei o estágio permitindo uma primeira abordagem acerca do sistema informático, dos medicamentos, dos preços e da importância de uma correta receção de encomendas. Uma falha na quantidade, no prazo de validade, no preço, entre outros, tem repercussões muito graves em todo o restante funcionamento da farmácia. O armazenamento no caso da FTT está facilitado pela existência do ROBOT, que está ligado ao sistema informático, sendo apenas necessário inserir o código da encomenda, o valor e número de embalagens e encaminhar o resto da receção para o ROBOT. Este possui um leitor ótico à entrada da esteira, sendo necessário ler o código de barras do produto e inserir a validade, e de seguida

colocar a embalagem junto à entrada da esteira, tratando o ROBOT do resto. Terminada a receção da encomenda a verificação da fatura é feita no computador. Toda a arrumação de produtos, que não seja feita pelo ROBOT, segue a regra “First Expired, First Out”.<sup>111</sup>

A gestão de *stocks* inclui, entre outros, a gestão de devoluções e o controlo de prazos de validade. Na FFT são emitidas listagens (por um período de 6 meses) através do programa informático, a partir das quais se verificam e atualizam, se for o caso, os prazos de validade. O ROBOT também trás vantagens nesta parte, uma vez que permite selecionar um intervalo de validades e ele próprio retira os medicamentos que se encontrem nesse intervalo. Tanto os MNSRM como os MSRM, são retirados 3 meses antes de o prazo expirar. A outra parte da gestão de *stocks* está relacionada com as devoluções que podem dever-se a numerosos fatores, como fim do prazo de validade, embalagens danificadas, incompletas, erradas ou qualquer discordância com a encomenda, ou situações de recolha obrigatória declarada pelo INFARMED, por exemplo.

•**Dispensa de MSRM:** O Despacho n.º 2935-A/2016, de 1 de abril de 2016<sup>112</sup> estabelece o uso de Receitas sem papel de forma obrigatória para todas as entidades do SNS. Contudo, a realidade nas farmácias comunitárias não é bem esta. Segundo a portaria n.º 224/2015 de 27 de julho de 2015,<sup>113</sup> o ministério da saúde reconhece a existência de dois tipos de prescrição, a prescrição eletrónica, podendo depois ser materializada (impressão da receita) ou desmaterializada (SMS enviado ao utente ou da Guia de tratamento) e a prescrição manual. A prescrição manual assume um carácter de exceção sendo permitida nas seguintes situações: falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional, prescrição ao domicílio e outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.<sup>114</sup> Este tipo de prescrição é realizado num documento pré-impresso onde o prescritor preenche manualmente a denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a quantidade e a posologia, obrigatoriamente. Neste tipo de receitas pode ser prescrito até quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos, em receitas distintas não podendo, em caso algum, o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento ou produto, nem o total de quatro embalagens por receita. Para que a receita seja válida tem que, se aplicável, apresentar vinheta identificativa do local de prescrição, vinheta identificativa do médico prescritor e identificação da especialidade, motivo da exceção, nome e número do utente, entidade financeira e se for o caso, regime especial de comparticipação, assinatura do prescritor, data da prescrição e validade da mesma.<sup>114</sup>



A prescrição eletrónica pode então ser materializada, se existir impressão da receita, seguindo regras de conteúdo semelhantes às da receita manual no que diz respeito ao número de embalagens que podem ser prescritas. Contudo, neste tipo de receita os elementos obrigatórios (denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a quantidade e a posologia) são inscritos na receita a computador, não há a necessidade de colocação de vinhetas, e a cada medicamento presente na receita está associado o respetivo Código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM), que identifica o medicamento. Este tipo de receitas apresenta ainda um código de acesso e dispensa e um código de opção. Para que esta prescrição seja válida tem de reunir os elementos atrás mencionados a que se acrescenta número da receita, local de prescrição, identificação do médico prescriptor, nome e número de utente; Entidade financeira responsável e número de beneficiário, se aplicável referência ao regime especial de comparticipação, data de prescrição, validade da prescrição e assinatura do prescriptor.<sup>114</sup>

Na prescrição eletrónica também pode ser feita a impressão da guia de tratamento que contém todos os dados acima referidos para a sua validade, contudo neste tipo de prescrição os medicamentos surgem por linha de prescrição sendo que cada linha de prescrição só pode incluir um produto de saúde ou um medicamento, até um máximo de duas embalagens de cada, salvo certas exceções, sem limite de linhas.<sup>114</sup>

No caso da prescrição eletrónica sem papel, o utente recebe um SMS com o número da receita e os códigos de acesso e opção, tendo que os fornecer ao farmacêutico, que após coloca-los no programa informático, tem acesso às linhas de prescrição dessa receita.

O farmacêutico deve confirmar a validade da receita, tendo depois a responsabilidade de a interpretar e colocar todas as questões ao utente que considere relevantes à correta dispensa e se necessário deve contactar-se o prescriptor ou recorrer a fontes de informação científica<sup>111</sup> de forma a garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento e do tratamento. Depois de verificadas as condições da embalagem, o prazo de validade e demais questões o fármaco pode ser dispensado, devendo ser dadas todas as informações necessárias ao uso correto e racional do(s) medicamento(s), tanto oralmente como pela via escrita: posologia, precauções e possíveis contraindicações, efeitos secundários e interações, se relevantes. No dia-a-dia da farmácia, são as guias de tratamento impressas que mais surgem, não havendo uma total efetividade do uso de receitas sem papel. As receitas manuais são mais escassas, assim como a receita eletrónica materializada. A prescrição eletrónica sem papel de facto já é praticada, mas durante o estágio verifiquei uma fraca

adesão dos utentes a este tipo de prescrição, preferindo o modelo em papel, sendo maioritariamente a geração mais jovem os que apresentavam receitas eletrónicas desmaterializadas.

● **Interação Farmacêutico/Doente:** A relação entre o farmacêutico e o doente deve reger-se por diversos princípios e condutas éticas estabelecidas no código deontológico da profissão, tendo sempre como objetivo último o doente e o seu bem-estar. Foi durante este estágio na FTT que iniciei a minha experiência de atendimento ao público, onde tive que desenvolver as minhas capacidades de relacionamento profissional e ético. Nos primeiros tempos a comunicação com o utente era mais reduzida, com algumas falhas e alguma insegurança, uma vez que eram muitos pormenores ao mesmo tempo em que tinha de me focar, no entanto, penso que com o tempo fui superando a parte do relacionamento com o público, e sempre que tinha dúvidas acerca das questões que me colocavam ou acerca das questões que eu colocava a mim própria, ia ao encontro dessas mesmas respostas utilizando o sistema informático ou recorrendo à ajuda dos colegas tentando sempre que os utentes não sentissem a minha insegurança ou fragilidade, transmitindo toda a informação e aconselhamento necessário. Nem sempre o atendimento ao público é fácil e muitas vezes surgem situações difíceis de lidar, desagradáveis, nas quais temos de manter a postura, durante o estágio lidei com várias situações e foi-me ensinado como agir em todas, o que fez de mim uma melhor profissional.

● **Indicação Farmacêutica:** Segundo o código deontológico da ordem dos farmacêuticos: “O farmacêutico responsabiliza-se pela seleção de um medicamento não sujeito a receita médica ou de eventual tratamento não farmacológico com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde (...) de caráter não grave”.<sup>115</sup> A lei portuguesa estabelece quais as situações passíveis de automedicação<sup>116</sup> e esta automedicação acompanhada de indicação farmacêutica, contribui para o uso racional dos medicamentos, visto que o farmacêutico procede a uma avaliação do problema de saúde do doente. O Farmacêutico tem responsabilidade ética e moral sobre todos os medicamentos dispensados, logo, se estivermos perante um caso de “automedicação”, devem ser feitas todas as questões e esclarecimentos necessários à correta toma da medicação solicitada, bem como verificar a sua adequação à situação referida. Caso contrário, o farmacêutico deve desaconselhar a toma da medicação (MNSRM) ou até recusar a sua dispensa (MSRM). A indicação farmacêutica deve ser sempre acompanhada por medidas não farmacológicas sendo sempre necessário ter a consciência das situações em que se deve encaminhar o utente para o Médico. A indicação farmacêutica é das tarefas mais motivadoras e desafiantes, envolvendo

tudo o que é ser farmacêutico comunitário, envolvendo o domínio dos conhecimentos técnico-científicos, e a interação com o utente, na qual o saber ouvir é essencial. Os casos relatados ilustram algumas das situações em que os utentes solicitaram aconselhamento para a resolução de um problema.

♦**Caso I:** Utente, do sexo masculino solicita um tratamento para uma infeção fúngica no Pénis, dizendo que tem muita comichão e desconforto e que a zona da glândula se apresenta com uma coloração bastante avermelhada. *Intervenção Farmacêutica:* Questionei o utente sobre o início do aparecimento dos sintomas se já durava há algum tempo; se tinha praticado relações sexuais desprotegidas; e se já tinha aplicado algum produto. O utente respondeu dizendo que já durava há cerca de uma semana, que tinha de facto praticado relações sexuais sem preservativo e que tinha já aplicado durante dois/três dias Canesten 10mg creme, mas como não sentiu melhoras interrompeu o tratamento. Perguntei ainda se senti dor e/ou ardor ao urinar e se a infeção era localizada tendo o utente respondido negativamente a ambas as perguntas.<sup>124,126</sup> Recomendei o uso de Daktacort creme, sendo uma associação de um antifúngico com um corticosteroide, vai não só eliminar o fungo, mas também atuar ao nível do prurido e vermelhidão. Expliquei que devia aplicar depois de lavar e secar a zona afetada pelo fungo, aplicando duas vezes por dia, com a ponta dos dedos, não só na zona afetada, mas também na área envolvente, lavando cuidadosamente as mãos a seguir. Referi também ao senhor que se tratava de um medicamento com condições especiais de conservação, devendo ser guardado no frigorífico (2-8°C) e que após a abertura era viável apenas durante 2 meses. Aconselhei também o senhor a suspender a atividade sexual, pelo menos durante os primeiros 5 dias de tratamento, e referi que a sua parceira deveria estar atenta a possíveis sintomas de uma infeção fúngica vaginal. Aconselhei também que se a situação não melhorasse ou piorasse.<sup>124,127</sup>

♦**Caso II:** Uma senhora dirige-se à farmácia solicitando ajuda porque o marido tem estado com uma tosse intensa durante a noite que a incomoda e não a deixa dormir. *Intervenção Farmacêutica:* Questionei a senhora sobre o tipo de tosse (seca ou com expetoração), se ele apresentava mais alguma queixa (febre, dor de garganta, dor de cabeça, congestão nasal), tendo a senhora respondido que a tosse era com expetoração e que não tinha mais nenhuma queixa além tosse. Perguntei também se o senhor tinha alguma patologia cardíaca ou se era diabético, ao que a senhora me informou que era diabético. Perante estas informações resolvi aconselhar à senhora o xarope Bissolvon Linctus® Adulto, que contém cloridrato de bromexina e está indicado como adjuvante mucolítico no tratamento da tosse com expetoração. Este xarope não tem açúcar na sua formulação sendo indicado para

diabéticos. Expliquei à senhora que o marido deveria tomar 5ml de xarope 3x dia, e que durante o tratamento deveria beber muitos líquidos, sendo esperado um aumento da expectoração e da tosse, durante o tratamento, devido á diminuição da viscosidade do muco e aumento da eliminação do mesmo. Alertei ainda para que se não se sentisse melhor ao fim de 7 dias de tratamento, ou piorasse, surgindo febre e/ou ruídos respiratórios, deveria dirigir-se ao medico.<sup>124,128</sup>

●**Cuidados Farmacêuticos:** Cuidados farmacêuticos são definidos como a: “participação ativa do farmacêutico na assistência ao doente na dispensa e no seguimento de um tratamento farmacoterapêutico, cooperando, deste modo, com os outros profissionais de saúde com o objetivo de alcançar resultados que melhorem a qualidade de vida do doente, incluindo-se também o envolvimento do farmacêutico em atividades que proporcionem boa saúde e previnam doenças”.<sup>117</sup> Na FTT prestam-se os seguintes Serviços Farmacêuticos: administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e ainda estão ao dispor dos doentes consultas de audiologia, nutrição e sessões de acupuntura. Participei na determinação de parâmetros bioquímicos, como glicémia, colesterol total, triglicerídeos e ácido úrico, e durante estas atividades foi dado aconselhamento aos doentes sobre as medidas não farmacológicas, sobre hábitos saudáveis e a importância da adesão à terapêutica que podiam melhorar ou ajudar a manter o controlo da sua patologia e da qualidade de vida. A FTT colabora também com uma junta de freguesia, deslocando-se á sede, para realizar a determinação dos parâmetros bioquímicos aos utentes que assim o pretenderem. Acompanhei a Dr. Carolina Brinca numa das deslocações, tendo sido, uma experiência valiosa de contacto privilegiado com os doentes, que permite ficar a conhecer melhor os utentes.

●**Reconstituição de Preparações Extemporâneas:** A reconstituição de preparações extemporâneas é um processo relativamente simples contudo deve ser realizado cuidadosamente, em local próprio, e seguindo as devidas etapas. Depois de preparada devemos inspecionar a preparação à luz, até verificar a ausência de grumos e etiquetar o recipiente, as indicações existentes. Tive a oportunidade de fazer este tipo de preparação para diversos medicamentos como o Clavamox ES<sup>®</sup>, Betamox Plus 400<sup>®</sup>, Zithromax<sup>®</sup>, e em muitos dos casos, principalmente para crianças, tive de fazer o cálculo/ajuste de dose e posologia consultando para isso a literatura disponível na farmácia.

●**Formação Constante:** Durante o período de estágio pude constatar o esforço que a Equipa faz para se manter atualizada e para ganhar novos conhecimentos. As formações são nas mais diversas áreas, e foi-me dado o privilégio de poder frequentar várias, algumas

organizadas pela indústria farmacêutica como: o caso da formação organizada pela Labesfal<sup>®</sup>, no âmbito do programa “Agir para Nutrir”, apresentando o produto Fresubin e toda a gama disponível; a formação organizada pela Generis<sup>®</sup> para dar a conhecer a nova imagem/novos produtos da sua gama de OTC; a formação promovida pela academia GSK<sup>®</sup> incluída no “Movimento Portugal sem dor”, e outras formações organizadas pelo grupo de farmácias onde está inserido a FTT. Foram-me também transmitidos diversos conhecimentos na área de dermocosmética por parte da Equipa, que ultimamente tem definido como objetivo um atendimento especializado ao utente nesta área tendo vindo no último ano a reforçar o número de referências disponíveis na farmácia, bem como o número de horas formação para que possam aconselhar melhor o utente, como é o caso das marcas Avenne<sup>®</sup> e Lierac<sup>®</sup>.

●**Heterogeneidade de público-alvo:** A população idosa constitui, sem dúvida alguma, a maioria dos utentes da FTT permitindo-me uma maior experiência no tratamento/ controle de doenças crónicas, através da dispensa de MSRM, mas também um maior conhecimento na área da geriatria desde MNSRM e medidas não farmacológicas para controlo da dor, passando por fraldas, canadianas, ajudas de banho, cadeiras de rodas, meias de compressão e descanso, material de algaliação, etc. A FTT serve também a Santa Casa da Misericórdia de Vouzela, tendo sido possível a minha participação na preparação e entrega semanal da medicação a estes utentes. Devido às limitações físicas ou financeiras dos utentes para se deslocarem á farmácia, a FTT realiza entregas ao domicílio, que também realizei durante o estágio. Contudo, a FTT, sendo a única instalada na vila de Vouzela, está ao serviço de utentes das mais variadas faixas etárias, havendo um esforço notório por parte da direção técnica ao longo dos anos, para ter ao dispor dos utentes, o maior número de referências, possíveis, existentes nos mercados.

●**Diversidade de Produtos:** A FTT tem ao dispor dos utentes as mais variadas gamas de produtos, das mais variadas áreas passíveis de existência numa farmácia comunitária. Ao nível dos MSRM é uma preocupação constante, por parte da equipa, ter sempre ao dispor do utente o medicamento solicitado, e caso se trate de uma referência nova na farmácia há sempre o cuidado de, se necessário, colocar nível de stock para que possa existir sempre um número mínimo de embalagens na farmácia. No caso dos MNSRM existe também, sempre, no mínimo uma embalagem de todos os que existem no Mercado, podendo estar exposto nos lineares, ou guardado no robot, ou em gavetas. Nas gôndolas e lineares que compõem a sala de atendimento estão dispostas as diferentes Famílias de produtos, e as respetivas gamas, desde a Dermocosmética (expondo as principais marcas presentes no Mercado), passando pela Higiene oral, pelos produtos Capilares, pelos produtos de Emagrecimento,

pelos Suplementos Alimentares e Vitaminas, pela Puericultura, pela Alimentação, pelos Cuidados de Corpo, pela Higiene Intima e pelos Cuidados de Banho, a FTT orgulha-se de ser uma farmácia conhecida por ter tudo. Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de conhecer de perto diversas famílias de produtos e referências que não conhecia, aprendendo a conhecer as características dos produtos e as suas vantagens, para que quando solicitado pudesse aconselhar da melhor maneira os utentes, tendo sido para mim uma enorme mais-valia. A FTT fez também o esforço de se adaptar ao meio onde está instalada, e às necessidades dos seus utentes. Tratando-se de uma zona rural, com bastante atividade Agrícola e pecuária, a FTT dispõe de um *stock* de produtos de uso veterinário considerável, de modo a satisfazer os pedidos dos utentes. Tratando-se esta de uma área pouco abordada ao longo do nosso curso, a existência deste tipo de medicação na farmácia e o facto de ter atendido alguns pedidos, fez com que me familiarizasse mais com esta família de produtos e tenha agora conhecimentos mais práticos nesta área.

●**Horário de funcionamento e realização de serviço permanente:** A FTT encontra-se ao serviço da população 24h por dia, durante todos os dias do ano, sendo a única no concelho a prestar serviço permanente durante a noite, fins-de-semana e feriados, todo o ano. A porta da farmácia abre ao público todos os dias da semana, feriados e fins-de-semana às 8:30h até às 22:00h, estando de acordo com o Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto, Portaria nº 277/2012 e Portaria nº 14/2013, de 11 de janeiro<sup>118,119</sup>, legislação que regula o horário de funcionamento das farmácias de oficina. Depois das 22:00h, o atendimento é feito pelo postigo de atendimento, podendo a farmácia cobrar uma taxa de 2,50€ por utente senão se tratar da dispensa de medicamentos prescritos em receita médica do próprio dia ou do dia anterior. Depois das 24h a pessoa de serviço recolhe para descansar, havendo uma campainha que permite aos utentes chamar quem estiver de serviço.

●**Instalações e equipamentos:** A FTT mudou de instalações em 2010 sendo as novas instalações modernas, confortáveis e adequadas aos serviços prestados e estando a área total da farmácia e a área das divisões de acordo com o Decreto-Lei no 307/2007, de 31 de Agosto<sup>120</sup> e com a Deliberação no 2473/2007, de 28 de Novembro<sup>121</sup>. A farmácia representa um lugar de conforto e bem-estar tanto para os utentes, como para os profissionais que lá trabalham por isso está devidamente climatizada e ventilada, e possuindo duas áreas de descanso, uma na sala de atendimento para os utentes, e outra, numa zona segregada para os colaboradores. As condições de segurança cumprem os requisitos necessários existindo um sistema de videovigilância interno, postigo de atendimento equipado com campainha, sistema de alarme contra roubo e incêndios, detetores de fumo, extintores de incêndio e

senalizadores das saídas de emergência.

●**Sistema Informático e Sistema de Gestão de Resíduos:** Todos os computadores da FTT trabalham com o *software* Sifarma 2000<sup>®</sup>, criado pela Glint<sup>®</sup>. De entre as mais-valias deste *software* destacam-se o fácil acesso a informação atualizada como a informação científica sobre um medicamento (composição, posologia, mecanismo de ação, interações, contraindicações, precauções, reações adversas, informação para o farmacêutico e a classificação farmacoterapêutica de cada medicamento e produto de saúde), ao grupo homogéneo que nos permite consultar os medicamentos genéricos semelhantes ao de marca disponível no Mercado, e ainda um acesso rápido à ficha do produto que contem informações de stock, PVF, PVP, local de armazenamento e histórico de vendas, etc.

Este programa permite também a criação de fichas do utente, que permitem agrupar informações pessoais e informações relativas à medicação usual do doente, facilitando um melhor acompanhamento farmacoterapêutico. O Sifarma 2000<sup>®</sup> é uma mais-valia, registando as dispensas feitas a cada doente de modo a que seja possível detetar erros, permite efetuar encomendas e fazer a sua receção, bem como o controlo de prazos de validade entre outras funções. Encontra-se também ligado ao ROBOT permitindo a dispensa de produtos ao operador e gestão de produtos e prazos de validade. A FTT e os seus utentes aderiram ao sistema de gestão de resíduos, VALORMED.<sup>122</sup>

●**ROBOT:** A FTT possui o Robot Rowa VMAX. A existência deste tipo de tecnologia na farmácia possibilita a otimização do espaço de armazenamento e do tempo dos colaboradores, nomeadamente do tempo gasto para arrumar uma encomenda, ou do tempo para que um medicamento chegue ao balcão depois de solicitado. Facilitando ainda a gestão de stock e de prazos de validade, sendo uma ferramenta de trabalho valiosa e que coloca a FTT na vanguarda da farmácia comunitária. O uso do ROBOT facilita também a não existência de erros na dispensa de medicação ao doente, uma vez que é feita a confirmação, por leitura ótica do código de barras da embalagem, de que o produto dispensado pelo robot é o inserido no sistema informático, o que permite também confirmar que todos os produtos pedidos estão no balcão para ceder ao doente, não ficando nenhum esquecido, nem sendo cedido nenhum a mais.

●**Educação para a saúde:** A FTT assumiu com a Escola Básica de Vouzela o compromisso de contribuir para a formação dos mais novos em diversas temáticas relacionadas com a saúde, no sentido de os responsabilizar pela sua saúde individual e pela dos outros, seguindo o estabelecido pelo Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos que diz que “como agente de saúde, o farmacêutico tem obrigação de colaborar ativamente com os serviços

públicos e privados nas iniciativas tendentes à proteção e à preservação da saúde pública”<sup>115</sup> Assim sendo as farmacêuticas responsáveis, Dr.<sup>a</sup> Carolina Brinca e a Dr.<sup>a</sup> Maria José Cardoso, têm vindo a colaborar com o Agrupamento de Escolas de Vouzela realizando ações informativas para alunos e/ou encarregados de educação sobre os mais diversos temas na área da saúde, como por exemplo “Cuidados a ter com o sol” e “Pediculose”.

●**Localização:** A FTT está situada na rua principal de Vouzela, de passagem obrigatória, devido á organização do trânsito na vila, para quem se desloca á vila. Está localizada numa zona comercial, com inúmeras lojas ao seu redor, próxima do centro de saúde e de clínicas dentárias. O facto de a FTT ser a única instalada na vila é também uma mais-valia, pois consegue absorver a totalidade dos utentes.

●**Marketing Farmacêutico:** A farmácia comunitária, embora com todos os atributos e especificidades que a distinguem de outros negócios de retalho, não deixa de ser uma empresa que tem como um dos objetivos a sustentabilidade económica e no melhor dos cenários a obtenção de lucros. É uma realidade, transversal a todas as farmácias, que a maior parte da sua faturação vem dos MSRM, mas o cenário económico vivido nos últimos anos levou a perdas significativas de vendas, e sobretudo do valor da venda para a farmácia, muito pela diminuição das margens de lucro provocada pela diminuição do preço dos MSRM.

Atualmente verifica-se a necessidade de atrair novos utentes à farmácia e de estimular a venda de outros produtos, além dos MSRM, e o marketing farmacêutico que antes tinha sido desaproveitado é agora uma ferramenta de extrema importância no dia-a-dia de uma farmácia. O marketing está presente desde a organização dos produtos num linear, à disposição dos produtos no balcão de atendimento, até à produção de mensagens publicitárias em redes sociais e meios de comunicação, passando pelas montras e aspeto geral da sala de atendimento, dando evidência a promoções e campanhas/ofertas especiais.

Na FTT tive a oportunidade de participar ativamente na concretização de algumas campanhas de marketing, que tiveram por base o aproveitamento de ocasiões especiais (como do dia da mulher) (Anexo 2.2, Fig. 1), a sazonalidade de certos produtos (como é o caso dos protetores solares, Anexo 2.2 Fig. 2) ou promoções das marcas (Anexo 2.2, Fig.2,3,4).

### 3.2) WEAKNESSES (Fraquezas)

●**Limitações na área da Dermocosmética e Medicação de Uso Veterinário:** Apesar da existência de uma cadeira de dermofarmácia e cosmética e outra de preparações de uso veterinário durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) não considero que estas possuam um programa adequado à realidade profissional e necessidades de



conhecimentos requeridas numa FC. A procura dos produtos de dermocosmética tem vindo a aumentar assim como a preocupação das farmácias em investir em profissionais devidamente qualificados nesta área é também visível. Deste modo, considero que a minha prestação na perceção das diferentes linhas e no aconselhamento dermocosmético foi um dos meus pontos fracos durante o estágio. Na parte da medicação de uso veterinário a realidade foi a mesma e senti muitas dificuldades quando me era solicitado algum tipo de aconselhamento nesta área. Sendo certo que nem todas as farmácias têm um espaço dedicado a Medicação de Uso Veterinário, dependendo a sua existência do meio em que se insere, trata-se de medicação na mesma e muitas vezes envolve casos de saúde pública devendo ser uma preocupação do farmacêutico.

●**Heterogeneidade do público alvo:** Se a diversidade de utentes da FTT é por um lado interessante, desafiadora e uma vantagem, pois permite a venda de produtos de várias famílias, é por outro lado, para alguém que estabelece o primeiro contacto com a prática farmacêutica, um ponto fraco, pois não estamos preparados para a existência de tantos produtos e dispositivos médicos. Sendo os utentes da FTT de diversas faixas etárias muitas vezes somos questionados sobre técnicas de utilização de dispositivos que não conhecemos. Existe um leque muito variado de posturas perante os conselhos do farmacêutico: os que não estão recetivos ao aconselhamento prestado pelo farmacêutico (ou porque já tomam muitos medicamentos e não se querem confundir; ou porque já não têm idade para usar outros produtos; ou porque julgam que se informaram nas suas próprias pesquisas em canais pouco científicos; por questões financeiras; ou porque simplesmente acham que estamos a impingir produtos) e os que recebem de bom grado o aconselhamento.

●**Planeamento do Estágio:** Durante o período de realização do estágio, fui a única estagiária do MICF que a FTT acolheu, tendo acolhido também duas estagiárias do Curso de Auxiliar de Saúde da escola Profissional de Vouzela, durante duas semanas e uma estudante do curso de Farmácia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Guarda. Ao longo do estágio, a passagem pelas diversas tarefas a realizar em FC foi definida pelas farmacêuticas responsáveis, assim como o tempo de permanência em cada tarefa, havendo uma evolução no sentido do “back office” para o atendimento ao balcão. Embora tenha desempenhado todas as tarefas e tenha existido uma boa coordenação do estágio por parte das farmacêuticas, verificou-se uma grande diferença ao nível da organização do estágio pela instituição de ensino quando comparado com a estagiária do curso de Farmácia que tinha definido pela faculdade os objetivos do estágio bem como as diferentes tarefas que devia desempenhar, facilitando, às farmacêuticas responsáveis, a organização do estágio. Embora

considere que a realidade de cada farmácia seja muito variável, julgo que seria conveniente a definição de um plano de estágio mais rigoroso pela FFUC, de modo a conseguir uma maior homogeneidade dos estágios curriculares realizados em farmácia comunitária. O limite até onde a faculdade pode intervir na forma como o estágio se realiza é ténue, mas considero que devia ter uma participação mais ativa no planeamento dos estágios.

### 3.3) Opportunities (Oportunidades)

●**Maior número de estágios curriculares ao longo do curso:** Seria vantajoso para os estudantes a existência de mais estágios curriculares durante o decorrer do curso, o que permitiria que a informação fosse sequencialmente assimilada e que tivéssemos a oportunidade de estagiar nas diversas vertentes profissionais da área de Ciências Farmacêuticas bem como um crescente á vontade perante os utentes. Por isso considero que deveria ser analisado pelas Faculdades de Farmácia e responsáveis pela elaboração do plano curricular a existência de mais estágios curriculares.

●**Aposta na Formação de Administração de Vacinas:** Para que o farmacêutico possa administrar vacinas não incluídas no PNV, é necessária uma formação complementar específica reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos (OF), de acordo com a Deliberação no 139/CD/2010.<sup>123</sup> Uma das razões pelas quais não tive oportunidade de o fazer, foi por ainda não possuir esta formação, não tendo existido durante o ano letivo 2016/2017 nenhuma formação promovida pela OF, com vagas destinadas aos estudantes do MICF. Uma maior aposta na nesta formação durante o MICF seria uma mais-valia para o aluno.

●**Aposta na formação em Puericultura:** A área de Puericultura é composta por várias gamas e várias referências de produtos, sendo uma das áreas menos abordadas durante o curso e apresentando uma enorme variedade de produtos quando nos confrontamos com o dia-a-dia em FC. É também uma área sensível pois envolve os cuidados durante o desenvolvimento infantil, pelo que toda a informação é útil para conseguirmos aconselhar o melhor e muitas vezes tranquilizar as próprias mães.

### 3.4) Threats (Ameaças)

●**Publicidade:** Muitas vezes a publicidade que é divulgada na televisão, revistas e noutros meios de comunicação social sobre os produtos de venda livre nas farmácias faz com que os utentes se dirijam à farmácia com uma ideia fixa do que pretendem, ainda que, algumas vezes, não seja o produto mais aconselhado, podendo assim este tipo de divulgação constituir uma ameaça ao trabalho do farmacêutico no acompanhamento e aconselhamento ao balcão. Nestas situações torna-se muitas vezes complicado explicar aos utentes que o produto que pretendem não é o recomendado para eles ou para o problema que expõem,

podendo colocar em causa a sua confiança na farmácia e nos profissionais. Porém, é o dever do farmacêutico promover a racionalização da saúde pública.

●**Medicamentos “rateados” / esgotados:** Durante o meu estágio existiram algumas situações em que a capacidade da farmácia dar resposta às necessidades dos utentes foi posta em causa pelo facto de a solicitação incluir medicamentos rateados – com pouca quantidade disponível no armazém dos fornecedores e por isso fornecidos em quantidades menor que o solicitado na encomenda – ou esgotados. Estas situações colocam em causa a credibilidade e notoriedade das farmácias e representa um risco acentuado para a saúde dos utentes, caso tenham que interromper a toma de algum medicamento e é muitas vezes uma barreira na fidelização dos utentes à farmácia.

●**Receitas Manuais:** As receitas manuais ainda são uma forma de prescrição de medicamentos, sendo um tipo de prescrição. Durante o estágio deparei-me em alguns atendimentos com receitas manuais, tendo-me facilmente me apercebido que estas constituem uma maior fonte de erros. A dispensa deste tipo de prescrições exigia sempre uma dupla confirmação, pelo operador e pelo colega que estivesse próximo, para minimizar erros de dispensa. Em casos de necessidade era feita a confirmação com o médico acerca do que se encontrava prescrito.

●**Perfil atual dos utentes:** Existem dois grandes grupos de utentes: um o grupo que se interessa pela sua saúde e se considera extremamente informado e um grupo que apresenta elevados níveis de iliteracia. O Farmacêutico, detentor de conhecimentos científicos e técnicos, tem por dever o esclarecimento da população nas matérias que lhe assistem. Tem de tentar entender quais as fontes de informação a que a que os doentes recorrem, no sentido de averiguar se são fidedignas, e nos casos de utentes com reduzidos conhecimentos na área da saúde deve funcionar como um meio facilitador da transmissão da informação. Tanto o excesso de informação como a falta dela, podem ser determinantes na forma como os doentes encaram as terapêuticas farmacológicas e como aderem (ou não) à terapêutica.

## Conclusão

O estágio na FTT foi uma fonte de formação de extrema importância, permitiu-me integrar os conhecimentos teóricos que possuía, deixando de ser isolados e tornando-se um conhecimento global e orientado. O MICF está pensado e estruturado de forma a chegarmos ao estágio em FC e aplicarmos uma grande parte dos conhecimentos que nos foram transmitidos ao longo dos anos de curso. No entanto, apesar de uma boa preparação, é durante o estágio que estes conhecimentos teóricos ganham vida e que contactamos com a realidade da profissão. Sem dúvida que a equipa da FTT contribuiu em muito para que eu alargasse os meus horizontes e demonstrou-me que, quando queremos é sempre possível fazer mais e melhor, sem medo de inovar. Apesar da curta duração do estágio, apenas 3 meses, foi um orgulho fazer parte desta equipa e saber que contavam com a minha presença e confiavam no meu trabalho. Durante estes três meses aprendi muito com uma equipa que me apoiou sempre que foi necessário, demonstrando uma grande experiência na forma de lidar com os estagiários, repreendendo-me quando devido, e ajudando-me e motivando-me nos momentos cruciais. A imagem do farmacêutico é a de um especialista do medicamento, contudo nos últimos tempos as exigências do mercado de trabalho definiram novas competências para os farmacêuticos comunitários. A organização, gestão, legislação ou marketing farmacêutico são hoje algumas das áreas que o farmacêutico comunitário tem que dominar tão bem como domina o medicamento. Todas estas exigências tornam-nos profissionais mais completos e versáteis. Contudo, a necessidade de saber abordar um grande número de matérias distintas poderá ter o efeito negativo de não aprofundarmos os conhecimentos necessários em nenhuma área. Não nos podemos esquecer que o objetivo essencial da atividade farmacêutica é a pessoa doente.



**Anexo I.4: Horário de Entrega Dose Unitária.**

13:30h	14h	15h	16h
Pediatria	Cirurgia 1A	Medicina 1A	Cardiologia
UCIC	Cirurgia 1B	Medicina 1B	Cirurgia 2A
S.O./Urgência Geral	Ortopedia 1A	Medicina 2A	Cirurgia 2B/UMDC
Urgência Pediátrica*	Ortopedia 1B	Medicina 2B	ORL/Oftalmologia
	Ortopedia C		Pneumologia/UVNI
	Neurocirurgia		
	Obstetrícia A		
	Obstetrícia B/ Ginecologia		
	Urologia/C.Vasc/Hemat		
	UCIM		

\*Dose unitária de antibióticos

(C.Vasc – Cirurgia Vascular; Hemat – Hematologia; UCIM – Unidade de Cuidados Intermédios de Medicina; UMDC – Unidade Médica do Doente Cirúrgico; ORL – Otorrinolaringologia; UVNI – Unidade de Ventilação Não Invasiva).

**Anexo I.5: Horário da Distribuição Tradicional.**

Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
Pneumologia/UVNI	Med. 1A	Psiquiatria		Pediatria	<b>Pedidos Urgentes</b>	
Exames Especiais	Med. 1B	Ortopedia A		Gastro/ Nefro/ Neuro		
Otorrinolaringologia Oftalmologia	Med. 2A	Ortopedia C		Neurocirurgia		
Imagiologia	Med.2B	Ortopedia B		Obstetrícia A/B		
Bloco Operatório	Hemodinâmica	Cirurgia 1A		Urol/ C. Vasc/ Hemato		
Hosp. Dia Nefrologia	UIM	Cirurgia 1B		UCIP		
Consultas Externas	Urgência Pediátrica	Neonatologia		H. Dia – Medicina		
				H. Dia – Cirurgia		
				Cardiologia		
				Urgência Geral		
				Cirurgia 2A		
				Cirurgia 2B		
				UCIC		
				Urgência Obstetrica		
<b>Estupficientes; Urgências do Serviço; Hosp.Dia-Medicina</b>						

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
**REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**  
*(Preencher pelo Serviço Farmacêutico)*

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

**QUADRO A**

Identificação do doente  
Nome: N.º de identificação: N.º de processo: N.º de ordem de SACS

Médico (nome e cargo) \_\_\_\_\_  
N.º Mec. ou Vinheta \_\_\_\_\_  
Assinatura \_\_\_\_\_  
Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**QUADRO B**

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hamoderivado \_\_\_\_\_  
Nome, forma farmacêutica, via de administração \_\_\_\_\_  
Dose/Frequência \_\_\_\_\_ Duração do tratamento \_\_\_\_\_  
Diagnóstico/Justificação Clínica \_\_\_\_\_

**QUADRO C**

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º \_\_\_\_\_ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hamoderivado	Quantidade	Lotas	Lab. origin./Fabricador	N.º Cert. INV/REG

Enviado \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Farmacêutico \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_  
Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante (assinatura) \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

**I. Instruções relativas à documentação:**

A requisição, constituída por 2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

**VIA SERVIÇO** - A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

**VIA FARMÁCIA** - Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inactivado, bem como o arquivo da via Farmácia, podem ser feitos pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

**Anexo I.6:** Ficha de Requisição/Distribuição/Administração de Medicamentos Hemoderivados.<sup>107</sup>

**Thalidomide Celgene® Pregnancy Prevention Programme**  
**Prescription Authorisation Form - UK**

A newly completed copy of this form MUST accompany every Thalidomide Celgene® prescription. Completion of this form is mandatory for ALL patients and the completed form should be retained in pharmacy for 7 years or it will be required for review during a Thalidomide Celgene® Pregnancy Prevention Programme audit.

Patient Name: \_\_\_\_\_  
Hospital Number: \_\_\_\_\_  
Date of Birth: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Prescriber Name: \_\_\_\_\_  
Dispense: \_\_\_\_\_

Please tick in the box next to the appropriate patient category, and enter the additional information requested for male and female of childbearing potential patients.

Woman of non-childbearing potential

Male

The patient has been counselled about the teratogenic risk of treatment with Thalidomide Celgene® and understands the need to use a condom if involved in sexual activity with a woman of childbearing potential who is not using an effective method of pregnancy prevention? Y N

Agree to Pharmacist do not dispense unless 'Y'

Woman of childbearing potential

The patient has been counselled about the teratogenic risk of treatment with Thalidomide Celgene®, the need to avoid pregnancy and has been using an effective method of pregnancy prevention for at least 4 weeks? Y N

Agree to Pharmacist do not dispense unless 'Y'

Date of last negative pregnancy test: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Agree to Pharmacist do not dispense unless a negative pregnancy test has been conducted within 3 days prior of the prescription date

**Prescriber Confirmation**

I have read and understood the Thalidomide Celgene® Healthcare Professional's Information Pack, and confirm that the patient has signed a Treatment Inhibition Form.

Prescriber First Name: \_\_\_\_\_  
Prescriber Last Name: \_\_\_\_\_  
Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Note to pharmacist: the date of the prescription must match the date on this prescriber authorisation form.

**Pharmacy Confirmation**

I can confirm that the Thalidomide Celgene® prescription authorisation form has been completed fully, confirm that dispensing is being given within 7 days of the prescriber date and that I have read and understood the Thalidomide Celgene® Healthcare Professional's Information Pack.

Pharmacist First Name: \_\_\_\_\_  
Pharmacist Last Name: \_\_\_\_\_  
Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Anexo I.7:** Formulário de Autorização de Prescrição do Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene®.<sup>108</sup>

**Anexo I.8:** Stocks de medicamentos derivados do plasma (nos serviços necessários).

Hemoderivado	Stock	Serviço
Albumina	2	Bloco
Albumina	1	Neonatologia
Cola de Fibrina 1 ml	3	Bloco
Cola de Fibrina 1 ml	3	Técnicas de Gastro
Cola de Fibrina 5 ml	3	Bloco
Fibrina+Trombina	3	Bloco
Imunoglobulina Anti-Rh	3	Consulta externas da Unidade de Neonatologia Fetal

**Anexo I.9:** Impresso Modelo I506 INCM SA- Anexo VII.<sup>91</sup>

### ANEXO VII

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

N.º \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 Nota de encomenda N.º \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

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

Requisita-se a \_\_\_\_\_

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



**Anexo I.10:** Lista de Patologias com Dispensa em Farmácia Hospitalar e Respetiva Legislação.<sup>106</sup>

Patologia	Legislação
* ARTRITE REUMATÓIDE * ESPONDILITE ANQUILOSANTE * ARTRITE PSORIÁTICA * ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR * EPSORÍASE EM PLACAS	Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, alterado pelo Despacho n.º 1845/2011, de 12/01 Declaração de Retificação n.º 286/2011, de 31/01 Despacho n.º 17503-A/2011, de 29/12 Despacho n.º 14242/2012, de 25/10
* FIBROSE QUISTICA	Desp. 24/89, de 2/2 Portaria n.º 1474/2004, de 21/12
* DOENTES INSUFICIENTES CRÓNICOS E TRANSPLANTADOS RENAIŠ	Despacho n.º 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho n.º 11619/2003, de 22/05 Despacho n.º 14916/2004, de 02/07 Retificação n.º 1858/2004, de 07/09 Despacho n.º 25909/2006, de 30/11 Despacho n.º 10053/2007 de 27/4 Despacho n.º 8680/2011 de 17/06
* DOENTES INSUFICIENTES RENAIŠ CRÓNICOS	Despacho n.º 10/96, de 16/05 Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03 Despacho n.º 22569/2008, de 22/08 Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
* INDIVIDUOS AFECTADOS PELO VIH	Despacho 14/91, de 3/7 Despacho 8/93, de 26/2 Despacho 6/94, de 6/6; Despacho 1/96, de 4/1; Despacho 280/96, de 6/9, alterado pelo Despacho 6 778/97, de 7/8 Despacho n.º 5772/2005, de 27/12/2004
* DEFICIÊNCIA DA HORMONA DE CRESCIMENTO NA CRIANÇA; * SÍNDROMA DE TURNER; * PERTURBAÇÕES DO CRESCIMENTO; * SÍNDROME DE PRADER-WILLI; * TERAPÉUTICA DE SUBSTITUIÇÃO EM ADULTOS	Despacho n.º 12455/2010, de 22/07
* ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)	Despacho n.º 8599/2009, de 19/03, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16/10
* SÍNDROMA DE LENNOX-GASTAUT	Despacho 13 622/99, de 26/5
* PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS FAMILIARES E ATAXIAS CEREBELOSAS HEREDITÁRIAS, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9
* PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA DE TRANSPLANTE RENAL ALOGÉNICO * PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA DO TRANSPLANTE CARDÍACO ALOGÉNICO * PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO ALOGÉNICO	Despacho n.º 6618/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
* DOENTES COM HEPATITE C	Portaria n.º 158/2014, de 13/02
* ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM)	Despacho n.º 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho n.º 5775/2005, de 18/02, Rectificação n.º 653/2005, de 08/04, Despacho n.º 10303/2009, de 13/04, Despacho n.º 12456/2010, de 22/07 Despacho n.º 13654/2012, de 12/10
* DOENTES ACROMEGALICOS	Despacho n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Retificação n.º 652/2005, de 06/04
* DOENÇA DE CROHN ACTIVA GRAVE OU COM FORMAÇÃO DE FÍSTULAS	Despacho n.º 4466/2005, de 10/02, alterado pelo Despacho n.º 30994/2008, de 21/11, e pelo Despacho n.º 706-B/2014, de 14/01
* HIPERFENILALANINEMIA	Despacho n.º 1261/2014, de 14/01

## II) Anexos parte C: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

### Anexo 2.1: Equipa

Dr <sup>a</sup> . Carolina Brinca	<b>Farmacêutica (Directora Técnica)</b>
Dr <sup>a</sup> . Maria José Cardoso	<b>Farmacêutica (Adjunta de direção técnica)</b>
D <sup>a</sup> . Angelina Santos	<b>Técnica de Farmácia</b>
Sr. Pedro Figueiredo	<b>Técnico de Farmácia</b>
D <sup>a</sup> Sónia Fernandes	<b>Técnica de Farmácia</b>
D <sup>a</sup> Marisa Correia	<b>Técnica Auxiliar de Farmácia</b>
D <sup>a</sup> Raquel Correia	<b>Técnica Auxiliar de Farmácia</b>

### Anexo 2.2: Marketing



**Fig1:** Ação Comemorativa do Dia da mulher, em que a FTT ofereceu uma flor a todas as utentes.



**Fig2:** Campanha com preços especiais Aveeno®.

**Fig 3:** Campanha de Verão da Eucerin® com 25% de Desconto nos produtos de proteção solar.



**Fig 4:** Campanhas especiais “leve dois pague um” em toda a gama Baboral® e cremes de rosto Mustela®.

## Referências Bibliográficas

- 1) Godyn J, Jończyk J, Panek D, Malawska B. **Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials.** Pharmacol Rep. 2016; 68: 127–138.
- 2) National Institute on Aging. Alzheimer's Disease Education and Referral Center. **Alzheimer's Disease Fact Sheet.** Disponível em: <http://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/alzheimers-disease-fact-sheet>. Acedido a 18/02/2017
- 3) Wimo A, Jonsson L, Bond J, Prince M, Winblad B. Alzheimer Disease interna- tional. **The worldwide economic impact of dementia 2010.** Alzheimers Dement 2013;9(1):1–11. e3.
- 4) Bagyinszky E, Youn YC, An SS, Kim S. **The genetics of Alzheimer's disease.** Clin Interv Aging 2014; 9:535–51.
- 5) Alzheimer's Disease Education and Referral Center. **About Alzheimer's disease: Alzheimer's basics.** Disponível em: <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/topics/alzheimers-basics>. Acedido a 18/02/2017.
- 6) Santana I., Farinha F., Freitas S., Rodrigues V., Carvalho A. **The epidemiology of dementia and Alzheimer disease in portugal: estimations of prevalence and treatment-costs.** Acta Médica Portuguesa. 2015; 28(2):182–188.
- 7) Alzheimer's Association Report. **Alzheimer's disease facts and figures Alzheimer's Association.** Alzheimer's & Dementia. 2015; 11:332–384.
- 8) Chiang K., Koo E. H. **Emerging therapeutics for Alzheimer's disease.** Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2014; 54:381–405.
- 9) Castello M. A., Soriano S. **Rational heterodoxy: cholesterol reformation of the amyloid doctrine.** Ageing Research Reviews. 2013;12(1):282–288.
- 10) Castello M. A., Soriano S. **On the origin of Alzheimer's disease. Trials and tribulations of the amyloid hypothesis.** Ageing Research Reviews. 2014;13(1):10–12.
- 11) Drachman D. A. **The amyloid hypothesis, time to move on: amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease.** Alzheimer's and Dementia. 2014;10(3):372–380.
- 12) Folch J, Petrov D, Ettcheto M, Abad S, Sanchez-Lopez E, Garcia ML, Olloquequi J, Beas-Zarate C et al (2016) **Current research therapeutic strategies for Alzheimer's disease treatment.** Neural Plast 2016:8501693.
- 13) Panza F, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Tortelli R, Santamato A, Logroscino G. **Amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease in the time of prevention trials: the way forward.** Expert Rev Clin Immunol. 2014;10:405–419.
- 14) Kulshreshtha A and Piplani P 2016 **Current pharmacotherapy and putative disease-modifying therapy for Alzheimer's disease Neurol. Sci** 37|403–35.

- 15) Rygiel K. **Novel strategies for Alzheimer's disease treatment: An overview of anti-amyloid beta monoclonal antibodies.** Indian J Pharmacol. 2016 Nov-Dec; 48(6): 629–636.
- 16) Haass C., Kaether C., Thinakaran G., Sisodia S. **Trafficking and proteolytic processing of APP.** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012.
- 17) Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F, Lee M, Dovey H, Davis D, et al. **Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids.** Nature. 1992;359:325–7.
- 18) Mucke L., Selkoe D. J. **Neurotoxicity of amyloid  $\beta$ -protein: synaptic and network dysfunction.** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012.
- 19) Apter JT, Shastri K, Pizano K. **Update on disease-modifying/preventive therapies in Alzheimer's disease.** Curr Geriatr Rep. 2015;4:312–7.
- 20) Hampel H, Schneider LS, Giacobini E, Kivipelto M, Sindi S, Dubois B, et al. **Advances in the therapy of Alzheimer's disease: Targeting amyloid beta and tau and perspectives for the future.** Expert Rev Neurother. 2015;15:83–105.
- 21) Hardy J, Allsop D. **Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease.** Trends Pharmacol Sci. 1991;12:383–8.
- 22) Mc Donald JM, Savva GM, Brayne C, et al. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. **The presence of sodium dodecyl sulphate-stable Abeta dimers is strongly associated with Alzheimer-type dementia.** Brain 2010; 133(Pt 5):1328-41.
- 23) Shankar GM, Li S, Mehta TH, et al. **Amyloid-b protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory.** Nat Med 2008; 14(8):837–42
- 24) Moreth J, Mavoungou C, Schindowski K. **Passive anti-amyloid immunotherapy in Alzheimer's disease: What are the most promising targets?** Immun Ageing 2013; 10(1):18.
- 25) Lesne` S, Koh MT, Kotilinek L, et al. **A specific amyloid-b protein assembly in the brain impairs memory.** Nature 2006; 440(7082):352–7.
- 26) Koffie RM, Meyer-Luehmann M, Hashimoto T, et al. **Oligomeric amyloid b associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques.** Proc Natl Acad Sci USA 2009;106(10):4012–17.
- 27) Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lanctot KL (2011) **Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: a systematic review.** Drugs 71:2031–20.
- 28) Lannfelt L, Relkin NR, Siemers ER. **Amyloid-ss-directed immunotherapy for Alzheimer's disease.** J Intern Med 2014;275(3):284–95.
- 29) Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B, et al. **Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials.** Alzheimers Res Ther. 2016;8:18.

- 30) H.O. Tayeb, E.D. Murray, B.H. Price, F.I. Tarazi. **Bapineuzumab and solanezumab for Alzheimer's disease: is the 'amyloid cascade hypothesis' still alive?** Expert Opin. Biol. Ther., 13 (2013), 1075–1084.
- 31) Black RS, Sperling RA, Safirstein B, et al. **A single ascending dose study of bapineuzumab in patients with Alzheimer disease.** Alzheimer Dis Assoc Disord 2010;24:198–203.
- 32) Farlow MR, Brosch JR. **Immunotherapy for Alzheimer's disease.** Neurol Clin. 2013;31:869–78.
- 33) Salloway S., Sperling R., Keren R., Porsteinsson A., van Dyck C., Tariot P., et al. ELND005-AD201 Investigators (2011) **A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease.** Neurology 77: 1253–1262.
- 34) Rinne, J.O., Lönnberg, P., Marjamaäki, P., 1990. **Age-dependent decline of dopamine D1 and dopamine-D2 receptor.** Brain Res. 508, 349–352.
- 35) Blennow K, Zetterberg H, Rinne JO, Salloway S, Wei J, Black R, et al. **Effect of immunotherapy with bapineuzumab on cerebrospinal fluid biomarker levels in patients with mild to moderate Alzheimer disease.** Arch Neurol. 2012;69:1002–10.
- 36) ClinicalTrials.gov. **Study evaluating the long-term safety and efficacy of subcutaneous Bapineuzumab.** ClinicalTrials.gov identifier: NCT00916617.
- 37) Goñi F, Wisniewski T. **Immunotherapeutic Approaches for Alzheimer's Disease.** Neuron Volume 85, Issue 6, 18 March 2015, Pages 1162–1176.
- 38) Bu G, Liu C, Kanekiyo T, Xu H. **Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy.** Nat Rev Neurol. 2013 Feb; 9(2): 106–118.
- 39) Imbimbo BP, Ottonello S, Frisardi V, Solfrizzi V, Greco A, Seripa D, et al. **Solanezumab for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease.** Expert Rev Clin Immunol. 2012;8:135–49.
- 40) Farlow M, Arnold SE, van Dyck CH, et al. **Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease.** Alzheimers Dement 2012;8(4):261–71.
- 41) Eli Lilly and Company. **Effect of LY2062430 on the progression of alzheimer's disease (EXPEDITION).** ClinicalTrials.gov identifier: NCT00905372. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00905372?term=NCT00905372&rank=>. Acedido em 27/02/2017.
- 42) Eli Lilly and Company. **Effect of LY2062430 on the progression of alzheimer's disease (EXPEDITION2).** ClinicalTrials.gov identifier NCT00904683. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00904683?term=NCT00904683&rank=>1 Eli Lilly and Company. Continued safety monitoring of solanezumab in alzheimer's disease (EXPEDITION EXT). ClinicalTrials.gov identifier NCT01127633. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01127633?term=NCT00905372&rank=>2. Acedido em 27/02/2017.

- 43) Eli Lilly and Company. **Progress of mild alzheimer's disease in participants on solanezumab versus placebo (EXPEDITION3).** ClinicalTrials.gov identifier NCT01900665. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01900665?term=NCT01900665&rank=1>. Acedido em 27/02/2017.
- 44) Bohrmann B, Baumann K, Benz J, et al. **Gantenerumab: a novel human anti-Aβ antibody demonstrates sustained cerebral amyloid-β binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid-β.** J Alzheimers Dis 2012;28(1):49–69.
- 45) Ostrowitzki S, Deptula D, Thurfjell L, et al. **Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab.** Arch Neurol 2012;69(2): 198-207
- 46) Chugai Pharmaceutical. **A multiple-dose study of gantenerumab in Japanese Alzheimer's disease patients.** ClinicalTrials.gov NCT01656525. Disponível: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01656525?term=gantenerumab&rank=1>. Acedido em 27/02/2017.
- 47) Hoffmann-La Roche F. **A study investigating the bioavailability of a high concentration liquid formulation versus a reference lyophilized formulation of gantenerumab in healthy volunteers.** ClinicalTrials.gov NCT02133937. Disponível: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02133937?term=gantenerumab&rank=2>. Acedido em 27/02/2017.
- 48) Moulder KL, Snider BJ, Mills SL, et al. **Dominantly Inherited Alzheimer Network: facilitating research and clinical trials.** Alzheimers Res Ther 2013;5(5):48.
- 49) Mills SM, Mallmann J, Santacruz AM, et al. **Preclinical trials in autosomal dominant AD: implementation of the DIAN-TU trial.** Rev Neurol (Paris) 2013; 169(10):737–43.
- 50) Hoffmann-La Roche F. **A study of gantenerumab in patients with prodromal Alzheimer's disease.** ClinicalTrials.gov NCT01224106. Disponível: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01224106?term=NCT01224106&rank=1>. Acedido em 04/03/2017.
- 51) Hoffmann-La Roche F. **A study of gantenerumab in patients with mild Alzheimer disease.** ClinicalTrials.gov NCT02051608. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02051608?term=gantenerumab&rank=3>. Acedido em 04/03/2017.
- 52) Freeman GB, Lin JC, Pons J, Raha NM. **39-week toxicity and toxicokinetic study of ponezumab (PF-04360365) in cynomolgus monkeys with 12-week recovery period.** J Alzheimers Dis 2012;28(3):531–41.
- 53) Pfizer. **A Multiple Dose Study of PF-04360365 In patients with mild to moderate alzheimer's disease.** ClinicalTrials.gov identifier NCT00945672. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/>. Acedido em 05/03/2017.
- 54) Pfizer. **Multiple IV Dose Study Of PF-04360365 in patients with mild to moderate alzheimer's disease.** ClinicalTrials.gov identifier NCT00722046. Disponível em:

- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00722046?term=NCT00722046&rank=1>. Acedido em 05/03/2017.
- 55) Burstein AH, Zhao Q, Ross J, et al. **Safety and pharmacology of ponezumab (PF04360365) after a single 10-minute intravenous infusion in subjects with mild to moderate Alzheimer disease.** Clin Neuropharmacol 2013;36(1):8–13.
  - 56) Landen JW, Zhao Q, Cohen S, et al. **Safety and pharmacology of a single intravenous dose of ponezumab in subjects with mild-to-moderate Alzheimer disease: a phase I, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study.** Clin Neuropharmacol 2013;36(1):14–23.
  - 57) Adolfsson O, Pihlgren M, Toni N, et al. **An effector-reduced anti-b-amyloid (Ab) antibody with unique Ab binding properties promotes neuroprotection and glial engulfment of Ab.** J Neurosci 2012;32(28): 9677–89.
  - 58) Garber K. **Genentech's Alzheimer's antibody trial to study disease prevention.** Nat Biotechnol 2012;30(8):731–2.
  - 59) Genentech. **A long-term safety extension study of studies ABE4869g and ABE4955g in patients with mild to moderate alzheimer's disease treated with crenezumab.** ClinicalTrials.gov identifier NCT01723826. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01723826?term=NCT01723826&rank=1>. Acedido em 7/03/2017.
  - 60) Lemere CA, Lopera F, Kosik KS, et al. **The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased Ab42 deposition and severe cerebellar pathology.** Nat Med 1996; 2(10):1146–50.
  - 61) Reiman EM, Langbaum JB, Fleisher AS, et al. **Alzheimer's Prevention Initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments.** J Alzheimers Dis 2011;26(Suppl 3):321–9.
  - 62) Eisai Inc. **A randomized, double-blind, placebo-controlled, combined single ascending dose and multiple ascending dose study.** ClinicalTrials.gov identifier NCT01230853. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01230853?term=NCT01230853&rank=1>. Acedido em 7/03/2017.
  - 63) Eisai Inc. **A study to evaluate safety, tolerability, and efficacy of BAN2401 in subjects with early alzheimer's disease.** ClinicalTrials.gov identifier NCT01767311. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01900665?term=NCT01900665&rank=1>. Acedido em 7/03/2017.
  - 64) Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. 2016. **The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease.** Nature 537:50–56.
  - 65) Sevigny J, Chiao P, Williams L, et al. **Aducanumab (BIIB037), an anti-amyloid beta monoclonal antibody, in patients with prodromal or mild Alzheimer's disease:**



- interim report of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IB study.** *Alz Dementia*. 2015;11:4484.
- 66) Leyhe T, Andreasen N, Simeoni M, Reich A, von Arnim CA, Tong X, Yeo A, Khan S, Loercher A, Chalker M, Hottenstein C, Zetterberg H, Hilpert J, Mistry P (2014) **Modulation of beta-amyloid by a single dose of GSK933776 in patients with mild Alzheimer's disease: a phase I study.** *Alzheimers Res Ther* 6:19.
- 67) Panza F., Solfrizzi V., Imbimbo B. P., Tortelli R., Santamato A., Logroscino G. **Amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease in the time of prevention trials: the way forward.** *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014;10(3):405–419.
- 68) Lannfelt L, Relkin NR, Siemers ER. **Amyloid-ss-directed immunotherapy for Alzheimer's disease.** *J Intern Med* 2014;275(3):284–95.
- 69) Loeffler DA. **Intravenous immunoglobulin and Alzheimer's disease: what now?** *J Neuroinflammation* 2013;10(1):70.
- 70) Dodel R, Rominger A, Bartenstein P, et al. **Intravenous immunoglobulin for treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial.** *Lancet Neurol* 2013;12(3):233–43.
- 71) Baxter Healthcare Corporation. **A Phase 3 study evaluating safety and effectiveness of immune globulin intravenous (IGIV 10%) for the treatment of mild-to-moderate alzheimer's disease.** ClinicalTrials.gov identifier NCT00818662. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00818662?term=NCT00818662&rank=1>. Acedido em 14/03/2017.
- 72) Sutter health. **Study of intravenous immunoglobulin in amnesic mild cognitive impairment (MCI).** ClinicalTrials.gov identifier NCT01300728. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01300728?term=NCT01300728&rank=1>. Acedido em 14/03/2017.
- 73) Instituto Grifols, S.A. **A Study to evaluate albumin and immunoglobulin in alzheimer's disease (AMBAR).** ClinicalTrials.gov identifier NCT01561053. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01561053?term=NCT01561053&rank=1>. Acedido em 14/03/2017.
- 74) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. **Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease.** *N Engl J Med* 2012;367(9):795–804.
- 75) Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. **Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group. Amyloid b deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study.** *Lancet Neurol* 2013;12(4):357–67.

- 76) Miller G. **News focus: stopping Alzheimer's before it starts.** Science 2012;337(6096): 790–2.
- 77) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. **Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria.** Lancet Neurol 2007;6(8):734–46.
- 78) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. **Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon.** Lancet Neurol 2010; 9(11):1118–27.
- 79) Lathuiliere A, Laversenne V, Astolfo A, Kopetzki E, Jacobsen H, Stampanoni M, Bohrmann B, Schneider BL, Aebischer P (2016) **A subcutaneous cellular implant for passive immunization against amyloid-beta reduces brain amyloid and tau pathologies.** Brain 139: 1587–1604.
- 80) Wechsler D. WMS-R: Wechsler Memory Scale–Revised: manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1987.
- 81) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state:” a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189–198.
- 82) Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. Nature 2009;461:916–922.
- 83) PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO - **Diretiva 2013/55/UE, de 20 de novembro de 2013 relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais.** Jornal Oficial da União Europeia. 2013. (Acedido em 14/02/2017). Disponível na Internet: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/articleFile1127.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile1127.pdf)
- 84) **DIÁRIO DA RÉPÚBLICA-Decreto-lei nº30/2011 de 2 de Março** – Cria o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E. P. E., o Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E. P. E., e o Centro Hospitalar de LeiriaPombal, E. P. E., e altera o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E. (Acedido em 15 de fevereiro de 2017).
- 85) MINISTÉRIO DA SAÚDE- **Manual da Farmácia Hospitalar, 2005.** Disponível em: <http://ofporto.org/upload/documentos/880325-manual-de-Farm.-Hosp.pdf>. Acedido em 6/03/2017.
- 86) MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Manual da Farmácia Hospitalar.** Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANU\\_AL\\_FARMACIA\\_HOSPITALAR](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANU_AL_FARMACIA_HOSPITALAR). Acedido em 6/03/2017.
- 87) INFARMED – **Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962, Regulamento geral da Farmácia hospitalar.** Legislação Farmacêutica Compilada. 1962. Disponível em Internet: [https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMAC EUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_II/TITULO\\_II\\_CAPITULO\\_V/decreto\\_lei\\_442041962.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMAC EUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_V/decreto_lei_442041962.pdf). Acedido em 22/02/2017.

- 88) Martins, H., Andrade, A., Gonçalves, A., Coelho, H. & Carvalho, S. (2010). **Sistema de Gestão Qualidade. Viseu: Serviços Farmacêuticos Hospital de S. Teotónio, E.P.E.** (Acedido em 13 de fevereiro de 2017)
- 89) INFARMED – **Despacho n.º 2061-C/2013, de 1 de fevereiro**, Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/052-C\\_Des\\_2061C\\_2013\\_4ALT.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/052-C_Des_2061C_2013_4ALT.pdf). Acedido em 22/02/2017.
- 90) DIÁRIO DA RÉPUBLICA – **Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto** - Estatuto do Medicamento Acedido em 22/02/2017.
- 91) DIÁRIO DA REPUBLICA – **Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho** - Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos. Acedido em 27/02/2017.
- 92) INFARMED – **Circular Normativa do INFARMED N.º 01/CD/2012. 2012.** Disponível em: <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/8665616.PDF>. Acedido em 22/02/2017.
- 93) INFARMED – **Dispensa em Farmácia Hospitalar.** Disponível em: <http://www.infarmed.pt>. Acedido em 4/03/2017.
- 94) DIÁRIO DA REPÚBLICA – **Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. II Série, N.º.216, 1998.** Disponível em: <https://www.azores.gov.pt/NR/rdonlyres/468D37E6-9839-48EB-A4B6E7ABA43D1EF7/542258/Port98198MR5.pdf>. Acedido em 15/03/2017.
- 95) INFARMED – **Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro.** Legislação Farmacêutica Compilada. Acedido em 16/03/2017.
- 96) INFARMED – **Gabinete Jurídico e Contencioso. Lei nº 45/96 de 22 de janeiro.** Legislação Farmacêutica Compilada. Acedido em 16/03/2017.
- 97) INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. **Decreto Regulamentar nº 61/94 de 3 de setembro.** Legislação Farmacêutica Compilada. Acedido em 16/03/2017).
- 98) INFARMED – **Despacho n.º 28356/2008, de 13 de outubro, Aquisição dos produtos derivados do plasma humano.** Disponível em: [https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/053\\_Des\\_28356\\_2008.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/053_Des_28356_2008.pdf). Acedido em 14/03/2017.
- 99) INFARMED – **Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, Registo de medicamentos derivados de plasma.** Disponível em: [https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/despacho\\_1051-2000.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/despacho_1051-2000.pdf). Acedido em 20/03/2017.
- 100) José de Mello Sáude: **Manual de Procedimentos para Preparação de Citotóxicos, 2012.** Disponível em: <https://www.saudecuf.pt/>. Acedido em 4/03/2017.

- 101) **Cancer research UK: Why plan chemotherapy.** Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-ingeneral/treatment/chemotherapy/plan/why-plan-chemotherapy>. Acedido em 4/03/2017.
- 102) **INFARMED – Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.** Legislação Farmacêutica Compilada. 2004. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_II/067-A-DL\\_95\\_2004.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_II/067-A-DL_95_2004.pdf). Acedido em 23/03/2017.
- 103) **INFARMED – Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, Aprova as Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar.** Legislação Farmacêutica Compilada. 2004. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_II/portaria\\_594-2004.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_II/portaria_594-2004.pdf). Acedida em 23/03/2017.
- 104) **DIÁRIO DA REPÚBLICA – Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto - Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano.** Acedido em 12/03/2017.
- 105) **DIÁRIO DA REPÚBLICA – Lei n.º 21/2014 de 16 de abril - Aprova a lei da investigação clínica.** Acedido em 12/03/2017.
- 106) **Anexo 10: Lista de Patologias com Dispensa em Farmácia Hospitalar e Respetiva Legislação,** adaptado de [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOSUSOHUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS\\_COMPARTICIPADOS/Dispensa\\_exclusiva\\_em\\_Farmacia\\_Hospitalar](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOSUSOHUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Hospitalar). Acedido em 16/01/ 2017.
- 107) **Anexo 6: Ficha de Requisição/ Distribuição/Administração de Medicamentos Hemoderivados, retirada do Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro.** Acedido em 13/03/2017.
- 108) **Anexo 7: Formulário de Autorização de Prescrição do Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene®.** Disponível em :<http://www.celgene.co.uk/download/ThalidomideCompleteHCPIP.pdf>. Acedido em 17/01/2017.
- 109) **AZADEGAN-MEHR, M.; ABDI, M.; GHAZINOORY, S. – SWOT Methodology: a State-of-The Art Review for The Past, a Framework for the Futur.** Journal of Business Economics and Management. ISSN 1611-1699. 12:1 (2011), 24–48.
- 110) **Artigo 33º do Decreto de Lei nº307/2007**
- 111) **SANTOS, H.J., CUNHA, I.N., COELHO, P . V ., CRUZ, P ., BO TELHO, R., F ARIA, G., MARQUES, C., GOMES, A. - Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária**

- (BPF). Ordem dos Farmacêuticos, 2009. Disponível em : [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/Doc3082.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3082.pdf). Acedido em 03/05/2017.
- I12) **Despacho n.º 2935-A/2016, de 1 de Abril de 2016.**
- I13) **Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho de 2015.**
- I14) **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.** Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispenza\\_20151029.pdf/](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispenza_20151029.pdf/)
- I15) **ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** Disponível em : [http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES\\_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico\\_OF.pdf](http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf). Acedido em 05/05/2017.
- I16) **DESPACHO no 17690/2007, 23 de Julho de 2007.**
- I17) **SANTOS, H. ; IGLÉSIAS, P. - Seguimento Farmacoterapêutico.** Ordem dos Farmacêuticos, 2008. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/Doc67.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc67.pdf). Acedido em 05/05/2017.
- I18) **DECRETO-LEI n.º 171/2012, de 1 de Agosto.**
- I19) **PORTARIA n.º 14/2013, de 11 de Janeiro.**
- I20) **Decreto-Lei no 307/2007, de 31 de Agosto.**
- I21) **Deliberação no 2473/2007 , de 28 de Novembro.**
- I22) **Farmácia Comunitária. VALORMED.** Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/23>. Acedido em 08/05/2017.
- I23) **Vacinas – DELIBERAÇÃO no 139/CD/2010, de 21 de Outubro.**
- I24) **GUIM ARÃES, S. , et al – Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas – Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. 5ª edição, Porto: Porto Editora, 2006. pp 871-872.**
- I25) **Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol 2004;55:306–319.**
- I26) **INFARMED – Resumo das características do medicamento: Canesten<sup>®</sup> creme.** Lisboa: Infarmed, 2015. Disponível em: <http://www.infarmed.pt>. Acedido em 15/05/2017.
- I27) **INFARMED – Resumo das características do medicamento: Daktakort<sup>®</sup> creme.** Lisboa: Infarmed, 2015. Disponível em: <http://www.infarmed.pt>. Acedido em 15/05/2017.
- I28) **INFARMED – Resumo das características do medicamento: Bissolvon Linctus<sup>®</sup> Adulto Xarope.** Lisboa: Infarmed, 2015. Disponível em: <http://www.infarmed.pt>. Acedido em 15/05/2017.
- I29) **Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Neuroimaging Clin N Am 2005;15:869–877.**