

Beatriz de Jesus Jorge Mendes Martins

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Anticorpos Monoclonais no Tratamento Oncológico: Efeitos Adversos e Intervenção Farmacêutica na sua Gestão” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Maria Helena Silva da Costa Neves Correia Amado, da Dra. Clementina Maria Atanásio Varelas e da Professora Doutora Ana Cristina da Costa Ribeiro Rama e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ilustração da capa: *Cancer drug attacking cancer cells* (Créditos: Maurizio de Angelis/Science Photo Library)
(Disponível na Internet: <https://www.sciencephoto.com/media/671497/view>)

Beatriz de Jesus Jorge Mendes Martins

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Anticorpos Monoclonais no Tratamento Oncológico: Efeitos Adversos e Intervenção Farmacêutica na sua Gestão" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dr.^a Maria Helena Silva da Costa Neves Correia Amado, da Dr.^a Clementina Maria Atanásio Varelas e da Professora Doutora Ana Cristina da Costa Ribeiro Rama, da apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018

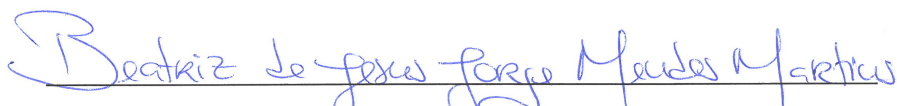


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Beatriz de Jesus Jorge Mendes Martins, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013138755, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Anticorpos Monoclonais no Tratamento Oncológico: Efeitos Adversos e Intervenção Farmacêutica na sua Gestão” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 5 de setembro de 2018.


(Beatriz de Jesus Jorge Mendes Martins)

*“Impressiona-me a urgência de fazer.
Saber não é suficiente, temos que aplicar.
Ter vontade não é suficiente, temos que fazer.”*

Leonardo da Vinci

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho representa a conclusão de uma etapa da minha vida, repleta de aprendizagens e momentos felizes, marcados pelos contributos de várias pessoas indispensáveis neste percurso. Desta forma, manifesto o meu mais sincero sentimento de gratidão:

À Professora Doutora Ana Cristina Rama, orientadora da monografia, pelo caminho que me ajudou a percorrer, por todas as sugestões, pela disponibilidade, pelos conhecimentos transmitidos e pelo grande ensinamento e incentivo de querer conhecer mais e de tomar uma atitude proativa para o doente que está à minha espera.

À Dr.^a Maria Helena Amado, orientadora do estágio em farmácia comunitária, pela oportunidade de o realizar, pelos ensinamentos, pela confiança e por todo o seu dinamismo e capacidade de liderança que tornam a Farmácia Luciano & Matos uma farmácia de excelência.

A toda a equipa da Farmácia Luciano & Matos, pelas aprendizagens, pelo apoio, pelos incentivos, pelos valores que me transmitiram, pelos momentos de partilha, pelo acolhimento e pela boa disposição. Também agradeço às minhas colegas estagiárias, que partilharam comigo parte deste estágio, pela entreaajuda e pela cumplicidade.

À Dr.^a Clementina Varelas, orientadora do estágio em farmácia hospitalar no IPO de Coimbra, pela oportunidade de estagiar neste hospital, pelo bom acolhimento, pelos ensinamentos, pelo dinamismo e pelo carinho.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do IPO de Coimbra pelas aprendizagens, pela ajuda, pela constante busca de novo conhecimento, pela partilha, pelo apoio e pela amabilidade.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e seus professores, por todo o conhecimento que aprendi ao longo destes 5 anos, bem como pelos valores pessoais e profissionais que me transmitiram.

Aos meus pais, por todo o apoio, pela confiança que depositam em mim, pelo empenho e dedicação incansáveis que sempre tiveram na minha educação e crescimento, pelos valores que me inculcaram, por estarem sempre presentes e por todo o amor, essenciais na minha vida e concretamente neste percurso.

À minha irmã, melhor amiga de todas as horas, pela cumplicidade, pelos desafios que me foi colocando, pela ajuda, pela motivação, pelos incentivos a ser melhor, pela paciência e por todo o apoio que me deu nos bons e menos bons momentos, a quem manifesto muita gratidão.

À minha família, pelo conforto, fé e carinho, por sempre acreditarem em mim e me encorajarem com muito amor.

Aos meus amigos, pelo apoio, pelo incentivo, pelos desafios, pelas pausas, pela amizade, pelas alegrias e por compreenderem as minhas ausências.

A todos os utentes e doentes que cruzaram o meu caminho ao longo deste tempo, pelos desafios, pelas oportunidades, pela experiência e, essencialmente, por me quererem fazer servir cada vez mais e melhor.

A todas as dificuldades e obstáculos com que me deparei neste percurso, por me fazerem crescer e por me mostrarem que existe sempre um caminho de esperança.

E «porque a Deus nada é impossível» (Lc 1, 37), agradeço-Lhe a força, a coragem, a persistência, a esperança e a oportunidade que tenho de, a cada dia que passa, poder ser uma pessoa melhor.

A todos que me ajudaram a construir a pessoa que sou hoje, muito obrigada.

ABREVIATURAS	x
PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	1
INTRODUÇÃO	2
ANÁLISE SWOT	3
1. PONTOS FORTES	3
1.1. Plano de estágio	3
1.2. Equipa técnica.....	5
1.3. Grupo Holon.....	5
1.4. Sistema de Gestão da Qualidade	6
1.5. <i>Kaizen</i>	7
1.6. Elevado número de utentes fidelizados.....	8
1.7. Realização de sábados e serviço noturno.....	8
1.8. Complemento à formação teórica obtida ao longo do percurso académico.....	9
2. PONTOS FRACOS	9
2.1. Dificuldades no aconselhamento	9
a. Produtos de dermofarmácia e cosmética	9
b. Veterinária.....	10
c. Doença venosa crónica	10
2.2. Insuficiente formação acerca da hiperplasia benigna da próstata (patologia e terapêutica).....	10
2.3. Reduzido número de formações externas	11
3. OPORTUNIDADES	11
3.1. Serviços farmacêuticos.....	11
3.2. Cartão Saúde	11
4. AMEAÇAS	12
4.1. Quebra de ligação à rede informática.....	12
4.2. Medicamentos esgotados	12
4.3. Localização	13
4.4. Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica.....	13
4.5. Reduzida experiência prática no MICF.....	13
ANEXOS	14
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

PARTE II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	22
INTRODUÇÃO.....	23
ANÁLISE SWOT	24
1. PONTOS FORTES	24
1.1. Plano de estágio.....	24
1.1.1. Gestão de armazém e distribuição tradicional.....	25
1.1.2. Distribuição individual diária em dose unitária.....	26
1.1.3. Atendimento e aconselhamento individualizado ao utente em regime de ambulatório	26
1.1.4. Setor de Radiofarmácia.....	27
1.1.5. Farmacotecnia na Unidade de Preparação de Citotóxicos.....	28
1.2. Equipa técnica.....	28
1.3. Aplicações informáticas.....	29
1.4. Farmacovigilância.....	29
1.5. Reembalagem	29
1.6. Realização de um estudo sobre a estabilidade dos medicamentos conservados no frigorífico mediante quebra da cadeia de frio	29
2. PONTOS FRACOS	30
2.1. Falta de bases teóricas acerca de medicamentos antineoplásicos.....	30
2.2. Estágio maioritariamente de índole observacional	30
3. OPORTUNIDADES	30
3.1. Interligação entre várias classes profissionais	30
3.2. Ensaios clínicos.....	31
4. AMEAÇAS	31
4.1. Custo da medicação	31
4.2. Reembalagem	31
4.3. Avarias da Câmara de Fluxo Laminar Vertical.....	32
4.4. Desconhecimento dos encargos monetários pelos doentes.....	32
4.5. Lacunas no plano curricular do MICF.....	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
PARTE III – Monografia	35
RESUMO.....	36
ABSTRACT	37
1. INTRODUÇÃO.....	38
2. OBJETIVOS.....	39
3. MÉTODOS.....	40

4.	RESULTADOS.....	41
	I. ANTICORPOS MONOCLONAIS	41
	a. Estrutura.....	41
	b. Tecnologia do hibridoma.....	41
	c. Evolução	42
	d. Tipos.....	43
	e. Mecanismo de ação.....	44
	f. Anticorpos monoclonais aprovados em Portugal.....	46
	g. Efeitos adversos	46
	i. Efeitos adversos não relacionados com o alvo terapêutico.....	47
	ii. Efeitos adversos relacionados com o alvo terapêutico.....	48
	II. INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA.....	61
5.	DISCUSSÃO	64
6.	CONCLUSÃO	65
	ANEXOS	66
	<i>Anexo 1. Caracterização dos 26 AcsM aprovados em Portugal no tratamento oncológico</i>	66
	<i>Anexo 2. Quadro-resumo dos EAs.....</i>	68
	<i>Anexo 3. Modelo de ficha informativa da terapêutica com anticorpo monoclonal destinada ao doente.....</i>	75
	<i>Anexo 4. Modelo de folha de registo de efeitos adversos</i>	80
	<i>Anexo 5. Guião da folha de registo dos eventos adversos para o cetuximab</i>	82
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do anticorpo	41
Figura 2. Classificação dos anticorpos monoclonais de acordo com as suas modificações..	44
Figura 3. Mecanismos de ação dos anticorpos monoclonais.....	45
Figura 4. Mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais anti-CD20.....	48
Figura 5. Checkpoints imunes inibitórios, alvos terapêuticos de AcsM	55
Figura 6. Cinética de aparecimento dos EAims do ipilimumab	57
Figura 7. Relevância do RANKL nas neoplasias ósseas	58
Figura 8. Modelo de cuidado farmacêutico	62
Figura 9. Esquema de cuidado farmacêutico dos medicamentos biológicos em oncologia...	63

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Sufixo dos anticorpos monoclonais	42
Tabela 2. Descrição da gravidade dos eventos adversos.....	47
Tabela 3. Manifestações clínicas e sub-clínicas dos principais efeitos adversos imuno- mediados.....	57

ABREVIATURAS

- AAF** – Anticorpo Anti-Fármaco
- Ac** – Anticorpo
- AcHBc** – Anticorpo anti-antigénio do Core do Vírus da Hepatite B
- AcM** – Anticorpo Monoclonal
- AcsBs** – Anticorpos Biespecíficos
- ADCC** – Citotoxicidade Mediada por Células Dependente de Anticorpos
- ADCP** – Fagocitose Mediada por Células Dependente de Anticorpos
- Ag** – Antigénio
- AgHBs** – Antigénio de Superfície do Vírus da Hepatite B
- APCER** – Associação Portuguesa de Certificação
- CAA** – Célula Apresentadora de Antígenos
- CAF** – Conjugado Anticorpo-Fármaco
- CAR** – Recetor de Antigénio Quimérico
- CATI** – Centro de Apoio à Terceira Idade
- CDR** – Região Determinante de Complementariedade
- CFLV** – Câmara de Fluxo Laminar Vertical
- CFT** – Comissão de Farmácia e Terapêutica
- CHKS** – *Caspe Healthcare Knowledge Systems*
- CMC** – Citotoxicidade Mediada pelo Complemento
- CTCAE** – Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos
- CTLA-4** – Antigénio 4 do Linfócito T Citotóxico
- DCI** – Denominação Comum Internacional
- DU** – Dose Unitária
- EA** – Efeito Adverso
- EAIM** – Efeito Adverso Imuno-Mediado
- EGFR** – Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico
- EMA** – Agência Europeia do Medicamento
- Fc** – *Fragment crystallizable*
- FEVE** – Fração de Ejeção Ventricular Esquerda
- FI** – Folheto Informativo
- FL&M** – Farmácia Luciano & Matos

FR – Fator de Risco

HAT – Hipoxantina-Aminopterina-Timidina

HBP – Hiperplasia Benigna da Próstata

HER2 – Recetor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano

HTA – Hipertensão Arterial

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

ICI – Inibidores dos Checkpoints Imunes

Ig – Imunoglobulina

IMC – Índice de Massa Corporal

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

IPOCFG, E.P.E. – Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E.

LVMNSRM – Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MMAE – Monometil Auristatina E

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

NCI – *National Cancer Institute*

OECI – *Organisation of European Cancer Institutes*

ONM – Osteonecrose da Mandíbula

PA – Princípio Ativo

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PD-I – Proteína I de Morte Celular Programada

PD-LI – Ligando da Proteína I de Morte Celular Programada

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PRM – Problemas Relacionados com os Medicamentos

QT – Quimioterapia

RA – Reação Adversa

RANK – Recetor Ativador do Fator Nuclear *Kappa B*

RANKL – Ligante do Recetor Ativador do Fator nuclear *Kappa B*

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RE – Receita Eletrónica

RNM – Resultados Negativos da Medicação

RT – Radioterapia

SF – Serviços Farmacêuticos

TDT – Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

VEGF – Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

VEGFR2 – Recetor 2 do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

PARTE

I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Luciano & Matos

Relatório de Estágio orientado pela Dra. Maria Helena Silva da Costa Neves Correia Amado

INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) inclui, no quinto ano do seu currículo, um semestre de estágio curricular, que visa integrar e aplicar os conhecimentos teóricos apreendidos. O estágio curricular que realizei em farmácia comunitária na Farmácia Luciano & Matos (FL&M) decorreu de 8 de janeiro de 2018 a 24 de abril de 2018.

Em conformidade com a sua formação académica, o farmacêutico é o profissional de saúde especialista no medicamento, estando envolvido em todo o seu circuito, desde a investigação à cedência, passando por todo o processo de produção. A farmácia comunitária é a área profissional das Ciências Farmacêuticas com maior visibilidade, mais próxima do utente e com elevada empregabilidade. O Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, no artigo 75.º da Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro refere as diversas atividades que integram o ato farmacêutico, incluindo as funções desempenhadas pelo farmacêutico comunitário¹.

Em 1929, o Ministério da Saúde concedeu o alvará à FL&M, data a partir da qual entrou em funcionamento. Atualmente, localiza-se na Praça 8 de Maio, n.º 40-42 em Coimbra sob a direção técnica e propriedade da Dr.ª Maria Helena Costa Neves Correia Amado. No ano de 2008, deixou de ser empresa em nome individual, passando a sociedade com a designação CNCA Farmácias, Lda. – Farmácia Luciano & Matos. Em 2009, integrou o grupo Holon (FL&M, 2018), uma “rede nacional de farmácias, independentes e autónomas que partilham uma mesma marca, imagem e forma de estar e ser Farmácia” (GRUPO HOLON, 2012). Em março de 2018, obteve a certificação pela Associação Portuguesa de Certificação (APCER), uma entidade acreditada pelo Instituto Português de Acreditação para a certificação de Sistemas de Gestão da Qualidade segundo a norma NP EN ISSO 9001:2015 (APCER a²).

O presente relatório de estágio tem como objetivos analisar as atividades realizadas e os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio curricular. Deste modo, terá a forma de análise SWOT (*strenghts, weaknesses, opportunities, threats*), pelo que será feita uma análise interna relativamente aos pontos fortes (*strenghts*) e pontos fracos (*weaknesses*) e uma análise externa relativamente às oportunidades (*opportunities*) e ameaças (*threats*).

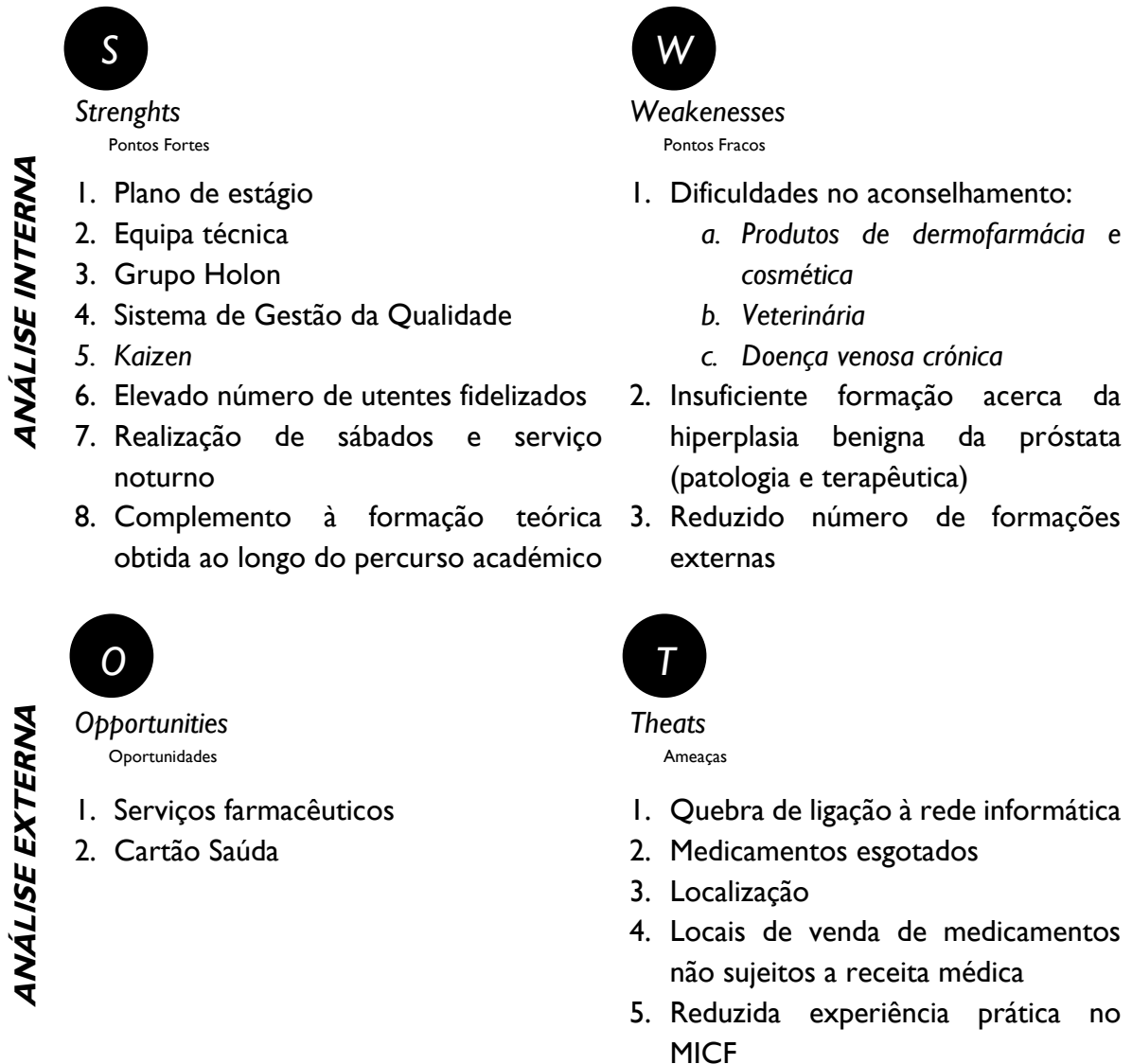
¹ Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, Artigo 75.º: Integram o conteúdo de ato farmacêutico as seguintes atividades:
(...)

- e) *preparação, controlo, seleção, aquisição, armazenamento e dispensa dos medicamentos de uso humano e veterinário e de dispositivos médicos em farmácias abertas ao público (...)*
- g) *interpretação e avaliação das prescrições médicas*
- h) *informação e consulta sobre medicamentos de uso humano e veterinário, dispositivos médicos, sujeitos e não sujeitos a prescrição médica, junto de profissionais de saúde e de doentes, de modo a promover a sua correta utilização*
- i) *acompanhamento, vigilância e controlo da distribuição, dispensa e utilização de medicamentos de uso humano e veterinário, de dispositivos médicos*

² <https://www.apcergroup.com/portugal/index.php/pt/sobre-a-apcer/36-acreditacao>

ANÁLISE SWOT

Esquema 1. Esquema-resumo da análise SWOT



I. PONTOS FORTES

1.1. Plano de estágio

O presente estágio curricular em farmácia comunitária seguiu um plano de estágio definido em diversas fases, permitindo uma aprendizagem e evolução de competências progressiva. Iniciou-se com o processo de entrada de encomendas, seguido de medição de parâmetros antropométricos, fisiológicos e bioquímicos em gabinete de utente, conferência de receitas manuais, visualização de atendimentos, atendimento do utente ao balcão, faturação e, por fim, preparação de medicamentos manipulados.

A primeira fase do estágio compreendeu o processo de entrada de encomendas, onde tive contacto com o portefólio de produtos em *stock* na FL&M – medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispositivos médicos, produtos de dermofarmácia e cosmética e medicamentos veterinários. Esta fase do estágio abarcou: a entrada de medicamentos no robô, levando à aproximação da vertente de automação e robótica existente em farmácia comunitária; a conferência de faturas dos distribuidores (Udifar, OCP, Plural e *Alliance Healthcare*); e a marcação de preços em função das margens tabeladas pela farmácia para os produtos de venda livre, cujo preço de venda ao público não é determinado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED).

A fase seguinte do estágio consistiu num primeiro contacto mais reservado com o utente em gabinete, local onde realizei a medição de parâmetros antropométricos, fisiológicos e bioquímicos (peso, bioimpedância, pressão arterial, glicémia, colesterol e triglicéridos).

Posteriormente e de forma a preparar a fase do atendimento, revi os tipos de receitas, o formato de uma receita, as suas regras e todos os campos que devem estar obrigatória e corretamente preenchidos para que a receita esteja válida e os medicamentos possam ser comparticipados. Em seguida, foram abordados os vários organismos que comparticipam os medicamentos: o Estado e as restantes complementaridades. Após esta (re)aprendizagem, tive a oportunidade de conferir as receitas manuais recentemente dispensadas na FL&M.

A fase ulterior consistiu na visualização de atendimentos, o que permitiu começar a familiarizar-me com a aplicação informática utilizada pela FL&M, o Sifarma 2000[®], e a apreender a abordagem aos utentes e como solucionar os seus problemas.

Seguidamente, como ponto auge, o atendimento ao utente, onde recebi ajuda e apoio por parte da equipa técnica da farmácia, complementados com as informações científicas acerca dos produtos constantes no Sifarma 2000[®], nomeadamente as indicações terapêuticas, a posologia, as precauções, as reações adversas e as interações. Durante o estágio, entraram em funcionamento as máquinas impressoras de etiquetas de posologia, que registam o nome do utente, a identificação do produto, a farmácia onde foi adquirido e, de maior relevância, a posologia e precauções. Apesar de ser prática corrente da FL&M a colocação de etiquetas de posologia manuscritas, esta inovação tecnológica rentabiliza os recursos e promove o uso correto dos medicamentos.

Ao longo do período de estágio, as tarefas atrás referidas foram sendo continuamente realizadas, relembrando todos os procedimentos e dando seguimento à aprendizagem.

Após cada mês, as farmácias, para serem restituídas dos valores comparticipados pelas diversas entidades, organizam a documentação da faturação para envio para o Centro de Conferência

de Faturas. Embora seja um procedimento de cariz menos técnico, é de grande utilidade para a gestão da farmácia, o qual acompanhei com interesse no início do mês de março.

Próximo do término do estágio, preparei, com a supervisão de uma farmacêutica, dois manipulados: um creme de nitroglicerina a 0,25% e cinchocaína a 0,25%, indicado para o alívio da dor e prurido da fissura anal e hemorroidas (FORMULÁRIO GALÉNICO PORTUGUÊS, 2009), e 200 cápsulas contendo 100 mg de biotina, um medicamento em ensaios clínicos fase 3 com indicação na esclerose múltipla progressiva (ANDERSON, 2015). Apesar de a monografia do creme de nitroglicerina a 0,25% e cinchocaína a 0,25% estar contida no Formulário Galénico Português de 2009, segui a ficha de preparação de medicamentos manipulados da FL&M adaptada do respetivo formulário. Esta farmácia prepara cápsulas de biotina para alguns utentes do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e, uma vez que este medicamento ainda não está aprovado, foi necessária prévia autorização pelo INFARMED para a sua manipulação. No seguimento da preparação destes medicamentos manipulados, realizei o seu controlo de qualidade, rotulagem e cálculo do preço de venda. As fichas de preparação dos manipulados, bem como os seus rótulos, encontram-se nos **Anexos I a 6**.

1.2. Equipa técnica

Os colaboradores da FL&M são profissionais competentes, motivados, empenhados e dedicados aos utentes e à farmácia, sendo o seu foco principal o utente.

Esta equipa, no decorrer do estágio, foi-me auxiliando nos atendimentos e tarefas em que estava insegura e com dificuldades e foram-me transmitindo conhecimentos e valores que considero imprescindíveis à prática farmacêutica.

1.3. Grupo Holon

A FL&M pertence ao Grupo Holon, uma rede nacional de farmácias constituída atualmente por 395 farmácias, sendo a única farmácia Holon da cidade de Coimbra.

A palavra Holon tem origem no grego *Holos*, que significa algo que é um todo em si mesmo e, ao mesmo tempo, uma parte de um sistema maior. Como tal, cada farmácia, com a sua autonomia, independência e autodeterminação, contribui para que a totalidade do grupo tenha mais força e um maior poder de resposta perante as necessidades dos utentes e da comunidade. O grupo tem como lema um atendimento competente, especializado e personalizado a cada utente (GRUPO HOLON, 2012).

O grupo dispõe, para venda ao público, de um conjunto de produtos exclusivos da sua marca, dos quais destaco o Holonprotect Artro, o suplemento alimentar com maior expressão nesta farmácia Holon. É constituído por sulfato de glucosamina (1500 mg /2 comprimidos), sulfato

de condroitina (1200 mg /2 comprimidos) e manganês (2 mg /2 comprimidos), e é utilizado como adjuvante na terapêutica da osteoartrite. Verificou-se, em alguns estudos, que a associação de glucosamina com condroitina alivia a dor a médio prazo provocada pela osteoartrite. No entanto, estes resultados são ainda controversos, dado que também existem estudos que indicam que a sua eficácia não é superior ao placebo (NEWBERRY *et al.*, 2017). Os produtos da marca Holon apresentam-se como parte integrante das farmácias deste grupo e constituem uma mais valia pelo seu preço mais acessível e identidade própria, dado que existem utentes que procuram especificamente estes produtos.

Por pertencer ao grupo Holon, esta farmácia também possui alguns serviços de saúde que são prestados por profissionais de saúde especializados do grupo, nomeadamente os serviços de: nutrição, pé diabético, podologia e dermofarmácia. Também integrados na panóplia de serviços característicos das Farmácias Holon, mas prestados por farmacêuticos da FL&M, existem os serviços de Preparação Individualizada da Medicação (PIM), administração de vacinas, administração de injetáveis, consulta farmacêutica, *check* saúde (medição de parâmetros antropométricos, fisiológicos e bioquímicos) e o programa de cessação tabágica. Todos estes serviços marcam a imagem do Grupo Holon, em especial da FL&M, cujo foco é o utente, não se limitando apenas à dispensa e aconselhamento de medicamentos e outros produtos de saúde e mostrando uma atitude proativa e dinâmica.

Como parte do universo Holon, a FL&M encontra-se envolvida em alguns estudos e promoção de rastreios, com vista a prevenir e detetar prematuramente alguns problemas de saúde. Neste sentido destaca a 2ª fase do Projeto Asinphar@2action, um estudo com o objetivo de detetar precocemente fatores de risco cardiovasculares baseado na determinação da rigidez arterial através da medição da velocidade de onda de pulso (**Anexo 7** – Panfleto sobre a rigidez arterial), e o rastreio do cancro do cólon através da pesquisa de sangue oculto nas fezes (**Anexo 8** – Cartaz da campanha “Conhece os sintomas do cancro do intestino?”).

1.4. Sistema de Gestão da Qualidade

Desde abril de 2018, a FL&M é certificada pela APCER, segundo a norma NP EN ISO 9001:2015. Esta norma assenta nos 7 princípios da gestão da qualidade: foco no cliente, liderança, comprometimento das pessoas, abordagem por processos, melhoria, tomada de decisão baseada em evidências e gestão das relações. A certificação atesta o foco da FL&M como sendo o utente – na satisfação das suas necessidades e superação das suas expectativas –, de forma sustentável, melhorando continuamente o seu desempenho (APCER b³).

³ <https://www.apcergroup.com/portugal/index.php/pt/certificacao/40/iso-9001>

Antes desta certificação, foram realizadas duas auditorias: uma auditoria interna, para validar os procedimentos da farmácia de acordo com a nova edição da norma ISO 9001, e, posteriormente, uma auditoria externa, a qual culminou na certificação pela APCER. Presenciei ambas as auditorias, percebendo, de forma prática, como são acompanhadas e dirigidas e a sua importância no reconhecimento do modo como os processos são conduzidos.

1.5. Kaizen

O sistema *Kaizen* é um método baseado no Ciclo de Deming – PDCA: *plan, do, check, act* (planejar, executar, verificar, atuar) –, facilitando a aplicação dos princípios da gestão da qualidade apontados pela Norma Europeia EN ISO 9001:2015. Surgiu em 1986 com Masaaki Imai no Japão, e a palavra japonesa significa literalmente mudar (*Kai*) para melhor (*Zen*), tratando-se, assim, de uma filosofia de melhoria contínua (SINGH *et al.*, 2009), cujo lema é “Hoje melhor do que ontem; amanhã melhor do que hoje” (COSTA, 2016).

Este método assenta em alguns princípios, dos quais destaco a organização do espaço 5S – *Seri* (triagem), *Seiton* (arrumação), *Seiso* (limpeza), *Seiketsu* (normalização) e *Shitsuke* (disciplina) (KAIZEN INSTITUTE, 2015) –; o sistema de sugestão (todos dão sugestões de modo a economizar recursos e aumentar a qualidade dos serviços prestados, produtos e condições laborais); os círculos de controlo de qualidade (todos os trabalhadores se empenham no sentido de debater e solucionar os problemas); e o controlo de qualidade total (o controlo da qualidade constitui um esforço de toda a hierarquia) (OHNO, 2009) (TETTEH, 2012).

Em janeiro de 2015, a FL&M adotou o método de gestão *Kaizen*, o qual segue nos dias de hoje, numa perspetiva de melhoria contínua. Para a aplicação deste método, existem determinados procedimentos executados pelos profissionais da FL&M, dos quais destaco:

- Reuniões curtas em momentos cuja afluência de utentes é diminuta, que decorrem em dias alternados, com os profissionais de saúde que estiverem disponíveis no momento. Tem o intuito de dar a conhecer informações relevantes (ações da farmácia, promoções, campanhas, objetivos a atingir, ...). Quem orienta esta reunião *Kaizen* é um colaborador, definido *a priori*, rotativamente e decorre numa zona de fácil acesso a todos os trabalhadores. Neste local não existem cadeiras, realizando-se a reunião com os colaboradores em pé. É conduzida através de um painel onde são disponibilizadas e mantidas informações importantes facilmente consultáveis, mesmo no decurso de um atendimento;
- Existência de uma campanha para que, nos momentos de maior afluência de utentes à farmácia, os profissionais de saúde se desloquem para a zona do atendimento, rentabilizando os recursos humanos e aumentando a eficiência do atendimento;

- Etiquetas indicativas do local onde cada objeto deve permanecer, para uma boa organização do espaço e facilidade e rapidez no seu manuseamento, concretizando a organização do espaço 5S;
- Existência de *One-Point Lesson's* (OPLs), instruções visuais que esclarecem o *modus operadi* de determinada tarefa, permitindo que, na ausência do profissional responsável, a tarefa seja executada com qualidade;
- Grande comunicação entre toda a equipa, de modo a solucionar os problemas, pondo em prática os círculos de controlo de qualidade;
- Segregação de funções.

Este método de gestão permite aumentar a produtividade, motivação e empenho dos colaboradores, economizar recursos, sempre com o objetivo de aumentar a satisfação do utente, tornando-se uma ferramenta de grande utilidade. Enquanto estagiária, fui integrada neste sistema, participando nas reuniões *Kaizen* e pondo em prática, nas tarefas que realizava, os seus princípios, que desde o início me foram incutidos.

1.6. Elevado número de utentes fidelizados

Por ser uma farmácia antiga e por todo o empenho e dedicação que os colaboradores demonstram para com os utentes, a FL&M possui muitos clientes fidelizados, na sua maioria idosos, mas também algumas instituições – a Casa dos Pobres de Coimbra, uma Instituição Particular de Solidariedade Social que serve utentes com carência familiar, económica e social, e o Centro de Apoio à Terceira Idade (CATI), uma instituição gerida pela Santa Casa da Misericórdia de Coimbra que funciona como lar, centro de dia e presta apoio domiciliário. Apesar de se encontrar no centro despovoado da cidade, existem pessoas que se acostumaram a deslocar-se à FL&M, vindo, por vezes, propositadamente de zonas longínquas dos arredores da cidade. Com estes utentes habituais é possível fazer um acompanhamento frequente e cuidado, de forma a auxiliá-los com os problemas relacionados com a medicação. Por outro lado, também permite aumentar a rentabilidade da farmácia. Tal facto permitiu que, durante o estágio, acompanhasse com proximidade estes utentes, observando a evolução e a regressão das suas patologias e também os resultados da sua medicação.

1.7. Realização de sábados e serviço noturno

Durante o estágio, de forma a ter um contacto mais próximo com a vida profissional, realizei sábados e um serviço noturno, onde contactei com um público-alvo diferente.

A FL&M pertence ao pequeno grupo de farmácias abertas ao público ao sábado à tarde na Baixa de Coimbra. Para além dos utentes habituais, nestes dias também é frequentada por

peças de faixas etárias mais jovens e turistas. Ao sábado, uma vez que a afluência à farmácia é menor, também dispensei os medicamentos constantes nas prescrições provenientes do CATI. No serviço que realizei, atendi utentes com prescrições médicas de urgência e outros que procuravam aconselhamento farmacológico e não farmacológico para situações momentâneas aflitivas antes de se deslocarem ao médico.

1.8. Complemento à formação teórica obtida ao longo do percurso académico

Até ao fim do 1º semestre do 5º ano do seu currículo académico, os estudantes do MICF são formados numa vertente abundantemente teórica, tendo reduzido contacto com a realidade profissional. Ao longo dos quatro meses de estágio, comprovei a grande importância que a experiência prática assume no processo de aprendizagem do estudante, tendo contribuído fortemente para o aumento dos meus conhecimentos e para a consolidação do que apreendi no decorrer dos 5 anos do MICF.

2. PONTOS FRACOS

2.1. Dificuldades no aconselhamento

No decurso dos atendimentos aos utentes, constatei a forte dificuldade que sentia no aconselhamento de produtos de dermofarmácia e cosmética, veterinária e dispositivos médicos utilizados na doença venosa crónica.

a. Produtos de dermofarmácia e cosmética

A FL&M possui um portefólio grande e variado de produtos de dermofarmácia e cosmética, detalhadamente das marcas A-Derma®, Avène®, Caudalie®, Ducray®, Elancyl®, Eucerin®, Galénic®, IOMA®, Klorane®, Lierac® e Phyto®, para além dos produtos Holon. Estas marcas possuem produtos de diversas linhas, consoante a sua finalidade e o tipo de pele do utilizador. Ao longo do estágio curricular, obtive formação nesta área por parte dos profissionais de saúde da farmácia e de uma delegada de informação médica, que transmitiram o modo de atuação e a aplicabilidade de alguns produtos. Nos momentos vagos, procurei saber mais através da consulta de informação disponibilizada pelas marcas nas suas páginas na internet. Dada a elevada diversidade de produtos e marcas disponíveis na FL&M, estas abordagens revelaram-se insuficientes. De acordo com a dificuldade que senti, sugeria que, na unidade curricular de “Dermofarmácia e Cosmética”, houvesse maior incidência nos produtos anti-idade e para peles acneicas, por ter constatado serem os mais solicitados pelos utentes, sendo que deveriam ser ilustrados com exemplos de produtos existentes no mercado.

b. Veterinária

No âmbito da veterinária, a contraceção hormonal constitui uma área terapêutica com significativa procura, sobre a qual não obtemos formação académica, o que dificultou o aconselhamento neste tipo de produtos, dificuldade que estaria aumentada numa farmácia menos urbana. Neste sentido, sugeria que este tópico fosse integrado no programa da unidade curricular “Preparações de Uso Veterinário”.

c. Doença venosa crónica

No mercado, existe uma vasta gama de MNSRM indicados no tratamento da insuficiência venosa crónica, nomeadamente bioflavonoides (Daflon[®]), hesperidina + *Ruscus acoleatus* + ácido ascórbico (Cyclo 3[®]), extrato seco de folhas de *Vitis vinifera* (Antistax[®]), diosmina (Venex[®]), hidrosmina (Venosmil[®]), dobesilato de cálcio (Doxi-Om[®]), heparinóide (Hirudoid[®]) e pentosano polissulfato de sódio (Thrombocid[®]). Mas também existem dispositivos médicos que auxiliam o retorno venoso, particularmente as meias elásticas e as meias de compressão. A cedência e/ou aconselhamento deste tipo de produtos foi dificultada por se tratar de uma patologia superficialmente falada na unidade curricular de “Fisiopatologia Humana” e sobre a qual não é abordado qualquer tipo de tratamento farmacológico ou não farmacológico ao longo do currículo do MICF. Considero que seria necessário abordar esta temática, visto ser uma patologia com uma elevada incidência na população portuguesa. De acordo com a Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascul⁴, a doença venosa crónica afeta cerca de 35% da população adulta portuguesa, com maior incidência no sexo feminino.

***2.2. Insuficiente formação acerca da hiperplasia benigna da próstata (HBP)
(patologia e terapêutica)***

A realização do estágio curricular foi determinante na perceção das lacunas da minha formação, por não ter determinados conceitos presentes e por não ter obtido formação nesse sentido. A HBP é uma patologia relacionada com o envelhecimento com um grande impacto na população do sexo masculino, uma vez que se estima que afete mais de 50% dos homens aos 60 anos e que chega a atingir os 90% aos 85 anos (REDE DE REFERENCIAÇÃO HOSPITALAR, 2016). Isto traduz-se no elevado número de prescrições com fármacos utilizados no seu tratamento. Uma vez que os conteúdos programáticos sobre esta patologia são deficitários, sugiro a sua integração no plano curricular do MICF.

⁴ <http://www.alertadoencavenosa.pt/dvc>

2.3. Reduzido número de formações externas

No decurso do estágio na FL&M, frequentei duas formações externas, que incidiram na contração e acne e na psoríase. Estas palestras foram bastante proveitosas, uma vez que me permitiram rever conceitos, atualizar-me e aprofundar as respetivas áreas. Visto que esta farmácia integra o grupo Holon, as compras são realizadas maioritariamente através do mesmo e não diretamente aos laboratórios. Por este motivo, a farmácia recebe um reduzido número de convites para formações externas, pelo que não tive oportunidade de frequentar formações adicionais. Não obstante, recebi formações internas tanto por parte dos farmacêuticos da FL&M como por parte de delegados de informação médica e de algumas marcas de cosmética.

3. OPORTUNIDADES

3.1. Serviços farmacêuticos

Sendo o farmacêutico comunitário o profissional de saúde mais próximo e de mais fácil acesso por parte do doente, é um erro da parte deste não aproveitar este facto para fomentar o desenvolvimento de ações adicionais de promoção da saúde e prevenção da doença. A FL&M oferece alguns serviços aos utentes neste sentido, particularmente a PIM, que promove a adesão à terapêutica, e as consultas farmacêuticas de revisão da medicação, que fomentam o uso correto dos medicamentos. Ademais, os farmacêuticos da FL&M também administram insulina a alguns utentes insulino-dependentes incapazes de o fazer a si próprios, permitindo um acompanhamento contínuo e estimulando a correta injeção destes fármacos; administram vacinas e outros injetáveis. Além disso, a farmácia promove ações de sensibilização da população, através de palestras, rastreios e caminhadas. Embora esteja a traçar um bom rumo, ainda é possível inovar e aperfeiçoar, nomeadamente no que diz respeito ao acompanhamento farmacoterapêutico e ao desenvolvimento de mais rastreios e campanhas de sensibilização.

3.2. Cartão Saúde

O Cartão Saúde permite acumular pontos que podem ser trocados por produtos de saúde e vales de dinheiro e dá acesso a promoções exclusivas (FARMÁCIAS PORTUGUESAS a⁵). Os pontos são atribuídos pela compra de MNSRM, produtos de saúde e bem-estar, serviços farmacêuticos e pela visita diária à farmácia. Todavia, o Cartão Saúde apenas é funcional nas farmácias pertencentes ao grupo Farmácias Portuguesas (FARMÁCIAS PORTUGUESAS b⁶).

⁵ <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/vantagens-e-beneficios>

⁶ <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/vantagens-e-beneficios>

A FL&M pertence ao grupo das Farmácias Portuguesas, permitindo que os seus utentes usufruam das vantagens deste cartão. Existem utentes que procuram especificamente farmácias aderentes ao Cartão Saúde, tornando-se numa vantagem competitiva.

4. AMEAÇAS

4.1. Quebra de ligação à rede informática

Atualmente, as farmácias estão extremamente dependentes do sistema informático, principalmente devido à implementação das receitas eletrónicas (RE). Apesar de pouco comum, ocorrem falhas na ligação à rede informática, condicionando o atendimento ao utente. Quando há perda de ligação à rede, relativamente às RE desmaterializadas e na ausência do guia de tratamento para o utente (SMS), não é possível aceder à prescrição médica. Tais situações prolongam de forma não útil o tempo de atendimento ao utente, que, por vezes, abandona a farmácia sem o medicamento desejado.

4.2. Medicamentos esgotados

Muitas são as causas para o esgotamento de medicamentos nas farmácias relacionadas com quebras na produção ou distribuição dos medicamentos, nomeadamente maior procura do que produção, esgotamento das matérias primas, retirada do mercado por problemas de produção e exportação paralela de medicamentos rateados. Se ocorrer num MNSRM, o farmacêutico pode aconselhar outras alternativas terapêuticas, com o mesmo princípio ativo (PA) e dose ou com outro PA. Se ocorrer num MSRM de marca com genérico no mercado, este poderá ser substituído por um genérico. Se o medicamento esgotado for um genérico, este poderá ser substituído por outro medicamento genérico ou pelo medicamento de marca. Se ainda não tiverem sido introduzidos no mercado genéricos do medicamento em questão, então apenas o médico poderá prescrever uma alternativa terapêutica.

Durante o estágio curricular, foram frequentes os medicamentos esgotados: alguns que podiam ser substituídos pelos genéricos, nomeadamente Adalat[®] (nifedipina) e Cardura[®] (doxazosina), mas outros não apresentavam essa possibilidade, nomeadamente Atozet[®] (ezetimiba + atorvastatina) e FreeStyle libre[®]. Este facto originou que alguns utentes se deslocassem a outras farmácias à procura do medicamento desejado, ocasionando a perda de clientes pela FL&M, ou que tivessem de se deslocar ao gabinete médico.

4.3. Localização

O desenvolvimento da cidade de Coimbra, com o crescente aumento das superfícies comerciais levou à desertificação da Baixa e ao encerramento das suas lojas. Esta zona da cidade é muito acessível através de transportes públicos, mas está condicionada pela existência de reduzidos locais para estacionamento de veículos privados, utilizados por um número significativo de cidadãos. Em acréscimo, num curto espaço existem três farmácias, propiciando a concorrência. Estes fatores têm conduzido à progressiva diminuição da afluência à FL&M, mesmo sendo um local de passagem e de fácil acesso a um transeunte da Baixa.

4.4. Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (LVMNSRM)

O Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 238/2007, de 19 de junho, permite e regulamenta a venda de MNSRM fora das farmácias em LVMNSRM devidamente autorizados e registados junto do INFARMED por farmacêuticos ou técnicos de farmácia ou sob a sua responsabilidade. Os LVMNSRM, pelo grande volume de aquisições que fazem, apresentam ao utente preços mais competitivos, para além de se localizarem em zonas privilegiadas e de grande afluência de público. Num período de crise económica e financeira, estes tornam-se fatores decisivos e contra os quais as farmácias muitas vezes não conseguem competir com vista a garantirem a sua sustentabilidade.

A FL&M não é exceção a este facto e é igualmente afetada por estes fatores, com a agravante de, a cerca de 250 metros, existir um LVMNSRM com preços mais baixos, junto a uma zona comercial com estacionamento disponível.

4.5. Reduzida experiência prática no MICF

O estágio curricular é uma componente formativa prática de elevado peso inserida no currículo do MICF, como mencionado no tópico 8 dos pontos fortes do presente relatório. Devido à experiência pessoal que realizei, considero que o contacto com a realidade profissional está tardiamente integrado no currículo do MICF e que tal se deveria suceder em vários momentos do percurso académico ao longo dos vários anos curriculares, de modo a conhecer, observar e experienciar os diversos ramos que o farmacêutico pode integrar exercendo a sua profissão como especialista do medicamento. Neste sentido, considero que deveria ser integrada uma unidade curricular transversal aos vários anos no currículo do MICF, que permitisse conhecer a realidade profissional, principalmente ao nível da farmácia comunitária, farmácia hospitalar, indústria farmacêutica, assuntos regulamentares e distribuição farmacêutica.

ANEXOS

Anexo I – Ficha de preparação de creme de nitroglicerina a 0,25% e cinchocaína a 0,25%

FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Farmácia Luciano & Matos

Medicamento: Creme de nitroglicerina a 0,25% e cinchocaína a 0,25%

Teor em substância(s) ativa(s); 100g (ml ou unidades) contém: 0,25 g (ml) de nitroglicerina e 0,25 g (ml) de cinchocaína

Forma farmacéutica: **creme** Data de preparação: **11/04/2018**
 Número de lote: **3218** Quantidade a preparar: **50g**

Matérias-primas	Nº de lote	Origem	Farmacopéia	Quantidade para 100g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador	Rubrica do supervisor
Nitroglicerina 2%	R1704093	Farmalabor	USP/Ph. Eur.	12,5g	6,25g	6,250g		
Nupercaina® pom.	18F2261	Mercofarma	Falcatólio: 06/25/22	7,5g	12,5g	12,507g		
Glicerina	EV00025945	JMOS, Lda	USP	15ml	5ml	6,312g		
Creme Lanette I	161806-1	Acofarma	Acofarma	q.h.p. 100g	q.h.p. 50g	24,960g		

Preparação

1. Verificar o estado de limpeza do material.
2. Pesar a nitroglicerina e transferir para o recipiente unguator.
3. Adicionar a glicerina e misturar suavemente, formando uma pasta.
4. Pesar o creme Lanette I e transferir para o recipiente unguator.
5. Executar a mistura no Unguator, fixando a velocidade de agitação no ponto 3 durante 3 minutos.
6. Descondicionar a bisnaga de Nupercaina® diretamente para o recipiente unguator e misturar no Unguator, fixando a velocidade de agitação no ponto 1 durante 1 minuto.
7. Fechar o recipiente e rotular.
8. Lavar e secar o material utilizado.
- 9.
- 10.

Rubrica do operador

Imp.018 Rev.0 Página 1 de 4

FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Farmácia Luciano & Matos

Aparelhagem usada: Balança BL.01 Unguator

Embalagem

Tipo de embalagem: Unguator Capacidade do recipiente: 100/140ml

Material de embalagem	Nº de lote	Origem
Unguator	11602908	GAKO

Operador:

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: Conservar em ambiente refrigerado em recipiente opaco, bem fechado.

Prazo de utilização: 2 meses após a preparação.

Operador:

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia	Identificação do Diretor Técnico	Endereço e telefone da Farmácia	Identificação do Médico prescritor
DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO			Data de preparação
Teor em substância(s) ativa(s)			Prazo de utilização
Quantidade disponível			Condições de conservação
Referência a matérias-primas cuja o conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização convencional do medicamento			Nº de lote
Posologia			Manter fora do alcance das crianças
Via de administração			Advertências (precauções de manuseamento, etc.)
			Uso externo (caso se aplique) (em fundo verde)

Operador:

Imp.018 Rev.0 Página 2 de 4

FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Farmácia Luciano & Matos

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do operador
Cor	Branco levemente amarelado	CONFORME	
Odor	Inodoro	CONFORME	
Aspecto	Homogêneo	CONFORME	
Quantidade	50g ± 5%	CONFORME (49,582g)	

Aprovado Rejeitado

Supervisor: 11/04/2018

Nome e morada do doente

Nome do prescritor

Anotações

Imp.018 Rev.0 Página 3 de 4

FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Farmácia Luciano & Matos

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

Matérias-primas	Embalagem existente em armazém:		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (sem I.V.A.):		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (por I.V.A.)	Quantidade unitária	preço			
Nitroglicerina a 2%	50 g	16,11 €	1 g	0,3222 €	x 6,25 g	x 2,2	= 4,40 €
Nupercaina®	-----	-----	1 bisnaga	4,02 €	x 1	x -----	= 4,02 €
Glicerina	1260 g	3,37 €	1 g	0,0026716 €	x 6,312 g	x 2,2	= 0,04 €
Creme Lanette I	100g g	28,55 €	1 bisnaga	0,02855 €	x 24,96 g	x 1,9	= 1,33 €
Total Matéria-Prima (A)							= 9,84 €

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

Forma Farmacéutica	Quantidade	F (€)	Factor multiplicativo	Valor
Crema obtido por incorporação de matérias-primas em sist. pré-prep. industrialmente	50g	2,98 €	x 3	= 14,94 €
Total de Manipulação (B)				= 14,94 €

MATERIAL DE EMBALAGEM:

Material de embalagem	Preço de aquisição	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor
Unguator 100/140ml	1,09 €	x 1	x 1,2	= 1,31 €
Total de Material de Embalagem (C)				= 1,31 €

P. V. P. DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

Soma de (A) + (B) + (C)	Factor multiplicativo	Valor
26,09 €	x 1,3	= 33,92 €
		L.V. A. + 2,04 €
		(D) = 35,96 €

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

Dispositivo	Preço unitário	Quantidade	Valor
(E)			
PREÇO FINAL: (D) + (E)			35,96 €

Operador: Supervisor:

Imp.018 Rev.0 Página 4 de 4

Anexo 2 – Monografia de creme de nitroglicerina a 0,25% e cinchocaína a 0,25% (in Formulário Galénico Português, 2009)

CREME DE NITROGLICERINA A 0,25% E CINCHOCAÍNA A 0,25%

(FOP 332 – Creme de Lanette I)

Nome: Creme de Nitroglicerina a 0,25% e Cinchocaína a 0,25%

Outras designações: Não se aplica.

Farma Farmacéutica: Gel para aplicação tópica

Designação: 2,5 mg/g ou 0,25% (p/p) em Nitroglicerina a 2,5 mg/g ou 0,25% (p/p) em Cinchocaína

Excipientes: Glicerina, Alcool cetostearílico, Óxido de zinco, Sulfato de zinco, Ácido sórbico, Água purificada

Classificação terapêutica (FHNM): S – Analgésico cardiovascular / 6 – Anestésico digestivo / 3.5 – Vasodilatadores / 6.2 – Anti-vasoconstritores / Nitroglicerina / Cinchocaína

Classificação ATC: D04A / D04AA / D04AB / D04AD / D04AX / D04AD02 / C02CA / C02CA02 / C02CA02 / C02CA02

Especialidade médica: Dermatologia

Para que está indicado: Tratamento da fissura anal

Fórmula:

Matéria prima	Quantidade p/100 g	Função
Nitroglicerina (a 2%)	12,5 g	Substância Activa
Cinchocaína (potência comercial a 1%)	25,0 g	Substância Activa
Glicerina	10,0 ml	Co-Solvente
Creme Lanette I FOP B.33	52,5 g	Veículo hidroalcoólico (DIA)
Fúrcula de Creme (DIA de Lanette I FOP B.33)	17,0 g	
Alcool cetostearílico emulsificante (tipo B) ↔ Creme Lanette SX	10,5 g	Agente emulsificante
Óxido de zinco ↔ Oxido Z	1,0 g	Fase sólida
Sulfato de zinco (potência) ↔ Solução de enxofre a 10%	2,8 g	Fase líquida
Ácido sórbico	0,11 g	Conservante
Água purificada	47,8 g	Fase aquosa

Técnicas de preparação - Fluxograma

Caracterização: Creme branco ligeiramente amarelado, com aspecto homogêneo

Embalagem: Embalado o creme em recipientes opacos (frasco, caixa ou bistraga), bem fechado e devidamente rotulado

Rotulagem: Rotulado em anexo

Prazo de utilização: Até 2 meses após data de preparação

Condições de conservação: Conservar em ambiente refrigerado em recipiente opaco, bem fechado

Ensaios de verificação (a executar na farmácia):

Estado:

Características organolépticas: Cor: Branco ligeiramente amarelado / Olor: Inodoro / Aspecto: Creme de aspecto homogêneo / Quantidade: Conforme quantidade a preparar

Controlo: O produto é aprovado se os resultados dos ensaios efetuados se apresentarem em conformidade com as especificações estabelecidas. Caso contrário o produto deverá ser rejeitado.

Estabilizamentos:

Microbiologia:

- Solução limpa, incolor ou ligeiramente amarelada. Misturar com acetona e etanol.
- Passo molecular = 2211. Manusear com cuidado. A Nitroglicerina deve ser protegida da luz, calor e humidade. Utilizar-se uma mistura ácida de Nitroglicerina a 2% de cor branca.

Condições:

- pH: Cinchocaína, incolor ou quase branco, em cristais finíssimos, ligeiramente, muito solúvel na água e facilmente solúvel na acetona, no álcool e no álcool de mediana.
- pH: Nitroglicerina, incolor ou quase branco, em cristais finíssimos, ligeiramente, muito solúvel na água e facilmente solúvel na acetona, no álcool e no álcool de mediana.
- Passo molecular = 270,5.

A Cinchocaína deve ser protegida da luz, calor e humidade. Utilizar-se este medicamento comercial como fonte de cinchocaína. A preparação deverá ser estocada com mínima exposição à luz ambiente.

Anexo:

Ficha de Preparação, Cálculo do Preço da Venda, Modelo de Rotulo, Folheto Informativo

Bibliografia:

1) Farmácia, Farmácia, Farmácia, Manual de Farmácia Hospitalar, C. Azeite, 1998
 2) Farmácia, Farmácia, Farmácia, Manual de Farmácia Hospitalar, C. Azeite, 1998
 3) Farmácia, Farmácia, Farmácia, Manual de Farmácia Hospitalar, C. Azeite, 1998
 4) Farmácia, Farmácia, Farmácia, Manual de Farmácia Hospitalar, C. Azeite, 1998
 5) Farmácia, Farmácia, Farmácia, Manual de Farmácia Hospitalar, C. Azeite, 1998
 6) Farmácia, Farmácia, Farmácia, Manual de Farmácia Hospitalar, C. Azeite, 1998
 7) Farmácia, Farmácia, Farmácia, Manual de Farmácia Hospitalar, C. Azeite, 1998
 8) Farmácia, Farmácia, Farmácia, Manual de Farmácia Hospitalar, C. Azeite, 1998
 9) Farmácia, Farmácia, Farmácia, Manual de Farmácia Hospitalar, C. Azeite, 1998
 10) Farmácia, Farmácia, Farmácia, Manual de Farmácia Hospitalar, C. Azeite, 1998

Anexo 3 – Rótulo de creme de nitroglicerina a 0,25% e cinchocaína a 0,25%

farmácia Luciano & Matos
FARMACIA COMUNITÁRIA

Direção Técnica de:
 Maria Helena da Costa Neves Correia Amado
 Praça 8 de Maio, 40 – 42 • 3000-300 Coimbra
 Telef. 239 8221478 • Fax: 239 524112

Lote nº 3218 Data: 11/04/2018 Preço: 35,96€

Utente: [Redacted] Médico: [Redacted]

50 g de CREME DE NITROGLICERINA A 0,25% E CINCHOCAÍNA A 0,25%

Contém Creme Lanette e glicerina.

Posologia: Aplicar com massagem de 12 em 12 horas, até melhora dos sintomas; continuar o tratamento com uma aplicação ao dia, de preferência ao deitar, por um período máximo de 2 semanas OU aplicar segundo indicação médica.

Lavar as mãos antes e após a aplicação do creme.

[Redacted] Manter fora do alcance das crianças.

Conservar em ambiente refrigerado em recipiente bem fechado.

Pode usar até: 11/06/2018

11/04/2018

Anexo 4 – Receita de cápsulas de biotina 100 mg



SNS
SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



2011000038309114008

Utente: [Redacted]		MM
Telefone: [Redacted]	R.C.: O [Redacted]	
Entidade Responsável: [Redacted]		
Nº de Beneficiário [Redacted]		
[Redacted]	Especialidade: Neurologia Telefone: [Redacted]	HUC - Hospital de Dia *U067014*
R _x	DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	Nº Extenso Identificação Ótica
1	Biotina , 100mg , Cápsula , Frasco Posologia - 100mg 3 xao dia -6 meses de tratamento	2 Duas
2		
3		
4		
Validade: 30 DIAS Data: 2018-03-28		[Redacted Signature] (assinatura do Médico Prescritor)

Processado por computador - Glint for prescription, versão 6.0 - Glint-HS

Anexo 5 – Ficha de preparação de cápsulas de biotina 100 mg

Ficha de manipulação de cápsulas

Ficha de manipulação de cápsulas

farmácia Luciano & Matos

UTENTE: XXXXXXXXXX LOTE: CP-14718
 MORADA: XXXXXXXXXX DATA: 24/04/2018
 MÉDICO PRESCRITOR: XXXXXXXXXX VALIDADE: 6 meses
 OPERADOR: Beatriz Martins VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral
 MODO DE CONSERVAÇÃO: Conservar à temperatura ambiente, no frasco bem fechado e ao abrigo da luz.

MATÉRIAS PRIMAS:

MATÉRIA PRIMA	LOTE	ORIGEM	FUNITÁRIO (kg)	QUANTIDADE (g)	FACTOR (x)	CUSTO (€)
Ácido fólico	161896-G-1	Acofarma	0,606000			0,00 €
Biotarato de colina	9313/18/1	FarmaQuímica	0,031160			0,00 €
Biotina	17123-J-3	Acofarma	2,191100	20,00	1,90	33,28 €
Ceftriaxona	161218-G-1	Acofarma	0,024200			0,00 €
Carboximetilcelulose	170689-P-1	Acofarma	0,026980			0,00 €
Clordiazóxido HCl	NG0722A	Jaba Recordati	0,041167			0,00 €
Clorato Potássio	1404-B06	Fagron Iberica	0,022240			0,00 €
D-HEA	F1100162	Farmalabor	3,640000			0,00 €
Espirulina	171233-J-2	Acofarma	0,073800			0,00 €
Ext. Alcaçofra	161402-J-1	Acofarma	0,108300			0,00 €
Ext. Solde	160738-P-2	Acofarma	0,076510			0,00 €
Ext. Castanheiro da Índia	161879-G-1	Acofarma	0,206000			0,00 €
Ext. Cascaço Sagrado	171495-N-1	Acofarma	0,149440			0,00 €
Ext. Castanha Asiática	160817-P-2	Acofarma	0,103430			0,00 €
Ext. Chá Verde	120653-I-1	Acofarma	0,120200			0,00 €
Ext. Equisetum	162930-J-1	Acofarma	0,091000			0,00 €
Ext. Hoodia Gordonii	172434-J-1	Acofarma	0,456700			0,00 €
Ext. Laranja Amarga	170254-P-1	Acofarma	0,059320			0,00 €
Ext. Garcinia Cambogia	172426-J-1	Acofarma	0,079100			0,00 €
Ext. Saneas (sól)	C18-H(-)-00030	Fagron Iberica	0,200300			0,00 €
Ext. Fucus	170499-N-1	Acofarma	0,049680			0,00 €
Excipiente nº 1 cápsulas	851-T0(-)-44688	Fagron Iberica	0,032480	10,00	1,90	0,62 €
Ferulato	161827-J-1	Acofarma	0,239100			0,00 €
Fenofibrato	161156-N-1	Acofarma	0,123120			0,00 €
Furosemida	170241-P-1	Acofarma	0,033360			0,00 €
Glucomanano	17418-N-1	Acofarma	0,588160			0,00 €
Glicocitolato de zinco	15842-G-4	Acofarma	0,340000			0,00 €
Hidrocortisona	114060074	Fagron Iberica	3,500000			0,00 €
5-HTP (oxitriptano)	171028-D-3	Acofarma	16,170000			0,00 €
Ivermectina Uso Humano	161153-P-1	Acofarma	0,072370			0,00 €
L-Carnitina tartrato	0987792	Guinama	0,158200			0,00 €
Magnésio Aspartato	171008-D-1	Acofarma	7,670000			0,00 €
Picolinato de cromo	0072032	Guinama	0,171560			0,00 €
Riboflavina	170655-J-1	Acofarma	0,269400			0,00 €
Selenio levedura (1320mcg/g)	160494-G-2	Acofarma	3,330000			0,00 €
Silvina	70985	Aurovitas	0,121500			0,00 €
Cápsulas verde-verde nº 00	18004(-)-CB-10	Acofarma	0,118300			0,00 €
Cáps onorelo-laranja nº 00	181093(-)-CB-3	Acofarma	0,117450			0,00 €
Cápsulas vermelhas nº 3	161212(-)-CB-3	Acofarma	0,170360	9,80	2,20	3,67 €
Cápsulas amarelas nº 1	170590(-)-CB-2	Acofarma	0,128570			0,00 €
Cápsulas verdes nº 1	1413(-)-CB-1	Acofarma	0,123710			0,00 €
0	0	0	0,000000			0,00 €

TOTAL MATÉRIA PRIMA (A) 87,66 €

Rubrica do Supervisor: [Assinatura]

CONTROLO DE QUALIDADE:

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do operador
		Conforme	Não conforme	
1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS				
1.1 Cor: Verificar conformidade com a especificação	Pó branco	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2 Odor: Verificar conformidade com a especificação	Inodoro	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.3 Aspecto: Verificar conformidade com a especificação	Pó com aspecto homogêneo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. CONFORMIDADE COM A DEFINIÇÃO DA MONOGRAFIA "CAPSULAS" DA F.P.V.I	Texto "2.9.5. Uniformidade de Massa das Preparações Apresentadas em Formas Farmacêuticas Utilizadas" (F.P.V.I, 1º Volume, Cap. Geral 2, 2.9 Métodos de Farmacotécnicos)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. QUANTIDADE	200 cápsulas (quantidade prescrita)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aprovado <input checked="" type="checkbox"/> Rejeitado <input type="checkbox"/>				
Supervisor: <u>[Assinatura]</u> Data: 24/04/2018				

ANOTAÇÕES:

Imp.021 Rev.0

1 / 1

Imp.021 Rev.0

2 / 3

Ficha de manipulação de cápsulas

farmácia Luciano & Matos

MANIPULAÇÃO:

Forma Farmacêutica	Quantidade	F (€)	Factor multiplicativo	Valor (€)
Cápsulas	50	4,98 €	4,5	22,41 €
Cápsulas	150	4,98 €	0,01	7,47 €
TOTAL DA MANIPULAÇÃO (B)				29,88 €

MATERIAL DE EMBALAGEM:

Materiais de embalagem	Preço de aquisição (€)	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor (€)
Frasco 200 ml	0,79 €	1	1,2	0,95 €
Lote: 350817				
Origem: Acofarma				
TOTAL DE MATERIAL DE EMBALAGEM (C)				0,95 €

P.V.P. DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

Soma de: (A) + (B) + (C)	Factor multiplicativo	Valor (€)
118,38 €	1,3	153,89 €
+ IVA (6%)		9,24 €
P.V.P. =		163,13 €

Operador: [Assinatura]

Supervisor: [Assinatura]

FEITO SEGUUNDO A RRECE

Imp.021 Rev.0

3 / 3

Anexo 6 – Rótulo de cápsulas de biotina 100 mg

Farmácia Luciano & Matos
Farmácia Comunitária
Direção Técnica de
Maria Helena Costa Neves Correia Amado
Praça 8 de Maio, 40 - 42 • 3090-300 Coimbra
Telef. 239 822147/8 - Fax 239 824112

Lote nº CP-14718 **Data: 24/04/2018** **Preço: 163,12€**

Utente: [REDACTED]
Médico: [REDACTED]

Composição: **Biotina** - 100 mg
 Excipiente q.b.p. 1 cápsula

Contém celulose microcristalina e sílica coloidal.

Posologia: Tomar 1 cápsula 3 vezes ao dia.

Quantidade: 200 cápsulas Medicamento para administração oral

Conservar à temperatura ambiente, no frasco bem fechado e ao abrigo da luz.
Manter fora do alcance das crianças. **Pode utilizar até: 24/10/2018**

24/04/2018

Anexo 7 – Panfleto sobre a rigidez arterial



O QUE É A RIGIDEZ ARTERIAL?

As artérias, vasos sanguíneos responsáveis pelo transporte do sangue do coração para todas as partes do corpo, vão perdendo elasticidade ao longo da vida, tornando-se mais rígidas.

A rigidez arterial surge como um processo normal do envelhecimento. Contudo, pode ser acelerada pela presença de fatores genéticos, pelos estilos de vida pouco saudáveis (inatividade física, hábitos tabágicos, alimentação desequilibrada) ou algumas doenças (como, por exemplo, a diabetes ou a hipertensão arterial).



COMO SE AVALIA?

A avaliação da rigidez arterial e da idade das artérias é feita por um método simples e não invasivo, semelhante ao utilizado para avaliar a pressão arterial. Uma braçadeira é colocada no braço e permite obter parâmetros relacionados com a saúde das artérias.

OS RESULTADOS, OBTIDOS NO MOMENTO, SÃO ADAPTADOS ÀS CARACTERÍSTICAS DE CADA PESSOA, TORNANDO ESTA AVALIAÇÃO TOTALMENTE PERSONALIZADA!



QUE RESULTADOS OBTÉM?

PRESSÃO ARTERIAL
Indica a força que o sangue bombeado pelo coração exerce nos vasos sanguíneos.

FREQUÊNCIA CARDÍACA
Indica o número de vezes que o coração bate, num minuto.

VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO
É um parâmetro da rigidez arterial que permite detetar precocemente lesões nas artérias.

IDADE VASCULAR
Indica a idade das artérias.

CONHECE A IDADE DAS SUAS ARTÉRIAS?

PERGUNTE AO SEU FARMACÊUTICO HOLON COMO MELHORAR A IDADE DAS SUAS ARTÉRIAS E TENHA UM CORAÇÃO MAIS SAUDÁVEL!

FARMÁCIAS HOLON
UM OLHO NA SUA SAÚDE



Faça a avaliação numa Farmácia Holon e conheça a idade das suas artérias.

Anexo 8 – Cartaz da campanha “Conhece os sintomas do cancro do intestino?”

The poster features a close-up of a woman's face with blue eyes. On the left, white text on a grey background asks 'Sabia que 50% dos portugueses desconhece os sintomas do Cancro Colorretal?'. On the right, a blue speech bubble says 'FAÇA O RASTREIO NESTA FARMÁCIA!'. A purple box at the bottom contains the title 'O CANCRO DO INTESTINO NÃO ESCOLHE IDADES' and details about the screening campaign in March and April. Logos for europacolon portugal and FARMÁCIAS HOLON are at the bottom.

Sabia que

50%

dos portugueses desconhece os sintomas do **Cancro Colorretal?**

FAÇA O RASTREIO NESTA FARMÁCIA!

O CANCRO DO INTESTINO NÃO ESCOLHE IDADES

NOS MESES DE MARÇO E ABRIL, AS FARMÁCIAS HOLON E A EUROPACOLON PORTUGAL PROMOVEM O RASTREIO AO CANCRO COLORRETAL.

ESTA DOENÇA AFETA AS PESSOAS MAIORITARIAMENTE A PARTIR DOS 50 ANOS DE IDADE. ESTEJA ATENTO AOS SINTOMAS!

FALE COM O SEU FARMACÊUTICO HOLON.

europacolon portugal APOIO AO DOENTE COM CANCRO DIGESTIVO

FARMÁCIAS HOLON um dia todas serão assim

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, P. – **B Vitamin Promising in Progressive Multiple Sclerosis**. In: American Academy of Neurology (AAN) 67th Annual Meeting, Washington, DC. 2015. [Acedido a 16 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.medscape.com/viewarticle/844018>
- APCER (a) – **Acreditação**. [Acedido a 20 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.apcergroup.com/portugal/index.php/pt/sobre-a-apcer/36-acreditacao>
- APCER (b) – **Certificação ISO 9001: Sistemas de Gestão da Qualidade**. [Acedido a 20 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.apcergroup.com/portugal/index.php/pt/certificacao/40/iso-9001>
- ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS FARMÁCIAS – **Formulário Galénico Português: 2009**. Lisboa: ANF, 2009.
- COSTA, M. – **Kaizen**. Revista Saúde, 2016. [Acedido a 13 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/Kaizen.aspx>
- Decreto Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto**. Diário da República n.º 156/2005, Série I-A. Ministério da Saúde. [Acedido a 20 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/243692>
- Decreto Lei n.º 238/2007, de 19 de Junho**. Diário da República n.º 116/2007, Série I-A. Ministério da Saúde. [Acedido a 20 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/dir/pdf1sdip/2007/06/11600/38983900>. PDF
- FARMÁCIAS PORTUGUESAS (a) – **Saúde – Vantagens e benefícios**. [Acedido a 27 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/vantagens-e-beneficios>
- FARMÁCIAS PORTUGUESAS (b) – **Saúde – Como funciona o Cartão Saúde?** [Acedido a 27 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>
- FL&M – **Manual da Qualidade**. 2018
- GRUPO HOLON – **Brochura Institucional do Grupo Holon**. 2012 [Acedido a 2 de abril de 2018]. Disponível na Internet: http://www.grupo-holon.pt/system/attachment_1s/22/original/brochura%20institucional_GH_jul2012.pdf?1341392536
- INSTITUTO PORTUGUÊS DA QUALIDADE – **Norma Portuguesa EN ISO 9001:2015**. 4^a edição. 2015.

- KAIZEN INSTITUTE – **5 Passos de ouro para organizar as áreas de trabalho**. 2015. [Acedido a 13 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/blog/post/2015/04/27/5-passos-de-ouro-para-organizar-as-areas-de-trabalho.html>
- Lei n.º 131/2015: Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos**. Diário da República n.º 173/2015, Série I de 2015-09-04. [Acedido a 30 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/70186240>
- NEWBERRY, S.; FITZGERALD, J.; SOOHOO, N.; BOOTH, M.; MARKS, J.; MOTALA, A.; APAYDIN, E.; CHEN, C.; RAAEN, L.; SHANMAN, R.; SHEKELLE, P. – **Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review**. Agency for Healthcare Research and Quality, 2017. [Acedido a 4 de abril de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0096384/pdf/PubMedHealth_PMH0096384.pdf
- OHNO, I.; OHNO, K.; SAYOKO U. – **Introducing KAIZEN in Africa**. GRIPS Development Forum, 2009. [Acedido a 10 de abril de 2018]. Disponível na Internet: http://www.grips.ac.jp/forum-e/af-growth/support_ethiopia/document/May_09kaizen_draft.pdf
- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Valor do Farmacêutico**. Lisboa. [Acedido a 30 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.valordofarmaceutico.com/index.php?fbLogged=1&openQuiz&couldSave=1#section2>
- REDE DE REFERENCIAÇÃO HOSPITALAR – **Urologia**. 2016. [Acedido a 25 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/08/RNEHR-Urologia-Aprovada-8-agosto-17.pdf>
- SINGH, J; SINGH, H. – **Kaizen Philosophy: A Review of Literature**. The Icfai University Journal of Operations Management. 8, 2 (2009) 51-72.
- SOCIEDADE PORTUGUESA DE ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR – **DCV: Doença Venosa Crónica**. [Acedido a 23 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.alertadoencavenosa.pt/dvc>
- TETTEH, H. – **Kaizen: A Process Improvement Model for the Business of Health Care and Perioperative Nursing Professionals**. AORN Journal. 95, 1 (2012), 104-108.

PARTE



Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos do IPO de Coimbra

Relatório de Estágio orientado pela Dr.^a Clementina Maria Atanásio Varelas

INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) inclui, no quinto ano do seu currículo, um semestre de estágio curricular, que visa integrar e aplicar os conhecimentos teóricos apreendidos. O estágio curricular que realizei em farmácia hospitalar nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E. (IPOCFG, E.P.E.) decorreu de 2 de maio de 2018 a 29 de junho de 2018.

O IPOCFG, E.P.E. é um estabelecimento hospitalar pertencente ao Serviço Nacional de Saúde destinado ao diagnóstico e terapêutica das doenças oncológicas na região centro. Desde 2005 que possui o estatuto jurídico de entidade pública empresarial (IPO COIMBRA a¹). Em 2017, o hospital foi reacreditado como *Clinical Cancer Centre* pela *Organisation of European Cancer Institutes* (OEI) até 2022 (IPO COIMBRA b¹), o que indica que se trata de uma entidade com grau suficiente de todos os serviços médicos, cirúrgicos e de radioterapia e grau limitado de pesquisa clínica (OEI, 2015). Em 2018, o IPOCFG, E.P.E. foi acreditado pela *Caspe Healthcare Knowledge Systems* (CHKS) (IPO COIMBRA c¹) no seguimento da análise efetuada, nomeadamente da gestão do risco, controlo de infeção, formação, gestão de reclamações, segurança do doente, instalações e equipamentos (IPO COIMBRA d¹). A sua acreditação revela que a instituição se mostra empenhada na melhoria da qualidade dos seus serviços, vinculando o seu compromisso com os doentes e reguladores externos (CHKS²). Os SF do IPOCFG, E.P.E. estão todos os dias úteis abertos para o atendimento ao utente. Este serviço é constituído por 10 farmacêuticos, 8 técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT), 1 assistente técnico e 4 assistentes operacionais/auxiliares e está sob a direção da Dr.^a Clementina Varelas. O farmacêutico hospitalar está presente nas farmácias dos hospitais como especialista do medicamento. Fazem parte das suas funções a aquisição e gestão dos medicamentos, validação das prescrições médicas, preparação e dispensa da medicação e monitorização de ensaios clínicos (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS³).

O presente relatório de estágio tem como objetivos analisar as atividades realizadas e os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio curricular. Assim, terá a forma de análise SWOT (*strengths, weaknesses, opportunities, threats*), pelo que será feita uma análise interna relativamente aos pontos fortes (*strengths*) e pontos fracos (*weaknesses*) e uma análise externa relativamente às oportunidades (*opportunities*) e às ameaças (*threats*).

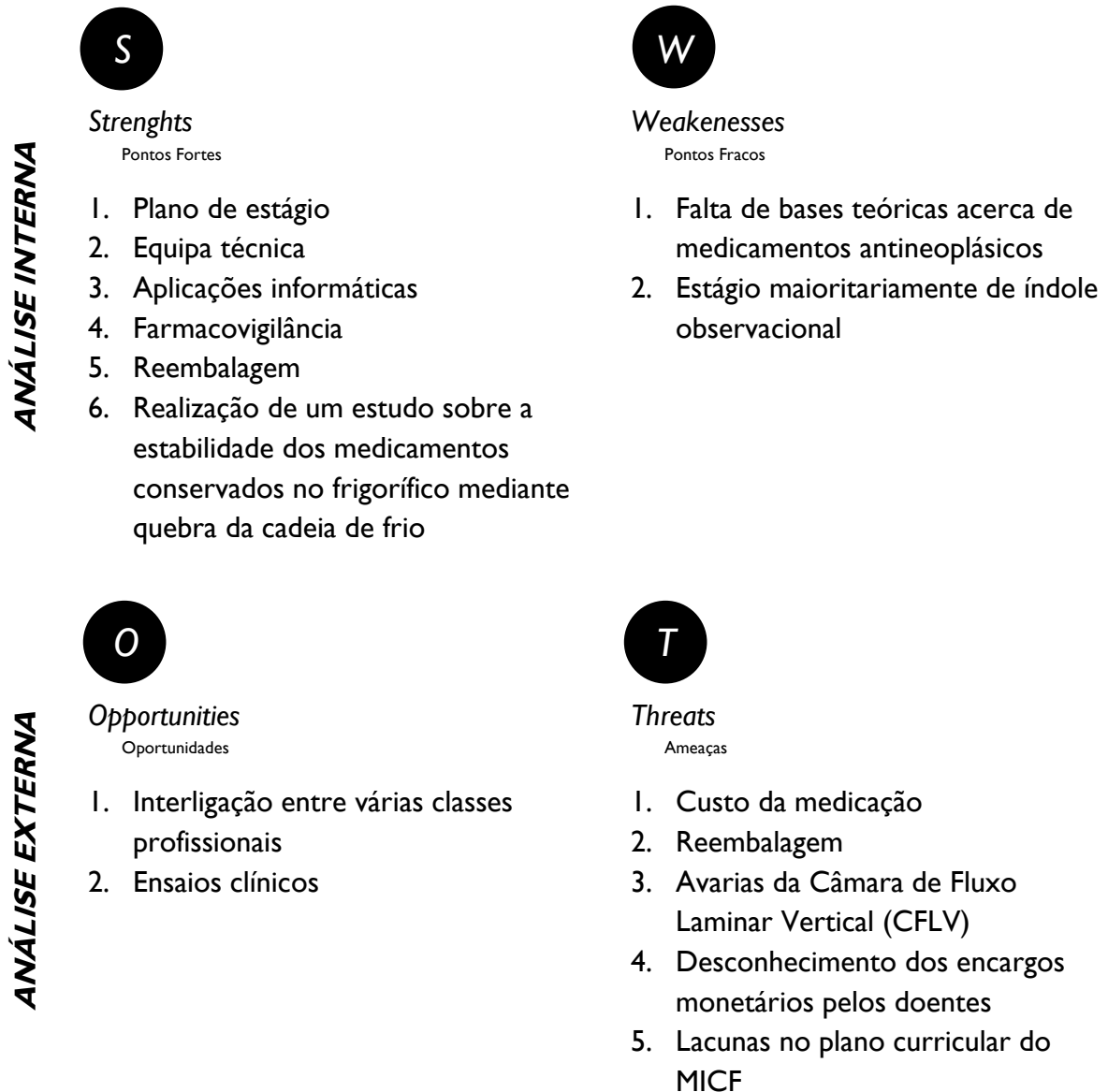
¹ <https://ipocoimbra.com/>

² <http://www.chks.co.uk/Accreditation-and-Quality-Assurance>

³ <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>

ANÁLISE SWOT

Esquema 1. Esquema-resumo da análise SWOT



I. PONTOS FORTES

1.1. Plano de estágio

O presente estágio curricular foi dividido em várias etapas correspondentes aos vários setores dos SF do IPOCFG, E.P.E., designadamente Armazém e Distribuição Tradicional, Dose Unitária (DU), Ambulatório, Radiofarmácia e Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC). Cada etapa teve a duração de cerca de 2 semanas, com exceção da Radiofarmácia, que teve a duração de um dia. Esta organização do estágio permitiu um primeiro contacto e familiarização com os produtos, seguido de preparação da medicação para os doentes internados, interação com o doente e, por fim, com a manipulação de produtos citotóxicos, o que possibilitou o

aumento do conhecimento acerca dos medicamentos antineoplásicos e radiofármacos, farmácia hospitalar e sua gestão e proporcionou a aproximação ao doente oncológico.

Iniciei este percurso pela leitura do Manual de Procedimentos dos SF, que descreve as diversas atividades que aí se desenvolvem e detalha como se procedem, facilitando a sua compreensão.

1.1.1. Gestão de armazém e distribuição tradicional

Após a receção e conferência de encomendas, os produtos de saúde são armazenados de acordo sua tipologia. Para tal, existem 4 armazéns a temperatura e humidade controladas, garantindo a qualidade dos produtos através da adequada conservação: I armazém de gases medicinais localizado num edifício separado; I armazém de inflamáveis adequado ao efeito, no piso abaixo dos SF; I armazém de soros e injetáveis de grande volume, localizado dois pisos abaixo; e I armazém destinado aos restantes medicamentos, produtos de saúde e dispositivos médicos, localizado nos SF (CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR, 2005). Este último armazém está subdividido em 6 locais: I armário fechado separado dos restantes medicamentos para guardar citotóxicos, 3 cofres designados ao armazenamento de estupefacientes e psicotrópicos, I armário fechado destinado a benzodiazepinas, I armário com prateleiras e sistema de roldanas para material de penso, desinfetantes, medicamentos utilizados em imagem médica, nutrição parentérica e restantes medicamentos, I pequeno armário para armazenar uma reduzida quantidade de inflamáveis para mais rápido acesso e I frigorífico para o armazenamento de produtos que necessitam de refrigeração. Todos os produtos de saúde encontram-se organizados por ordem alfabética da denominação comum internacional (DCI), respeitando o princípio *first-expire, first-out*, em que primeiro sai o produto com menor validade, minimizando a possibilidade de erro. No armazenamento de todos os produtos de saúde *look-alike sound-alike* (nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes) são tomadas medidas de prevenção do erro através da colocação de algumas letras a maiúsculo de forma a realçar as diferenças (DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE, 2015).

Neste setor ocorre a dispensa por sistema tradicional, em que os TDT atendem e conferem de forma cruzada as requisições dos vários serviços do hospital, de forma a reabastecerem o seu *stock*. Adicionalmente, atendem os pedidos de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos que são posteriormente conferidos por uma farmacêutica. As normas e os procedimentos descritos promovem e contribuem para a boa utilização dos medicamentos.

Neste setor, atendi as requisições dos serviços, seguindo as normas do IPOCFG, E.P.E., e desloquei-me ao Hospital Dia e Oncologia Médica, juntamente com os TDT que, nestes serviços, conferem os *stocks*, fazem e atendem as requisições. Ainda acompanhei uma farmacêutica numa reunião com a enfermeira-chefe de uma enfermaria para contabilização do

stock e redefinição do stock mínimo dos estupefacientes e psicotrópicos, atividade que se faz anualmente em cada enfermaria para controlo e gestão destes medicamentos.

1.1.2. Distribuição individual diária em dose unitária

Para além da distribuição tradicional, no IPOCFG, E.P.E. também ocorre, na maioria dos serviços, a distribuição individual diária em DU. Este processo de distribuição do medicamento confere maior segurança ao seu circuito, diminui o risco de interações e permite racionalizar a terapêutica e os custos, o que o torna vantajoso para o doente, profissionais de saúde e hospital (CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR, 2005).

Na sequência da prescrição médica eletrónica, o farmacêutico valida-a e os TDT preparam a medicação do doente internado para 24 horas por DU. Cada enfermaria possui um ou mais módulos compostos por gavetas individuais/cassetes, onde são colocados os medicamentos. A validação pelo farmacêutico é feita mediante avaliação da terapêutica face às patologias do doente, interações existentes, existência de justificação clínica (no caso de alguns antibióticos, como forma de prevenção do aparecimento de infeções multirresistentes) e de acordo com a sua disponibilidade no armazém da farmácia. No entanto, existem medicamentos que não integram o formulário do hospital pelo que, no caso de serem prescritos e de não haver alternativa terapêutica, estes são adquiridos em tempo útil a uma distribuidora local, satisfazendo as necessidades do doente. Os medicamentos não administrados aos doentes retornam aos SF nos módulos e são reintroduzidos no stock através da aplicação informática. Em simultâneo, é enviada às enfermarias a medicação das 24 horas seguintes. À sexta-feira e feriados, os módulos enviados contêm a medicação para os dias não úteis subsequentes, garantindo sempre a medicação para o doente.

Neste setor, acompanhei a validação das prescrições médicas, preparei gavetas para dispensa em DU e observei a preparação de um manipulado de nistatina composta por um TDT e a sua posterior validação por uma farmacêutica, participando na realização do respetivo controlo de qualidade. Este manipulado trata-se de uma solução constituída por nistatina (antifúngico) (RCM Mycostatin[®], 2015), lidocaína (anestésico local) (RCM Lidonostrum[®], 2006) e solução de bicarbonato de sódio 1,4% (veículo) e é utilizado na prevenção e tratamento das mucosites, um efeito secundário da radioterapia.

1.1.3. Atendimento e aconselhamento individualizado ao utente em regime de ambulatório

No setor de ambulatório dos SF, é cedida medicação, que pode ser administrada fora do internamento aos doentes, possibilitando a libertação de espaço no internamento hospitalar e a minimização dos custos e riscos a ele associados, visando a continuidade da terapêutica fora

do ambiente hospitalar (CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR, 2005). Todos os medicamentos assim dispensados são totalmente comparticipados, não acarretando qualquer custo para o doente.

No IPOCFG, E.P.E., de acordo com o Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro, a prescrição de medicamentos para dispensa em regime de ambulatório pelas farmácias hospitalares é realizada através de sistemas de prescrição eletrónica. Mediante a apresentação da receita prescrita no IPOCFG, E.P.E., o farmacêutico faz a respetiva validação através da verificação da identificação do doente, data da subsequente consulta e terapêutica prescrita. A cedência da medicação é acompanhada da assinatura legível da pessoa que a recebe e do farmacêutico, que regista a data e o número de saída do medicamento dos SF, garantindo o seu controlo e rastreabilidade. Aquando do início de uma terapêutica, o farmacêutico presta informações adicionais ao doente que são reforçadas sempre que há necessidade, especialmente acerca da posologia e efeitos adversos (EA), acompanhado da entrega de um folheto com informações adaptadas do Resumo das Características do Medicamento (RCM), com vista à utilização correta dos medicamentos e adesão à terapêutica. Em seguida, o doente assina o consentimento informado, afirmando ter recebido as explicações necessárias acerca do medicamento e comprometendo-se a conservá-lo corretamente. Estes procedimentos garantem que o doente e os seus cuidadores permaneçam informados acerca da terapêutica. Efetivamente, neste setor há uma forte componente de farmacovigilância e grande controlo da adesão à terapêutica. Além disso, também existe um controlo especialmente restrito sobre os medicamentos que necessitam de justificação, após a sua autorização pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), e sobre os medicamentos hemoderivados (derivados do plasma humano), que, à semelhança dos psicotrópicos e estupefacientes, seguem uma legislação especial (CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO, 2013).

Desta forma, no ambulatório dos SF, visualizei e prestei auxílio nos atendimentos ao utente.

1.1.4. Setor de Radiofarmácia

Por questões logísticas de proximidade e de segurança, este setor não se encontra junto das restantes instalações dos SF, estando localizado no serviço de Medicina Nuclear (pisos abaixo). No setor de radiofarmácia, os SF são responsáveis pela gestão, validação das prescrições, manipulação, dispensa e controlo de qualidade dos radiofármacos utilizados em diagnóstico e terapêutica, garantindo a sua efetividade e segurança. Os radiofármacos utilizados nos exames agendados são preparados no próprio dia, otimizando a utilização dos medicamentos.

Neste setor observei a preparação e controlo de qualidade de alguns radiofármacos para serem utilizados em diagnóstico, observando as regras de radioproteção. No serviço de

Medicina Nuclear, ainda visualizei a execução de uma cintigrafia óssea, o que me permitiu seguir o circuito do medicamento, desde a preparação à realização do exame complementar de diagnóstico, e compreender como é executado por um TDT.

1.1.5. Farmacotecnia na Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC)

A UPC tem como função primordial a preparação da medicação antineoplásica para administrar aos doentes oncológicos em regime de hospital dia ou internamento. Para isso, é composta por 1 sala de apoio, 2 salas limpas [compostas cada uma por 2 câmaras de fluxo laminar vertical (CFLV)] e 2 antecâmaras adjacentes a cada sala limpa. As salas limpas estão a pressão, temperatura e humidade controladas. A pressão negativa a que se encontram serve para proteger o operador, o produto e o ambiente de contaminação. A entrada na UPC e, em particular, na sala limpa exige especiais cuidados de limpeza e de proteção individual, garantindo a segurança dos profissionais que aí se encontram (CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR, 2013).

Na sala de apoio, o farmacêutico começa por validar os protocolos de quimioterapia (QT) prescritos, verificando os medicamentos utilizados, as suas doses, a posologia e a existência de autorização pela CFT, caso se aplique. Após o registo dos lotes dos medicamentos, garantindo a sua rastreabilidade, é colocado um tabuleiro com todo o material necessário à sua manipulação, previamente limpo com álcool a 70%, no transfere que liga a sala de apoio à sala limpa. Na sala limpa, os produtos enviados são novamente conferidos e depois manipulados por TDTs. De novo na sala de apoio, os medicamentos manipulados são validados de forma cruzada, através da verificação do nome e processo clínico do doente, duração do ciclo de QT, veículo onde foi inserido o medicamento, aspeto e se está clampado, garantindo a segurança de quem o manipula e do doente, e a correta utilização dos medicamentos.

Neste setor visualizei o circuito do medicamento – desde a validação inicial ao controlo de qualidade, passando pela manipulação –, selecionei os produtos a enviar para a sala limpa e realizei o controlo de qualidade com supervisão, aplicando boas práticas de preparação de citotóxicos.

1.2. Equipa técnica

Toda a equipa técnica dos SF do IPOCFG, E.P.E. tem como foco principal o doente, a sua saúde e o seu bem-estar, o que me transmitiu valores que considero essenciais à prática farmacêutica. A sua motivação e conhecimentos permitiu que me fossem dados diversos esclarecimentos essenciais à compreensão das tarefas executadas na farmácia hospitalar.

1.3. Aplicações informáticas

De forma a auxiliar à realização de vários procedimentos, os SF utilizam, consoante a sua finalidade, 3 aplicações informáticas que simplificam os processos, permitem minimizar o erro humano e rentabilizar os recursos económicos e temporais:

- Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF[®]): é a aplicação informática mais utilizada nos SF, facilitando a gestão de *stocks*, bem como o atendimento ao utente em regime de ambulatório, dispensa por sistema tradicional e dispensa individual em DU;
- SISCLI[®]: permite a informatização do processo clínico do doente, sendo útil para médicos e para farmacêuticos no processo de validação da prescrição;
- Farmis_Oncofarm[®]: permite a prescrição médica, validação farmacêutica e de enfermagem da terapêutica oncológica (principalmente QT).

1.4. Farmacovigilância

O formulário do IPOCFG, E.P.E. é grandemente composto por fármacos utilizados direta ou indiretamente no tratamento do cancro com encargos financeiros elevados, de estreita margem terapêutica (em geral) e EA graves, o que conduz necessariamente à vigilância apertada do doente para garantir a utilização segura dos medicamentos. Neste sentido, é preocupação geral dos profissionais de saúde do IPOCFG, E.P.E. a monitorização e comunicação dos EA dos medicamentos utilizados à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.

1.5. Reembalagem

Para a dispensa individual em DU, é necessário que todos os medicamentos estejam corretamente identificados com a DCI, dose, lote, validade e nome do laboratório que o produziu, garantindo a sua utilização segura. No entanto, alguns laboratórios não fornecem os medicamentos neste formato, exigindo que sejam reembalados. A reembalagem também permite ajustar a terapêutica ao doente através da divisão de alguns medicamentos, que assim o permitam, em metades ou em quartos. Este processo é realizado por um assistente operacional, conferido por um TDT e validado por um farmacêutico.

1.6. Realização de um estudo sobre a estabilidade dos medicamentos conservados no frigorífico mediante quebra da cadeia de frio

No decurso do estágio nos SF, iniciei um estudo acerca da estabilidade dos medicamentos conservados no frigorífico mediante quebra da cadeia de frio, um *upgrade* do mesmo estudo realizado em 2011 pelas farmacêuticas Graça Rigueiro, Ana Teles e Clementina Varelas. Esta informação consiste no período de tempo e temperatura máximos aos quais o medicamento

se mantém estável. O seu conhecimento prévio permite saber rapidamente que medidas tomar e se o medicamento se encontra viável para administração em caso de avaria de um frigorífico ou incorreto armazenamento do medicamento.

A primeira fase do estudo consistiu na realização de um inventário de todos os medicamentos que necessitam de refrigeração presentes nos frigoríficos do armazém de distribuição tradicional e do ambulatório. Em seguida, foram consultados os respetivos RCMs e folhetos informativos em busca da informação desejada. No caso dos medicamentos cuja informação pretendida não foi encontrada, foram contactados os laboratórios para esclarecimento.

Em termos pessoais, esta investigação permitiu maior contacto com os medicamentos que necessitam de refrigeração, a gestão da informação pretendida e a proximidade aos departamentos médico, de qualidade e regulamentar dos laboratórios contactados.

2. PONTOS FRACOS

2.1. Falta de bases teóricas acerca de medicamentos antineoplásicos

O IPOCFG, E.P.E. é um hospital especializado em oncologia, o que na prática se traduz num grande portefólio de fármacos antineoplásicos em stock. Ao longo do MICF, o contacto com estes fármacos foi diminuto, pelo que o maior conhecimento acerca das terapêuticas oncológicas tornaria o estágio mais frutífero. Dadas as especificidades e a insuficiência de conhecimentos científicos nesta área terapêutica, procurei indagar os diferentes grupos farmacológicos, para melhor compreensão dos procedimentos que observava.

2.2. Estágio maioritariamente de índole observacional

Ao longo do estágio acompanhei e observei as tarefas farmacêuticas realizadas nos SF do IPOCFG, E.P.E.. No entanto, devido à grande responsabilidade exigida sobre este trabalho e à carga laboral farmacêutica elevada, estas tarefas centraram-se essencialmente na observação e não na execução, processo importante na aprendizagem prática.

3. OPORTUNIDADES

3.1. Interligação entre várias classes profissionais

Uma vez que se trata de um hospital, os seus recursos humanos integram muitos profissionais de saúde, nomeadamente médicos, farmacêuticos, enfermeiros, nutricionistas e TDT. A sua intercomunicabilidade no mesmo espaço facilita a partilha de informação, o que diminui a

probabilidade de erros e permite agregar esforços e conhecimentos variados com vista a promover a saúde e o bem-estar do doente.

3.2. Ensaios clínicos

A realização de ensaios clínicos é regulada, em Portugal, pela Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (Lei de Investigação Clínica), posteriormente alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho. De acordo com a legislação em vigor, os ensaios clínicos permitem a disponibilização de um medicamento experimental (substância ativa ou placebo) de forma gratuita a um doente elegível para o ensaio. Além disso, contribuem fortemente para a geração de conhecimento e inovação. Dada a agressividade da doença oncológica, verifica-se que o recurso ao medicamento experimental surge em estados avançados da doença, quando as alternativas terapêuticas são escassas e com elevados EA ou quando não existem alternativas.

Apesar das vantagens que os ensaios clínicos apresentam, esta ainda não é uma prática muito comum no IPOCFG, E.P.E., estando duas farmacêuticas afetas a este setor apenas a tempo parcial. O incremento da sensibilização nesta matéria junto dos médicos iria permitir o aumento do número de ensaios clínicos realizados neste hospital.

No estágio curricular realizado, tive a oportunidade de acompanhar, de forma breve, o circuito de um medicamento experimental neste hospital, através da visualização da sua preparação.

4. AMEAÇAS

4.1. Custo da medicação

A maioria dos medicamentos utilizados na terapêutica oncológica, em particular os medicamentos biológicos, apresentam elevados encargos financeiros, exigindo que sejam feitos estudos que demonstrem valor terapêutico acrescentado e relação custo-efetividade favorável. Dada a conjuntura económica do país e o aumento dos doentes oncológicos, é importante a racionalização dos recursos para tratamento do maior número de doentes, não sendo possível, algumas vezes, a opção pelo medicamento inovador (mais oneroso).

4.2. Reembalagem

A reembalagem, para além de um ponto forte, também se apresenta como uma ameaça. Ao custo individual do medicamento, para dispensa em DU, acresce o valor do material exigido para reembalagem, bem como os gastos financeiros e a absorção de recursos humanos para a sua execução. O IPOCFG, E.P.E. levou a cabo um estudo onde concluiu que, muitas vezes, o

custo final do medicamento onde é necessária a reembalagem é comparativamente superior ao medicamento pronto para dispensa em DU. Embora o custo inicial seja inferior, não se justifica a escolha do medicamento mais barato que necessita de ser reembalado, contribuindo para a má utilização dos recursos financeiros.

4.3. Avarias da Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV)

Durante as 2 semanas em que estive na UPC, ocorreu uma avaria de uma das CFLV de uma das salas limpas, ficando apenas uma CFLV operável nessa sala. A avaria atrasou a preparação de todos os restantes medicamentos, dado que, para minimização do erro, só é possível manipular cada medicamento na câmara individualmente. Neste dia, a transferência imediata para a outra sala limpa foi condicionada por esta ainda não se encontrar limpa devido às reparações que recentemente tinham ocorrido no local, impedindo o regresso ao seu normal funcionamento. Este acontecimento, que verifiquei ser recorrente, condiciona todo o processo de administração dos fármacos, contribuindo para o aumento da ansiedade e tempo de espera dos doentes.

4.4. Desconhecimento dos encargos monetários pelos doentes

As terapêuticas prescritas no IPOCFG, E.P.E. são financeiramente dispendiosas. No entanto, os utentes não têm conhecimento dessa realidade, mostrando-se admirados quando observam os elevados preços dos medicamentos inscritos em algumas caixas cedidas em ambulatório. Do meu ponto de vista, seria vantajoso o conhecimento, por parte dos doentes, dos custos da medicação cedida em ambulatório e administrada no internamento e no hospital de dia. Tal poderia aumentar os seus esforços no cuidado com o medicamento, particularmente na sua conservação, e aumentar a adesão à terapêutica.

4.5. Lacunas no plano curricular do MICF

Como referido anteriormente, ao longo do plano curricular do MICF, a abordagem aos medicamentos utilizados no tratamento oncológico é reduzida. Uma vez que se trata de uma doença cuja incidência está a aumentar, é criterioso atuar na sua prevenção, diagnóstico e terapêutica. A investigação nesta área é cada vez maior e concentra muitos recursos humanos e financeiros necessários ao desenvolvimento de fármacos mais específicos e seguros, nomeadamente nos aspetos relacionados com a diminuição dos EA. Deste modo, o aprofundamento dos conhecimentos em oncologia e terapêutica oncológica ao longo do MICF permitiria formar profissionais de saúde mais vocacionados para o cuidado e tratamento do doente oncológico e também mais direcionados para a investigação de novos fármacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHKS – **Accreditation and Quality Assurance**. [Acedido a 30 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.chks.co.uk/Accreditation-and-Quality-Assurance>
- CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO – **Medicamentos Derivados do Plasma Humano**. Revista da Ordem dos Farmacêuticos. 107 (2013).
- CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR – **Manual de Preparação de Citotóxicos**. Ordem dos Farmacêuticos, 2013. [Acedido a 4 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf
- CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR – **Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério da Saúde, 2005. [Acedido a 2 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
- Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro**. Diário da República, 2.ª série, n.º 198, de 12 de outubro de 2012. Ministério da Saúde. [Acedido a 3 de julho de 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/033-D_Desp_13382_2012.pdf
- DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE – **Norma n.º 020/2014 de 30/12/2014 atualizada a 14/12/2015: Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes**. 2015. [Acedido a 2 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202014-de-30122014.aspx>
- RCM Lidonostrum 20 mg/ml Gel bucal®**. 2006. [Acedido a 3 julho de 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5037&tipo_doc=rcm
- RCM Mycostatin®**. 2015. [Acedido a 3 julho de 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5846&tipo_doc=rcm
- IPO COIMBRA (a) – **Caracterização Institucional**. [Acedido a 29 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://ipocoimbra.com/caracterizacao-institucional/>
- IPO COIMBRA (b) – **Reacreditação pela OECI**. [Acedido a 29 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://ipocoimbra.com/ipo-de-coimbra-reacreditacao-pela-oeci/>

IPO COIMBRA (c) – **Dupla (Re)Acreditação Internacional**. [Acedido a 30 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://ipocoimbra.com/ipo-de-coimbra-dupla-reacreditacao-internacional/>

IPO COIMBRA (d) – **Acreditação CHKS**. [Acedido a 7 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://ipocoimbra.com/2018/07/06/ipo-coimbra-acreditacao-chks/#more-2803>

Lei n.º 21/2014 de 16 de abril: Lei da Investigação Clínica. Diário da República, 1.ª série, n.º 75, de 16 de abril de 2014. [Acedido a 7 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/dir/pdfs/2014/04/07500/0245002465.pdf>

Lei n.º 73/2015 de 27 de julho: Primeira alteração à Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, que aprova a lei da investigação clínica, no sentido de fixar as condições em que os monitores, auditores e inspetores podem aceder ao registo dos participantes em estudos clínicos. Diário da República, 1.ª série, n.º 144, de 27 de julho de 2015. [Acedido a 7 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/69879383>

OEI – Accreditation and Designation User Manual V. 2.0. Bruxelas: Organisation of European Cancer Institutes European Economic Interest Grouping, 2015. [Acedido a 29 de junho de 2018]. Disponível na internet: http://www.oeci.eu/Accreditation/Attachments/Doc00_OECIUserManual_2_0.pdf

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – Farmácia Hospitalar. [Acedido a 30 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>

PARTE



Monografia

*Anticorpos Monoclonais no Tratamento Oncológico:
Efeitos Adversos e Intervenção Farmacêutica na sua Gestão*

Monografia orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Costa Ribeiro Rama

RESUMO

A investigação que levou ao desenvolvimento dos medicamentos biológicos, em especial dos anticorpos monoclonais, tem vindo a revolucionar o campo do tratamento oncológico. Trata-se de terapêuticas dirigidas que surgiram com o intuito de diminuir a toxicidade até então verificada com a quimioterapia convencional. No entanto, os anticorpos monoclonais têm revelado um perfil de efeitos adversos anormal, decorrente da resposta do sistema imunitário à sua administração, e da sua ação no alvo terapêutico em células saudáveis. Ainda assim, e apesar do seu elevado custo, constitui uma terapêutica promissora no tratamento do cancro, um problema de saúde global crescente que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Esta monografia consiste numa revisão bibliográfica acerca dos fundamentos teóricos em que se baseia o desenvolvimento e utilização dos anticorpos monoclonais e numa análise de vários efeitos adversos por eles provocados, com especial incidência: nos mecanismos pelos quais ocorrem, no diagnóstico, na prevenção e no tratamento, que são as bases da promoção da utilização segura e eficaz destes medicamentos. Com estes conhecimentos, o farmacêutico tem um importante contributo a dar integrado numa equipa multidisciplinar para otimizar a terapêutica e proporcionar melhor qualidade de vida ao doente oncológico. Assim, este trabalho culmina com a proposta de um modelo de intervenção farmacêutica no âmbito da utilização terapêutica dos anticorpos monoclonais.

Palavras-chave: Anticorpos monoclonais, efeitos adversos, cancro, farmacêutico, doente oncológico.

ABSTRACT

The investigation that led to the development of biological medications, especially monoclonal antibodies, has revolutionized the field of cancer treatment. These are targeted therapies that have arisen in order to reduce the toxicity until then observed with conventional chemotherapy. However, monoclonal antibodies have revealed an abnormal adverse effect profile, due to the immune system's response to its administration, and its action on the therapeutic target in healthy cells. Yet, despite its high cost, it is a promising therapy in cancer treatment, a growing global health problem that affects millions of people around the world. This work consists of a bibliographical review about the theoretical foundations on which the development and use of monoclonal antibodies is based and an analysis of several adverse effects caused by them, with special emphasis on the mechanisms by which they occur, in diagnosis, prevention and treatment, which are the basis for promoting the safe and effective use of these medicines. With this knowledge, the pharmacist has an important contribution to be integrated into a multidisciplinary team to optimize therapeutics and provide a better quality of life for cancer patients. Thus, this work culminates with the proposal of a model of pharmaceutical intervention in the scope of the therapeutic use of monoclonal antibodies.

Key words: Monoclonal antibodies, adverse effects, cancer, pharmacist, cancer patient.

I. INTRODUÇÃO

O cancro é um problema de saúde global que afeta milhões de pessoas em todo o mundo (MODJTAHEDI *et al.*, 2012). Em Portugal, no ano 2015, foi responsável por mais de 25 000 mortes em todo o país, apresentando um crescimento na taxa de incidência de aproximadamente 3% (DGS, 2017).

Atualmente, existem três grandes abordagens que visam a diminuição da incidência e mortalidade por doenças oncológicas: medidas preventivas, diagnóstico precoce e desenvolvimento de fármacos mais eficazes (MODJTAHEDI *et al.*, 2012).

Durante décadas, o tratamento do cancro foi realizado através das terapêuticas convencionais (cirurgia, quimioterapia e radioterapia) que, apesar de se mostrarem muito eficazes, apresentavam elevada toxicidade e mortalidade (LI *et al.*, 2013) e conduziam ao aparecimento de resistências e recidivas (ZHANG *et al.*, 2018). Os avanços da genética e da biologia celular e molecular, nomeadamente a identificação de oncogenes e vias envolvidas na oncogénese, permitiu a identificação de marcadores tumorais, que rapidamente se tornaram nos principais alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novos fármacos seletivos capazes de distinguir as células normais das células tumorais (LIU, 2014) (BEGONHA, 2014). Assim surgiram as terapêuticas biológicas, definidas pelo *National Cancer Institute* (NCI) como sendo “*um tipo de tratamento que usa substâncias produzidas por organismos vivos para tratar doenças. Estas substâncias podem ocorrer naturalmente no corpo ou podem ser produzidas em laboratório. (...) Os tipos de terapia biológica incluem imunoterapia (como vacinas, citocinas e alguns anticorpos), terapia génica e algumas terapias dirigidas.*”¹

Para a alteração do paradigma do tratamento oncológico, foi crucial a descoberta do hibridoma na produção de anticorpos monoclonais (AcsM). Em 1975, Köhler e Milstein fundiram linfócitos B (células produtoras de anticorpos) e células de mieloma, dando origem a hibridomas, células imortais produtoras de AcsM (YAGAMI, 2013). A descoberta da tecnologia do hibridoma, concedeu a Köhler e Milstein o Prémio Nobel da Medicina em 1984 (YAMADA, 2011).

Os AcsM são hoje utilizados na descoberta da função de vários genes e das proteínas por eles codificados, na descoberta de antigénios de superfície sobre-expressos em algumas doenças e, de grande utilidade, no diagnóstico e terapêutica de algumas doenças e condições como o

¹ <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>

cancro, doenças autoimunes, transplantes e doenças infecciosas (MODJTAHEDI *et al.*, 2012) (LIU, 2014).

Atualmente, existem 62 AcsM aprovados em Portugal, sendo que 26 (41,9%) se destinam ao tratamento oncológico.

Em comparação com a quimioterapia convencional, que interfere na proliferação das células tumorais e também das células normais de rápida divisão, os AcsM são desenhados para atingirem concretamente o tumor direta ou indiretamente, o que os torna mais específicos, minimizando os efeitos secundários sobre as células normais (EISENBERG, 2012).

Alguns autores consideram que os AcsM são “*magic bullets*” (balas mágicas), um conceito proposto por Paul Ehrlich há mais de 100 anos que designa fármacos que, no tratamento oncológico, atuam diretamente no seu alvo estrutural, sendo inofensivos para as células não-tumorais (STREBHARDT, 2008).

No entanto, apesar de as reações adversas (RAs) dos AcsM serem ligeiras em relação à quimioterapia, estes apresentam um perfil de toxicidade único e diferente comparativamente com os tradicionais citotóxicos (GUAN, 2015). Assim, torna-se necessário conhecer bem os AcsM, o seu mecanismo de ação e a sua toxicidade, de forma a prevenir e tratar rapidamente os eventos adversos, para melhorar a qualidade de vida do doente oncológico.

Atento à viragem de paradigma do tratamento do cancro, o estudo que se propõe realizar incide nos AcsM e seus efeitos adversos (EAs).

2. OBJETIVOS

A presente monografia tem como objetivos:

- I. Fazer uma revisão bibliográfica acerca dos anticorpos monoclonais utilizados em oncologia que estão aprovados em Portugal, nomeadamente no que refere a:
 - a) Fundamento teórico;
 - b) Efeitos adversos.
- II. Propor um modelo de consulta farmacêutica para a gestão da segurança dos anticorpos monoclonais.

3. MÉTODOS

I. Revisão bibliográfica sobre a utilização dos AcsM em oncologia

Para avaliar o fundamento teórico (estrutura, tecnologia do hibridoma, evolução, tipos e mecanismo de ação) foi conduzida uma pesquisa bibliográfica, na biblioteca *on-line* PubMed, de artigos de revisão com os termos “*monoclonal antibodies*” e “*cancer*” com recurso ao operador boleano “AND” no seguinte formato: [monoclonal antibodies AND cancer].

Em seguida, foi feita uma listagem de todos os AcsM aprovados em Portugal, através da consulta na base de dados de medicamentos Infomed, elaborada pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.). A pesquisa foi realizada através do termo “mab”, no campo relativo à “DCI da Substância Ativa”. Foram filtrados os medicamentos inovadores com indicação terapêutica em oncologia, excluindo os AcsM sem aplicação terapêutica no cancro e os medicamentos biossimilares.

Posteriormente, foi feita nova pesquisa na biblioteca PubMed, acrescentando os termos “*side effects*”, “*adverse events*”, “*adverse effects*”, “*safety*” e “*toxicity*” e o operador boleano “OR”, adquirindo o seguinte formato: [(monoclonal antibodies AND cancer) AND (side effects OR adverse events OR adverse effects OR safety OR toxicity)].

Por fim, foi verificada a existência de um padrão de efeitos secundários de acordo com o alvo terapêutico dos AcsM. Para detalhar os EAs, foram selecionados, por um lado, os AcsM passíveis de serem agrupados de acordo com o alvo terapêutico (CD20, EGFR, HER2, VEGF/VEGFR2, ICI) e, por outro lado, os AcsM que, sendo os únicos com determinado alvo terapêutico (RANKL, CD30), são utilizados na prática clínica do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E.. A pesquisa de EAs foi realizada na biblioteca PubMed, com o acréscimo dos termos relativos ao alvo terapêutico e AcsM em questão, adquirindo a seguinte forma exemplificativa: [(monoclonal antibodies AND cancer) AND (side effects OR adverse events OR adverse effects OR safety OR toxicity) AND (EGFR OR cetuximab OR panitumumab OR necitumumab)].

II. Proposta de modelo de consulta farmacêutica para gestão da segurança dos AcsM

Para a elaboração de um modelo de consulta farmacêutica a aplicar em contexto hospitalar, foi conduzida uma pesquisa na biblioteca PubMed através dos termos “*clinical pharmacy*”, “*pharmaceutical care*”, “*cancer*” e “*oncology*”, com recurso a operadores booleanos, adquirindo o seguinte formato: [(clinical pharmacy OR pharmaceutical care) AND (cancer OR oncology)].

4. RESULTADOS

I. ANTICORPOS MONOCLONAIS

a. Estrutura

Os anticorpos (Acs) ou imunoglobulinas (Ig) são glicoproteínas secretadas por linfócitos B com as funções de identificar e neutralizar antígenos (Ag) e agentes estranhos. São constituídos por 2 cadeias pesadas e 2 cadeias leves e são classificados em isotipos. Os AcsM são imunoglobulinas do isotipo G (IgG). As cadeias pesadas são compostas por 3 domínios constantes (C_{H1} , C_{H2} e C_{H3}) e 1 domínio variável (V_H)

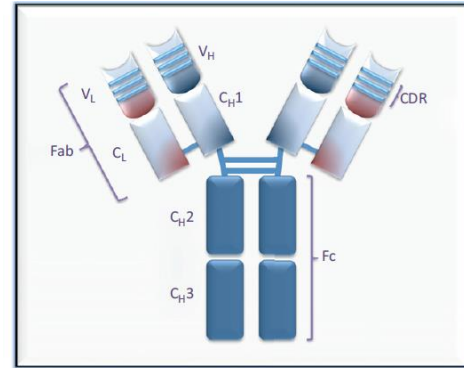


Figura 1. Estrutura do anticorpo (BUSS et al., 2012)

(Figura 1). Por sua vez, as cadeias leves são compostas por 1 domínio constante (C_L) e 1 domínio variável (V_L). As regiões variáveis possuem 3 regiões hipervariáveis ou regiões determinantes de complementariedade (CDR) que ligam o Ag, tornando-as responsáveis pela especificidade do Ac, e 4 regiões estruturais que servem de suporte à ligação Ag-CDR.

O Ac ainda pode ser dividido em 2 regiões: a região Fab (*Fragment antigen binding*) e a região Fc (*Fragment crystallizable*). A região Fab é composta pelos domínios V_L , C_L , V_H e C_{H1} , que contém o local de reconhecimento e ligação do Ag, e a região Fc é composta pelos domínios C_{H2} e C_{H3} , que é responsável pelas funções efetoras do Ac (BUSS et al., 2012).

b. Tecnologia do hibridoma

Em 1975, Köhler e Milstein fundiram células de baço (linfócitos B – células produtoras de Acs), provenientes de um murino previamente imunizado, e células de mieloma murino, dando origem a hibridomas, células imortais produtoras de AcsM (KÖLER et al., 1975).

Os Acs monoclonais são produzidos a partir de um mesmo clone de linfócitos B e ligam-se todos ao mesmo determinante antígeno ou epítipo, ao contrário dos Acs policlonais que imunizam contra vários epítipos do mesmo Ag.

A tecnologia do hibridoma consiste na fusão de células de mieloma com linfócitos B através de *Sendai virus* inativados ou polietileno glicol (PEG). As células de mieloma utilizadas apresentam uma mutação no gene que codifica a enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGFRT), interveniente na via de síntese de purinas a partir da hipoxantina (via de recuperação de nucleótidos). Esta mutação é utilizada como marcador de

seleção. Em seguida, as células são colocadas em cultura num meio contendo hipoxantina, aminopterina e timidina (HAT). Na presença de aminopterina, um inibidor competitivo da dihidrofolato reductase (DHFR), enzima interveniente na via de síntese *de novo* das purinas, as células de mieloma mutadas não são capazes de sintetizar purinas uma vez que têm ambas as vias de síntese bloqueadas, acabando por perecer. As células híbridas, que fundiram com sucesso, utilizam a via de recuperação de nucleótidos, garantido a sua sobrevivência no meio HAT. Os linfócitos B que não fundiram, sobrevivem durante períodos curtos em cultura (RODGERS *et al.*, 2016). Em seguida, da mistura de hibridomas policlonais obtida, são separados os clones individuais por diluição em diferentes poços de cultura que, posteriormente, são testados de acordo com a sua especificidade através de ensaios imunoenzimáticos (ex: ensaio de imunoabsorção enzimática – ELISA). Os hibridomas produtores dos AcsM desejados são clonados e é testada novamente a sua atividade, sendo, posteriormente, armazenados em azoto líquido (LIU, 2014).

c. Evolução

i. Primeira geração

A tecnologia do hibridoma gerou AcM murinos, designados pelo sufixo -omab (**Tabela 1**). Em 1986, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o primeiro AcM designado muromonab-CD3 (OKT3) para a prevenção da rejeição aguda do transplante renal. Os AcsM não humanos não atingiram as expetativas geradas em torno deles, uma vez que estavam associados a reações alérgicas, induziam Acs humanos anti-murinos, eram fracos recrutadores do sistema imunológico (efetor da resposta terapêutica desejada) devido à débil ligação da região Fc ao complemento humano e recetores Fc, e exibiam uma semi-vida relativamente curta em comparação com a IgG humana (BUSS *et al.*, 2012).

Como resultado das suas complicações, muitos AcsM de primeira geração foram retirados do mercado, surgindo, assim, a necessidade de desenvolver AcsM menos imunogénicos (RODGERS *et al.*, 2016).

Tabela 1. Sufixo dos anticorpos monoclonais

Tipo de AcM	Sufixo
Murino	-omab
Quimérico	-ximab
Humanizado	-zumab
Humano	-umab

ii. Segunda geração

Os avanços da genética e da biotecnologia, permitiram produzir AcsM de origem parcialmente humana.

Efetivamente, surgiram os AcsM quiméricos, designados pelo sufixo -ximab, constituídos pelas regiões variáveis de origem murina e regiões constantes (incluindo a região Fc) de origem humana. Apesar de ter sido conseguido o aumento da semi-vida e diminuição da

imunogenicidade, estes AcsM ainda eram capazes de induzir a formação de anticorpos anti-fármaco (AAF) (BUSS *et al.*, 2012). O desenvolvimento de AAF decorre da presença de proteínas estranhas ao organismo humano e provoca o decréscimo da eficácia do medicamento por perda da capacidade de ligação do complexo fármaco-AAF, aumento da depuração, aumento da toxicidade provocada pela resposta imunológica e formação de complexos altamente imunogénicos (EISENBERG, 2012) (BRUMMELEN *et al.*, 2016).

Após a descoberta de que as regiões hipervariáveis eram responsáveis pela especificidade do AcM, foram investidos esforços para que fossem desenvolvidos novos AcsM ainda mais próximos dos Acs humanos. Assim surgiram os AcsM humanizados, caracterizados pela inserção das regiões CDR murinas num Ac humano. Estes Acs são designados graficamente pelo sufixo -zumab. O aumento do conteúdo humano dos AcsM, levou à diminuição da imunogenicidade destes fármacos. No entanto, a administração de AcsM humanizados continua a provocar o aparecimento de um tipo de AAF – Acs humanos anti-humanos.

Na segunda geração de AcsM, verificou-se o aumento da semi-vida e o decréscimo da capacidade imunogénica dos fármacos. Uma vez que a imunogenicidade não desapareceu, tal originou a necessidade de produzir AcsM totalmente humanos (RODGERS *et al.*, 2016).

iii. Terceira geração

Para criar AcsM totalmente humanos (sufixo -umab), foram desenvolvidas 2 técnicas: tecnologia *phage display* e utilização de sistemas transgénicos.

Apesar destes AcsM serem 100% humanos, os doentes com eles tratados continuam a desenvolver AAF, demonstrando que a imunogenicidade não pode ser apenas prevista pela percentagem do Ac que não é humana (RODGERS *et al.*, 2016). A imunogenicidade dos AcsM também é influenciada por outros fatores, tais como: dose, posologia, via de administração, medicação concomitante, sistema imunitário do doente e fatores genéticos. Estes factos demonstram que a formação de AAF apresenta elevada variabilidade interindividual (BRUMMELEN *et al.*, 2016).

d. Tipos

Os AcsM podem ser classificados de acordo com as suas modificações em nus, conjugados e biespecíficos (**Figura 2**).

Os AcsM nus não sofreram qualquer alteração e são os mais utilizados na terapêutica do cancro (ZHANG *et al.*, 2018).

Apesar de os AcsM serem desenhados para se ligarem eficazmente ao seu Ag-alvo, nem sempre o conseguem destruir com sucesso (EISENBERG, 2012). Assim surgiram os AcsM

conjugados, que consistem no acoplamento de moléculas efetoras, tais como agentes citotóxicos e radionuclídeos, ao AcM através de uma molécula de junção (*linker*) (LIU, 2014), que mantém a estabilidade do conjugado anticorpo-fármaco (CAF) na circulação sistémica e permite que o conjugado seja libertado quando o AcM se liga ou é internalizado pela célula tumoral alvo (BUSS et. al., 2012). A utilização de CAFs permite a melhoria da especificidade dos fármacos citotóxicos e da radiação (RICART, 2011) com a consequente diminuição dos EAs e aumento do tempo de semi-vida devido ao aumento da estabilidade do conjugado em circulação (TEICHER et al., 2011).

Os anticorpos biespecíficos (AcsBs) ligam-se a 2 Ags diferentes ou a 2 epítomos do mesmo Ag (SPIESS et al., 2015) e surgiram da necessidade de atingir vários alvos no tratamento do cancro, uma doença multifatorial. Assim, os AcsBs permitem o bloqueio simultâneo de marcadores tumorais e/ou vias de sinalização com funções separadas ou sobrepostas na patogénese tumoral e permitem ainda aumentar a especificidade de ligação através da interação com dois Ags diferentes em vez de um só (FAN et al., 2015).

e. Mecanismo de ação

Os AcsM atuam através de 4 mecanismos de ação: ação direta na célula cancerígena, alteração da resposta do doente, libertação de moléculas efetoras e redirecionamento das células T (**Figura 3**).

i. Ação direta na célula cancerígena

A ligação do AcM à célula tumoral pode, por si só, induzir ou bloquear processos de sinalização celular, nomeadamente bloqueio da ligação de um ligando ao recetor responsável pela sobrevivência da célula, inibição da dimerização do recetor e indução de um sinal apoptótico (WEINER, 2015). A sua ação na célula cancerígena pode também culminar na morte da célula por ativação do sistema complemento num processo designado citotoxicidade mediada pelo complemento (CMC). A ligação da região Fc dos AcM a recetores Fc presentes nas células NK, monócitos, macrófagos e granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) pode desencadear o mecanismo de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC); em monócitos e macrófagos também pode desencadear fagocitose mediada por

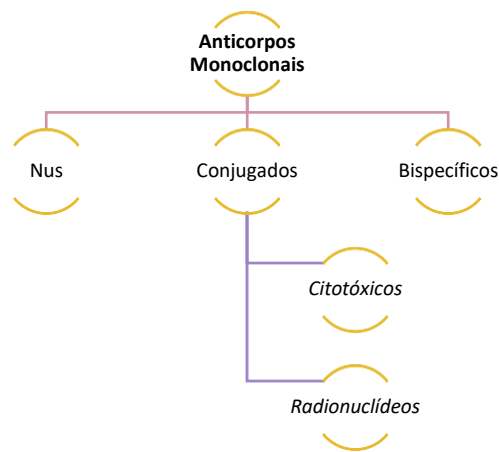


Figura 2. Classificação dos anticorpos monoclonais de acordo com as suas modificações

células dependente de anticorpos (ADCP), ambos culminando na destruição da célula cancerígena (ZHOU *et al.*, 2017).

ii. Alteração da resposta do doente

Os tumores, para que se possam desenvolver e sobreviver, necessitam de oxigénio e nutrientes, que são conseguidos através da formação de novos vasos sanguíneos. Este processo, designado angiogénese, é estimulado por fatores pró-angiogénicos produzidos pelas células tumorais. Existem AcsM que inibem esses fatores, privando o tumor dos elementos que garantem a sua continuidade. Os AcsM também podem ativar as células T, bloqueando os sinais inibitórios dos *checkpoints* (pontos de verificação) destas células, importantes na evicção de processos de autoimunidade em ambiente não tumoral.

iii. Libertação de moléculas efetoras

Com recurso a AcsM conjugados, mais precisamente radioimunoconjugados e conjugados com fármacos citotóxicos (CAF), é possível combinar o efeito terapêutico destas pequenas moléculas efetoras com a especificidade dos AcsM.

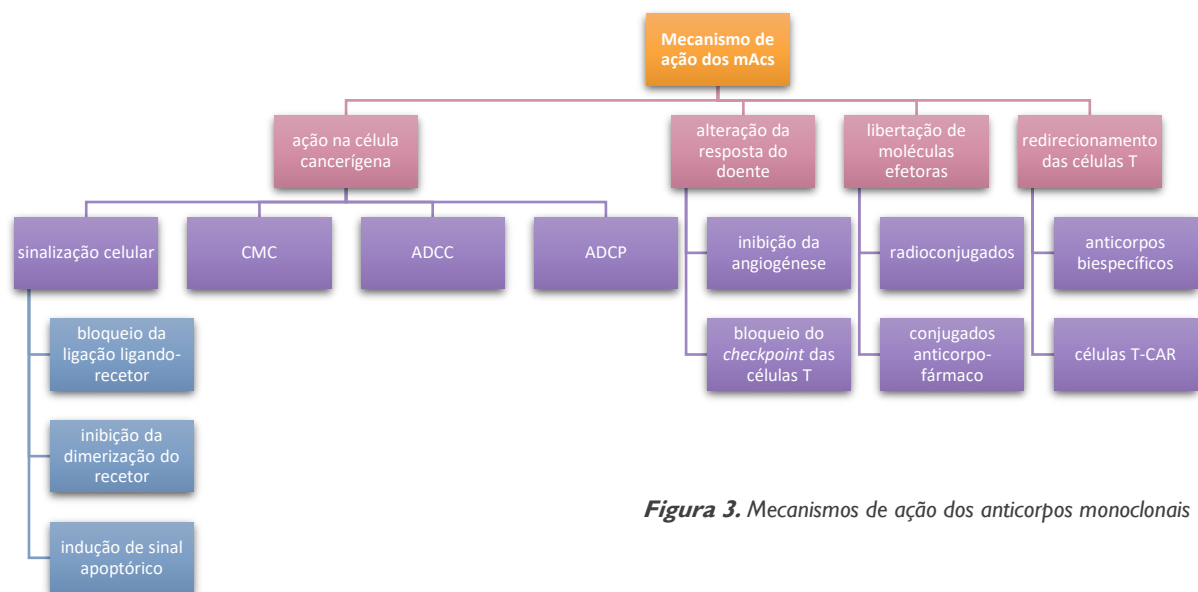


Figura 3. Mecanismos de ação dos anticorpos monoclonais

iv. Redirecionamento das células T

O desenvolvimento de AcsBs veio permitir o redirecionamento das células citotóxicas do organismo humano (células T e NK), através da ligação de um “braço” do AcM à célula-alvo e do outro “braço” a recetores que vão ativar as células efetoras (WEINER, 2015).

A engenharia genética permitiu a criação de células T modificadas geneticamente para expressarem o recetor de antígeno quimérico (CAR). O CAR combina regiões variáveis de AcsM que reconhecem Ags, com domínios de sinalização intracelulares das células T (MAGEE *et al.*, 2014) (WILKINS *et al.*, 2017). Após a ligação da célula T-CAR ao Ag tumoral, as células

T são ativadas e proliferam, desencadeando ações citotóxicas e conseqüentemente a morte das células tumorais (GOLUBOVSKAYA *et al.*, 2016).

f. Anticorpos monoclonais aprovados em Portugal

Atualmente, existem 62 AcsM aprovados em Portugal com várias finalidades terapêuticas. Entre estes, existem 26 AcsM que se destinam ao tratamento do cancro, os quais estão caracterizados no **Anexo I** de acordo com o tipo de Ac, alvo terapêutico e tumores contra os quais têm indicação terapêutica aprovada.

g. Efeitos adversos

A quimioterapia clássica provoca muitas RAs², nomeadamente neutropenia, náuseas, vômitos e alopecia, que se encontram minimizados na terapêutica com AcsM (KEEFE *et al.*, 2012). Assim, estes tratamentos dirigidos, são descritos como tendo um perfil de EAs ligeiro em comparação com a quimioterapia (GUAN *et al.*, 2015).

A atribuição da causalidade dos eventos adversos aos medicamentos biológicos utilizados no tratamento oncológico é, por vezes, uma tarefa árdua, uma vez que são frequentemente utilizados com outros medicamentos antineoplásicos, nomeadamente citotóxicos. Adicionalmente, são aplicados muitas vezes em doentes cujo cancro se encontra metastizado e que apresentam comorbilidades relacionadas com a própria doença e idade e são polimedicados (KLASTERSKY, 2014).

Existem alguns EAs que são comuns a todos os AcsM utilizados no tratamento do cancro, designadamente fadiga, astenia, náuseas, diarreia e reações de hipersensibilidade (LI *et al.*, 2013). No entanto, estes apresentam um perfil de toxicidade que deve ser bem conhecido, de modo a ser prevenido e a permitir atuar prontamente no seu tratamento.

Os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE), elaborados pelo NCI, são uma classificação descritiva dos vários graus de gravidade dos eventos adversos, facilitando a sua classificação e notificação (**Tabela 2**). Em novembro de 2017, o NCI lançou a mais recente versão (v5.0) dos CTCAE (NCI, 2017).

Os EAs dos AcsM podem ser divididos em 2 grupos, de acordo com a sua interação ou não com o alvo terapêutico (COWDEN *et al.*, 2006) (GUAN *et al.*, 2015).

² Evento adverso, efeito adverso (EA) e reação adversa (RA) são conceitos distintos. O evento adverso designa um acontecimento médico desagradável que ocorre durante o tratamento com um medicamento, mas que não tem necessariamente uma relação causal com o tratamento (WHO, 2002). O EA é um efeito prejudicial ou indesejável que acontece no decurso ou posteriormente à utilização de um medicamento, cuja relação causal é no mínimo possível (CHOU *et al.*, 2010). A RA refere um efeito nocivo e não intencional provocado por um medicamento utilizado em doses habitualmente administradas ao homem para profilaxia, diagnóstico ou terapêutica de uma doença ou modificação das funções fisiológicas. (WHO, 2002)

Tabela 2. Descrição da gravidade dos eventos adversos (adaptado de NCI, 2017)

Gravidade do evento adverso	Descrição
Grau 1	Ligeiro; assintomático ou sintomas ligeiros; apenas observações clínicas ou diagnósticas; intervenção: não indicada
Grau 2	Moderado; intervenção: mínima, local ou não invasiva; limita alguns movimentos finos dependendo da idade
Grau 3	Grave ou clinicamente significativo, mas sem risco de vida iminente; intervenção: hospitalização ou prolongamento da hospitalização; incapacitante; limita as atividades de auto-cuidado
Grau 4	Consequências com risco de vida; intervenção: urgente
Grau 5	Morte (relacionada com o evento adverso)

i. Efeitos adversos não relacionados com o alvo terapêutico

Os EAs não relacionados com o alvo terapêutico (*off-target*) são essencialmente provocados pela reação do sistema imunitário às proteínas estranhas ao organismo, estando, portanto, relacionados com a origem do AcM (murino, quimérico, humanizado ou humano), manifestando-se através de reações alérgicas (hipersensibilidade) e redução da eficácia do medicamento, devido à diminuição do tempo de semi-vida. Apesar de o aumento da percentagem humana dos AcSM ter conduzido à diminuição dos AAFs, não foi conseguido que estes fossem totalmente eliminados, justificando a ocorrência destas reações em doentes tratados com AcSM humanos (COWDEN *et al.*, 2006).

Dado que os AcSM são administrados por via intravenosa ou subcutânea, a alergia a estes medicamentos biológicos é evidenciada pelas reações à perfusão, cujos principais sinais e sintomas são dispneia, reações cutâneas (prurido, eritema e edema), náuseas, vômitos, cefaleias, hipotensão e dor abdominal. O mecanismo subjacente a este EA não está clarificado, mas pensa-se ser devido à libertação de citocinas provocada pela ligação Ag-Ac ou um mecanismo mediado pelas IgE (COROMINAS *et al.*, 2014). As reações à perfusão aparecem, por norma, passados 30 minutos a 2 horas do início da administração do medicamento, podendo prolongar-se os sintomas até às 24 horas subsequentes. A maioria das reações ocorre nas 2 primeiras administrações do AcM.

Como prevenção, existe a possibilidade de administração de paracetamol e antagonistas dos recetores H1 da histamina, com ou sem corticosteroide associado. No caso de uma reação ligeira a moderada (graus 1 e 2), deve parar-se temporariamente a infusão, verificar as vias aéreas e administrar um antagonista H1 (ex: clemastina) e paracetamol. Uma vez resolvida a situação, retoma-se a infusão a baixa velocidade. Na presença de uma reação severa à infusão (graus 3 e 4) ou reação anafilática, deve administrar-se adrenalina. Após uma reação severa, a retoma do tratamento depende do AcM administrado, da gravidade da reação, do tipo de tumor e das alternativas terapêuticas existentes (GUAN *et al.*, 2015).

ii. Efeitos adversos relacionados com o alvo terapêutico

Os EAs relacionados com o alvo terapêutico (*on-target*) são decorrentes do mecanismo de ação dos AcsM.

a. *CD20*

O Ag CD20 encontra-se expresso à superfície dos linfócitos B normais e malignos. É inicialmente expresso no linfócito B e perde-se no final da maturação, não estando presente nos plasmócitos (BAGACEAN *et al.*, 2016). Este Ag está envolvido nos processos de ativação e proliferação dos linfócitos B e regula o influxo de cálcio intracelular (AVIVI, 2013).

Atualmente existem 4 AcsM que se ligam ao CD20 – rituximab, ibritumomab tiuxetano (radioimunoconjugado), ofatumumab e obinutuzumab –, aprovados no tratamento do linfoma folicular (ibritumomab tiuxetano, e obinutuzumab), linfoma não Hodgkin (rituximab e ibritumomab tiuxetano) e leucemia linfocítica crónica (rituximab, ofatumumab e obinutuzumab) (RCM MabThera®) (RCM Zevalin®) (RCM Arzerra®) (RCM Gazyvaro®). A ligação dos AcsM anti-CD20 ao CD20 provoca a apoptose da célula tumoral e ativa os mecanismos de CMC e ADCC (**Figura 4**) (AVIVI, 2013). Estão associados a 3 EAs principais: reações relacionadas com a perfusão (incluindo síndrome de libertação de citocinas, reações de hipersensibilidade, hipertensão, hipotensão e taquicardia), neutropenia e infeções.

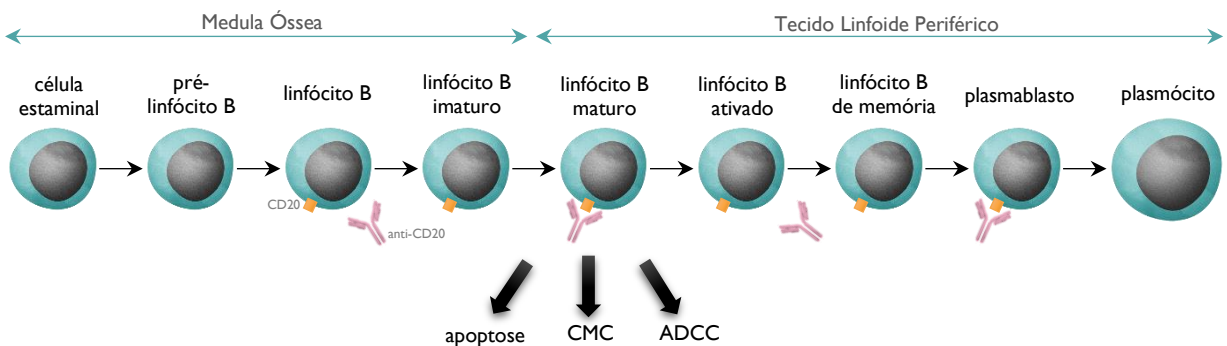


Figura 4. Mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais anti-CD20 [Adaptado de (DALAKAS, 2008)]

Os neutrófilos são células efectoras de ADCC. O mecanismo subjacente à ocorrência de neutropenia (neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$) ainda não está esclarecido. No entanto, algumas teorias apontam para que seja devido à produção de auto-anticorpos contra os neutrófilos, indução da sua apoptose e perturbação da linfopoiese e granulopoiese na medula óssea (MONACO *et al.*, 2016). Este é um efeito reversível (RCM Zevalin®), apesar disso pode ocorrer neutropenia tardia (> 28 dias após o final do tratamento) ou neutropenia prolongada (que dura mais de 28 dias após a conclusão/paragem do tratamento) (RCM Gazyvaro®). Durante a terapêutica, a contagem dos neutrófilos deve ser realizada regularmente através do hemograma (RCM MabThera®). Caso seja necessário tratamento, deve considerar-se a administração de fatores

de estimulação da colónia de granulócitos (ex: filgrastim) e, na presença de sinais de infeção, esta deve ser adequadamente tratada. Se ocorrer neutropenia grave, o tratamento deve ser adiado e se durar mais de 1 semana, é recomendada profilaxia antimicrobiana até redução para reação de grau 1 ou 2. Deve ainda ser considerada profilaxia antiviral e antifúngica (RCM Gazyvaro[®]).

Os neutrófilos são células que desempenham um papel importante na resposta imunitária, estando os AcsM anti-CD20 associados a complicações infecciosas como consequência da neutropenia provocada, podendo ser fatais (PAVANELLO *et al.*, 2017). Assim, estes medicamentos não devem ser administrados na presença de infeção ativa e, caso seja considerada a sua utilização em indivíduos com história de infeção crónica ou recorrente, a sua utilização deve ser cuidada. Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B em doentes tratados com AcsM anti-CD20 (LIM *et al.*, 2014) que, nalguns casos, resultaram em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte. Por esse motivo, é necessária a determinação do antigénio de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) e do anticorpo anti-antigénio do core do vírus da hepatite B (AcHBc) antes de se iniciar a terapêutica. Indivíduos com infeção ativa e com serologia que evidencie infeção anterior, devem ser consultados por um especialista em doenças hepáticas antes do início do tratamento. Durante a terapêutica e até 12 meses após a última perfusão, devem ser monitorizados para sinais clínicos e laboratoriais de hepatite ou reativação do vírus (RCM MabThera[®]) (RCM Zevalin[®]) (RCM Arzerra[®]) (RCM Gazyvaro[®]).

b. EGFR

O recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é uma glicoproteína transmembranar envolvida nos processos de proliferação, migração e invasão/metástase celular, que está sobre-expressa em alguns tumores (REDMAN *et al.*, 2015). Atualmente estão aprovados 3 AcsM que se ligam ao EGFR – cetuximab, panitumumab e necitumumab – impedindo a sua ativação (ZHOU *et al.*, 2017). Estão indicados no tratamento do cancro colorretal metastático (cetuximab, panitumumab), do carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço (cetuximab) e do carcinoma do pulmão de não pequenas células (necitumumab). As principais RAs provocadas por estes AcsM são reações cutâneas, hipomagnesemia e reações relacionadas com a perfusão.

A epiderme é constituída maioritariamente por queratinócitos (90%) que expressam o EGFR. A ligação dos AcsM anti-EGFR provoca a libertação de quimiocinas que recrutam leucócitos, os quais vão causar a apoptose dos queratinócitos, resultando na diminuição da espessura da epiderme e alteração da sua configuração. Este processo está associado à diminuição da

proliferação celular e alteração da diferenciação. As reações cutâneas mais comuns resultantes deste tipo de tratamento são erupção cutânea papulopustular (face e tronco), alopecia, pele seca e pruriginosa e paroníquia, podendo dar origem a complicações infecciosas (LACOUTURE, 2006). As manifestações cutâneas ocorrem em mais de 75% dos doentes tratados com AcsM anti-EGFR e, normalmente, aparecem 1-2 semanas após o início da terapêutica, tendendo a diminuir com o tempo (KLASTERSKY, 2014). Para a gestão destas RAs é importante a hidratação, proteção solar, evicção de temperaturas extremas, vento, chuva e geada, banhos curtos e com água tépida, utilização de luvas de borracha para atividades domésticas e uso de sapatos confortáveis com solas almofadadas (KEEFE *et al.*, 2012). Se ocorrer uma reação dermatológica de grau 3 ou superior, o tratamento deve ser interrompido e só deve ser retomado quando a reação tiver regredido para grau 2 ou inferior. Sempre que as reações ocorrerem pela segunda ou terceira vez, a dose administrada deve ser reduzida e se ocorrer pela quarta vez, o tratamento deve ser descontinuado. Como tratamento preventivo, deve ser considerada a aplicação tópica de creme corticosteroide (hidrocortisona a 1%) com hidratante e profilaxia com antibiótico oral (doxiciclina) (RCM Erbitux[®]) (RCM Vectibix[®]) (RCM Portrazza[®]).

O cetuximab, panitumumab e necitumumab também provocam hipomagnesemia [magnésio <1.2 mg/dL ou <0.5 mmol/L (NCI, 2017)]. Cerca de $\frac{2}{3}$ do magnésio filtrado é reabsorvido na porção ascendente da ansa de Henle, onde o EGFR é fortemente expresso. Pela ligação ao EGFR, os AcsM anti-EGFR diminuem o transporte de magnésio, aumentando a sua excreção. A hipomagnesemia pode manifestar-se através de câibras, fadiga e alterações neurológicas, como confusão, depressão e alucinações (BERGER *et al.*, 2016) e constitui um fator de risco para o desenvolvimento de problemas cardiovasculares severos, tais como arritmias (GHARWAN *et al.*, 2016). A hipomagnesemia é reversível após suspensão do medicamento. A monitorização do magnésio sérico deve ser efetuada antes de iniciar o tratamento, durante o mesmo e periodicamente após o seu fim, até 8 semanas (RCM Erbitux[®]) (RCM Vectibix[®]) (RCM Portrazza[®]). O tratamento da hipomagnesemia requer interrupção temporária da terapêutica e reposição do magnésio por via oral ou intravenosa (IZZEDINE *et al.*, 2017).

c. HER2

O recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) é uma glicoproteína transmembranar que está envolvida na regulação de processos biológicos tais como proliferação celular, diferenciação, sobrevivência e angiogénese. Uma vez amplificado o gene HER2, ocorre a sobre-expressão desta proteína, resultando no aumento da ativação do recetor e consequentes vias por ele ativadas. Alguns tumores da mama formam-se através

deste processo, tendo sido desenvolvidos AcsM cujo alvo terapêutico é o HER2 – trastuzumab, trastuzumab emtansina e pertuzumab. Mais tarde, verificou-se a presença destes recetores no adenocarcinoma do estômago ou da junção gastroesofágica, o que levou à extensão das indicações terapêuticas do trastuzumab para este tipo de tumores (HICKS *et al.*, 2013) (ARTEAGA *et al.*, 2011). O principal EA dos AcsM anti-HER2 dependente do mecanismo de ação é a cardiotoxicidade.

O HER2 também está presente nos cardiomiócitos. Por este motivo, a sua inibição a nível cardiovascular, provoca a alteração da estrutura dos cardiomiócitos, da contratilidade global e da angiogénese cardíaca. A cardiotoxicidade, mais especificamente a disfunção ventricular esquerda induzida pelos AcsM anti-HER2, é caracterizada pelo decréscimo assintomático da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e/ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática (dispneia, tosse, edema, fadiga, náuseas, confusão mental, aumento da frequência cardíaca) (ADES *et al.*, 2014). Trata-se de uma reação cardíaca de tipo II, uma vez que, ao contrário das de tipo I, provoca a diminuição temporária da contratilidade cardíaca, sendo, portanto, reversível. Este EA não está relacionado com a dose e não ocorre em todos os doentes (HENNING *et al.*, 2017). O aparecimento e grau de cardiotoxicidade é variável entre indivíduos de acordo com diversos fatores de risco, sendo mais provável de acordo com a idade (extremos de idades), o género (feminino), radioterapia (RT) na região torácica, distúrbios eletrolíticos (hipocalcemia e hipomagnesemia), doenças concomitantes (hipertensão, doença coronária, dislipidemia, diabetes *mellitus*), tabagismo e índice de massa corporal (IMC) elevado (FANOUS *et al.* 2016) (ADÃO *et al.*, 2013).

Antes de se iniciar um tratamento com AcsM anti-HER2, deve ser feita a avaliação da função cardíaca do doente, através da história clínica – anamnese, exame físico, e exames complementares de diagnóstico (eletrocardiograma, ecocardiograma, e/ou angiografia de radionuclídeos de primeira passagem ou imagiologia por ressonância magnética). O tratamento só pode ser iniciado se FEVE $\geq 55\%$ ou $\geq 50\%$ após fim de tratamento com antraciclina. Durante o tratamento, a FEVE deve ser monitorizada regularmente de 3 em 3 meses e, uma vez descontinuado o tratamento, deve ser monitorizada de 6 em 6 meses até já terem decorrido 24 meses da última administração do medicamento. A terapêutica deve ser suspensa se a FEVE for $< 50\%$ e tiver sofrido diminuição $\geq 10\%$ relativamente ao valor inicial. A avaliação da FEVE deve ser repetida após 3 semanas. O tratamento poderá ser retomado se FEVE $\geq 50\%$, ou para uma diferença $< 10\%$ abaixo dos valores de pré-tratamento. Se a FEVE não tiver melhorado, tiver decrescido ou se o doente desenvolver ICC sintomática, deve ser considerada a interrupção do tratamento. Se o doente desenvolver ICC, esta deve ser adequadamente tratada (RCM Herceptin[®]) (RCM Kadcyła[®]) (RCM Perjeta[®]).

d. VEGF e VEGFR2

A ligação do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) ao recetor 2 do VEGF (VEGFR2), nas células endoteliais, estimula a sua proliferação. O VEGF ainda desencadeia a migração das células endoteliais. Ambos os processos são fundamentais na angiogénese.

Muitos tumores humanos sobre-expressam o mRNA do VEGF. Desta forma, as células tumorais e o estroma circundante secretam VEGF, o que estimula a proliferação e sobrevivência das células endoteliais, conduzindo à formação de novos vasos sanguíneos, que podem ser estruturalmente anormais e permeáveis. Este mecanismo de ação dos tumores está relacionado com o aumento da densidade vascular, invasividade, metastização, recorrência do tumor e mau prognóstico (FERRARA *et al.*, 2016).

Foram desenvolvidos AcsM para interferir nesta via de sinalização: o bevacizumab, cujo alvo terapêutico é o VEGF, e o ramucirumab, que atua no VEGFR2. Ambos estão aprovados na terapêutica do cancro colorretal e carcinoma do pulmão de não pequenas células. O bevacizumab também está aprovado na terapêutica do cancro da mama, cancro de células renais, cancro epitelial do ovário, tuba uterina, peritoneal e do colo do útero, e o ramucirumab ainda está indicado no carcinoma gástrico e adenocarcinoma da junção gastroesofágica.

Os principais EA dos AcsM que bloqueiam a via de sinalização VEGF/VEGFR2 decorrentes do seu mecanismo de ação são hipertensão arterial (HTA), proteinúria, dificuldade na cicatrização de feridas e complicações associadas (hemorragias, perfuração gastrointestinal e fístulas) e tromboembolismo.

A ligação do VEGF ao VEGFR2 leva à produção de óxido nítrico e prostaglandina I₂ (prostaciclina), que induzem vasodilatação. Assim, o bloqueio VEGF/VEGFR2 provoca vasoconstrição, responsável pela HTA (CHEN *et al.*, 2009). A HTA [pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg (DGS, 2013)] pode ocorrer a qualquer momento após o início do tratamento (KAMBA *et al.*, 2007), é dose-dependente e os indivíduos hipertensos apresentam maior predisposição para o desenvolvimento desta RA (CHEN *et al.*, 2009). Antes do início do tratamento, a hipertensão pré-existente deve ser controlada. Durante a terapêutica, a pressão arterial deve ser monitorizada regularmente. Os indivíduos hipertensos ou que tenham desenvolvido hipertensão, devem ser adequadamente tratados com agente anti-hipertensor adequado à situação individual do doente. Num indivíduo sintomático [cefaleias e vômitos (CDC, 2014)] ou cuja pressão arterial for uma preocupação para o desenvolvimento de complicações agudas, a terapêutica deve ser interrompida e poderá ser retomada quando a pressão arterial estiver controlada. Caso a HTA seja clinicamente significativa e a terapêutica anti-hipertensora não possa adequadamente controlá-la ou caso o doente desenvolva uma crise hipertensiva ou

encefalopatia hipertensiva, o tratamento deve ser permanentemente descontinuado (RCM Avastin®) (RCM Cyramza®).

Nos rins, a barreira de filtração glomerular é composta por células endoteliais (onde estão localizados VEGFR2), por podócitos (produtores de VEGF) e pela membrana basal. A ligação VEGF-VEGFR2 induz, nos capilares glomerulares, fenestrações endoteliais envolvidas na permeabilidade vascular glomerular. O bloqueio da interação VEGF/VEGFR2 origina a perda das fenestrações endoteliais, perda de podócitos e proteinúria (CHEN *et al.*, 2009). A proteinúria é caracterizada pela excreção de proteínas > 300 mg/24 horas e parece estar relacionada com a dose (ABBAS *et al.*, 2015). Indivíduos com história clínica de HTA são mais suscetíveis ao desenvolvimento desta RA. A proteinúria grave está associada ao desenvolvimento de complicações renais e risco cardiovascular acrescido (PORTA *et al.*, 2015). Antes do início e durante a terapêutica, a proteinúria deve ser monitorizada através de análise da urina com fitas reativas. Se o resultado da tira reagente for $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dL), deverá ser feita a análise na urina de 24 horas. O tratamento deve ser temporariamente suspenso quando a proteinúria for ≥ 2 g/24 horas e pode ser retomado com redução de dose quando o nível de proteínas na urina for <2 g/24 horas. O tratamento com AcsM anti-VEGF e anti-VEGFR2 deve ser permanentemente descontinuado quando a proteinúria for >3 g/24 horas ou em caso de síndrome nefrótica (RCM Avastin®) (RCM Cyramza®) (ABBAS *et al.*, 2015).

A cicatrização de feridas é um processo complexo que envolve inflamação, formação e remodelação de tecidos, onde o VEGF tem um papel preponderante: quando ativadas, as plaquetas libertam VEGF que auxilia o recrutamento de macrófagos, fibroblastos e células endoteliais; os monócitos, para estimular outros monócitos a remodelar coágulos, libertam VEGF; e os fibroblastos, que depositam colagénio para formar nova matriz extracelular, libertam VEGF. Na cicatrização de feridas, também é importante a vasodilatação (aumento do aporte de nutrientes e remoção de resíduos), o aumento da permeabilidade vascular (permite a passagem de fibrinogénio e plasminogénio, importantes na produção de nova matriz extracelular) e a angiogénese (crucial para a formação e remodelação do tecido), processos onde o VEGF tem um papel determinante (SHARMA *et al.*, 2013). Apesar deste efeito não se ter verificado experimentalmente com o ramucirumab, devido ao seu mecanismo de ação, existe o risco de dificuldade de cicatrização de feridas. Como tal, devem ser tomadas as mesmas medidas preventivas aplicadas à utilização de bevacizumab (RCM Avastin®). Como consequência da dificuldade de cicatrização de feridas em doentes tratados com anti-VEGF/VEGFR2, pode ocorrer a deiscência de suturas já cicatrizadas antes do início da terapêutica e atraso ou falha da cicatrização de feridas posteriores (CHEN *et al.*, 2009). Após

cirurgia, a terapêutica não pode ser iniciada antes de terem decorrido 28 dias da mesma ou até cicatrização completa da sutura. Da mesma forma, a terapêutica com AcsM anti-VEGF e anti-VEGFR2 deve ser suspensa pelo menos 60 dias antes de uma cirurgia. Nos doentes em tratamento que manifestem complicações da cicatrização de feridas, este deve ser suspenso até cicatrização (SHARMA *et al.*, 2013) (RCM Avastin[®]) (RCM Cyramza[®]). A dificuldade de cicatrização de feridas aliada à hipoxia, provocada pelos AcsM que bloqueiam a via de sinalização VEGF/VEGFR2, pode provocar perfuração gastrointestinal e formação de fístulas. O risco de ocorrência destes EAs está aumentado em doentes com tumores intra-abdominais (ex: colorretal, ovárico, do colo do útero) e que tenham sido submetidos a radiação prévia. A perfuração gastrointestinal pode manifestar-se por sintomas não específicos, tais como dor abdominal, náuseas e febre ou através de abscesso abdominal ou perirretal (CHEN *et al.*, 2009). Caso o doente sofra de perfuração gastrointestinal, o tratamento deve ser permanentemente descontinuado (RCM Avastin[®]) (RCM Cyramza[®]). A dificuldade de cicatrização de feridas também pode provocar hemorragias de 2 tipos: hemorragia mucocutânea espontânea (epistaxis, hemoptise, hematemesa, hemorragia gastrointestinal, hemorragia vaginal e hemorragia cerebral) e hemorragia relacionada com o tumor (CHEN *et al.*, 2009) (KAMBA *et al.*, 2007). Doentes tratados com medicamentos que aumentem o risco de hemorragia (anticoagulantes) são mais propícios ao desenvolvimento desta RA e devem ser monitorizados quanto aos parâmetros hematológicos e de coagulação. Nos doentes em que surjam hemorragias de grau 3 ou 4 ou sinais e sintomas de hemorragia do Sistema Nervoso Central (cefaleia súbita, náuseas, vômitos, delírio e crises epiléticas), deve ser descontinuado permanentemente o tratamento com anti-VEGF/VEGFR2 (RCM Avastin[®]) (RCM Cyramza[®]). O tromboembolismo arterial (acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio, acidente isquémico transitório) é primariamente mediado pelas plaquetas. As plaquetas e as células endoteliais libertam VEGF para prevenir a adesão das células sanguíneas aos vasos e manter a sobrevivência e renovação das células endoteliais face à lesão vascular. Assim, o bloqueio VEGF/VEGFR vai comprometer a integridade das células endoteliais e promover a agregação plaquetária, facilitando a ocorrência de trombooses arteriais (CHEN *et al.*, 2009). Doentes com idade superior a 65 anos, história clínica de eventos tromboembólicos arteriais e diabetes têm maior risco de desenvolver este EA, devendo ser tratados com precaução. A terapêutica deve ser permanentemente descontinuada caso o doente desenvolva um evento tromboembólico arterial (RCM Avastin[®]) (RCM Cyramza[®]).

Verificou-se que os doentes tratados com bevacizumab desenvolviam tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar e tromboflebite). O VEGF está implicado no processo de reparação das superfícies endoteliais. A sua inibição provoca a

exposição dos tecidos subendoteliais que, juntamente com a apoptose das células endoteliais, desencadeia a cascata de coagulação com a posterior formação de coágulos. A terapêutica com o AcM anti-VEGF também pode induzir o fator tecidual que desencadeia a cascata de coagulação (BRANDES *et al.*, 2015). Os doentes que apresentem acontecimentos tromboembólicos de grau ≤ 3 devem ser atentamente monitorizados. Os doentes que desenvolvam reações tromboembólicas de grau 4 (potencialmente fatais), incluindo embolia pulmonar, devem interromper a terapêutica com bevacizumab (RCM Avastin®).

e. Inibidores dos Checkpoints Imunes (ICI)

O sistema imunitário desempenha um papel crucial na defesa do organismo contra agentes estranhos. No entanto, para o fazer, necessita de passar por pontos de verificação de forma a proteger contra a auto-imunidade (NAIDOO *et al.*, 2014). Estas verificações, designadas *checkpoints* imunes, consistem num conjunto de recetores e ligandos co-ativadores e inibidores expressos pelas células T e células apresentadoras de antígenos (CAA). A ligação recetor-ligando co-ativadores resulta na ativação das células T contra esse Ag específico. Por outro lado, os recetores e ligandos co-inibitórios, quando ativados, atenuam a resposta imune (LA-BECK *et al.*, 2015).

O antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4) e a proteína I de morte celular programada (PD-1) são exemplos de recetores de *checkpoints* inibitórios expressos pelos linfócitos T (**Figura 5**). O ligando do PD-1 (PD-L1) é um ligando envolvido nos *checkpoints* imunes inibitórios expresso pelas CAA e pelas células tumorais para escapar à resposta imunitária do indivíduo. Com o intuito de estimular a imunidade anti-tumoral através da reativação dos linfócitos T para destruírem as células tumorais, foram desenvolvidos AcsM inibidores dos *checkpoints* imunes inibitórios (ICI) (NAIDOO *et al.*, 2014).

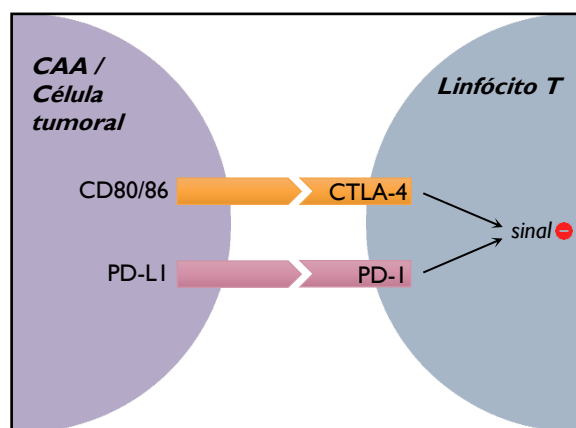


Figura 5. Checkpoints imunes inibitórios, alvos terapêuticos de AcsM [Adaptado de (LA-BECK, 2015)]

Atualmente estão aprovados 3 tipos de AcsM ICI: anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) e anti-PD-L1 (atezolizumab e avelumab). Os ICI estão indicados em muitos tipos de tumores: melanoma avançado (ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab); cancro do pulmão de células não pequenas, carcinoma urotelial (nivolumab, pembrolizumab e atezolizumab); linfoma de Hodgkin clássico (nivolumab e pembrolizumab); carcinoma de células renais, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (nivolumab); carcinoma

de células de Merkel (avelumab) (RCM Yervoy®) (RCM Opdivo®) (RCM Keytruda®) (RCM Tecentriq®) (RCM Bavencio®).

Devido à sua função imunomoduladora, os ICI apresentam um perfil de EAs particular que decorre das manifestações autoimunes, comumente designados efeitos adversos imuno-mediados (EAims). Os mecanismos fisiológicos pelos quais ocorrem estas reações ainda não estão esclarecidos. No entanto algumas hipóteses sugerem o aumento da atividade dos linfócitos T contra Acs existentes nos tumores e tecidos saudáveis, aumento dos Acs pré-existentes, aumento de citocinas inflamatórias e aumento da inflamação mediada pelo complemento devido à ligação do AcM anti-CTLA-4 ao CTLA-4 presente nos tecidos saudáveis (POSTOW *et al.*, 2018).

No(s) órgão(s) atingido(s), a incidência e a gravidade dos EAims dependem do *checkpoint* imune que é inibido, da dose e do tipo de tumor (SOSA *et al.*, 2018):

- Órgão: Todos os órgãos e tecidos podem ser afetados com EAims, no entanto são mais comuns na pele, no cólon, nos pulmões, nas glândulas endócrinas e no fígado (HAANEN *et al.*, 2017) e menos comuns no sistema cardiovascular, musculoesquelético e hematológico (POSTOW *et al.*, 2018);
- Gravidade: A maioria dos EAims de grau 1-2 surgem na pele, enquanto que o cólon e as glândulas endócrinas apresentam geralmente EAs de grau 3-4, demonstrando que a gravidade dos EAims segue uma tendência de acordo com o órgão/tecido atingido (SOSA *et al.*, 2018);
- Agente terapêutico: O CTLA-4 e o PD-1, inibem os linfócitos T em fases diferentes: o mecanismo inibitório do CTLA-4 ocorre numa etapa próxima da resposta imune, enquanto que com o PD-1 ocorre numa fase posterior nos tecidos periféricos. As suas diferentes toxicidades devem-se, assim, às suas distintas funções (POSTOW *et al.*, 2018);
- Dose: A incidência e gravidade dos EAims com o ipilimumab (anti-CTLA-4), de acordo com vários ensaios, são dependentes da dose. Contudo o mesmo não se verifica com os AcsM anti-PD-1 e anti-PD-L1, cujos EAs não parecem relacionadas com a dose (SOSA *et al.*, 2018);
- Tipo de tumor: O microambiente imunitário varia substancialmente entre os diferentes tipos de tumor, o que faz variar o perfil de EAs (SOSA *et al.*, 2018).

De acordo com o AcM usado, a ocorrência de EAims segue, normalmente, um perfil cronológico. No caso do ipilimumab (anti-CTLA-4), a toxicidade surge maioritariamente nas primeiras 8-12 semanas de tratamento. Os EAs iniciais são dermatológicos, com início na semana 2-3. Segue-se a toxicidade gastrointestinal e hepática, sucedida dos EAs nas glândulas endócrinas (**Figura 6**). No caso dos AcsM anti-PD-1, a cronologia de EAims não está tão bem

estabelecida, todavia, estas parecem ocorrer um pouco mais tarde em relação ao ipilimumab, iniciando-se por volta da 5ª semana com o nivolumab e da 9ª semana com o pembrolizumab, mas seguem sensivelmente a mesma ordem de ocorrência. Os inibidores do PD-L1 foram os AcsM mais recentemente aprovados que atuam nos *checkpoints* imunes e cuja cronologia de EAims ainda não é bem conhecida, contudo, parecem ser menos graves e menos frequentes comparativamente com os AcsM anti-CTLA-4 e anti-PDI. Os EAims podem ocorrer tardiamente, semanas ou meses após a interrupção do tratamento (SOSA *et al.*, 2018).

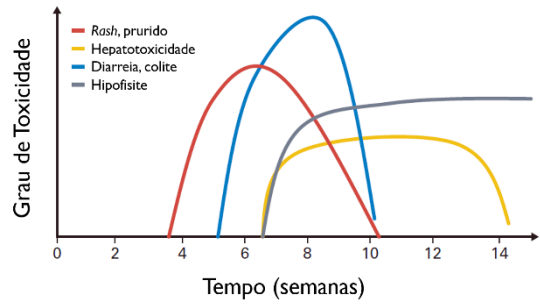


Figura 6. Cinética de aparecimento dos EAims do ipilimumab [Adaptado de (WEBER *et al.*, 2012)]

Uma vez que os EAims resultam da expressão aumentada do sistema imunitário contra órgãos e tecidos saudáveis, o seu tratamento consiste na imunossupressão temporária, através da administração de corticosteroides orais e, em casos mais graves, outros imunossupressores como o infliximab (SOSA *et al.*, 2018).

Na **Tabela 3** estão especificadas as manifestações mais frequentes e menos frequentes dos principais EAims, de acordo com o órgão e tecido afetados (SOSA *et al.*, 2018) (HAANEN *et al.*, 2017).

Tabela 3. Manifestações clínicas e sub-clínicas dos principais efeitos adversos imuno-mediados

TOXICIDADE	MANIFESTAÇÕES	
	Mais frequentes	Menos frequentes
Dermatológica	Rash Prurido Vitiligo	Alopecia areata Estomatite Xerose Fotossensibilidade Psoríase Dermatite liquenoide
Gastrointestinal	Diarreia Colite <ul style="list-style-type: none"> • sinais/sintomas: diarreia, dor abdominal, vômitos, febre, hematoquezia, perda de peso • sigmoidoscopia / colonoscopia: inflamação do cólon • PB: ↓ Hb, ↑ proteína C reativa, ↓ albumina • complicações: infeção por <i>Clostridium difficile</i> 	Perfuração do cólon
Pulmonar	Pneumonite <ul style="list-style-type: none"> • sinais/sintomas: tosse seca, dispneia, toracalgia • diagnóstico: tomografia computadorizada Doença pulmonar intersticial	

Hepática	Hepatite autoimune	
	<ul style="list-style-type: none"> • sinais/sintomas: assintomático • PB: ↑ ALT, ↑ AST, ↑ bilirrubina total • diagnóstico diferencial: imagiologia e biópsia hepática (casos graves) 	
Endócrina	Hipofisite	Hipertiroidismo
	<ul style="list-style-type: none"> • sinais/sintomas: fadiga, cefaleias, perturbações da visão • PB: ↓ ACTH, ↓ TSH, ↓ FSH/LH, ↓ testosterona 	<ul style="list-style-type: none"> • PB: ↓ TSH, ↑ FT4
	Hipotiroidismo	Diabetes mellitus tipo 1 e 2
	<ul style="list-style-type: none"> • sinais/sintomas: normalmente assintomático • PB: ↑ TSH, ↓ FT4 	<ul style="list-style-type: none"> • PB: ↑ glucose

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; FSH, hormona foliculo-estimulante; FT4, tiroxina livre; Hb, hemoglobina; LH, hormona luteinizante; PB, parâmetros bioquímicos; TSH, hormona estimulante da tiroide.

f. RANKL

As células tumorais libertam fatores de ativação dos osteoclastos que atuam nos osteoblastos, estimulando-os a produzir e a expressar à sua superfície o ligante do recetor ativador do fator nuclear κ B (RANKL) (**Figura 7**). O RANKL liga-se ao recetor ativador do fator nuclear κ B (RANK), que se encontra na superfície dos precursores dos osteoclastos, estimulando a sua diferenciação em osteoclastos maduros, responsáveis pela reabsorção óssea. O aumento da reabsorção óssea liberta fatores de crescimento que promovem a proliferação das células cancerígenas, gerando-se um ciclo que acelera a destruição do osso. Assim, a ligação do

denosumab, um AcM com afinidade para o RANKL, vai inibir a ativação dos osteoclastos, prevenindo o estabelecimento de metástases ósseas, uma das suas indicações terapêuticas (KURATA et al., 2012). O denosumab

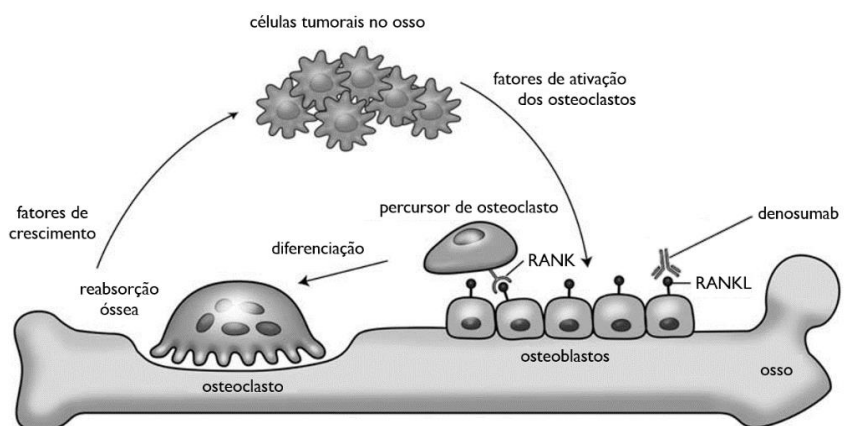


Figura 7. Relevância do RANKL nas neoplasias ósseas [Adaptado de (KURATA et al., 2012)]

também está aprovado no tratamento dos tumores de células gigantes do osso, uma vez que estas são semelhantes aos osteoclastos e expressam o RANKL (REDMAN et al., 2015).

Os EAs associados ao mecanismo de ação do denosumab mais marcantes são hipocalcemia e osteonecrose da mandíbula (ONM).

Com a diminuição da função dos osteoclastos provocada pela inibição do RANKL, ocorre menor reabsorção de cálcio, um mineral grandemente presente no osso, provocando

hipocalcemia (BODY, 2012) [cálcio sérico corrigido < 8,0 mg/dL ou < 2,0 mmol/L; cálcio ionizado < 1,0 mmol/L (NCI, 2017)]. A hipocalcemia é normalmente assintomática (LIPTON *et al.*, 2011). Contudo, pode apresentar os seguintes sinais e sintomas: parestesias, rigidez muscular, contrações, espasmos ou câibras musculares. A hipocalcemia sintomática grave pode manifestar-se por prolongamento do intervalo QT, convulsões, tetania e estado mental alterado (incluindo coma). Os doentes com compromisso renal grave ou em diálise apresentam risco acrescido de desenvolverem esta RA. A hipocalcemia pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento com denosumab, no entanto é mais comum que ocorra nas 2 primeiras semanas de tratamento. A monitorização do cálcio sérico deve ser realizada antes da primeira administração do AcM (a hipocalcemia existente deve ser corrigida antes do início do tratamento), bem como 2 semanas após a dose inicial e se ocorrerem sintomas que sugiram hipocalcemia. Com vista a prevenir este EA, deve ser administrado a todos os doentes um suplemento de cálcio e vitamina D, a não ser que exista hipercalemia (RCM Xgeva®).

É considerado ONM, quando um doente submetido a terapêutica com agente anti-reabsorção óssea apresenta, na região maxilo-facial, osso exposto que não cicatriza no prazo de 8 semanas. O mecanismo fisiopatológico, possivelmente multifatorial, deste EA ainda não se encontra esclarecido. No entanto pensa-se que um dos fatores se deve à supressão da reabsorção óssea e *turnover* ósseo, resultando no enfraquecimento da atividade osteoclástica que não permite a cicatrização local (FASSIO *et al.*, 2017). Existem vários fatores de risco que devem ser tidos em conta quando se avalia o risco de um doente desenvolver ONM, nomeadamente o tempo de exposição à terapêutica anti-reabsortiva (quanto maior o tempo de exposição, maior a probabilidade de desenvolver o EA; dose cumulativo), o tipo de cancro, comorbilidades (infecção, anemia, coagulopatias), tabagismo, medicação concomitante (corticosteroides, RT da cabeça e pescoço, quimioterapia, inibidores da angiogénese), fraca higiene oral, doença periodontal, próteses mal ajustadas, doença dentária pré-existente e procedimentos dentários invasivos. A ONM também pode ocorrer após interrupção do tratamento, sendo que a maioria dos casos ocorrem no espaço de 5 meses após a última administração. Na presença de lesões abertas (não cicatrizadas) nos tecidos moles da boca, o tratamento deve ser adiado até a situação estar resolvida e os fatores de risco devem ser minimizados.

De modo a prevenir a ONM, os doentes devem praticar uma boa higiene oral e efetuar *check-ups* dentários de rotina. Devem ainda estar atentos a sintomas como mobilidade dentária, dor ou edema, não cicatrização de feridas ou infeção, e notificá-los. Durante o tratamento com denosumab e próximo da sua interrupção, devem ser evitados procedimentos dentários invasivos e, se necessário, deve ser feita cuidadosa análise da situação (RCM Xgeva®).

g. CD30

A proteína transmembranar CD30 encontra-se expressa, em indivíduos saudáveis, apenas em linfócitos B e T ativados e está envolvida na regulação do sistema imunitário, nomeadamente na produção de Acs pelos linfócitos B e ativação dos linfócitos T. Todavia, está grandemente expressa no linfoma de Hodgkin, linfoma anaplástico de células grandes sistémico e nalguns subtipos de linfoma cutâneo de células T (KUMAR *et al.*, 2014) (NEWLAND *et al.* 2013).

O brentuximab vedotina é um CAF que resulta do acoplamento de um agente citotóxico anti-microtúbulos, o monometil auristatina E (MMAE), a um AcM cujo alvo terapêutico é o recetor CD30, o brentuximab. O CAF, uma vez ligado ao CD30, é internalizado e transportado para o lisossoma, onde sofre clivagem proteolítica, libertando MMAE. No citoplasma, o MMAE inibe a polimerização dos microtúbulos, induzindo a paragem do ciclo celular na fase G2/M, o que resulta na apoptose da célula tumoral (KUMAR *et al.*, 2014) (NEWLAND *et al.*, 2013). Está indicado no tratamento do linfoma de Hodgkin CD30+, linfoma anaplásico de células grandes sistémico e linfoma cutâneo de células T CD30+ (RCM Adcetris®).

Um efeito clinicamente significativo associado ao brentuximab vedotina é a neuropatia periférica, que pode ser sensorial (predominante) ou motora. Ao contrário dos outros EAs descritos, a neuropatia não se deve à ação do brentuximab no alvo terapêutico, mas sim à ação inibitória do MMAE na agregação dos microtúbulos (DONK *et al.*, 2012). Os sintomas deste EA incluem hipoestesia, hiperestesia, parestesia, sensação de ardor, desconforto, dor neuropática e fraqueza. A neuropatia periférica é normalmente resultante da exposição cumulativa ao CAF, sendo, portanto, dose-dependente e é, na maioria dos casos, reversível. A mediana do aparecimento deste EA é 12 semanas após o início do tratamento com brentuximab vedotina. Dependendo da gravidade da neuropatia sensorial ou motora periférica, pode ser necessário adiar, reduzir a dose ou descontinuar o tratamento (RCM Adcetris®).

A imunossupressão provocada por esta terapêutica e tumores subjacentes propicia o desenvolvimento de infecções. Foram notificados casos de reativação do vírus de John Cunningham, resultando em leucoencefalopatia multifocal progressiva, uma doença desmielinizante do sistema nervoso central frequentemente fatal (OAK *et al.*, 2016), que pode levar ao aparecimento de sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais (confusão, perturbações de raciocínio, amnésia, visão turva ou ablesia, fraqueza, monoparesia, neuropatia periférica, alteração da marcha ou ataxia) que merecem especial atenção, podendo levar à descontinuação do tratamento (RCM Adcetris®).

No **Anexo 2** é apresentado um quadro-resumo dos EAs especificados.

II. INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA

Nas últimas décadas, o paradigma da profissão farmacêutica tem vindo a alterar-se desde a introdução do conceito de Farmácia Clínica nos anos 60. O *American College of Clinical Pharmacy*, define a farmácia clínica como sendo:

“uma disciplina das ciências da saúde na qual os farmacêuticos prestam assistência ao doente que otimiza a terapêutica medicamentosa e promove a saúde, o bem-estar, e a prevenção de doenças. A prática da farmácia clínica abrange a filosofia de cuidado farmacêutico; combina uma orientação de cuidado com conhecimento terapêutico especializado, experiência e julgamento com o objetivo de garantir resultados ótimos para o doente. Como disciplina, a farmácia clínica também tem a obrigação de contribuir para a geração de novos conhecimentos que promovam a saúde e a qualidade de vida.” (2008)

Segundo a *American Pharmacists Association*, cuidado farmacêutico é:

“uma prática farmacêutica centrada no doente e orientada para os resultados, que requer que o farmacêutico trabalhe em conjunto com o doente e outros profissionais de saúde para promover a saúde, prevenir a doença e avaliar, monitorizar, iniciar e modificar o uso de medicamentos, assegurando que a terapêutica medicamentosa é segura e eficaz. O objetivo do cuidado farmacêutico é otimizar a qualidade de vida do doente relacionada com a saúde com gastos económicos realistas”. (1995)

Assim, o foco do farmacêutico deixou de ser exclusivamente o medicamento, para passar a ser o doente, com vista à melhoria dos seus resultados clínicos, económicos e humanísticos através da utilização racional dos medicamentos (FIGUEIREDO *et al.*, 2014). Este conceito implica necessariamente um plano de cuidados individual para cada doente que envolve uma equipa multidisciplinar da qual o farmacêutico é parte integrante (LIEKWEG *et al.*, 2004).

A farmácia clínica deve ser aplicada em oncologia com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do doente oncológico. Para isso, o farmacêutico clínico deve reunir um conjunto de competências que o tornem capaz de levar a cabo os seguintes serviços: revisão da medicação, reconciliação da terapêutica, acompanhamento farmacoterapêutico, monitorização farmacoterapêutica, informação clínica, aconselhamento farmacêutico, elaboração de diretrizes terapêuticas e otimização dos recursos económicos (LEVEQUE *et al.*, 2014).

O cuidado farmacêutico é um processo contínuo e estruturado que pode seguir o formato do método SOAP (*subjective, objective, assessment, plan*) (**Figura 8**), que consiste na recolha de informações subjetivas e parâmetros objetivos do doente que são analisados para instituir um plano de cuidados individual. Juntamente com o médico e o doente, são estabelecidos os objetivos terapêuticos que detalham o plano. Ao longo da terapêutica, o doente é seguido regularmente pelo farmacêutico em consultas de acompanhamento farmacoterapêutico, onde este procura detetar potenciais problemas relacionados com os medicamentos (PRM) com potencial para gerar resultados negativos da medicação (RNM), preveni-los e tratá-los através

da análise de informações subjetivas e parâmetros objetivos, incluindo os objetivos terapêuticos anteriormente definidos. De modo a fazer um bom seguimento do doente, é necessário que seja feito um registo detalhado de todos os dados do doente (antecedentes familiares, contexto social, estilo de vida, patologias, medicação concomitante), da nova terapêutica (diagnóstico, fármacos, dose, posologia) e dos resultados obtidos (objetivos terapêuticos, sintomas referenciados, intervenções farmacêuticas) (LIEKWEG et al., 2004).

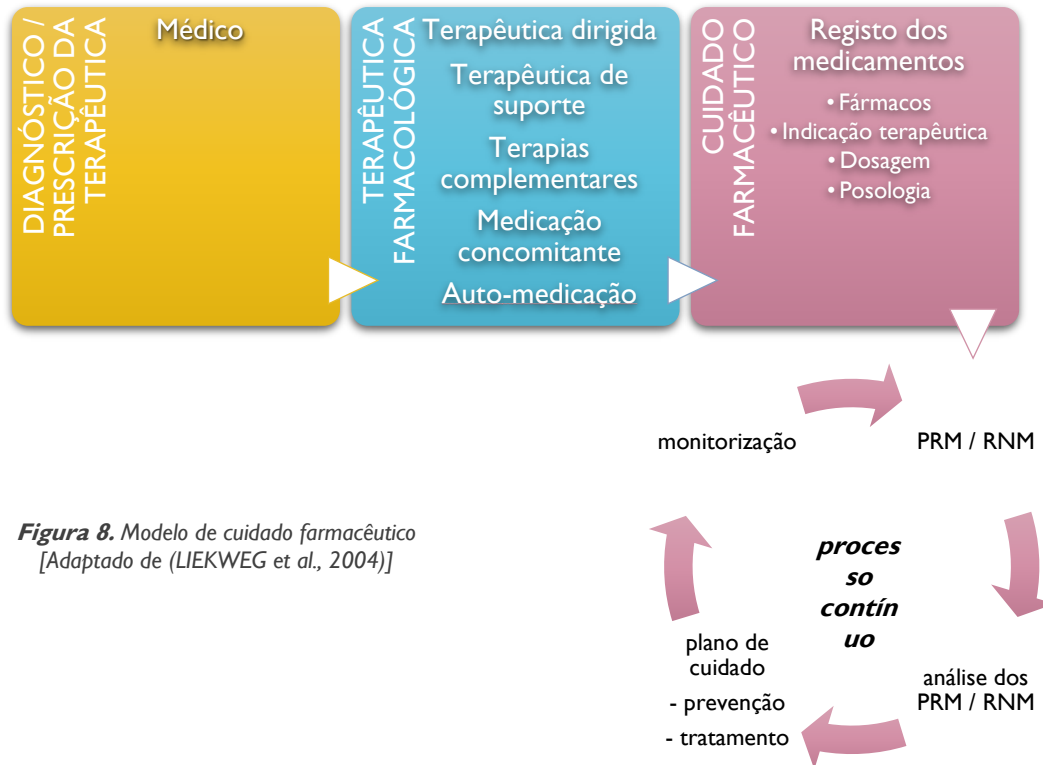


Figura 8. Modelo de cuidado farmacêutico [Adaptado de (LIEKWEG et al., 2004)]

O surgimento das terapias biológicas requer pronta intervenção do farmacêutico, uma vez que o seu perfil de EAs é diferente da quimioterapia convencional. Como detalhado anteriormente, a toxicidade dos AcsM, administrados por via intravenosa ou subcutânea, pode ser devida à sua ação no alvo terapêutico ou não (*on-* e *off-target*), sendo que, nalgumas delas, o seu mecanismo de ação ainda é desconhecido. No entanto, as terapêuticas dirigidas podem afetar significativamente a qualidade de vida do doente oncológico, levando à sua descontinuação (LEVEQUE et al., 2014).

A adaptação do modelo de cuidado farmacêutico às terapias biológicas, em particular aos AcsM, iria permitir otimizar a terapêutica através do aumento da segurança e melhoria dos objetivos terapêuticos, com conseqüente aumento da qualidade de vida do doente aliado à diminuição de custos através da prevenção, deteção precoce e tratamento dos EAs (LIEKWEG et al., 2004).

No modelo proposto (**Figura 9**), após o diagnóstico e avaliação dos dados subjetivos e objetivos do doente, o médico prescreve a terapêutica desejada que o farmacêutico validará, de forma a garantir uma terapêutica individual adequada com minimização da toxicidade. Em

seguida, o doente oncológico é consultado simultaneamente pelo médico e pelo farmacêutico onde lhe é detalhadamente explicada a terapêutica que irá fazer, nomeadamente os fármacos a utilizar, a duração, a periodicidade, os objetivos terapêuticos a atingir, os efeitos secundários esperados e os cuidados a ter. Nesta consulta, o farmacêutico entrega ao doente uma ficha informativa (**Anexo 3**) de cada AcM que lhe será administrado, juntamente com uma folha de registo, onde o doente anota os eventos adversos experimentados, a sua frequência e outras informações que considere relevantes, que será analisada no âmbito da consulta farmacêutica (**Anexo 4**). É apresentado, no **Anexo 5**, um guião, destinado ao farmacêutico, da folha de registo dos eventos adversos, no seguimento do AcM analisado nos anexos (cetuximab).

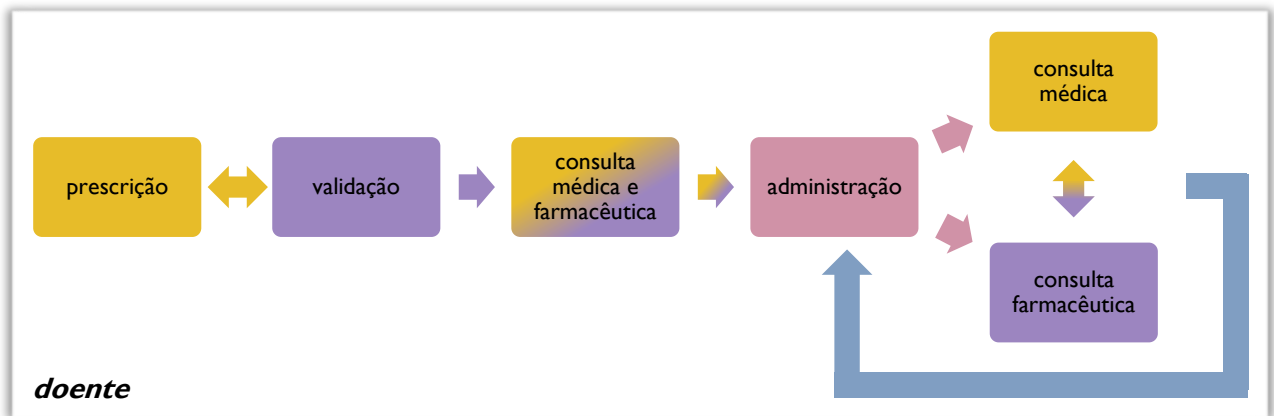


Figura 9. Esquema de cuidado farmacêutico dos medicamentos biológicos em oncologia

Uma vez que os doentes oncológicos têm que se dirigir necessariamente à instituição hospitalar para as consultas médicas e administração da terapêutica, este serviço seria realizado, em contexto hospitalar, por um farmacêutico com formação na área da oncologia e, mais especificamente, em medicamentos biológicos. Este serviço deve ser iniciado, em todos os doentes tratados com AcSM, com a validação do tratamento, continuando durante a terapêutica e só deve ser interrompido algum tempo depois da última administração do medicamento (variável de acordo com o fármaco utilizado), devido aos EAs tardios. Na consulta farmacêutica, o farmacêutico clínico ouve as queixas dos doentes, analisa a folha de registo de efeitos secundários ocorridos desde a última administração até ao momento e analisa os parâmetros analíticos avaliados, tendo por base o processo clínico do doente. Neste momento, o farmacêutico procura atribuir a causalidade aos eventos adversos ocorridos, de forma a aconselhar o doente em relação à prevenção e tratamento dos PRM/RNM. Quando não possui competências para a gestão dos eventos adversos sentidos pelo doente, este deve encaminhar o doente para o médico, uma vez que, em algumas situações, é necessário ajuste de dose, suspensão do medicamento ou mesmo a sua descontinuação.

5. DISCUSSÃO

Os AcsM, devido à sua especificidade, têm vindo a revolucionar o tratamento das doenças oncológicas (PANDEY *et al.*, 2014). Em comparação com a quimioterapia convencional, têm um perfil de EAs atípico. No entanto, o sucesso desta terapêutica está dependente do maior entendimento dos seus efeitos biológicos, de forma a compreender os mecanismos subjacentes aos EAs por eles provocados, o que permitirá a sua rápida identificação, o desenvolvimento de novos métodos para prever o seu aparecimento (GUAN *et al.*, 2015) e medidas mais eficazes para a sua prevenção e tratamento.

O farmacêutico com competências em medicamentos biológicos utilizados no tratamento do cancro tem – e terá – um importante contributo a dar na otimização da terapêutica com AcsM devido ao conhecimento de fatores de risco, compreensão e reconhecimento de interações farmacológicas e EAs. A concretização deste conhecimento na prática hospitalar pode ser feita através de uma interação de proximidade de informação e aconselhamento dos doentes e seus cuidadores (LEVEQUE *et al.*, 2014) para mais fácil deteção e gestão dos efeitos imediatos e tardios. Assim, o farmacêutico, como parte integrante de uma equipa multidisciplinar com principal foco no doente, é essencial para o aumento da segurança e eficácia das terapêuticas antineoplásicas e conseqüente melhoria da qualidade de vida do doente oncológico (HEGELE *et al.*, 2013).

Este trabalho teve como foco a utilização dos AcsM no tratamento do cancro. No entanto, o modelo de intervenção farmacêutica apresentado pode ser extrapolado para outras indicações terapêuticas dos AcsM, tais como doenças autoimunes.

Atualmente, a utilização de AcsM apresenta algumas limitações financeiras, baixa eficácia em monoterapia e desenvolvimento de mecanismos de resistência por parte dos tumores (BHUTANI *et al.*, 2013), constituindo entraves à sua utilização em maior escala.

A evolução do conhecimento acerca do cancro e sistema imunitário permite a descoberta de novos biomarcadores tumorais que podem funcionar como alvos terapêuticos, o que, aliado aos progressos da biotecnologia, facilita o desenvolvimento de novos AcsM (nus, conjugados ou bispecíficos) cada vez mais eficazes (MODJTAHEDI *et al.*, 2012). Assim, é crucial que sejam desenvolvidos estudos com objetivo de melhorar a utilização destes agentes terapêuticos para melhor servir os doentes (WEINER, 2015), aumentando a sua qualidade de vida através da promoção de uma terapêutica segura e eficaz.

6. CONCLUSÃO

Ao longo do trabalho realizado, foi efetuada uma revisão bibliográfica sobre os conhecimentos teóricos nos quais se baseia o desenvolvimento de alguns AcsM e dos EAs principais, decorrentes da resposta do sistema imunitário às moléculas estranhas ao organismo ou da interação com o alvo terapêutico. Apesar de a análise ter sido limitada, de acordo com o especificado na metodologia, aos AcsM clinicamente mais relevantes, é seguro afirmar que muitos dos efeitos secundários mais significativos decorrem do seu mecanismo de ação. Assim, é de elevada importância a realização de estudos sistematizados e comparativos acerca do mecanismo de ação dos AcsM para melhor compreensão dos seus EAs, com vista à utilização segura e eficaz dos medicamentos biológicos.

Concluindo, existe ainda um longo caminho a percorrer, principalmente no que se refere à farmácia clínica. O farmacêutico, inserido numa equipa multidisciplinar, reúne competências científicas e técnicas importantes no acompanhamento das terapêuticas biológicas e do doente e gestão de EAs, contribuindo de forma imprescindível para a prestação dos melhores cuidados de saúde centrados no doente oncológico.

ANEXOS

Anexo I. Caracterização dos 26 AcsM aprovados em Portugal no tratamento oncológico (Adaptado de RCMs)

Medicamento / ano de aprovação	Tipo de Ac	Alvo terapêutico	Tumores com indicação terapêutica
Atezolizumab (Tecentriq®) 2017	Humanizado IgG1	PD-L1	- carcinoma urotelial - cancro do pulmão de células não-pequenas
Avelumab (Bavencio®) 2017	Humano IgG1	PD-L1	- carcinoma de células de Merkel
Bevacizumab (Avastin®) 2005	Humanizado IgG1	VEGF	- carcinoma do cólon ou do reto - cancro da mama - cancro do pulmão de células não pequenas - cancro de células renais - cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário - carcinoma do colo do útero
Blinatumomab (Blinicyto®) 2015	Biespecífico Murino IgG	CD19 e CD3	- leucemia linfoblástica aguda
Brentuximab vedotina (Adcetris®) 2012	Conjugado Ac-fármaco Quimérico IgG1	CD30	- linfoma de Hodgkin - linfoma anaplásico de células grandes sistémico - linfoma cutâneo de células T CD30+
Cetuximab (Erbix®) 2004	Quimérico IgG1	EGFR	- cancro colorretal - carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço
Daratumumab (Darzalex®) 2016	Humano IgG1	CD38	- mieloma múltiplo
Denosumab (Xgeva®) 2011	Humano IgG2	RANKL	- prevenção de acontecimentos ósseos com doenças malignas avançadas que envolvem o osso - tumor de células gigantes do osso
Dinutuximab beta (Qarziba®) 2017	Quimérico IgG1	GD2	- neuroblastoma
Elotuzumab (Empliciti®) 2016	Humano IgG1	SLAMF7	- mieloma múltiplo
Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) 2018	Conjugado Ac-fármaco Humanizado IgG4	CD33	- leucemia mieloide aguda CD33+
Ibritumomab tiuxetano (Zevalin®) 2004	Radioimuno-conjugado Murino IgG1	CD20	- linfoma folicular - linfoma não Hodgkin folicular de células B CD20+
Inotuzumab ozogamicina (Basponsa®) 2017	Conjugado Ac-fármaco Humanizado IgG4	CD22	- leucemia linfoblástica aguda

Medicamento / ano de aprovação	Tipo de Ac	Alvo terapêutico	Tumores com indicação terapêutica
Ipilimumab (Yervoy®) 2011	Humano IgG1	CTLA-4	- melanoma avançado
Necitumumab (Portrazza®) 2016	Humano IgG1	EGFR	- carcinoma do pulmão de não pequenas células
Nivolumab (Opdivo®) 2015	Humano IgG4	PD-1	- melanoma avançado - cancro do pulmão de células não-pequenas - carcinoma de células renais - linfoma de Hodgkin clássico - carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço - carcinoma urotelial
Obinutuzumab (Gazyvaro®) 2014	Humanizado IgG1	CD20	- leucemia linfocítica crónica - linfoma folicular
Ofatumumab (Arzerra®) 2010	Humano IgG1	CD20	- leucemia linfocítica crónica
Olaratumab (Lartruvo®) 2016	Humano IgG1	PDGFR- α	- sarcoma dos tecidos moles
Panitumumab (Vectibix®) 2007	Humano IgG2	EGFR	- carcinoma colorretal
Pembrolizumab (Keytruda®) 2016	Humanizado IgG4	PD-1	- melanoma - carcinoma do pulmão de células não-pequenas - linfoma de Hodgkin clássico - carcinoma urotelial
Pertuzumab (Perjeta®) 2013	Humanizado IgG1	HER2	- cancro da mama HER2+
Ramucirumab (Cyramza®) 2014	Humano IgG1	FCEVR2	- carcinoma gástrico avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica - carcinoma colorretal - carcinoma do pulmão de não pequenas células
Rituximab (Mabthera®) 1998	Quimérico IgG1	CD20	- linfoma não-Hodgkin - leucemia linfocítica crónica
Trastuzumab (Herceptin®) 2000	Humanizado IgG1	HER2	- cancro da mama HER2+ - adenocarcinoma metastizado do estômago ou da junção gastroesofágica HER2+ - cancro gástrico HER2+
Trastuzumab emtansina (Kadcyla®) 2013	Conjugado Ac-fármaco Humanizado IgG1	HER2	- cancro da mama HER2+

Anexo 2. Quadro-resumo dos EAs

REAÇÃO ADVERSA	MECANISMO	INÍCIO	SINAIS E SINTOMAS	PREVENÇÃO	TRATAMENTO
Off-target					
Reações à perfusão	libertação de citocinas provocada pela ligação Ag-Ac ou resposta das IgE	passados 30 minutos a 2 horas do início da perfusão, mas os sintomas podem-se prolongar até às 24 horas	<ul style="list-style-type: none"> • dispneia • reações cutâneas (prurido, eritema, edema) • náuseas • vômitos • cefaleias • hipotensão • dor abdominal 	antagonista HI + paracetamol (+ corticosteroide)	<ul style="list-style-type: none"> • reação grau 1 ou 2: parar a infusão, verificar as vias aéreas, administrar antagonista HI + paracetamol, retomar a infusão a baixa velocidade • reação grau 3 ou 4 ou anafilática: adrenalina
On-target					
Neutropenia (complicação: infeções)	auto-imunidade, indução da apoptose dos neutrófilos, perturbação da linfo e granulopoiese	pode ocorrer neutropenia tardia ou neutropenia prolongada	neutrófilos < 1500 /mm ³	hemograma (contagem de neutrófilos)	<ul style="list-style-type: none"> • fatores de estimulação da colónia de granulócitos (ex: filgrastim) • tratamento da infeção (se existir) • se grave: adiar o tratamento 1 semana, profilaxia antimicrobiana
Reativação do vírus da hepatite B (complicações: hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte)		pode ocorrer durante a terapêutica e até 12 meses após última perfusão	<ul style="list-style-type: none"> • fadiga • perda de apetite • náuseas e vômitos • diarreia • urina escura • fezes claras • dores abdominais • icterícia 	determinar do AgHBs e do AchBc	(consultar especialista em doenças hepáticas)
CD20 (rituximab, ibritumomab tiuxetano, olatumumab e obintuzumab)					

REAÇÃO ADVERSA	MECANISMO	INÍCIO	SINAIS E SINTOMAS	PREVENÇÃO	TRATAMENTO
Reações cutâneas	apoptose dos queratinócitos que expressam EGFR	1-2 semanas após o início da terapêutica (tende a diminuir com o tempo)	<ul style="list-style-type: none"> erupção cutânea papulopustular (face e tronco) alopecia xerose e prurido paroníquia complicações infecciosas 	<ul style="list-style-type: none"> hidratar proteção solar evitar temperaturas extremas, vento, chuva e geada banhos curtos e com água tépida utilizar de luvas de borracha para atividades domésticas uso de sapatos confortáveis com solas almofadadas creme corticosteroide tópico (hidrocortisona a 1%) com hidratante profilaxia com antibiótico oral (doxiciclina) 	
Hipomagnesemia (complicações: problemas CVs, como arritmia)	diminuição da reabsorção de magnésio na porção ascendente da ansa de Henle que expressa EGFR	durante o tratamento e até 8 semanas após o seu término	<p>magnésio < 1.2 mg/dL ou < 0.5 mmol/L</p> <ul style="list-style-type: none"> cãibras fadiga alterações neurológicas: confusão, depressão e alucinações 	<p>monitorizar o magnésio sérico (antes do início do tratamento, durante e periodicamente após o término até 8 semanas)</p>	<p>interromper temporariamente a terapêutica e repor o magnésio por via oral ou IV</p>
Cardiotoxicidade (disfunção ventricular esquerda)	ligação ao HER2 dos cardiomiócitos (inibição da alteração da estrutura, contratilidade e angiogénese cardíaca)	variável de acordo com fatores de risco (FRs) (idade, género, RT na região torácica, distúrbios eletrolíticos, doenças concomitantes, tabagismo, IMC)	<ul style="list-style-type: none"> decréscimo da FEVE (assintomático) insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática (dispneia, tosse, edema, fadiga, náuseas, confusão mental, aumento da frequência cardíaca) 	<ul style="list-style-type: none"> antes de se iniciar o tratamento: avaliar a função cardíaca durante o tratamento: monitorizar a FEVE de 3 em 3 meses após a última administração do medicamento: monitorizar a FEVE de 6 em 6 meses até 24 meses 	<ul style="list-style-type: none"> se FEVE < 50% com diminuição \geq 10 % relativamente ao valor inicial, suspender tratamento e repetir análise após 3 semanas se o doente desenvolver ICC sintomática, interromper o tratamento se o doente desenvolver ICC, tratar a ICC
HER2 (trastuzumab, trastuzumab emtansina e pertuzumab)					

REAÇÃO ADVERSA	MECANISMO	INÍCIO	SINAIS E SINTOMAS	PREVENÇÃO	TRATAMENTO
VEGF (bevacizumab) e VEGFR2 (ramucirumab)					
Hipertensão arterial	bloqueio da produção de NO e PGI ₂ , provocando vasoconstrição	qualquer momento após o início do tratamento (dose-dependente)	PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg • dores de cabeça • vômitos	• controlar a hipertensão pré-existente • monitorizar regularmente a pressão arterial	anti-hipertensor • em indivíduos com hipertensão sintomática, interromper o tratamento • descontinuar o tratamento se: - HTA não controlada - crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva
Proteinúria (complicações: renais e risco cardiovascular acrescido)	diminuição da permeabilidade vascular glomerular devido ao bloqueio da ligação VEGF/VEGFR2 no rim	(dose-dependente) (FR: HTA)	proteína >300 mg/24 horas	antes de iniciar e durante a terapêutica: monitorizar a proteinúria (análise da urina com fitas reativas) se resultado ≥ 2+, proceder à análise da urina de 24 horas	• se proteinúria ≥2 g/24 horas, suspender temporariamente o tratamento e só retomar quando proteinúria <2 g/24 horas • se proteinúria >3 g/24 horas ou em caso de síndrome nefrótica, suspender o tratamento
Dificuldade na cicatrização de feridas	inibição de: - recrutamento de macrófagos, fibroblastos e células endoteliais - remodelação de coágulos pelos monócitos		• deiscência de suturas já cicatrizadas • atraso ou falha da cicatrização	• cirurgia: - iniciar o AcM se já tiverem decorridos 28 dias ou até cicatrização completa da sutura - suspender AcM pelo menos 60 dias antes	suspender tratamento até completa cicatrização de feridas
Perfuração gastrointestinal e formação de fistulas	- formação de nova matriz celular pelos fibroblastos	(FR: tumores intra-abdominais, radiação)	• dor abdominal • náuseas • febre		em caso de perfuração GI, descontinuar permanentemente o tratamento

REAÇÃO ADVERSA	MECANISMO	INÍCIO	SINAIS E SINTOMAS	PREVENÇÃO	TRATAMENTO
Hemorragia	- vasodilatação - permeabilidade vascular - angiogénese	(FR: medicamentos anticoagulantes)	<ul style="list-style-type: none"> • abcesso abdominal ou perirretal • epistaxis • hemoptise • hematemese • hemorragia gastrointestinal • hemorragia vaginal • hemorragia cerebral: cefaleia súbita, náuseas, vômito, delírio e crises epiléticas 	monitorizar os parâmetros hematológicos e de coagulação	hemorragias de grau 3 ou 4 ou sinais e sintomas de hemorragia cerebral, descontinuar permanentemente o tratamento
Tromboembolismo arterial - AVC - EAM - AIT	comprometimento da integridade das células endoteliais e promoção da agregação plaquetária	(FRs: idade > 65 anos, história clínica de eventos tromboembólicos arteriais, diabetes)			descontinuar permanentemente o tratamento
Tromboembolismo venoso - trombose venosa profunda - embolia pulmonar - tromboflebite	desencadeamento da cascata da coagulação com posterior formação de coágulos			monitorizar atentamente doentes que apresentem acontecimentos tromboembólicos de grau ≤ 3	em casos de reações tromboembólicas de grau 4, interromper a terapêutica
Toxicidade dermatológica	aumento da atividade dos linfócitos T contra		<ul style="list-style-type: none"> • Rash • Prurido • Vitiligo 	atentar a sintomatologia e os parâmetros bioquímicos implicados	corticosteroides orais e, em casos mais graves, outros imunossuppressores como o infliximab
Toxicidade gastrointestinal	Ags existentes nos tumores e tecidos saudáveis, aumento dos Acs pré-existentes,		<ul style="list-style-type: none"> • Diarreia • Colite - diarreia, dor abdominal, vômitos, febre, 		

CTLA-4, PD-1, PD-L1

REAÇÃO ADVERSA	MECANISMO	INÍCIO	SINAIS E SINTOMAS	PREVENÇÃO	TRATAMENTO
CTLA-4 (ipilimumab), PD-1 (nivolumab e pembrolizumab), PD-L1 (atezolizumab e avelumab)	aumento de citocinas inflamatórias e aumento da inflamação mediada pelo complemento		hemoquezia, perda de peso - ↓ Hb, ↑ proteína C reativa, ↓ albumina • Pneumonite - tosse seca, dispneia, toracalgia • Doença pulmonar intersticial • Hepatite autoimune - assintomático - ↑ ALT, ↑ AST, ↑ bilirrubina total		
	Toxicidade pulmonar				
	Toxicidade hepática				
Toxicidade endócrina			• Hipofisite - fadiga, cefaleias, perturbações da visão - ↓ ACTH, ↓ TSH, ↓ FSH/LH, ↓ testosterona • Hipotiroidismo - assintomático - ↑ TSH, ↓ FT4		
Hipocalcemia	diminuição da reabsorção de cálcio	a qualquer momento durante o tratamento (mais comum nas 2 primeiras semanas)	cálcio sérico corrigido: < 8,0 mg/dL ou < 2,0 mmol/L cálcio ionizado: < 1,0 mmol/L • normalmente assintomático • parestesias • rigidez muscular	• monitorizar o cálcio sérico: - antes da primeira administração - 2 semanas após a dose inicial - se ocorrerem sintomas que sugiram hipocalcemia	suplemento de cálcio e vitamina D
RANKL (denosumab)					

REAÇÃO ADVERSA	MECANISMO	INÍCIO	SINAIS E SINTOMAS	PREVENÇÃO	TRATAMENTO
			<ul style="list-style-type: none"> • contrações • espasmos • câibras musculares 	<ul style="list-style-type: none"> • corrigir a hipocalcemia existente antes do tratamento • suplemento de cálcio e vitamina D 	
Osteonecrose da mandíbula	supressão da reabsorção óssea e <i>turnover</i> ósseo, resultando no enfraquecimento da atividade osteoclástica que não permite a cicatrização local	pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, mas a maioria dos casos ocorrem no espaço de 5 meses após a última administração (FRs: tempo de exposição, tipo de tumor, tabagismo, fraca higiene oral, doença dentária)	<ul style="list-style-type: none"> • osso exposto que não cicatriza no prazo de 8 semanas • mobilidade dentária • dor • edema • não cicatrização de feridas • supuração 	<ul style="list-style-type: none"> • praticar boa higiene oral • efetuar <i>check-ups</i> dentários de rotina 	na presença de lesões abertas, não cicatrizadas nos tecidos moles da boca, o tratamento deve ser adiado até a situação estar resolvida e os fatores de risco devem ser minimizados
Neuropatia periférica (sensorial ou motora)	inibição da agregação dos microtúbulos pelo MMAE	12 semanas após o início (dose-dependente, resulta da exposição cumulativa ao brentuximab vedotina)	<ul style="list-style-type: none"> • hipoestesia • hiperestesia • parestesia • sensação de ardor • desconforto • dor neuropática • fraqueza 		dependendo da gravidade da neuropatia sensorial ou motora periférica, pode ser necessário adiar, reduzir a dose ou descontinuar o tratamento

CD30 (brentuximab vedotina)

REAÇÃO ADVERSA	MECANISMO	INÍCIO	SINAIS E SINTOMAS	PREVENÇÃO	TRATAMENTO
<p>Infeção (<i>complicação:</i> leucoencefalopatia multifocal progressiva)</p>	<p>imunossupressão</p>		<ul style="list-style-type: none"> leucoencefalopatia multifocal progressiva <ul style="list-style-type: none"> - sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais: <ul style="list-style-type: none"> - confusão - perturbações de raciocínio - amnésia - visão turva ou ablesia - fraqueza - monoparesia - neuropatia periférica - alteração da marcha ou ataxia 		<p>no caso de o doente apresentar sintomas de LMP, descontinuar o tratamento</p>

Anexo 3. Modelo de ficha informativa da terapêutica com anticorpo monoclonal destinada ao doente
(ex: cetuximab)

NOME DO MEDICAMENTO

Nome genérico: cetuximab

Nome de marca: Erbitux®

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

O cetuximab é utilizado no tratamento de:

- cancro metastático do intestino grosso (em monoterapia ou em associação com outros medicamentos anticancerígenos)
- carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço (em associação com radioterapia ou com outros medicamentos anticancerígenos)

ESPECIFICAÇÕES DO TRATAMENTO

O cetuximab é geralmente administrado uma vez por semana numa veia (braço, punho, mão ou peito).

Antes da primeira dose, é administrado um medicamento antialérgico (anti-histamínico + corticosteroide), que, consoante decisão médica, poderá ser repetido nas doses seguintes.

A dose de cetuximab indicada para cada doente é definida de acordo com a superfície corporal, sendo que a primeira dose é 400 mg/m² de área de superfície corporal e as doses seguintes são 250 mg/m² de área de superfície corporal. A primeira dose é administrada durante cerca de 2 horas e as doses seguintes são administradas durante aproximadamente 1 hora.

A duração do tratamento varia conforme o tumor e de pessoa para pessoa.

EFEITOS SECUNDÁRIOS

A seguir estão descritos os efeitos secundários muito frequentes, que ocorrem em mais de 10% dos doentes tratados com cetuximab.

EFEITOS SECUNDÁRIOS (muito frequentes)

Efeitos relacionados com a perfusão
(ocorrem usualmente durante a perfusão, na primeira hora após o seu início ou, por vezes, depois desse período)

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Se estes sintomas ocorrerem, o médico deverá ser informado, uma vez que poderá ser necessário diminuir a velocidade de perfusão do medicamento.

EFEITOS SECUNDÁRIOS <i>(muito frequentes)</i>	PREVENÇÃO E TRATAMENTO
<ul style="list-style-type: none"> • febre • arrepios • tonturas • dificuldade em respirar • vermelhidão ou sensibilidade ao longo de uma veia, no local da perfusão ou em qualquer outra ferida ou irritação da pele 	
<p><u>Efeitos relacionados com a pele</u> (normalmente ocorrem nas 3 primeiras semanas de tratamento e desaparecem com o tempo após fim do tratamento com cetuximab):</p> <ul style="list-style-type: none"> • alterações cutâneas tipo acne • comichão • pele seca • descamação • crescimento excessivo de pelos • perturbações nas unhas 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Hidratar frequentemente a pele, principalmente mãos e pés; ▫ Evitar a exposição solar e utilizar proteção solar de pelo menos SPF 30; ▫ Evitar temperaturas extremas, vento, chuva e geada; ▫ Tomar banhos curtos e com água tépida; ▫ Utilizar luvas de borracha para atividades domésticas; ▫ Utilizar sapatos folgados confortáveis com solas almofadadas; ▫ Cortar as unhas o mais reto e curto possível; ▫ Evitar danos nas unhas (roer as unhas, colocar unhas artificiais); ▫ Tratamento preventivo (com indicação médica): aplicação tópica de creme corticosteroide (hidrocortisona a 1%) com hidratante e profilaxia com antibiótico oral (doxiciclina).
<p>inflamação do revestimento do intestino, da boca e do nariz, que pode causar hemorragias nasais</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Utilizar escova de dentes suave. <p>Contactar o <u>médico</u> se hematomas ou sangramentos incomuns:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sangramento que dura mais de 10-15 minutos ou causa tonturas - fezes negras ou com sangue - vômito que é sangrento ou que se parece com grãos de café - sangue na sua urina ou muco - sangramento menstrual anormalmente intenso

EFEITOS SECUNDÁRIOS <i>(muito frequentes)</i>	PREVENÇÃO E TRATAMENTO
	<ul style="list-style-type: none"> - sangramento espontâneo das gengivas ou nariz - erupção de pontos avermelhados de coloração avermelhada (petéquias)
<p>Diminuição dos níveis sanguíneos de magnésio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cãibras • fadiga • alterações neurológicas (confusão, depressão e alucinações) 	<p>Monitorizar regularmente os níveis de potássio.</p> <p>Contactar o <u>médico</u> se estes sintomas ocorrerem.</p>
<p>Aumento dos níveis sanguíneos de certas enzimas hepáticas</p>	<p>Monitorizar regularmente as enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina)</p>

Em seguida estão enumerados os efeitos secundários frequentes, que ocorrem entre 1 a 10% dos doentes tratados com cetuximab.

EFEITOS SECUNDÁRIOS <i>(frequentes)</i>	PREVENÇÃO E TRATAMENTO
<p><u>Relacionados com a perfusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dificuldades graves de respiração, que se desenvolvem rapidamente • urticária • desmaio • dores no peito 	<p>Comunicar ao <u>médico</u> imediatamente se estes sintomas forem experienciados</p>
<p>Secura (que pode dever-se a diarreia ou ingestão reduzida de fluidos)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Beber muitos fluidos, principalmente água <p>Contactar o <u>médico</u> se houver sinais de desidratação (cansaço, sede, boca seca, urina de cor escura e diminuição da quantidade de urina ou tonturas)</p>
<p>Diarreia</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Beber muitos fluidos (água, chá) e repor os eletrólitos através de soluções de re-hidratação oral que contenham eletrólitos ▫ Adaptar a dieta: fazer refeições leves (sopa, carnes brancas grelhadas, ...) e evitar produtos lácteos, alimentos com elevado teor de gordura e álcool ▫ Se não houver febre, pode-se recorrer a antidiarreico (loperamida)

EFEITOS SECUNDÁRIOS (frequentes)	PREVENÇÃO E TRATAMENTO
Náuseas e vómitos	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Evitar alimentos difíceis de digerir (chocolate, alimentos gordos, pimenta, citrinos, cafeína, bebidas gaseificadas) ▫ Fazer várias refeições pequenas ao longo do dia, evitando comer 2-3 horas antes de deitar ▫ Comer devagar e mastigar bem os alimentos ▫ Tomar medicação preventiva indicada pelo médico <p>Contactar o <u>médico</u> se:</p> <ul style="list-style-type: none"> - as náuseas interferem com a capacidade de comer e não aliviam com a medicação prescrita - vómitos de frequência superior a 4-5 vezes num período de 24 horas
Cansaço	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Descansar bastante, mas manter um estilo de vida ativo com exercício físico suave, tal como caminhadas diárias <p>Contactar o <u>médico</u> se for experienciada fadiga extrema que incapacita de realizar atividades de autocuidado</p>
Dores de cabeça	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Tomar paracetamol ou ibuprofeno, segundo indicação médica
<p>Irritação e vermelhidão dos olhos (conjuntivite)</p> <ul style="list-style-type: none"> • secreções oleosas • sensação de ardor e secura • crescimento dos cílios • flutuação da visão 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Limpar suavemente as pálpebras ▫ Aplicar compressas quentes
Perda de apetite que causa perda de peso	<p>Contactar o <u>médico</u> se houver incapacidade de comer ou beber por 24 horas</p>

Podem ocorrer complicações infecciosas, lavar as mãos frequentemente e evitar multidões. Contactar o médico em casos de febre (38°C ou superior), calafrios, tosse ou dor de garganta.

RECURSOS ADICIONAIS

Folheto Informativo do medicamento (disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf)

INSTRUÇÕES ADICIONAIS (escrito pelo farmacêutico, personalizado ao doente)

CONTACTOS PARA ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS (contacto dos serviços farmacêuticos do hospital)

] Telefone: _____

@ E-mail: _____

Adaptado de (ROSWELL PARK CANCER INSTITUTE, 2013), (CHEMOCARE, 2016),
(OUWERKERK et al., 2010) (RCM Erbitux®) (FI Erbitux®)

Anexo 4. Modelo de folha de registo de efeitos adversos
(ex: cetuximab)

Nome do doente: _____

Data da última administração do medicamento: ___/___/___ **Ciclo n.º:** ___

Data de início do registo: ___/___/___

Data da próxima consulta com o farmacêutico: ___/___/___

O preenchimento cuidadoso deste registo contribui para a melhoria do seu tratamento e de outros doentes.

<i>Efeitos secundários</i>	<i>Experienciado</i> (assinalar com x)							<i>Observações</i>
	<i>Dia:</i>	1	2	3	4	5	6	
Durante a perfusão								
febre*								
arrepios*								
tonturas*								
dificuldade em respirar*								
vermelhidão ou sensibilidade ao longo de uma veia, no local da perfusão ou em qualquer outra ferida ou irritação da pele*								
dificuldades graves de respiração*								
urticária*								
desmaio*								
dores no peito*								
Gerais								
secura								
cansaço								
dores de cabeça								
fadiga*								
fadiga extrema (incapacidade de realizar atividades de autocuidado)*								
confusão*								
depressão*								
alucinações*								
desidratação (cansaço, sede, boca seca, urina de cor escura e diminuição da quantidade de urina ou tonturas)*								
Pele								
alterações cutâneas tipo acne								
comichão								
pele seca								
descamação								

<i>Efeitos secundários</i>	<i>Experienciado</i> (assinalar com x)							<i>Observações</i>
	<i>Dia:</i>	1	2	3	4	5	6	
crescimento excessivo de pelos								
perturbações nas unhas								
Gastrointestinal								
perda de apetite								
incapacidade de comer ou beber por 24 horas*								
diarreia								
náuseas								
náuseas que incapacitam de comer*								
vómitos								
vómitos ≥ 4 vezes /24 horas*								
Músculo								
cãibras*								
Olhos								
irritação								
vermelhidão								
secreções oleosas								
sensação de ardor								
sensação de secura								
crescimento dos cílios								
flutuação da visão								
Inflamação / Hemorragia								
inflamação da boca								
inflamação do nariz								
hemorragias nasais								
sangramento que dura mais de 10-15 minutos ou causa tonturas*								
fezes negras ou com sangue*								
vómito sangrento ou que se parece com grãos de café*								
sangue na sua urina ou muco*								
sangramento menstrual anormalmente intenso*								
sangramento espontâneo das gengivas*								
sangramento espontâneo do nariz*								
erupção de pontos avermelhados de coloração avermelhada (petéquias)*								

* contactar o médico

Outros efeitos experienciados:

(esta folha deve acompanhá-lo nas consultas com o médico e com o farmacêutico)

Anexo 5. Guião da folha de registo dos eventos adversos para o cetuximab (para o farmacêutico)

- A primeira consulta farmacêutica deverá ocorrer antes do início da terapêutica e semanalmente durante o tratamento e até 8 semanas após o seu término.
- O cetuximab é geralmente administrado 1 vez por semana (RCM Erbitux[®]). Assim, a folha de registo corresponde aos 7 dias que decorrem desde a administração do medicamento (dia 1) até à véspera da próxima administração (dia 7). No entanto, caso o tratamento seja adiado, poderá ser necessário utilizar mais do que uma folha de registo entre cada administração.
- O número de folhas de registo necessárias varia consoante a duração do tratamento com cetuximab que depende do tumor, de acordo com o RCM do Erbitux[®]:
 - Cancro colorretal: o doente deve continuar o tratamento até que se verifique progressão do tumor.
 - Carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço:
 - Carcinoma localmente avançado (utilização concomitante com a RT) – o tratamento deve ser iniciado 1 semana antes da RT e a terapêutica deve continuar até ao fim da RT;
 - Carcinoma recorrente e/ou metastático (em associação com quimioterapia à base de compostos de platina) – o tratamento deve ser continuado até que se verifique progressão do tumor.

No entanto, existem protocolos¹, cujas orientações diferem em alguns aspetos, nomeadamente no período de tempo que decorre entre as administrações do cetuximab e a duração do tratamento.

¹ O BC Cancer segue as seguintes orientações:

- Cancro colorretal metastático (3^a linha de tratamento): cetuximab + irinotecano
 - O tratamento é realizado de 2 em 2 semanas em 10 ciclos (20 semanas);
 - Se o doente responder continuamente ao tratamento ou se a doença se mantiver estável, o médico poderá solicitar o prolongamento do tratamento com ciclos adicionais (BC CANCER, 2018a).
- Carcinoma pavimentocelular da cabeça e pescoço: cetuximab + RT
 - Se o doente for tratado com RT durante 5 semanas: o cetuximab deve ser iniciado 1 semana antes da RT e depois de 7 em 7 dias durante mais 5 ciclos (total 6 doses – 6 semanas);
 - Se o doente for tratado com RT durante 7 semanas: o cetuximab deve ser iniciado 1 semana antes da RT e depois de 7 em 7 dias durante mais 7 ciclos (total 8 doses – 8 semanas) (BC CANCER, 2018b).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A.; MIRZA, M.; GANTI, A.; TENDULKAR, K. – **Renal Toxicities of Targeted Therapies**. *Targeted Oncology*. 10, 4 (2015) 487-499.
- ADÃO, R.; DE KEULENAER, G.; LEITE-MOREIRA, A.; BRÁS-SILVA, C. – **Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção**. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 32, 5 (2013) 395-409.
- ADES, F.; ZARDAVAS, D.; PINTO, A.; CRISCITIELLO, C.; AFTIMOS, P.; DE AZAMBUJA, E. – **Cardiotoxicity of systemic agents used in breast cancer**. *The Breast*. 23 (2014) 317-328.
- AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY – **The Definition of Clinical Pharmacy**. *Pharmacotherapy*. 28, 6 (2008) 816-817. [Acedido a 20 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.accp.com/docs/positions/commentaries/Clinpharmdefnfinal.pdf>
- AMERICAN PHARMACISTS ASSOCIATION – **Principles of Practice for Pharmaceutical Care**. 1995. [Acedido a 20 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.pharmacist.com/principles-practice-pharmaceutical-care>
- ARTEAGA, C.; SLIWKOWSKI, M.; OSBORNE, C.; PEREZ, E.; PUGLISI, F.; GIANNI, L. – **Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives**. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 9, 1 (2011) 16-32.
- AVIVI, I.; STROOPINSKY, D.; KATZ, T. – **Anti-CD20 monoclonal antibodies: Beyond B-cells**. 27, 5 (2013) 217-223.
- BAGACEAN, C.; ZDRENGHEA, M.; TEMPESCU, A.; CRISTEA, V.; RENAUDINEAU, Y. – **Anti-CD20 monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia: from uncertainties to promises**. *Immunotherapy*. 8, 5 (2016) 569-581.
- BC CANCER (a) – **BC Cancer Protocol Summary Third Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Using Cetuximab in Combination with Irinotecan**. 2009, 2018. [Acedido a 31 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Gastrointestinal/GIAVCETIR_Protocol.pdf
- BC CANCER (b) – **BC Cancer Protocol Summary for Combined Cetuximab and Radiation Treatment for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck**. 2008, 2018. [Acedido a 31 de agosto de 2018]. Disponível na Internet:

http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Head%20and%20Neck/HNLACETRT_Protocol.pdf

- BEGONHA, R. – **Medicamentos antineoplásicos**. In: GUIMARÃES, S.; MOURA, D.; SILVA, P.. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. Porto: Porto Editora, 2014. ISBN: 978-972-0-01794-9, p. 775-801.
- BERGER, M.; LENZ, H. – **The safety of monoclonal antibodies for treatment of colorectal cancer**. *Expert Opinion on Drug Safety*. 15, 6 (2016) 799-808.
- BHUTANI, D.; VAISHAMPAYAN, U. – **Monoclonal antibodies in oncology therapeutics: present and future indications**. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 13, 2 (2013) 269-282.
- BODY, J. – **Denosumab for the management of bone disease in patients with solid tumors**. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 12, 3 (2012) 307-322.
- BRANDES, A.; BARTOLOTTI, M.; TOSONI, A.; POGGI, R.; FRANCESCHI, E. – **Practical management of bevacizumab-related toxicities in glioblastoma**. *The Oncologist*. 20, 2 (2015) 166-175.
- BRUMMELEN, E.; ROS, W.; WOLBINK, G.; BEIJNEN, J.; SCHELLENS, J. – **Antidrug Antibody Formation in Oncology: Clinical Relevance and Challenges**. *The Oncologist*. 21 (2016) 1260-1268. [Acedido a 15 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5061540/>
- BUSS, N.; HENDERSON, S.; MCFARLANE, M.; SHENTON, J.; HAAN, L. – **Monoclonal antibody therapeutics: history and future**. *Current Opinion in Pharmacology*. 12 (2012) 615-622.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) – **High Blood Pressure Signs and Symptoms**. 2014. [Acedido a 7 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://www.cdc.gov/bloodpressure/signs_symptoms.htm
- CHEMOCARE – **Drug info: Cetuximab**. Ohio: Cleveland Clinic, 2016. [Acedido a 26 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/cetuximab.aspx>
- CHEN, H.; CLECK, J. – **Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway**. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 6, 8 (2009) 465-477.
- CHOU, R.; ARONSON, N.; ATKINS, D.; ISMAILA, A.; SANTAGUIDA, P.; SMITH, D.; WHITLOCK, E.; WILT, T.; MOHER, D. – **AHRQ Series Paper 4: Assessing harms when comparing medical interventions: AHRQ and the Effective Health-Care Program**. *Journal of Clinical Epidemiology*. 63, 5 (2010) 502-512.

- COROMINAS, M.; GASTAMINZA, G.; LOBERA, T. – **Hypersensitivity Reactions to Biological Drugs**. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 24, 4 (2014) 212-225.
- COWDEN, J.; PARKER, S. – **Monoclonal Antibodies: Production, Uses and Side Effects**. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 25, 6 (2006) 553-555.
- DALAKAS, M. – **B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders**. *Nature Clinical Practice Neurology*. 4, 10 (2008) 557-567.
- DGS (DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE) – **Norma nº 020/2011 de 28/09/2011 atualizada a 19/03/2013 – Hipertensão Arterial: definição e classificação**. [Acedido a 7 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202011-de-28092011-atualizada-a-19032013.aspx>
- DGS (DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE) – **Programa Nacional para as Doenças Oncológicas**. Lisboa: Ministério da Saúde, 2017. [Acedido a 8 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/programas-de-saude-prioritarios/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-para-as-doencas-oncologicas.aspx>
- DONK, N.; DHIMOLEA, E. – **Brentuximab vedotin**. *mAbs*. 4, 4 (2012) 458-465.
- EISENBERG, S. – **Biologic Therapy**. *The Art and Science of Infusion Nursing*. 35, 5 (2012) 301-313.
- FAN G.; WANG, Z.; HAO, M.; LI, J. – **Bispecific antibodies and their applications**. *Journal of Hematology & Oncology*. 8 (2015). [Acedido a 17 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687327/>
- FANOUS, I.; DILLON, P. – **Cancer treatment-related cardiac toxicity: prevention, assessment and management**. *Medical oncology*. 33, 8 (2016) 84-95.
- FASSIO, A.; BERTOLDO, F.; IDOLAZZI, L.; VIAPIANA, O.; ROSSINI, M.; GATTI, D. – **Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art**. *Reumatismo*. 69, 1 (2017) 9-15.
- FERRARA, N.; ADAMIS, A. – **Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy**. *Nature Reviews Drug Discovery*. 15, 6 (2016) 385-403.
- FI Erbitux® (cetuximab)**. Autoridade Europeia do Medicamento (EMA), 2009, 2017. [Acedido a 24 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- FIGUEIREDO, I.; CASTEL-BRANCO, M.; FERNANDEZ-LLIMÓS, F.; CARAMONA, M. – **O Farmacêutico Clínico - A Evidência da sua Intervenção**. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos*. 111 (2014). [Acedido a 20 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/abr_jun_2014_69545359359b6b446a7094.pdf

- GHARWAN, H.; GRONINGER, H. – **Kinase inhibitors and monoclonal antibodies in oncology: clinical implications.** Nature Reviews Clinical Oncology. 13, 4 (2016) 209-27.
- GOLUBOVSKAYA, V.; WU, L. – **Different Subsets of T Cells, Memory, Effector Functions, and CAR-T Immunotherapy.** Cancers. 8, 3 (2016). [Acedido a 1 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26999211>
- GUAN, M.; ZHOU, Y.; SUN, J.; CHEN, S. – **Adverse Events of Monoclonal Antibodies Used for Cancer Therapy.** BioMed Research International. (2015) [Acedido a 15 de junho de 2018]. Disponível na internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26075239>
- HAANEN, J.; CARBONNEL, F.; ROBERT, C.; KERR, K.; PETERS, S.; LARKIN, J.; JORDAN, K. (ESMO) – **Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** Annals of Oncology. 28, Suplemento 4 (2017) 119-142.
- HEGELE, V.; STOLL, P.; WÜST, D.; EHRENBRINK, G.; GRAZZIOTIN, L.; CAREGNATO, J.; LINDENMEYER, L. – **Pharmaceutical follow-up for patients on rituximab therapy for non-Hodgkin lymphoma: what is the evidence?** International Journal of Clinical Pharmacy. 35, 4 (2013) 513-519.
- HENNING, R.; HARBISON, R. – **Cardio-oncology: cardiovascular complications of cancer therapy.** Future Cardiology. 13, 4 (2017) 379-396.
- HICKS, D.; WHITNEY-MILLER, C. – **The evolving role of HER2 evaluation for diagnosis and clinical decision making for breast and gastric adenocarcinoma.** Biotechnic & histochemistry. 88 (2013) 121-131.
- IZZEDINE, H.; PERAZELLA, M. – **Adverse kidney effects of epidermal growth factor receptor inhibitors.** Nephrology, dialysis, transplantation. 32, 7 (2017) 1089-1097.
- KAMBA, T.; MCDONALD, D. – **Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer.** British Journal of Cancer. 96, 12 (2007) 1788-1795.
- KEEFE, D.; BATEMAN, E. – **Tumor control versus adverse events with targeted anticancer therapies.** Nature Reviews Clinical Oncology. 9 (2012) 98-109.
- KLASTERSKY, J. – **Adverse events of targeted therapies.** Current Opinion in Oncology. 26, 4 (2014) 395-402.
- KÖLER, G.; MILSTEIN, C. – **Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.** Nature. 256 (1975) 495-497.
- KUMAR, A.; YOUNES, A. – **Role of CD30 Targeting in Malignant Lymphoma.** Current Treatment Options in Oncology. 15,2 (2014) 210-225.

- KURATA, T.; NAKAGAWA, K. – **Efficacy and safety of denosumab for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer.** Japanese Journal of Clinical Oncology. 42, 8 (2012) 663-669.
- LA-BECK, N.; JEAN, G.; HUYNH, C.; ALZGHARI, S.; LOWE, D. – **Immune Checkpoint Inhibitors: New Insights and Current Place in Cancer Therapy.** Pharmacotherapy. 35, 10 (2015) 963-976.
- LACOUTURE, M. – **Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors.** Nature Reviews Cancer. 6, 10 (2006) 803-812.
- LEVEQUE, D.; DELPEUCH, A.; GOURIEUX, B. – **New Anticancer Agents: Role of Clinical Pharmacy Services.** Anticancer Research. 34 (2014) 1573-1578.
- LI, G.; WANG, S.; XUE, X.; QU, X.; LIU, H. – **Monoclonal antibody-related drugs for cancer therapy.** Drug Discoveries & Therapeutics. 7, 5 (2013) 178-184.
- LIEKWEG, A.; WESTFELD, M.; JAEHDE, U. – **From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care.** Support Care Cancer. 12 (2004) 73-79.
- LIM, S.; LEVY, R. – **Translational medicine in action: anti-CD20 therapy in lymphoma.** The Journal of Immunology. 193, 4 (2014) 1519-1524.
- LIPTON, A.; JACOBS, I. – **Denosumab: benefits of RANK ligand inhibition in cancer patients.** Current Opinion in Supportive and Palliative Care. 5, 3 (2011) 258-264.
- LIU, J. – **The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations.** Annals of Medicine and Surgery. 3 (2014) 113-116.
- MAGEE, M.; SNOOK, A. – **Challenges to chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy for cancer.** Discovery Medicine. 18, 100 (2014) 265-271.
- MODJTAHEDI, H.; ALI, S.; ESSAPEN, S. – **Therapeutic application of monoclonal antibodies in cancer: advances and challenges.** British Medical Bulletin. 104 (2012) 41-59.
- MONACO, W.; JONES, J.; RIGBY, W. – **Rituximab associated late-onset neutropenia – a rheumatology case series and review of the literature.** Clinical rheumatology. 35, 10 (2016) 2457-2462.
- NAIDOO, J.; PAGE, D.; WOLCHOK, J. – **Immune checkpoint blockade.** Hematology/oncology clinics of North America. 28, 3 (2014) 585-600.
- NCI – **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.** 2017. [Acedido a 3 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

- NCI – **NCI Dictionary of Cancer Terms**. [Acedido a 15 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
- NEWLAND, A.; LI, J.; WASCO, L.; AZIZ, M.; LOWE, D. – **Brentuximab Vedotin: A CD30-Directed Antibody-Cytotoxic Drug Conjugate**. *Pharmacotherapy*. 33,1 (2013) 93-104.
- OAK, E.; BARTLETT, N. – **A safety evaluation of brentuximab vedotin for the treatment of Hodgkin lymphoma**. *Expert Opinion on Drug Safety*. 15, 6 (2016) 875-882.
- OUWERKERK, J.; BOERS-DOETS, C. – **Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer**. *European Journal of Oncology Nursing*. 14, 4 (2010) 337-349.
- PANDEY, M.; MAHADEVAN, D. – **Monoclonal antibodies as therapeutics in human malignancies**. *Future oncology*. 10, 4 (2014) 609-636.
- PAVANELLO, F.; ZUCCA, E.; GHIELMINI, M. – **Rituximab: 13 open questions after 20years of clinical use**. *Cancer Treatment Reviews*. 53 (2017) 38-46.
- PORTA, C.; COSMAI, L.; GALLIENI, M.; PEDRAZZOLI, P.; MALBERTI, F. – **Renal effects of targeted anticancer therapies**. *Nature Reviews Nephrology*. 11, 6 (2015) 354-370.
- POSTOW, M.; SIDLOW, R.; HELLMANN, M. – **Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade**. *The New England Journal of Medicine*. 378, 2 (2018) 158-168. [Acedido a 17 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1703481>
- RCM Adcetris® (brentuximab vedotina)**. EMA, 2012, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Arzerra® (ofatumumab)**. EMA, 2010, 2017. [Acedido a 24 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Avastin® (bevacizumab)**. EMA, 2009, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Bavencio® (avelumab)**. EMA, 2017, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Besponsa® (inotuzumab ozogamicina)**. EMA, 2017, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Blincyto® (blinatumomab)**. EMA, 2015, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Cyramza® (ramucirumab)**. EMA, 2015, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

- RCM Darzalex® (daratumumab).** EMA, 2016, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Empliciti® (elotuzumab).** EMA, 2016, 2017. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Erbitux® (cetuximab).** EMA, 2009, 2017. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Gazyvaro® (obinutuzumab).** EMA, 2014, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Herceptin® (trastuzumab).** EMA, 2010, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Kadcyła® (trastuzumab emtansina).** EMA, 2013, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Keytruda® (pembrolizumab).** EMA, 2015, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Lartruvo® (olaratumab).** EMA, 2016, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM MabThera® (rituximab).** EMA, 2009, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicina).** EMA, 2018, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Opdivo® (nivolumab).** EMA, 2015, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Perjeta® (pertuzumab).** EMA, 2013, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Qarziba® (dinutuximab beta).** EMA, 2017, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Tecentriq® (atezolizumab).** EMA, 2017, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Vectibix® (panitumumab).** EMA, 2009, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Xgeva® (denosumab).** EMA, 2011, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- RCM Yervoy® (ipilimumab).** EMA, 2011, 2018. [Acedido a 24 de agosto de 2018].
Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

- RCM Zevalin® (ibritumomab tiuxetano).** EMA, 2009, 2017. [Acedido a 24 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- REDMAN, J.; HILL, E.; ALDEGHAITHER, D.; WEINER, L. – **Mechanisms of Action of Therapeutic Antibodies for Cancer.** *Molecular immunology.* 67, 2 (2015) 28-45.
- RICART, A. – **Immunoconjugates Against Solid Tumors: Mind the Gap.** *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 89, 4 (2011) 513-523.
- RODGERS, K.; CHOU, R. – **Therapeutic monoclonal antibodies and derivatives: Historical perspectives and future directions.** *Biotechnology Advances.* 34 (2016) 1149-1158.
- ROSWELL PARK CANCER INSTITUTE – **Patient Education: Cetuximab.** Nova Iorque: 2013. [Acedido a 26 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.roswellpark.org/sites/default/files/pe41-cetuximab.pdf>
- SHARMA, K.; MARCUS, J. – **Bevacizumab and wound-healing complications: mechanisms of action, clinical evidence, and management recommendations for the plastic surgeon.** *Annals of Plastic Surgery.* 71, 4 (2013) 434-440.
- SOSA, A.; CADENA, E.; OLIVE, C.; KARACHALIOU, N.; ROSELL, R. – **Clinical assessment of immune-related adverse events.** *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 10 (2018). [Acedido a 16 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5882039/>
- SPIESS, C.; ZHAI, Q.; CARTER, P. – **Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies.** *Molecular Immunology.* 67 (2015) 95-106.
- STREBHARDT, K.; ULLRICH, A. – **Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress.** *Nature Reviews Cancer.* 8 (2008) 473-480.
- TEICHER, B.; CHARI, R. – **Antibody Conjugate Therapeutics: Challenges and Potential.** *Clinical Cancer Research.* 17, 20 (2011) 6389-6397.
- WEBER, J.; KÄHLER, K.; HAUSCHILD, A. – **Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab.** *Journal of Clinical Oncology.* 30, 21 (2012) 2691-2697.
- WEINER, G. – **Building better monoclonal antibody-based therapeutics.** *Nature Reviews Cancer.* 15, 6 (2015) 361-370.
- WHO – **The Importance of Pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products.** World Health Organization, 2002. ISBN: 92 4 159015 7.
- WILKINS, O.; KEELER, A.; FLOTTE, T. – **CAR T-Cell Therapy: Progress and Prospects.** *Human Gene Therapy Methods.* 28, 2 (2017) 61-66.

- YAGAMI, H.; KATO, H.; TSUMOTO, K.; TOMITA, M. – **Monoclonal antibodies based on hybridoma technology**. *Pharmaceutical Patent Analyst*. 2, 2 (2013) 249-263.
- YAMADA, T. – **Therapeutic Monoclonal Antibodies**. *The Keio Journal of Medicine*. 60, 2 (2011) 37-46.
- ZHANG, H.; CHEN, J. – **Current status and future directions of cancer immunotherapy**. *Journal of Cancer*. 9, 10 (2018) 1773-1781.
- ZHOU, Y.; MARKS, J. – **Mechanism of Action for Therapeutic Antibodies**. In: LIU, C.; MORROW, J. *Biosimilars of Monoclonal Antibodies: A Practical Guide to Manufacturing, Preclinical, and Clinical Development*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2017. 9781118662311, 85-111.