



Bruno José dos Anjos Martins Carrilho

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Formulário Nacional de Medicamentos - Uma ferramenta vigente de abordagem terapêutica na Esclerose Múltipla” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Professora Doutora Isabel Vitória Neves de Figueiredo Santos Pereira, Dra. Madalena Arriegas e da Dra. Rita Gomes, 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

**Bruno José dos Anjos Martins Carrilho**

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Formulário Nacional de Medicamentos – Uma ferramenta vigente de abordagem terapêutica na Esclerose Múltipla” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Professora Doutora Isabel Vitória Neves de Figueiredo Santos Pereira, Dra. Madalena Arriegas e da Dra. Rita Gomes, 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, Bruno José dos Anjos Martins Carrilho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014184061, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Formulário Nacional de Medicamentos - Uma ferramenta vigente de abordagem terapêutica na Esclerose Múltipla*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 01 de setembro de 2018,

---

(Bruno José dos Anjos Martins Carrilho)

“Ninguém escapa ao sonho de voar,  
de ultrapassar os limites do espaço onde nasceu,  
de ver novos lugares e novas gentes.

Mas saber ver em cada coisa, em cada pessoa,  
aquele algo que a define como especial,  
um objeto singular, um amigo, é fundamental.

Navegar é preciso,  
reconhecer o valor das coisas e das pessoas,  
é mais preciso ainda.”

***Antoine de Saint-Exupery***

## RESUMO

O presente Documento contempla os Relatórios de Estágio respeitantes ao percurso formativo na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED I.P.) e em ambiente de Farmácia Comunitária, bem como a Monografia.

Os estágios objetivam a afirmação da aprendizagem como processo pedagógico de construção de conhecimentos, desenvolvimento de competências e habilidades sob processo de supervisão.

A tese monográfica tem como objeto de estudo uma análise crítica e sustentada do Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), enquanto instrumento de qualidade, no seio do Serviço Nacional de Saúde (SNS), com aplicabilidade na gestão efetiva da terapêutica farmacológica em doentes diagnosticados com Esclerose Múltipla (EM).

O estudo em epígrafe foi desenvolvido a partir da caracterização do FNM, bem como da patologia em apreço, por forma a atestar a alegada aplicabilidade desta ferramenta de trabalho à realidade em saúde utilizando-se, como exemplo, a abordagem farmacológica em EM.

Para a prossecução dos objetivos supramencionados, adotou-se como procedimento metodológico, a pesquisa bibliográfica e documental. A partir desta análise, inferiu-se que o FNM é passível de ser aplicado, enquanto ferramenta de qualidade cientificamente sustentada, às esferas estratégica, tática e operacional das organizações de saúde.

**Palavras-chave:** Esclerose Múltipla, Formulário Nacional de Medicamentos, Diagnóstico, Abordagem terapêutica, Orientações Terapêuticas

## **ABSTRACT**

This Document includes the Reports of the internships on National Authority for Medicines and Health Products, I.P. (INFARMED I.P.) and community pharmacy, as well as the Monography. Regarding the internships, their goals are the affirmation of apprenticeship as a pedagogical process of knowledge construction, development of skills and abilities, always under supervision.

The monographic thesis is a critical and well supported analysis of the National Formulary of Medicines (NFM), as a quality tool, used by the National Service of Health (NSH), with a concrete applicability in the effective management of pharmacological therapy process, in patients diagnosed with Multiple Sclerosis (MS).

This study was developed from the characterization of NFM and the upper mentioned pathology, so we could attest the alleged applicability of this tool to the partners of health. We used, as an example of it, the pharmacological approach approved and used in MS.

In order to achieve these goals we chose, as a methodological process, the bibliographic and documental search, that allowed us to infer that NFM can be used, as a quality tool scientifically tested, in the operational, tactical and strategical spheres of health organizations.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, National Formulary of Medicines, Diagnosis, Therapeutic Approach, Therapeutic Guidelines.

# ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	iv
ABSTRACT .....	v
ÍNDICE DE QUADROS .....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
ÍNDICE DE ANEXOS .....	viii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	x
AGRADECIMENTOS .....	xii
1. Introdução.....	1
2. Formulário Nacional de Medicamentos .....	3
2.1. Enquadramento.....	3
2.2. Composição e Organização.....	4
2.3. Aplicação e Finalidade .....	6
2.4. CNFT - Análise SWOT .....	7
2.4.1. Pontos fortes .....	7
2.4.2. Pontos fracos .....	11
2.4.3. Oportunidades .....	12
2.4.4. Ameaças .....	12
3. Esclerose Múltipla.....	14
3.1. Etiologia.....	14
3.2. Patofisiologia.....	16
3.3. Epidemiologia .....	17
3.4. Manifestações Clínicas e Curso da Doença .....	18
3.4.1. Formas de Evolução Clínica.....	21
3.5. Critérios de Diagnóstico .....	23
3.6. Avaliação da incapacidade no doente com EM.....	26
3.6.1. <i>Disability Status Score (DSS)</i> .....	26
3.6.2. <i>Expanded Disability Status Score (EDSS)</i> .....	26
3.6.3. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC)</i> .....	27
3.6.4. Outras escalas para avaliar incapacidade.....	28

3.7.	Tratamento da Esclerose Múltipla.....	28
3.7.1.	Custos de aquisição associados à abordagem terapêutica para a EM.....	30
3.7.2.	Terapia sintomática .....	32
3.7.3.	Terapias experimentais promissoras e perspectivas futuras .....	33
3.7.4.	Monitorização da eficácia terapêutica .....	34
4.	Farmácia Comunitária.....	35
4.1.	Análise SWOT .....	35
4.1.1.	Pontos Fortes .....	35
4.1.2.	Pontos Fracos .....	42
4.1.3.	Oportunidades .....	44
4.1.4.	Ameaças .....	47
4.2.	Proposta de Intervenção Futura na área da Esclerose Múltipla.....	51
5.	Conclusão.....	52
6.	Referências bibliográficas .....	54
7.	Anexos .....	57

## ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 - Sintomas mais comuns da esclerose múltipla. Fonte: <i>Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy</i> .....	19
Quadro 2 - Sumário dos Critérios de <i>McDonald</i> de 2017 para o Diagnóstico da Esclerose Múltipla. Fonte: <i>Multiple Sclerosis 2017 McDonald Criteria</i> <sup>22</sup> .....	23
Quadro 3 - Esquema Terapêutico para a Esclerose Múltipla, emanado pela CNFT no âmbito das orientações publicadas pela mesma, tendo em consideração os Níveis de Evidência e Graus de Recomendação (adaptado). Fonte: Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica <sup>43</sup> .....	29
Quadro 4 - Listagem do Suporte Científico dos fármacos utilizados para o tratamento da EM.....	30
Quadro 5 - Custos de aquisição associados à abordagem terapêutica da EM: Fonte: Infomed <sup>44</sup> , Catálogo Eletrónico Compras na Saúde <sup>45</sup> .....	31

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência mundial de esclerose múltipla em 2013. Fonte: Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity.....	18
Figura 2 - Curso clínico da esclerose múltipla. Fonte: Harrison's Principles of Internal Medicine. Notas: A, Esclerose Múltipla (EM) Surto-Remissão (RRMS); B, EM Progressiva Secundária (SPMS); C, EM Progressiva Primária (PPMS); D, EM Progressiva Recidivante (PRMS).....	22
Figura 3 - Escala Expandida do Estado de Incapacidade de <i>Kurtzke</i> (EDSS). Fonte: Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla <sup>20</sup> .....	27

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 - Suporte científico da substância ativa Interferão beta-1a .....	58
Anexo 2 - Suporte científico da substância ativa Interferão beta-1b.....	62
Anexo 3 - Suporte científico da substância ativa Peginterferão beta-1a .....	65
Anexo 4 - Suporte científico da substância ativa acetato de glatirâmero .....	68
Anexo 5 - Suporte científico da substância ativa Fumarato de dimetilo .....	71
Anexo 6 - Suporte científico da substância ativa Teriflunomida.....	73

Anexo 7 - Suporte científico da substância ativa Alemtuzumab .....	76
Anexo 8 - Suporte científico da substância ativa Fingolimod .....	78
Anexo 9 - Suporte científico da substância ativa Mitoxantrona.....	82
Anexo 10 - Suporte científico da substância ativa Natalizumab.....	84

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
ARS	Administrações Regionais de Saúde
QUE	Autorização de utilização excecional de medicamentos
CFT	Comissões de Farmácia e Terapêutica
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
DCIs	Denominações Comuns Internacionais
DSS	<i>Disability Status Score</i>
DGS	Direção-Geral da Saúde
EBV	Vírus de Epstein Barr
EDSS	<i>Expanded Disability Status Score</i>
EM	Esclerose Múltipla
EMA	European Medicine Agency
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
HLA	Antígeno leucocitário humano
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite Measure</i>
MSSS	<i>Multiple Sclerosis Severity Score</i>
NK	<i>Natural-Killer</i>
PEV	Potenciais Evocados Visuais
PPMS	<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>
PRMS	<i>Progressive Relapsing Multiple Sclerosis</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RM	Ressonância Magnética
RRMS	<i>Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis</i>
SCI	Síndrome clínica isolada
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde

SPMS	<i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>
UV	Radiação ultravioleta
EU	União Europeia
VALORMED	Valormed, Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda.

## AGRADECIMENTOS

Redigir e ser o signatário do Documento em apreço, alia a coragem de sonhar ao estímulo intelectual e emocional, implicando igualmente um extenso percurso que figura agora um feito pessoal e o papel honroso que será integrar a classe Farmacêutica.

O manuscrito beneficiou de importantes apoios e incentivos personificados, que permitiram alcançar o patamar conclusivo, e perante os quais expresso a minha eterna gratidão. Tomo a liberdade de traçar breves agradecimentos aos intervenientes que se revelaram imprescindíveis na prossecução e sucesso deste objetivo.

À minha Orientadora, Professora Doutora Isabel Vitória, eterna mentora, conselheira e amiga. Todas as palavras redigidas a respeito desta, que foi a base de inspiração e atuação do trabalho em apreço serão insuficientes. À Professora Doutora Isabel Vitória, atribuo uma capacidade de trabalho absolutamente extraordinária, exibindo um brio, *modus operandi*, profissionalismo e respeito perante os demais que, por certo, pautarão a minha conduta profissional. Agradeço profundamente todo o auxílio, disponibilidade, discernimento e orientação, tendo reiterado a vertente humanitária e protetora que sempre lhe reconheci. Constitui para a minha pessoa um gosto imenso ter sido um “dos seus meninos”, que teve a sorte de ser agraciado e inspirado por aquela que é e será sempre uma verdadeira Farmacêutica.

À Dra Madalena Arriegas, por todo o apoio e empenho inesgotável, energia ímpar e notável companheirismo. Assumo-me como profundamente grato pelos seus conselhos alentados e cunho que marcarão, de forma indubitável, o meu percurso pessoal e profissional.

À Dra Rita Gomes, por me conceder a oportunidade e o gosto de sentir o papel honroso que o Farmacêutico assume junto da comunidade. Também uma palavra de especial apreço a toda e tão coesa equipa da Farmácia Mouraria por simbolizarem a premissa de entreatajuda e companheirismo nesta jornada.

Ao melhor amigo, por representar um exemplo inigualável de lealdade e companheirismo. Agradeço, genuinamente, a permanente cooperação, a quem devo muito do meu sucesso.

À melhor amiga, por assumir um carácter terapêutico, contínuo, de suporte. Atribuo-lhe coresponsabilidade no estímulo da inteligência emocional, a quem devo muito da minha resiliência. Agradeço a sua habilidade no incremento de clarividência.

À família, aos amigos, aos colegas e aos demais, profissionais ou não de saúde, que em algum momento se assumiram como fontes de inspiração ou desafio. Apresento o meu agradecimento por pessoalizarem verdadeiros exemplos de vida e me transmitirem valores humanitários que prezo e procurarei fomentar na sociedade.

O Meu Eterno Bem-haja!

## I. Introdução

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), enquanto instituição que procura acompanhar o acréscimo de desafios surgidos na atual conjuntura do ensino superior, e assumindo a unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) um cariz profissionalizante, torna-se crucial proporcionar uma formação que complemente e aperfeiçoe as competências socioprofissionais e o conhecimento do mundo profissional, estabelecendo a ponte entre a teoria e a prática. Neste contexto, revela-se a pertinência de redação do presente documento, cujo objetivo da tese monográfica versa acerca de uma análise crítica e sustentada do Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), enquanto instrumento de qualidade, no seio do Serviço Nacional de Saúde (SNS), com aplicabilidade na gestão efetiva da terapêutica farmacológica em doentes diagnosticados com Esclerose Múltipla (EM).

O estudo realizado partiu para premissa pública basilar de que o Estado Português salvaguarda o direito à proteção da saúde, através da rede que compõe o Serviço Nacional de Saúde (SNS), financiada através de impostos.<sup>1</sup>

A preocupação com a sustentabilidade assume um papel de destaque crescente nas instituições de saúde em Portugal, sendo atualmente notória a importância que as mesmas atribuem aos seus instrumentos, procedimentos e resultados da prestação de cuidados.

A melhoria da qualidade em saúde pode ser encarada como resposta à evolução do setor em Portugal, o qual tem vindo a impor crescentes exigências às entidades prestadoras de cuidados, públicas e privadas. A regulação da esfera em apreço, de carácter particularmente sensível, aliada a uma fase de reestruturação económica global, geram a necessidade de dotar os profissionais de meios e ferramentas diferenciados, que representem aplicabilidade e utilidade efetivas, e que permitam contribuir para uma melhoria evidente no modo como desempenham as suas funções.

Os requisitos relacionados com a gestão organizacional das Unidades de Saúde e consequente sustentabilidade, a necessidade de fomentar a evolução da postura dos profissionais e de sistematizar a gestão de acordo com referenciais reconhecidos, culminam numa abordagem baseada em qualidade.

O FNM assume-se como um das atividades integrantes do leque de responsabilidades inerentes à Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) – órgão consultivo da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED I.P.), criado pelo Despacho n.º 2061-C/2013, de 1 de fevereiro de 2013, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 24, 1.º Suplemento, de 4 de fevereiro de 2013).<sup>2,3</sup>

A publicação acima mencionada apresenta como objetivo essencial, um espelhamento fidedigno e credível, das decisões tomadas em sede da referida Comissão, no que versa acerca dos medicamentos passíveis de dispensa no âmbito das diferentes patologias, não apenas em meio hospitalar, como também em contexto de ambulatório, no seio das unidades integrantes do SNS.<sup>4</sup>

A estrutura da publicação em análise assenta numa listagem de medicamentos, exibida em formato eletrónico (outrora em formato físico, com suporte em papel), sendo esta dotada de um carácter dinâmico, na ótica do utilizador e contemplando o pilar fulcral da atualização científica. No que diz respeito à sua consulta, são contempladas diferentes abordagens, o que possibilita uma interação profícua com as demais fontes de informação de natureza complementar (também estas em formato eletrónico), integrantes das esferas da saúde.

O FNM assume-se como uma ferramenta de trabalho, não apenas para os profissionais de saúde que, em virtude da sua prática diária, interajam diretamente com o medicamento de prescrição aquando do ato de dispensa, como também do restante público, em geral.<sup>4</sup>

A CNFT tem em consideração as orientações anteriores mais relevantes e salienta, em particular, as preocupações emergentes do atual contexto socioeconómico.<sup>5</sup> A dimensão e complexidade de um formulário nacional global é aplicável a todas as áreas terapêuticas, nomeadamente à EM, um dos eixos considerado como prioritário, no que à definição de protocolos orientadores da utilização das abordagens farmacológicas selecionadas diz respeito, contribuindo-se assim para a promoção e garantia do acesso equitativo à inovação mais recentemente desenvolvida e alicerçada nas evidências científicas mais robustas.

No que concerne à EM, esta assume-se como uma patologia cujos padrões de prevalência têm vindo a aumentar nas últimas décadas, motivo pelo qual esta representa atualmente a principal causa de incapacidade não traumática em adultos jovens.<sup>6</sup> Não obstante aos elevados custos socio económicos inerentes à condição em apreço, é notório que um diagnóstico atempado, bem como uma abordagem terapêutica efetiva, permitem reduzir a carga de morbilidade e mortalidade associadas.

Perante o explanado, o FNM pode apresentar-se, no seio da EM, como uma importante ferramenta de qualidade, promotora de uma abordagem terapêutica efetiva, racional e equitativa.

## **2. Formulário Nacional de Medicamentos**

### **2.1. Enquadramento**

As políticas de utilização sustentada e universal do medicamento, implementadas desde 1962 nas instituições integrantes do SNS, encontram no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos o pilar da sua génese.<sup>7</sup>

Pese embora o facto esta ser reconhecida como uma ferramenta eficaz na elaboração e sistematização de regras, neste contexto impôs-se, nos últimos anos e em virtude do advento dos padrões de exigência e qualidade dos cuidados em saúde, a necessidade de elaborar um formulário nacional do medicamento, o qual se caracterize por um processo de atualização dinâmico e que assegure o acesso racional e equitativo aos medicamentos, nos estabelecimentos do SNS.<sup>7</sup>

Nesta linha de raciocínio, e decorrente da publicação dos Despachos nº 2061-C/2013, de 1 de fevereiro e 7841-B/2013, de 17 de junho, foi criada CNFT, constituída por representantes das Comissões de Farmácia e Terapêutica de hospitais do SNS, bem como por representantes das Administrações Regionais de Saúde (ARS), da Direção-Geral da Saúde (DGS) e das Ordens dos Médicos e dos Farmacêuticos.<sup>4</sup> Em virtude da atual conjuntura socioeconómica, a nível nacional e europeu, bem como da escassez de recursos constatada nos últimos anos e da disponibilidade financeira algo limitada, a CNFT assume um papel preponderante no que concerne à utilização segura, efetiva e racional do medicamento, contribuindo de forma ativa para a promoção dos padrões de saúde no nosso país, como sustentado adiante.

À Comissão em apreço, foi confiada, aquando da sua génese, a missão de redigir e tornar acessível ao público em geral, o FNM, publicação essa dotada da capacidade de promoção de uma utilização mais eficiente dos medicamentos, tanto a nível hospitalar como em contexto de ambulatório. Neste contexto, surgiu a necessidade de definir critérios claros de prescrição, bem como estratégias de monitorização da utilização dos medicamentos, de acordo com as condições definidas, tarefas essas também sob a alçada da CNFT.<sup>2</sup>

A criação de uma Comissão Nacional pretendia apresentava ainda como objetivo, assegurar a articulação permanente das Comissões de Farmácia e Terapêutica, tanto dos estabelecimentos hospitalares como das Administrações de Saúde, promovendo-se uma integração nacional da atividade por estas desenvolvida.<sup>2</sup>

As atividades desenvolvidas pela CNFT, desde 2013, apresentam como base à sua atuação, o documento intitulado Princípios Orientadores para a Política do Medicamento, no qual foram estabelecidos três objetivos principais<sup>8</sup>:

1. Rever a conjuntura regulamentar do medicamento em Portugal, contextualizando e apresentando propostas de alteração, as quais permitam melhorar a sua utilização por parte das instituições integrantes do SNS;
2. Estabelecer objetivos e critérios para a revisão do Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento, numa perspetiva de desenvolvimento sustentado do FNM;
3. Propor estratégias de organização dos processos de decisão, que permitam tornar mais racional e eficiente a utilização dos medicamentos pelas instituições.

Enquanto órgão consultivo do INFARMED I.P., a CNFT concretizou, para cada uma das missivas, recomendações e propostas concretas de atuação, as quais espelham a necessidade de aproximar e articular, num mesmo cenário de atuação, os processos regulamentares que servem de suporte às decisões de financiamento dos medicamentos, por parte do SNS. A este ponto, acresce a clarificação da realidade de prescrição, aquisição e utilização de medicamentos no sistema, tanto em contexto de utilização e dispensa hospitalar, como em situações de prescrição de medicamentos comparticipados pelo SNS, em regime de ambulatório.<sup>2</sup>

## **2.2. Composição e Organização**

O FNM, enquanto ferramenta de qualidade promotora da saúde e de políticas sustentáveis de financiamento em Portugal, assume um carácter inclusivo, isto é, nele encontram-se incluídos todos os medicamentos considerados necessários e adequados para o diagnóstico, tratamento ou profilaxia de determinada patologia. Para inclusão no FNM, é feita uma análise cuidada dos dados disponíveis concernentes aos seguintes princípios gerais de qualidade<sup>9</sup>:

- Princípio da Segurança: o medicamento deve ter inequivocamente um perfil de segurança adequado para utilização em medicina humana;
- Princípio da Necessidade: o medicamento tem de ser medicamento necessário para o diagnóstico, tratamento ou profilaxia de uma determinada condição patológica;
- Princípio da Eficácia: o medicamento tem que ter demonstrado um resultado terapêutico;

- Princípio da Economia: o medicamento tem que ser custo-efetivo no tratamento de determinada condição;
- Princípio da Alternativa Terapêutica: a existência de medicamentos alternativos deve presidir à seleção, entre várias opções terapêuticas identificadas como tal no FNM;

Assume-se como ponto de fulcral menção, o facto de o FNM incluir medicamentos que não possuem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, identificando para estas moléculas, as formas farmacêuticas e indicações terapêuticas consideradas adequadas. Note-se que estes medicamentos só podem ser adquiridos mediante solicitação ao INFARMED I.P. de uma Autorização de Utilização Especial (AUE), numa perspetiva de segurança e utilização racional dos mesmos. A título adicional, importa mencionar o facto de o FNM poder incluir ainda medicamentos não comparticipáveis ou não sujeitos a avaliação prévia, mediante parecer da CNFT, devidamente fundamentado.<sup>4</sup>

Entre o leque de abrangência do FNM, incluem-se os medicamentos biossimilares, com uma expressão claramente crescente nos últimos anos.

Em termos estruturais, reside na listagem dos medicamentos designados pela sua Denominação Comum Internacional (DCI), a estrutura basilar do FNM, sendo apresentada a informação científica respeitante a cada uma destas, nomeadamente classificação farmacoterapêutica, forma farmacêutica, dosagens, estatuto legal quanto à dispensa, informação sobre a avaliação de custo-efetividade, indicações de utilização, indicações de utilização *off-label*, alternativas terapêuticas (sempre que existentes) e informação acerca da possibilidade *switch* entre alternativas, bem como eventuais condições para essa troca (no decorrer do tratamento de determinado doente), bem como para a utilização e monitorização do medicamento. As orientações específicas sobre a utilização dos medicamentos, monografias, ou protocolos terapêuticos para o tratamento de determinadas patologias, são também objeto de menção.<sup>9</sup>

Em termos de indicações e condições de utilização constantes do FNM para um determinado medicamento, note-se que estas podem diferir das indicações aprovadas em sede de AIM bem como das decorrentes da avaliação realizada para efeitos de comparticipação ou aquisição pelos estabelecimentos do SNS, mediante avaliação prévia e devidamente sustentada.

No que concerne a uma abordagem na ótica do utilizador, este pode efetuar a pesquisa dos medicamentos de interesse através de diversos critérios, palavras-chave, ou pesquisas avançadas, nomeadamente por DCI, forma farmacêutica, grupo terapêutico, indicação de utilização e patologia. Em bom rigor, o FNM disponibiliza ao utilizador uma série de anexos e/ou ligações diretas (*links*) conducentes a documentos de suporte à informação referente às

abordagens farmacológicas, produzidos pela Comissão Nacional ou por outras entidades nacionais e internacionais, se considerados relevantes para a prática clínica. A oferta documental pode, assim, incluir documentos gerais da CNFT ou outros, desenvolvidos pelos grupos de trabalho da Comissão para determinada área terapêutica, legislação aplicável, documentos científicos ou normativos, entre outros. Destaca-se, neste âmbito, a referência que é feita às Normas de Orientação Clínica (NOCs) da DGS, pretendendo-se desta forma contribuir para a aplicação racional das mesmas, no que diz respeito à utilização de medicamentos no SNS.<sup>4</sup>

Assim numa perspectiva estrutural, desta feita com um carácter de livre arbítrio nacional, importa mencionar que as instituições de saúde integrantes do SNS poderão justificar a não existência de certos medicamentos previstos no FNM, tendo em conta a sua missão, objetivos e tipologia, a par da eventual necessidade de condições específicas para a sua utilização.

### **2.3. Aplicação e Finalidade**

Com o intuito de selecionar as opções mais eficientes para cada cenário clínico, é essencial um posicionamento correto e devidamente estruturado dos medicamentos no FNM, sendo ainda considerada a existência de medicamento(s) que constitua(m) alternativa(s) terapêutica(s). Em bom rigor, trata-se de um processo de decisão de posicionamento, tendo em conta os algoritmos de tratamento, normas orientadoras ou protocolos clínicos, segundo a evidência científica e os critérios de eficiência mais adequados.<sup>4</sup>

Perante a realidade supra apresentada, é fundamental a análise de novos medicamentos, no que concerne às alternativas terapêuticas, farmacológicas ou não, em termos de resultados clínicos em saúde (eficácia e segurança), bem como o equacionamento das consequências económicas dos cuidados de saúde, com vista à utilização racional de medicamentos no SNS.

Assim sendo, importa mencionar que se assumem como alternativas, medicamentos ou associações de medicamentos com eficácia terapêutica, perfil de segurança e condições de utilização que os tornem opções terapêuticas válidas e adequadas para uma mesma indicação.

A identificação de alternativas terapêuticas no FNM, traduz-se na possibilidade de alargar o leque de opções passíveis de ser adotadas por cada instituição que, deste modo, se pode adaptar com maior facilidade e conforto à sua realidade e condição financeira, mantendo a concorrência entre as referidas alternativas e potenciando uma redução dos encargos do SNS. Com base nas alternativas terapêuticas identificadas, cada instituição deve hierarquizar a utilização dos medicamentos e deliberar acerca da sua utilização, de forma justificada, numa estratégia de monitorização controlada pelos órgãos locais (tarefa atribuída às Comissões de

Farmácia e Terapêutica – CFT – locais). Não obstante este ponto, o FNM tem liberdade para determinar quando é necessária uma justificação específica para o uso do medicamento e pode identificar condições que devem ser cumpridas para a sua utilização no SNS, podendo estas versar acerca da sua utilização em meio hospitalar ou em ambulatório.<sup>4</sup>

Conforme mencionado anteriormente, o FNM prevê a utilização de medicamentos em determinadas indicações terapêuticas não aprovadas e, portanto, não constantes do Resumo das Características do Medicamento (RCM), ou seja, uma “utilização *off-label*”. A fundamentação destas indicações e a sua inclusão no FNM são alvo de justificação, devendo o doente ser permanentemente envolvido no processo de tomada de decisão, e respeitando sempre a obtenção de Consentimento Informado, de acordo com a norma da DGS.<sup>10</sup>

No que concerne à revisão do FNM, esta assume um carácter contínuo. Deste modo, é competência da CNFT manter o FNM atualizado, incluindo a inovação terapêutica com demonstração de custo-efetividade e excluindo os medicamentos tornados obsoletos pela evolução da terapêutica. Esta tarefa pode ser igualmente coadjuvada por todos os utilizadores da publicação em apreço, sejam estes utentes do SNS, profissionais de saúde, associações ou instituições, contribuindo deste modo para a melhoria do FNM, através da apresentação de propostas, devidamente fundamentadas e dirigidas à CNFT.<sup>4</sup>

## **2.4. CNFT - Análise SWOT**

### **2.4.1. Pontos fortes**

#### **Referência Nacional**

O INFARMED I.P. assume-se como uma referência no campo da regulação e supervisão, sobretudo no que concerne à área medicamentosa. Trata-se de claro exemplo organizacional, onde a dimensão das pessoas contribuiu de forma sustentada para o seu crescimento e afirmação social. Assente nos mais elevados padrões de proteção da saúde pública, possui uma reputação e qualidade técnica consolidadas e reconhecidas também a nível internacional.

No que concerne à CNFT, órgão consultivo com o qual tive a honra de contactar, também este corrobora os padrões em epígrafe. Realidade essa comprovada nas reuniões mensais do plenário.

Perante a realidade supra mencionada, apraz-me referir que o contacto e colaboração com a CNFT se traduziu num importante marco no meu percurso académico, onde os

ensinamentos e postura transmitidas se perpetuarão no mercado e trabalho e, conseqüentemente, no meu percurso enquanto Farmacêutico.

### **Rigor Técnico-Científico**

No *BackOffice*, o rigor técnico-científico assumiu-se como uma constante, a par da clareza e coerência no âmbito das funções a desempenhar. Aquando das reuniões do plenário da CNFT, a postura e clareza técnico-científica era ainda mais profícua, na medida em que qualquer alegação a uma temática controversa, muitas vezes passível de alterar os paradigmas vigentes de atuação em saúde, bem como qualquer conflito de interesses relativamente a assuntos da Ordem de Trabalhos, era submetida à manifestação/opinião dos membros sob uma abordagem rigorosa, cuidadosa, detalhista e cautelosa. Note-se que só através das metodologias em questão, pautadas pelo mais distinto rigor, se torna possível obter a evidência conducente à aceitação de uma hipótese.

Assume-se como ponto de particular relevância, o facto de as reuniões supra mencionadas serem pautadas por uma abordagem holística, onde são contempladas a visão do prescritor, do Farmacêutico enquanto agente responsável pela aquisição dos medicamentos e conseqüentemente aconselhamento farmacoterapêutico e do utente a quem se destina o medicamento. Verifica-se ainda uma preocupação permanente perante a forma de redação e apresentação das informações técnico-científicas, as quais serão alvo de consulta e interpretação, que se perspectiva de fácil aplicação.

### **Celeridade de Avaliação e Discussão de Novos Cenários**

A CNFT caracteriza-se por uma postura vanguardista e atenta no que concerne às possíveis problemáticas de saúde de índole social, onde são analisados todos os novos cenários passíveis de afetar a qualidade de vida, saúde e segurança da população. Deste modo, verifica-se uma tentativa permanente de inclusão de todos os dados de utilização relevantes, respeitantes a cada fármaco, no FNM.

Sempre que é trabalhada uma área do conhecimento (grupo farmacoterapêutico ou até mesmo patologia), são expostas e debatidas as conclusões do grupo de trabalho relativamente à revisão do posicionamento no FNM para o tratamento da referida doença. Deste modo, a abordagem em análise é aprovada ou vetada pelos presentes, conforme discussão em plenário, onde se verifica a colaboração de diferentes profissionais de saúde,

designadamente Médicos e Farmacêuticos. Uma vez findo o processo em apreço, o grupo de trabalho apresenta a redação final, enquanto proposta para publicação.

A colaboração interprofissional supramencionada permitiu-me adquirir uma visão mais abrangente daquelas que são as boas práticas farmacoterapêuticas, bem como a importância do trabalho em rede, numa perspetiva de potenciação da segurança do utente, da tão desejada adesão farmacoterapêutica e da racionalidade de utilização das tecnologias em saúde.

## **Recursos Humanos Especializados**

Durante o presente Estágio Curricular, tive oportunidade de contactar e ser orientado pela Dra. Madalena Arriegas, Assessora do Conselho Diretivo do INFARMED I.P., que enquanto orientadora da etapa em análise, revelou uma postura permanentemente altruísta, dedicada e incentivadora, tendo demonstrado total disponibilidade, a par de um acompanhamento permanente. Na verdade, a conduta em apreço assumiu-se como um fator de inspiração para a minha pessoa, de tal modo que procurarei manter a postura minuciosa, de empenho e motivação perante todos os desafios profissionais com os quais contactar ao longo do meu percurso.

Devo ainda ressaltar que me senti perfeitamente incluído no trabalho desenvolvido pela CNFT desde o primeiro momento, tendo-se verificado uma transmissão permanente de todos os conhecimentos e informações relevantes para o desempenho das atividades que viriam a ser requeridas.

Na qualidade de estagiário do secretariado da CNFT, presente nas reuniões de trabalho da mesma, tive a oportunidade de, *in loco*, potenciar a minha formação e aprender com os elementos que constituem esta Comissão, sendo imbuído pelas características de competência, experiência e perícia emanadas pelos mesmos. Tive ainda oportunidade de comprovar o reconhecido mérito nacional e internacional, o rigor técnico qualificado e as competências especializadas, designadamente nas áreas médicas e farmacêuticas. O facto de me ter sido concedida a permissão de presenciar todos os debates que pautaram as diferentes reuniões, suscitou em mim o desejo de evoluir nas áreas do conhecimento em análise.

Ao longo do período de estágio, pude ainda contemplar e integrar do compromisso desta equipa para com o serviço público, bem como a sua notável abertura à discussão, tomada de decisão e gestão associada aos desafios presentes e futuros da temática do medicamento, no Sistema de Saúde.

## **Análise Científica de Realidades Paralelas (Articulação Europeia e Internacional)**

As orientações da CNFT são tomadas tendo em consideração também um amplo trabalho de pesquisa de índole internacional, o qual contempla realidades complementares no sector da saúde, bem como as políticas que lhe estão associadas e bibliografia subjacente (normas, orientações e diretrizes). Note-se que a tomada de decisão e gestão associada aos desafios presentes e futuros da temática do medicamento no sistema de saúde são tomadas tendo em linha de pensamento as diferenças entre o setor público e privado, para que a aquisição e o acesso ao medicamento seja equitativo.

A pesquisa holística supra apresentada, despertou a minha consciência para a importância de um levantamento de informações integral e alicerçado nas evidências científicas mais relevantes, numa perspetiva de credibilidade e sustentação dos factos apresentados.

## **Partilha de Conhecimentos no Apoio à Conjuntura Hospitalar e Ambulatório Vigente**

Para além da discussão alvo de menção nos pontos anteriores, todos os elementos que compõem a Comissão dão evidência do seu compromisso para com o desenvolvimento e implementação do FNM, ao partilhar os seus conhecimentos, tanto de índole teórica, como prática, no que respeita às suas vivências profissionais, consequentes das diferentes realidades com as quais contactaram.

A realidade mencionada no parágrafo anterior assumiu-se como a pedra angular conducente à potenciação da aprendizagem de uma quantidade significativa de conhecimentos num curto hiato temporal.

## **Reforço Científico dos Conhecimentos**

Ao longo do estágio em análise, verificou-se um reforço dos conhecimentos técnico-científicos, sobretudo respeitantes aos medicamentos biológicos e utilizados na área oncológica.

Na verdade, a realidade académica não permite acompanhar um ritmo de crescimento paralelo à inovação científica, ainda que os esforços reunidos sejam congruentes com esse desejo.

É certo que o tecido empresarial tem promovido um desenvolvimento bastante significativo na área medicamentosa do foro oncológico, o qual foi alvo de estudo ao longo do

presente estágio e que me permitiu complementar os conhecimentos académicos já transmitidos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

### **Sensibilização/Consciencialização**

O estágio em apreço assumiu-se como um momento de educação para a saúde, representando o despertar para um olhar crítico perante os diferentes desafios de índole demográfica e social, uma vez que muitas vezes, enquanto alunos, ainda não possuímos essa capacidade intrínseca. Deste modo, foi-me possível assumir o esquema de pensamento dos utentes, do prescriptor ou até mesmo do decisor na hora da escolha do medicamento. Esta postura constitui uma importante mais-valia, característica dos profissionais de excelência, os quais possuem um raciocínio orientado para a gestão e sustentabilidade em saúde.

### **Oferta Formativa**

O INFARMED I.P. apresenta uma preocupação constante para com a formação vanguardista dos seus colaboradores, disponibilizando-lhes um leque de opções bastante alargado, com o qual tive a oportunidade de contactar.

Deste modo, foi-me dada abertura para participar em várias formações, entre as quais destaco *Pharmacovigilance - EudraVigilance*, *Sinais de Segurança* e *Assegurar a Inovação Garantindo a Sustentabilidade*.

A postura em epígrafe permitiu-me estar consciente para a importância dos órgãos de gestão a nível empresarial proporcionarem às suas equipas uma formação contínua e congruente com as suas funções e ambições futuras, numa perspetiva de motivação constante e potenciação do bom nome e desempenho da instituição que representam.

#### **2.4.2. Pontos fracos**

### **Disparidade na clareza de definições entre decisores científicos**

O estágio em questão despertou-me para a importância de promover, junto da comunidade científica, uma uniformização de conceitos, particularmente os respeitantes ao processo de “switch” e alternativas terapêuticas.

Deste modo, será possível otimizar o posicionamento dos fármacos no FNM, cingindo o debate a esta mesma classificação.

### **2.4.3. Oportunidades**

#### **Abertura de Análise e Debate de Temáticas Antagónicas & Desenvolvimento e Acompanhamento da Inovação & Contribuição para a Sustentabilidade do Sistema Nacional de Saúde & Elaboração e Divulgação de Pareceres de Índole Técnico-Científica**

Em virtude do leque de competências atribuídas à CNFT, é certo que existirão sempre novas DCIs a serem aprovadas, bem como novos estudos de eficácia clínica, os quais requererão um olhar atento e espírito crítico, no que concerne à formulação de novas práticas de utilização.

Os pontos em questão permitiram-me concluir que este será, felizmente, um trabalho permanentemente inacabado, o qual representa a constante produção científica e necessidade de atualização por parte dos profissionais de saúde, despertando a sua consciência para um mundo em constante mudança.

#### **Explorar a Efetividade das suas Ações**

Tendo em conta as competências da CNFT, é fulcral aferir a adesão/reconhecimento da existência e importância do FNM na prática clínica.

Assim sendo, é importante que sejam promovidos estudos de impacto após a publicação de cada edição, por forma a verificar a eficácia das ações, identificar potenciais causas de não adesão, entre outros, retirando assim partido de eventuais oportunidades de melhoria.

Só através da metodologia em epígrafe, se torna possível ter noção do impacto da publicação em apreço na prática clínica, bem como reunir evidências do sucesso da nossa intervenção enquanto profissionais de saúde.

### **2.4.4. Ameaças**

#### **Pressão Mediática Constante**

A CNFT do INFARMED I.P. encontra-se permanentemente sob alvo de escrutínio mediático e social, onde todos os passos são divulgados junto do público. A este nível, deve ser ressaltado o olhar atento da Indústria Farmacêutica que, enquanto titular das respetivas

Autorizações de Introdução no Mercado, podem exercer alguma pressão quanto às orientações apresentadas para as DCIs por si tuteladas.

O ponto em questão assume-se como um fator de pressão adicional, passível de afetar a normal execução das funções da CNFT e que deve ser tido em linha de conta na equação de trabalho.

### **Contexto Político e Socioeconómico Vigente (Nacional e Internacional)**

A CNFT tem em consideração as orientações anteriores mais relevantes e, em particular, as preocupações emergentes do atual contexto socioeconómico português, enquanto país membro da União Europeia (UE), tendo em conta os fatores estruturais, a crise económica e financeira e ainda fatores exógenos específicos que determinam ou podem determinar/balizar/condicionar o contributo da Comissão para as reformas e ações desenvolvidas e/ou a desenvolver. A este nível, devem ser ressalvadas as práticas inerentes à sustentabilidade do SNS, transparência, acesso, prevenção, qualidade, equidade, eficiência e comunicação do medicamento em saúde.

### **Conflito bioético**

Quando são planeadas e implementadas mudanças no posicionamento da CNFT, facilmente nos deparamos com questões bioéticas, dado o foco ser assegurar a integridade da terapêutica e o acesso equitativo ao medicamento.

Os princípios propostos para o posicionamento dos medicamentos no FNM, deparam-se muitas vezes com questões bioéticas onde é envolvido amiúde o bom senso, apesar de a publicação em apreço ser uma ferramenta de apoio à aquisição e utilização de medicamentos, com vista a garantir uma utilização racional das terapêuticas medicamentosas.

### **Ausência de um *Big Data***

O facto de não haver uma base de dados consistente e nacionalmente aceite, condiciona/dificulta a operacionalização de tomadas de posição da CNFT sobre determinada questão, por não se saber o historial/ficha técnica dos doentes.

Apraz-me ainda mencionar o facto de não existir uma base de dados que articule de forma holística a informação clínica proveniente de hospitais públicos e privados, condicionando assim o acesso à informação e consequente atualização científica.

Ainda no âmbito em apreço, importa enaltecer potencial relevância dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) e a Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) garantirem as condições necessárias, no que respeita ao acesso dos dados, para que as ARS possam cumprir com as suas obrigações.

### **3. Esclerose Múltipla**

A EM assume-se como uma patologia autoimune do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo caracterizada por inflamação crónica, desmielinização, gliose e perda neuronal. No que concerne à evolução da doença, esta pode assumir um carácter progressivo ou ser do tipo recidivante-remittente. As lesões típicas da EM desenvolvem-se em diferentes momentos e em locais também eles distintos, pelo que é frequente caracterizar esta doença como aquela que se dissemina no tempo e no espaço.<sup>6</sup> A propagação no tempo significa que deve existir pelo menos dois episódios discretos de atividade inflamatória da doença, separados por pelo menos 1 mês. Quanto à disseminação no espaço, esta requer demonstração de que o processo da doença envolve pelo menos duas áreas neuroanatômicas distintas, dentro do SNC.<sup>11</sup>

Assume-se ainda como ponto digno de menção, o facto desta ser uma patologia conducente ao desenvolvimento de incapacidade física ou cognitiva graves sendo, em muitos países, a principal causa de comprometimento neurológico não traumático em adultos jovens.<sup>12,13</sup>

#### **3.1. Etiologia**

A inflamação do sistema nervoso central assume-se como a principal causa potenciadora de danos ao nível EM, sendo os elementos específicos que iniciam essa inflamação ainda desconhecidos. De acordo com a bibliografia, os estudos mais recentes sugerem que agentes genéticos, ambientais e infecciosos podem estar entre os fatores que influenciam e potenciam o desenvolvimento da EM.<sup>14</sup>

No que diz respeito aos fatores de índole ambiental, estes incluem a exposição a agentes virais e bacterianos, como o Vírus de *Epstein Barr* (EBV), herpes vírus humano tipo 6,

e pneumonia por micoplasma, aos quais se juntam determinantes basílicos como o tabagismo, deficiência de vitamina D, uma dieta pouco cuidada e equilibrada e a exposição à radiação UV.<sup>13</sup>

Especula-se que a forma como os agentes patogénicos induzem a EM seja por mimetismo molecular, na medida em que estes podem exibir um antígeno nuclear que estruturalmente homólogo a componentes da folha de mielina, tais como proteína proteolípídica (proteína básica da mielina) e a glicoproteína associada à mielina. Assim, quando as células do sistema imunológico são ativadas por esses agentes patogénicos, verifica-se o desenvolvimento de lesões da bainha de mielina. Não obstante esta hipótese, importa ressaltar que o mecanismo imunológico da doença ainda não é totalmente conhecido.<sup>13,14</sup>

Tal como mencionado anteriormente, a deficiência de vitamina D pode constituir um fator potenciador do desenvolvimento da patologia em epígrafe. Em bom rigor, os dados sugerem que a carência em apreço, quando presente num quadro de EM em curso pode, inclusivamente, aumentar a atividade da doença. Os efeitos imunorreguladores da vitamina D podem explicar esta correlação aparente, a qual parece estar igualmente associada a hábitos alimentares e níveis de exposição solar. A exposição da pele aos raios UV-B do sol é essencial para a biossíntese da vitamina D, sendo esta produção endógena a fonte mais importante da referida vitamina na maioria dos indivíduos. Uma dieta rica em peixe gordo, representa outra importante fonte de vitamina D. Note-se que a altas latitudes, a intensidade de radiação do tipo UV-B que atinge a superfície terrestre é frequentemente insuficiente, sobretudo durante os meses de inverno, o que conduz a níveis séricos de vitamina D baixos (comuns em zonas temperadas), com o conseqüente potencial de desenvolvimento da patologia em apreço.<sup>6</sup>

A bibliografia sugere ainda, conforme patente em parágrafos anteriores, que os fatores de natureza genética se encontrem frequentemente implicados na etiopatogenia da EM.

Diversos estudos levados a cabo, os quais contemplaram a inclusão de famílias e gémeos, demonstraram uma suscetibilidade 40 vezes maior à doença entre parentes de primeiro grau de doentes com EM, sugerindo uma base genética. A este nível, importa mencionar que os indivíduos de raça caucasiana apresentam um risco inerentemente superior de desenvolvimento da doença, quando comparados com africanos ou asiáticos, ainda que residentes num ambiente semelhante.

Ainda numa perspetiva de base genética, os estudos demonstram que o alelo HLA-DR, no cromossoma 6p21, também foi associado ao desenvolvimento de EM. A este nível, os loci de suscetibilidade adicionais incluem os cromossomas 10p15, 5p13 e 1p36, os quais se assumem como inerentemente atrativos para estudos adicionais referentes à patologia.<sup>6,14</sup>

### **3.2. Patofisiologia**

A existência de placas de desmielinização inflamatória dentro do SNC, assumem-se como a marca patológica da EM. A este nível, a deteção de inflamação dos tecidos de substância branca e cinzenta no SNC, devido à infiltração de células imunitárias focais e às suas citocinas, são a causa incipiente de danos ao nível da EM.<sup>13</sup>

No que versa acerca da marca patológica da doença, verifica-se a existência de uma variabilidade extensa de placas de desmielinização inflamatória, as quais contemplam diferentes graus de inflamação, desmielinização, re-mielinização e lesão axonal.

A placa de EM aguda representa o estágio inicial da formação da lesão, sendo esta caracterizada por uma infiltração inflamatória robusta, associada à desmielinização distribuída ao longo da lesão. As características típicas da placa aguda incluem margens mal definidas de perda de mielina, infiltração de células imunes e edema do parênquima. Os constituintes do influxo de células imunes incluem linfócitos (predominantemente células T), monócitos e macrófagos.

Quanto à placa de estadio crónico, esta é caracterizada por uma região de hipocelularidade, com perda de mielina e cicatriz glial, sendo que a presença de anticorpos e complemento é mais proeminente nas lesões ativas crónicas. As áreas de re-mielinização são frequentemente observadas nos bordos das lesões podendo, contudo, abranger toda a lesão.

As deteriorações silenciosas crónicas são caracterizadas pela perda dos traços inflamatórios ao longo dos bordos das lesões ativas crónicas, o que se assume como um importante marcador.

A nível celular, a presença de linfócitos dentro de placas e áreas limítrofes, sugere que a destruição inflamatória na EM ocorre por um processo de imunidade mediada por células, sendo esta impulsionada pelo direcionamento específico do antígeno da mielina e outros componentes do SNC. Em particular, acredita-se que as respostas imunes adaptativas, protagonizadas pelos linfócitos T, medeiam a lesão da mielina e dos nervos dentro do SNC, durante a EM. Uma vez que as células T em apreço exibem um processo de ativação atípico em relação aos antígenos do SNC, o processo subjacente ainda não se encontra totalmente clarificado apesar de, como referido anteriormente, se crer que um mecanismo de mimetismo molecular esteja implicado na ativação anómala de células T.<sup>15</sup>

Nesta linha de raciocínio, também a ativação celular e as respostas de anticorpos, através do mecanismo de imunidade humoral, parecem ser necessárias para o desenvolvimento completo de lesões desmielinizantes, tanto em modelos experimentais, como em quadros de EM humana. Deste modo, sabe-se que populações restritas por

clonagem de células B de memória e células B de memória ativadas por antígenos, estão presentes em lesões de EM, em estruturas semelhantes a folículos linfoides nas meninges que recobrem o córtex cerebral, bem como no líquido cefalorraquidiano (LCR).<sup>6</sup>

O papel das células *Natural-Killer* (NK) tem vindo a ser igualmente discutido na patofisiologia das lesões de EM. Estas assumem-se como grandes linfócitos granulares, que possuem a capacidade de lisar espontaneamente células-alvo sem uma sensibilização prévia.

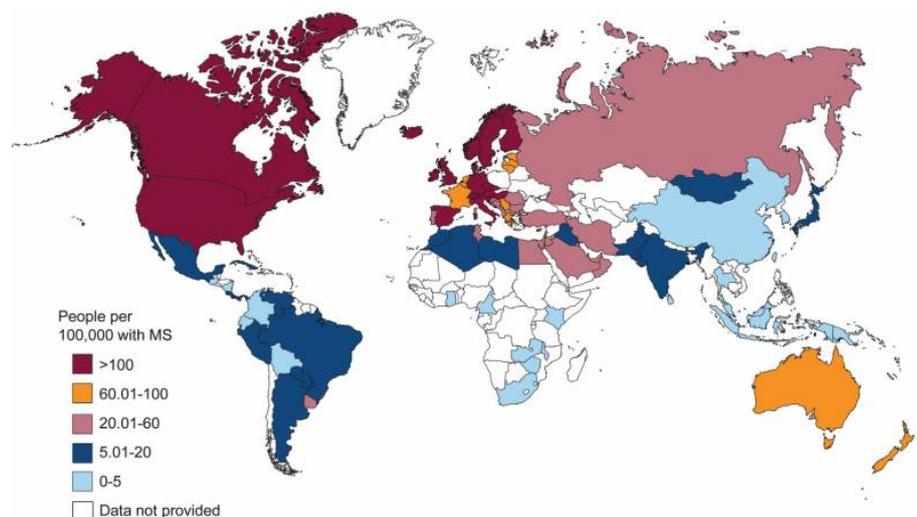
As células NK também apresentam características imunorreguladoras, incluindo a secreção de citocinas e quimiocinas, sendo funcionalmente importantes nas respostas imunes a infeções virais, bem como no controlo de tumores. A atividade das células NK é variável e geralmente menor em doentes diagnosticados com EM, comparativamente a indivíduos saudáveis. A título adicional, constatou-se que a redução do número de células NK no sangue foi associada a uma maior tendência de recaída posterior, tendo sido ainda verificada uma correlação entre a atividade média das células NK e a carga total de lesão, determinada pela EM.<sup>16</sup>

### **3.3. Epidemiologia**

Em termos mundiais, o número estimado de doente com EM aumentou de 2,1 milhões de cidadãos, em 2008, para 2,3 milhões, em 2013, sendo a distribuição geográfica mundial da incidência e prevalência da doença variável.<sup>12</sup>

Em termos de prevalência de género, a EM é aproximadamente três vezes mais comum em mulheres. A idade de início figura tipicamente entre os 20 e os 40 anos (sendo o desenvolvimento ligeiramente mais tardio em homens que em mulheres), podendo a patologia manifestar-se, contudo, em qualquer faixa etária. A este nível, importa ressaltar que cerca de 10% dos casos têm início antes dos 18 anos de idade, sendo uma pequena percentagem dos quadros despoletado antes dos 10 anos de idade.<sup>6</sup>

Em termos geográficos, é possível constatar que na América do Norte e Europa, onde a doença é mais comum, a prevalência é de aproximadamente 0,1 a 0,2% da população (ou seja, 200 casos por cada 100.000 habitantes), sendo a incidência de aproximadamente 5-6 quadros diagnosticados por cada 100.000 habitantes, por ano (Figura 1).<sup>17</sup>



**Figura 1** - Prevalência mundial de esclerose múltipla em 2013. Fonte: *Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity*.

Em Portugal, o retrato epidemiológico da EM é desconhecido. Um estudo português, levado a cabo numa população do norte de Lisboa, concluiu uma incidência, por 100.000 pessoa-anos, de 1,30 (IC95% 0,59-2,01) em homens e 4,79 (IC95% 3,44-6,13) em mulheres.<sup>18</sup>

Um estudo epidemiológico promovido pela Direção-Geral da Saúde, em 2011, permitiu identificar uma prevalência auto-referida de EM de 54 casos/100.000 (IC05% 34-74/100.000), com um número estimado de doente de 4.287 indivíduos, constatando-se uma variação entre 2.700 e 5.875, o que permitiu postular a existência de um cenário nacional similar às séries internacionais.<sup>19</sup>

### 3.4. Manifestações Clínicas e Curso da Doença

No que concerne à sintomatologia da EM, esta assume-se como imprevisível e incerta, uma vez que a doença pode afetar qualquer região do SNC, o que se pode traduzir em praticamente todos os sintomas de índole neurológica. A esta realidade, acresce o facto de os sintomas poderem variar muito entre doentes e até num mesmo indivíduo, ao longo do tempo.<sup>20</sup> Não obstante este ponto, no decorrer da EM, algumas anormalidades parecem assumir um carácter mais dominante ou apresentar um efeito mais significativo no campo da capacidade funcional. Deste modo, apresenta-se de seguida o quadro I, a qual lista os sintomas mais comuns da EM, que podem aparecer durante os diferentes estadios da patologia<sup>13</sup>:



30% dos diagnósticos de EM têm associada uma espasticidade moderada a grave, especialmente nas pernas, a qual é frequentemente acompanhada por espasmos dolorosos que interferem na deambulação, no trabalho ou no autocuidado.

No campo da visão, neurite ótica apresenta-se como uma diminuição da acuidade visual, obscuridade ou diminuição da percepção de cores no campo de visão central. Esses sintomas podem ser leves ou evoluir para uma perda visual grave.

Os sintomas sensoriais são variados e incluem parestesias (formigueiro, “alfinetes e agulhas”, ou ardor doloroso) e hipestesia (sensibilidade reduzida, dormência ou sensação de “morte”). A dor assume-se também como um sintoma comum da EM, experienciado por mais de 50% dos doentes, podendo ocorrer em qualquer parte do corpo e mudar de lugar ao longo do tempo.

Quanto à ataxia, este manifesta-se geralmente através de tremores cerebelares podendo, nalguns casos, envolver a cabeça, o tronco e a voz.

No que diz respeito à disfunção da bexiga, esta encontra-se presente em mais de 90% dos doentes com EM sendo que, em aproximadamente um terço dos destes, o sintoma em apreço resulta em episódios semanais ou mais frequentes de incontinência. É igualmente comum o relato de quadros de obstipação, os quais ocorrem em mais de 30% dos casos diagnosticados, onde a urgência fecal ou a incontinência intestinal é menos comum (inferior a 15%) podendo, contudo, traduzir-se em situações socialmente debilitantes.

A nível psicológico, a depressão, experienciada por aproximadamente metade dos doentes com EM, pode ser reativa, endógena ou parte da própria doença, a qual apresenta o potencial de contribuição para a fadiga, sensação essa relatada por cerca de 90% dos indivíduos afetados pela doença e que se assume como o principal motivo para incapacidade relacionada com o trabalho. A fadiga pode ser exacerbada por temperaturas elevadas, pela própria depressão, esforço excepcional para realizar atividades básicas da vida diária ou distúrbios do sono.

No que diz respeito à disfunção sexual, esta pode manifestar-se através da diminuição da libido, sensação genital comprometida, impotência nos homens e diminuição da lubrificação vaginal ou espasmos adutores nas mulheres.

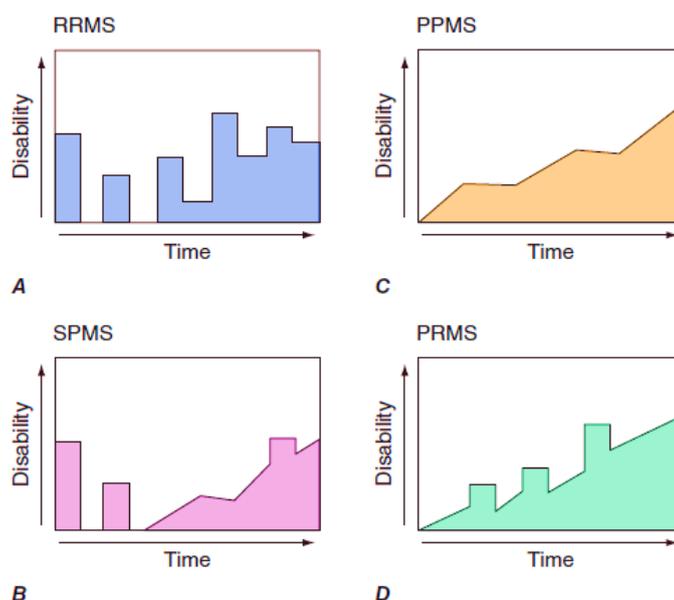
Assume-se como ponto digno de menção, o facto de as manifestações clínicas supramencionadas poderem estar presentes ao longo de dias ou até mesmo semanas, seguidas por um período de remissão, com recuperação parcial ou total. A frequência dos surtos é irregular mas raramente ultrapassa a taxa de 1,5 por ano.<sup>6</sup>

### 3.4.1. Formas de Evolução Clínica

De acordo com a Norma de Orientação Clínica da DGS n° 05/2012 (Atualizada em 31/07/2015), quanto às formas clínicas passíveis de observação, listam-se as seguintes com as respetivas subdivisões<sup>10</sup>:

- 1) Surto-remissão (*Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis, RRMS*):
  - a) Os utentes apresentam manifestações clínicas em surtos bem definidos, seguindo-se recuperação completa ou parcial;
  - b) Os períodos entre os surtos caracterizam-se por ausência de progressão da doença.
- 2) Secundária progressiva (*Secondary Progressive Multiple Sclerosis, SPMS*):
  - a) Inicialmente com curso de surto-remissão seguido por uma progressão com ou sem surtos, remissões mais curtas e progressão entre os surtos.
- 3) Primária progressiva (*Primary Progressive Multiple Sclerosis, PPMS*):
  - a) Existe uma progressão desde o início com ocasional estabilização e/ou escassa melhoria clínica de curta duração.
- 4) Progressiva recidivante (*Progressive Relapsing Multiple Sclerosis, PRMS*):
  - a) Existe uma progressão desde o início, com surtos bem definidos com recuperação completa ou parcial;
  - b) Os períodos entre os surtos caracterizam-se por uma contínua progressão da doença.
- 5) Síndrome clínica isolada (SCI):
  - a) Em cerca de 85% dos utentes a esclerose múltipla inicia-se por surtos. Num número significativo dos casos, observa-se, logo no primeiro episódio e nos exames de ressonância magnética destes doentes, lesões sugestivas de doença desmielinizante cumprindo estes doentes o conceito de doentes com síndrome clínico isolado;
  - b) Os doentes com síndrome clínica isolada caracterizam-se por terem um episódio clínico agudo sugestivo de doença desmielinizante;
  - c) Na maioria dos casos têm uma apresentação monofásica, podendo contudo existir simultaneamente sinais clínicos ou paraclínicos que suportem a disseminação no espaço (por exemplo: lesões na ressonância magnética em locais não relacionados com a clínica), mas não existem dados que suportem a disseminação no tempo;
  - d) O risco de desenvolver esclerose múltipla em doentes com síndrome clínica isolada varia com o tipo de apresentação clínica, o número e tipo de lesões apresentadas nos exames de ressonância e a presença ou ausência de bandas oligoclonais no LCR;

e) Estudos randomizados em doentes com síndrome clínica isolada permitiram demonstrar que o tratamento precoce com formulações de interferão  $\beta$ , acetato de glatirâmero e teriflunomida pode atrasar o diagnóstico de esclerose múltipla, seja por atrasar um segundo evento clínico ou o aparecimento de uma nova lesão nos exames de ressonância.



**Figura 2** - Curso clínico da esclerose múltipla. Fonte: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Notas: A, Esclerose Múltipla (EM) Surto-Remissão (RRMS); B, EM Progressiva Secundária (SPMS); C, EM Progressiva Primária (PPMS); D, EM Progressiva Recidivante (PRMS).

Com o decorrer dos anos, muitos doentes diagnosticados com EM surto-remissão (RRMS) evoluem para a fase secundária progressiva da doença (SPMS), na qual ocorre um agravamento insidioso da função neurológica e da incapacidade. Uma pequena percentagem dos casos (10 a 20%) experiencia um curso clínico de EM primária progressiva (PPMS), em que existe um agravamento insidioso, sem nunca ser verificarem quaisquer ataques agudos. Um número ainda menor (5%) começa como PPMS sendo que, em última instância, experimenta episódios de natureza clínica, pelo que apresentam uma classificação de EM progressiva recidivante (PRMS).<sup>11</sup>

A SCI, refere-se a um primeiro evento clínico desmielinizante do SNC com duração igual ou superior a 24 horas, o que é consistente com a EM, mas é como já indicado, isolado no tempo e pode ou não estar isolado no espaço. Perante um diagnóstico de SCI, é pertinente avaliar o risco futuro de EM, tanto em termos de aconselhamento referente ao prognóstico, como no plano da abordagem terapêutica a instituir.<sup>21</sup>

Embora o prognóstico num indivíduo seja difícil de estabelecer, certas características clínicas sugerem um prognóstico mais favorável. Estas, incluem neurite ótica ou sintomas sensoriais no início, menos de duas recidivas no primeiro ano de doença e comprometimento mínimo após 5 anos. Por outro lado, os indivíduos com ataxia troncular, tremor de ação, sintomas piramidais ou curso progressivo da doença, têm maior probabilidade de se tornar incapacitados. Por último, importa mencionar que os cenários conducentes à morte, encontram-se frequentemente associados a uma complicação da EM (por exemplo, pneumonia num indivíduo debilitado).<sup>6</sup>

### 3.5. Critérios de Diagnóstico

O diagnóstico de EM é essencialmente clínico. Baseia-se na demonstração da presença de múltiplas lesões na substância branca do SNC (disseminação espacial) que surgem em tempos diferentes (disseminação temporal). Para tal é fundamental recolher e conjugar os elementos da história e da observação com dados de exames complementares: neuro-imagem (Ressonância Magnética do neuro-eixo), neurofisiologia (Potenciais Evocados Multimodais) e líquido cefalorraquidiano (imunoelectroforese). Desta forma e tendo estes apresentado uma evolução significativa nos últimos anos, os critérios de diagnóstico contemplam evidências clínicas, imagiológicas e laboratoriais.

Atualmente considerados como orientação internacional, importa mencionar os Critérios de *McDonald* de 2010, do Painel Internacional de Diagnóstico de Esclerose Múltipla, os quais sofreram nova atualização em 2017, publicada já no decurso do presente ano (Quadro 2).<sup>22</sup>

**Quadro 2** - Sumário dos Critérios de *McDonald* de 2017 para o Diagnóstico da Esclerose Múltipla. Fonte: *Multiple Sclerosis 2017 McDonald Criteria*.<sup>22</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Requer a eliminação do diagnóstico mais provável</li> <li>✓ Requer a demonstração da disseminação das lesões no Sistema Nervoso Central (SNC) no tempo e no espaço</li> </ul>	
APRESENTAÇÃO CLÍNICA	CRITÉRIOS ADICIONAIS PARA O DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA
<p><b>... num indivíduo que tenha experienciado um ataque típico/Síndrome Clinicamente Isolado ao início</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 ou mais ataques e evidência clínica de 2 ou mais lesões; OU</li> <li>• 2 ou mais ataques e evidência clínica de 1 lesões com um historial clínico claro de</li> </ul>	<p>Nenhum: a disseminação no tempo e no espaço foi cumprida</p>

ataques prévios envolvendo lesões em locais diferentes	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 ou mais ataques e evidência clínica de 1 lesão</li> </ul>	<p>Disseminação no espaço demonstrada por <u>um</u> dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ataques clínicos adicionais envolvendo diferentes locais do SNC</li> <li>- 1 ou mais lesões típicas da EM da tipologia T2 em 2 ou mais áreas do SNC: periventricular, cortical, justacortical, infratentorial ou medula espinhal</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 ataque e evidência clínica de 2 ou mais lesões</li> </ul>	<p>Disseminação no tempo demonstrada por <u>um</u> dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ataques clínicos adicionais</li> <li>- presença em simultâneo de lesões MRI típicas, aumentadas e não aumentadas, ou novas lesões T2 ou MRI aumentadas comparativamente com a linha base (sem ter em consideração o tempo de leitura da linha base)</li> <li>- bandas oligoclonais do líquido cefalorraquidiano</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 ataque e evidência clínica de 1 lesão</li> </ul>	<p>Disseminação no espaço demonstrada por <u>um</u> dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ataques clínicos adicionais envolvendo diferentes locais do SNC</li> <li>- 1 ou mais lesões típicas da EM da tipologia T2 em 2 ou mais áreas do SNC: periventricular, cortical, justacortical, infratentorial ou medula espinhal</li> </ul> <p><b>E</b></p> <p>Disseminação no tempo demonstrada por <u>um</u> dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ataques clínicos adicionais</li> <li>- presença em simultâneo de lesões MRI típicas, aumentadas e não aumentadas, ou novas lesões T2 ou MRI aumentadas comparativamente com a linha base (sem ter em consideração o tempo de leitura da linha base)</li> <li>- bandas oligoclonais do líquido cefalorraquidiano</li> </ul>
<b>... num indivíduo que tenha a progressão da doença controlada desde o início</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 ano de progressão da doença (retrospectiva ou prospetiva)</li> </ul>	<p>Disseminação no espaço demonstrada por <u>pelo menos dois</u> dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 ou mais lesões típicas da EM da tipologia T2 (periventricular, cortical, justacortical ou infratentorial)</li> <li>- 2 ou mais lesões da tipologia T2 na medula espinhal</li> <li>- bandas oligoclonais do líquido cefalorraquidiano</li> </ul>

Estes critérios foram já revistos em 2005 e 2010.<sup>23,24</sup> A revisão de 2005 estabelece que uma lesão com captação de contraste paramagnético (gadolínio) é equivalente a uma nova lesão e, por conseguinte, prova de disseminação temporal. Nesta revisão de critérios integram-se os dados da RM medular e redefine-se o diagnóstico das formas primárias progressivas da doença. A revisão de 2010 aponta como evidência de disseminação temporal e espacial uma RM realizada no momento dum episódio agudo que tenha lesões captantes e não captantes de gadolínio.<sup>25</sup>

É verdade que os critérios de *McDonald*, ao incorporarem os dados da RM, se adaptam de forma perfeita à prática clínica corrente. Permitem, igualmente, um diagnóstico mais precoce da doença. A sua aplicação, contudo, pressupõe, conhecimentos de neuro-imagem, remetendo o diagnóstico de EM para neurologistas com experiência neste domínio.

A título complementar, importa mencionar ferramentas adicionais que auxiliam o diagnóstico de EM, entre as quais a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e a análise do LCR.

O advento da RMN revolucionou o diagnóstico e a gestão da EM, na medida em que as anormalidades características são encontradas em mais 95% dos doentes, com o dado adicional de mais de 90% das lesões visualizadas por RMN serem assintomáticas. Um marcador útil da inflamação é a deteção da fuga de gadolínio intravenoso (Gd) para o parênquima, por quebra da barreira hematoencefálica. O realce de Gd persiste, tipicamente, por aproximadamente 1 mês, e a bainha de mielina remanescente permanece visível indefinidamente, como uma área focal de hiperintensidade (uma lesão) em imagens de spin-eco (ponderada em T2) e densidade de prótons. O volume total da anormalidade do sinal ponderado em T2 mostra uma correlação significativa com a incapacidade clínica, assim como as medidas de atrofia cerebral.<sup>6</sup>

Quanto ao exame do LCR, este pode ser útil para fornecer evidências de inflamação intratecal, bem como para excluir diagnósticos diferenciais. As bandas oligoclonais IgG exclusivas do LCR e que não estão presentes numa amostra de soro correspondente são as mais específicas de todos os testes de LCR para a EM, onde mais de 95% dos doentes com a patologia apresentam bandas oligoclonais.<sup>11</sup>

Apesar de não necessários ao diagnóstico, os potenciais evocados visuais (PEV) podem fornecer evidências de disfunção de vias aferentes e eferentes do SNC, que podem não ser afetadas clinicamente e, deste modo, fornecer corroboração adicional da disseminação espacial que apoie o diagnóstico de EM. Os PEV são o tipo mais comum de testes eletrofisiológicos utilizados no diagnóstico de EM, sendo possível enumerar três tipologias distintas: visual, auditiva e somatossensitiva. A este nível, note-se que uma latência prolongada da resposta é tipicamente interpretada como evidência de lesão desmielinizante. Por fim, assume-se como ponto digno de menção o facto de as anormalidades em uma ou mais modalidades de PEV ocorrem em 80-90% dos indivíduos diagnosticados com EM.<sup>11</sup>

### **3.6. Avaliação da incapacidade no doente com EM**

A avaliação da incapacidade dos doentes até 1961 baseava-se principalmente na sua mobilidade e capacidade para o trabalho<sup>26</sup>, altura em que *John Kurtzke*, desenvolveu a primeira escala de avaliação de incapacidade primariamente adaptada à EM.<sup>27</sup>

Circunscrever a avaliação da incapacidade ao desempenho laboral é extremamente restritivo pois depende de múltiplos fatores não relacionados com a doença, tais como o tipo de atividade profissional desenvolvido, condições de acessibilidade e flexibilidade no local de trabalho, existência de mecanismos adequados de Segurança Social, bem como ainda, da existência de outras fontes de rendimento familiar e da vontade e resiliência individuais. Da mesma forma centrar a incapacidade na mobilidade é descuidar que a EM atinge outras funções, criando outro tipo de importantes limitações, para além das dificuldades da marcha: limitação nos movimentos dos membros superiores, alterações visuais, fadiga, defeito cognitivo, alterações dos esfíncteres.<sup>28</sup>

#### **3.6.1. Disability Status Score (DSS)**

A escala denominada *Disability Status Score (DSS)*, foi desenvolvida por *John Kurtzke* em 1962 especificamente para avaliar a incapacidade de doentes com EM.

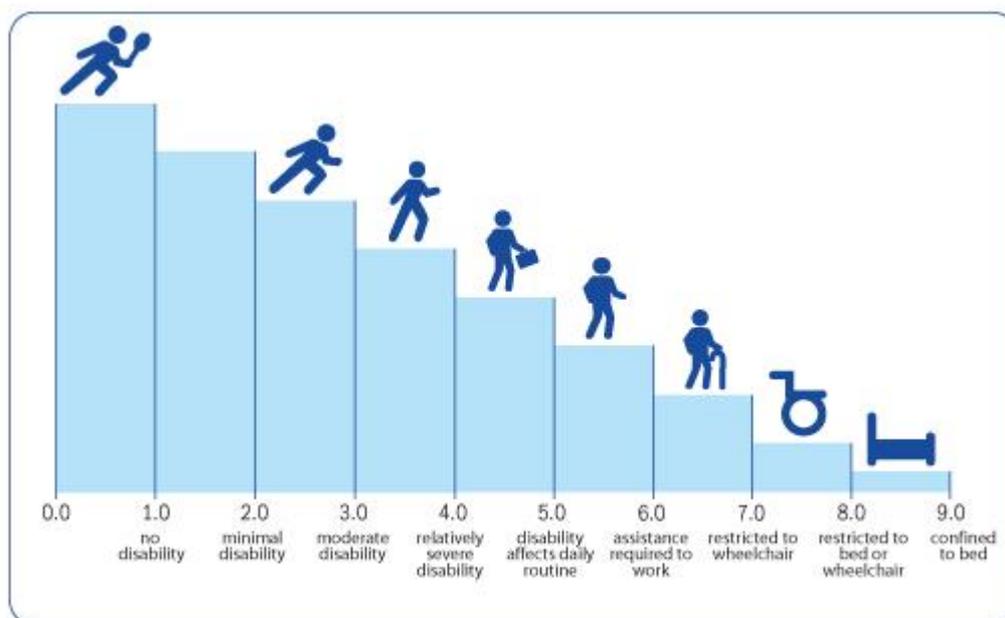
É um instrumento fácil de aplicar, variando entre 0 (sem incapacidade) e 10 (morte por EM). Segundo o próprio *Kurtzke* esta é contudo uma escala pouco sensível, na qual os defeitos da marcha têm um peso excessivo<sup>27</sup>. É pouco reprodutível e a concordância entre observadores independentes é modesta.<sup>29,30</sup>

#### **3.6.2. Expanded Disability Status Score (EDSS)**

Reconhecendo a pertinência das críticas formuladas à DSS, *Kurtzke* modificou esta escala, desenvolvendo em 1983 a Escala Expandida do Estado de Incapacidade - *Expanded Disability Status Score (EDSS)*<sup>31</sup> que se tornou rapidamente num instrumento de classificação e avaliação dos doentes com EM amplamente aceite e universalmente utilizado na investigação clínica da doença.<sup>26,32</sup>

A EDSS é assim um método de quantificar as incapacidades neurológicas ocorridas durante a evolução da EM ao longo do tempo. Quantifica as incapacidades em oito sistemas funcionais e é uma escala ordinal de meios pontos, variando entre 0 (função normal, ausência de alterações no exame físico) e 10 (morte por EM) (Figura 3).<sup>20</sup> É uma escala pouco sensível

na avaliação dos doentes mais incapacitados (a partir do grau 6), sendo muito diferente o tempo que os doentes ficam em cada patamar do EDSS, e continua a ser muito influenciada pelos defeitos motores e dificuldade na deambulação. Em média são necessários 7 a 11 anos para atingir o EDSS 3, 14 a 20 anos para o EDSS 6 e 30 anos para atingir o EDSS 7<sup>33-35</sup>. É alta a concordância entre observadores independentes.<sup>26</sup>



**Figura 3** - Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS). Fonte: Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla.<sup>20</sup>

### 3.6.3. *Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC)*

A *Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC)* foi desenvolvida em 1999 por uma comissão internacional de peritos sob iniciativa da Sociedade de EM dos EUA<sup>36</sup>. O propósito foi criar um instrumento quantitativo alternativo à EDSS com uma maior sensibilidade e que avaliasse também função cognitiva e desempenho de membros superiores.<sup>36,37</sup>

A escala tem sub-escalas em que a avaliação é cronometrada pelo que a reprodutibilidade e a concordância entre avaliadores independentes é elevada. A aplicação desta escala é morosa pelo que não se destina à avaliação de rotina na prática clínica. Foi criada para ser utilizada em ensaios clínicos, procurando, devido à maior sensibilidade, estimar quantitativamente o efeito terapêutico nos doentes mais incapacitados, não avaliáveis pela EDSS.<sup>37</sup>

### **3.6.4. Outras escalas para avaliar incapacidade**

Tem havido tentativas para desenvolver escalas quantitativas de avaliação de incapacidade nos doentes com EM alternativas à EDSS. É o caso da *SCRIPPS Neurological Rating Scale* (SCRIPPS NRS) e do *Multiple Sclerosis Severity Score* (MSSS).

A primeira foi desenvolvida em 1984 por investigadores do Instituto SCRIPPS, em La Jolla (EUA)<sup>38</sup>. É uma escala fácil de aplicar, em que 100 pontos é a função normal, diminuindo a pontuação à medida que a incapacidade aumenta até um mínimo de 10 pontos. É portanto muito mais sensível que o EDSS<sup>39,40</sup>. Não é contudo uma escala muito utilizada e nunca foi adequadamente validada<sup>26</sup>. O MSSS usa um simples algoritmo matemático para corrigir o EDSS em função da duração da doença, permitindo comparações entre doentes com tempos de evolução da enfermidade semelhantes<sup>41,42</sup>. Recentemente desenvolvido em 2005<sup>41</sup>, é ainda cedo para saber qual o futuro deste score de avaliação.

### **3.7. Tratamento da Esclerose Múltipla**

No que diz respeito à abordagem farmacológica para a EM, não existe uma terapêutica curativa, nem um marcador biológico da doença. O tratamento é possível exigindo, porém, uma abordagem multidisciplinar. De acordo com o FNM e a NOC 05/2012, o tratamento para a patologia contempla: 1) Corticosteróides, utilizados aquando de um surto, com o objetivo de controlar a inflamação aguda; 2) Imunomoduladores, prescritos para diminuir o risco de ocorrência de surtos; 3) Terapêutica sintomática, instituída com o intuito de aliviar as manifestações da doença.<sup>43</sup>

Por forma a maximizar o eventual efeito neuroprotetor das terapêuticas modificadoras da doença, é aconselhável iniciar o tratamento o mais precocemente possível, em doentes que desenvolveram um CIS e que apresentam lesões típicas de EM nas imagens de RM e na presença de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano (LCR).

O medicamento prescrito é da exclusiva responsabilidade do neurologista do centro de tratamento de EM ou da consulta de neurologia de EM. Assim sendo, perante a existência de diferentes fármacos para o tratamento da patologia, um equilíbrio entre o conhecimento científico atual, a prática clínica e a sustentabilidade do SNS revela-se crucial para uma abordagem efetiva.<sup>10,43</sup>

A terapêutica modificadora da EM de primeira linha, segunda linha ou para escalonamento terapêutico deve ser baseada na situação clínica, no contexto individual de

cada doente, na avaliação benefício/risco e de acordo com a forma clínica da doença, conforme explanado no seguinte quadro, aprovado pela CNFT em fevereiro de 2017.<sup>43</sup>

**Quadro 3** - Esquema Terapêutico para a Esclerose Múltipla, emanado pela CNFT no âmbito das orientações publicadas pela mesma, tendo em consideração os Níveis de Evidência e Graus de Recomendação (adaptado).  
Fonte: Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica.<sup>43</sup>

Substância ativa	Síndrome clínica isolada	Surto remissão	EMSR grave em rápida evolução	Secundária progressiva c/ surtos	Progressiva recidivante
<b>Formulações de IFN-β</b>	1ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)		1ª linha (A, I)	
<b>Acetato de glatirâmero</b>	1ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)			
<b>Fumarato de dimetilo</b>		1ª linha (A, I)			
<b>Teriflunomida</b>	1ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)			
<b>Alemtuzumab</b>		1ª e 2ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)		
<b>Fingolimod</b>		2ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)		
<b>Mitoxantrona**</b>				1ª e 2ª linha (A, II)	1ª linha (B, II)
<b>Natalizumab</b>		2ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)		

**Nota:** A terapêutica de 2ª linha com alemtuzumab, fingolimod ou natalizumab está recomendada na EMSR com doença ativa e resposta insuficiente a pelo menos um fármaco de primeira linha.

\*\* É *off-label* na União Europeia.

Tendo em consideração as propostas de abordagem terapêutica mencionadas no quadro 3, segue-se o quadro 4, que remete para o levantamento de evidências científicas que sustentam o posicionamento em questão, constante no FNM. A divisão patente em cada fármaco divide-se em dois eixos de ação:

- Evidências de Eficácia e Segurança Clínica: informação recolhida através de uma análise de artigos científicos extraídos do motor de busca de livre acesso PubMed, bem como do *European Public Assessment Report (EPAR)* da autoria da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e, sempre que aplicável, com recurso aos Relatórios de Avaliação Prévia do Medicamento para Uso Humano, emanados pelo INFARMED I.P.;

- Ficha Técnica da Substância Ativa do FNM: espelha o propósito basilar de ação do FNM, tendo em consideração o leque de informações presentes na ferramenta em apreço (Data de Revisão 27-06-2018), particularmente no que concerne à possibilidade de *switch* de molécula, alternativas terapêuticas, justificação de utilização do fármaco, condições de utilização e autorização de monitorização.

Assume-se como ponto digno de menção o facto de o FNM apresentar a bibliografia de suporte à decisão da CNFT para cada substância ativa, reiterando a premissa de comunicação às instituições, demais profissionais de saúde e doentes que esta ferramenta apresenta.

**Quadro 4** - Listagem do Suporte Científico dos fármacos utilizados para o tratamento da EM

<b>Substância ativa</b>	<b>Nome medicamento</b>	<b>Suporte Científico</b>
<b>Interferão beta-1a</b>	Avonex® a) Rebif® b)	Anexo 1 – a) e b)( <i>respetivamente</i> )
<b>Interferon beta-1b</b>	Betaferon® a) Extavia® b)	Anexo 2 – a) e b)( <i>respetivamente</i> )
<b>Peginterferon beta-1a</b>	Plegridy® ▼	Anexo 3
<b>Acetato de glatirâmero</b>	Copaxone®	Anexo 4
<b>Fumarato de dimetilo</b>	Tecfidera®	Anexo 5
<b>Teriflunomida</b>	Aubagio®	Anexo 6
<b>Alemtuzumab</b>	Lemtrada®	Anexo 7
<b>Fingolimod</b>	Gilenya® ▼	Anexo 8
<b>Mitoxantrona</b>	Mitoxantrona	Anexo 9
<b>Natalizumab</b>	Tysabri® ▼	Anexo 10

**Nota:** ▼ Medicamento está sujeito a monitorização adicional.

### 3.7.1. Custos de aquisição associados à abordagem terapêutica para a EM

Tal como referido anteriormente, um dos pilares de sustentabilidade das instituições integrantes do SNS baseia-se na análise financeira prévia ao processo de aquisição e prescrição de cada molécula, motivo pelo qual também na EM a abordagem em apreço adquire particular relevo. Nesse sentido, e com o intuito de apresentar um suporte comparativo em termos económicos e tendo em conta a atual conjuntura nacional, apresenta-se o quadro 5, o qual explana os custos de aquisição dos fármacos em apreço, com informações recolhidas juntos dos laboratórios responsáveis pela comercialização dos fármacos e de instituições públicas integrantes do SNS. Note-se que o FNM, enquanto ferramenta de apoio à tomada de decisão, contempla Relatórios de Avaliação Prévia do Medicamento para Uso Humano em Meio Hospitalar, os quais efetuam uma análise financeira comparativa direta (minimização de custos ou custo-utilidade) entre moléculas, abordagem essa altamente pertinente, tendo em conta as opções terapêuticas disponíveis.

**Quadro 5** – Custos de aquisição associados à abordagem terapêutica da EM: Fonte: Infomed<sup>44</sup>, Catálogo Eletrônico Compras na Saúde<sup>45</sup>

DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	PVP máximo (€)	Preço unitário (€)	Autorizado e não comercializado	
Teriflunomida	Aubagio®	Comprimido revestido por película	14 mg	-	22,96	-	
Interferão beta-1a	Avonex®	Pó e solvente para solução injetável	6 M.U.I./3 ml	-	-	x	
		Solução injetável (4 unidades)	6 M.U.I./0.5 ml	821,25	205,31	-	
			6 M.U.I./0.5 ml	821,25	205,31	-	
	Rebif®	Solução injetável em caneta pré-cheia	Combinação	-	-	-	x
		Solução injetável em caneta pré-cheia (12 unidades)	12 M.U.I./0.5 ml	870,13	72,51	-	
			6 M.U.I./0.5 ml	754,45	62,87	-	
		Solução injetável em cartucho	Combinação	-	-	-	x
		Solução injetável em cartucho (4 unidades)	12 M.U.I./ml	793,86	198,46	-	
			24 M.U.I./ml	965,54	241,38	-	
		Solução injetável em seringa pré-cheia	Combinação	-	-	-	x
		Solução injetável em seringa pré-cheia	12 M.U.I./0.5 ml	-	-	-	x
	Solução injetável em seringa pré-cheia	6 M.U.I./0.5 ml	-	-	-	x	
Peginterferão beta-1a	Plegridy®	Solução injetável em caneta pré-cheia (2 unidades)	125 µg/0.5 ml	844,15	422,07	-	
		Solução injetável em caneta pré-cheia (2 unidades)	(63 µg/0.5 ml) + (94 µg/0.5 ml)	655,62	327,81	-	
		Solução injetável em seringa pré-cheia	125 µg/0.5 ml	-	-	-	x

Interferão beta-1b	Betaferon®	Pó e solvente para solução injetável (15 unidades)	8 M.U.I./ml	847,16	56,48	-
	Extavia®			847,16	56,48	x
Fampridina	Fampyra®	Comprimido de libertação prolongada	10 mg	-	73,79	-
				-	145,38	-
Fingolimod	Gilenya®	Cápsula	0.5 mg	-	52,19	-
Alemtuzumab	Lemtrada®	Concentrado para solução para perfusão	10 mg/ml	AUE		
Fumarato de dimetilo	Tecfidera®	Cápsula gastrorresistente	120 mg	-	9,33	-
		Cápsula gastrorresistente	240 mg	-	15,09	-
Natalizumab	Tysabri®	Concentrado para solução para perfusão	20 mg/ml	-	1269,02	-
Mitoxantrona	Mitoxantrona	Concentrado para solução para perfusão	2 mg/ml	36,98	36,98	-
Acetato de glatirâmero	Copaxone®	Solução injetável (28 unidades)	20 mg/l ml	776,32	27,73	-
		Solução injetável em seringa pré-cheia (12 unidades)	40 mg/ml	776,31	64,69	-

**Notas:** PVP, preço de venda ao público; AUE, autorização de utilização excepcional.

Como exemplo à avaliação económica supramencionada, refira-se o caso da molécula fumarato de dimetilo (Tecfidera®), comparada com o acetato de glatirâmero (Copaxone®).

Tendo em conta a análise custo-utilidade, o Estudo de Avaliação Económica concluiu que a utilização do primeiro é custo-efetiva na indicação clínica considerada na análise.

Referindo um cenário de análise de minimização de custos, foi comparado o fingolimod (Gilenya®) com o natalizumab (Tysabri®), tendo-se concluído que o custo por tempo médio de tratamento com o primeiro é inferior.

### 3.7.2. Terapia sintomática

Independentemente da forma clínica diagnosticada, assumem-se como pontos de particular relevância o incentivo a um estilo de vida saudável, incluindo manter uma visão otimista, uma dieta saudável e exercício regular conforme tolerado (a natação é geralmente

bem tolerada). É igualmente recomendável, sempre que aplicável, corrigir a deficiência em vitamina D recorrendo à administração via oral e à suplementação dietética com ácidos gordos insaturados de cadeia longa (ômega-3 presente em peixes como o salmão), devido à sua plausibilidade biológica para a patogénese associada à doença.<sup>6</sup>

A terapêutica sintomática engloba toda a gama farmacológica destinada ao tratamento da sintomatologia crónica, nomeadamente a espasticidade, fadiga crónica e controlo da dor.

A fampridina merece, neste conjunto de terapêuticas sintomáticas, um destaque especial no que concerne ao protocolo de utilização constante do FNM.<sup>43</sup> A molécula encontra-se indicada exclusivamente para administração em doentes adultos com EM, em todos os cursos de doença, que tenham dificuldades na marcha e que apresentem valores do EDSS entre 4.0 e 7.0. Pode ser usada em monoterapia ou concomitantemente com outras terapêuticas para a EM, incluindo medicamentos imunomoduladores.<sup>46</sup>

### **3.7.3. Terapias experimentais promissoras e perspectivas futuras**

Encontram-se em progresso inúmeros ensaios clínicos, os quais incluem estudos em (1) anticorpos monoclonais contra CD20 para diminuir células B e contra o recetor de IL-2; (2) antagonistas do recetor esfingosina-1-fosfato oral seletivo para captar linfócitos em órgãos linfóides secundários; (3) estriol para induzir um estado semelhante a gravidez; (4) moléculas para promover a remielinização e (5) transplante de medula óssea.<sup>6</sup>

Os avanços científicos mais recentes sugerem que a fenotipagem do pródromo, 5 anos antes do reconhecimento clínico da patologia é possível. O estudo em apreço sugere que o recurso a consultas médicas nas áreas mental, comportamental e neurológica foi cerca de 50% superior em indivíduos que desenvolveram EM num período de 5 anos. A título adicional, constatou-se que a procura por um psiquiatra e a aquisição de antidepressivos foi também cerca de 50% mais elevada neste grupo. No que concerne às morbidades associadas, concluiu-se que os indivíduos cujo diagnóstico de EM foi estabelecido dentro de 5 anos experienciaram com maior prevalência alterações de humor e ansiedade. Ainda no campo das prescrições médicas, foi possível observar que o grupo cujo diagnóstico veio a ser confirmado procedeu à aquisição, de forma significativamente mais frequente, de fármacos destinados ao sistema musculoesquelético, trato génito urinário e sistema nervoso, sobretudo no período de 1 a 2 anos anterior ao diagnóstico clínico. Tal facto sugere que os fármacos em apreço são utilizados para o tratamento dos sintomas associados ao pródromo da EM, justificando a

necessidade de um olhar atento e espírito crítico por parte das classes profissionais que contactam com os utentes.<sup>6</sup>

#### **3.7.4. Monitorização da eficácia terapêutica**

A CNFT preconiza que a monitorização da patologia e evolução da mesma deve ser efetuada periodicamente até, pelo menos, aos 5 anos de doença, por meio de avaliação clínica e imagiológica anual.

Em resultado da avaliação recomenda-se:

- Manter o tratamento na ausência de surtos, EDSS estável e/ou RM estável;
- Manter ou prescrever outra molécula com a mesma indicação:
  - I. Na ocorrência de um surto ligeiro e sem aumento do EDSS;
  - II. Na ausência de surtos, EDSS estável, mas com evidência de agravamento na RM.
- Prescrever outro fármaco com a mesma indicação:
  - I. Na ocorrência de efeitos secundários, sem surtos ou aumento do EDSS;
  - II. Na ocorrência de um surto moderado a grave e/ou aumento do EDSS, sem incremento das lesões em T2 ou lesões captantes de gadolínio, após ressonância magnética encefálica (e medular se indicada).
- Suspende a terapêutica e prescrever outro fármaco mais eficaz se, na ocorrência de um surto moderado a grave e/ou aumento do EDSS, após ressonância magnética encefálica (e medular se indicada) com gadolínio, se verificar aumento de lesões em T2 ou lesões captantes de gadolínio.<sup>43</sup>

A análise efetuada permitiu-me constatar que os princípios apresentados para a génese do FNM se encontram honrados em cada substância ativa apresentada, tornado a sua consulta fácil, intuitiva e conducente a uma boa utilização.

A ferramenta em questão, não obstante não ser caracteristicamente utilizada em ambiente de Farmácia Comunitária, pode fornecer informações científicas de interesse, passíveis de serem utilizadas pelo Farmacêutico a exercer a sua atividade profissional neste contexto, no que concerne à fomentação de um espírito crítico potencialmente frutífero e reforçando a necessidade de atualização constante, situações essas permanentemente patentes ao longo do período em que me foi permitido estagiar em ambiente de Farmácia Comunitária.

## **4. Farmácia Comunitária**

### **4.1. Análise SWOT**

#### **4.1.1. Pontos Fortes**

#### **Heterogeneidade de Utentes**

A Farmácia em apreço encontra-se, em termos espaciais, dotada de uma diversidade de contactos atraente, o que potencia o contacto com clientes de diferentes faixas etárias e esferas sociais, com particular enfoque para o leque turístico. Note-se que a região lisboeta em apreço (Largo Martin Moniz), é conhecida pela diversidade cultural que protagoniza diariamente, o que constitui um excelente ponto de crescimento pessoal e profissional que, enquanto estagiário, me permitiu crescer, não apenas na componente técnico-científica, como também em diversas valências de índole pessoal, a destacar as de natureza linguística e comportamental (abordagem adaptada aos utentes, capacidade de gestão de tempo e stress, bem como inteligência emocional).

A título étnico, tive oportunidade de constatar diversas curiosidades e crenças sociais instituídas, nomeadamente o cuidado que o povo indiano exhibe em temática capilar e da pele, o que conduz à procura frequente de produtos destinados a tratamentos desta natureza. Pude ainda inferir que a maior parte dos clientes desta nacionalidade, se encontra diagnosticado com diabetes, patologia essa provavelmente decorrente de hábitos alimentares menos corretos e regrados.

A título de exemplo, apraz-me mencionar a compra de ácido bórico, comumente utilizado para combinar com ovo, formulando uma panaceia caseira, com o intuito de alcançar o controlo de pragas provocadas por baratas em restaurantes.

Já os muçulmanos, aquando do ramadão, só se alimentam após o pôr-do-sol, o que pode potenciar o descontrolo do quadro diabético, dado o alargado hiato temporal caracterizado pelo jejum (este período é variável, dada a dependência do calendário lunar, pelo que sempre que coincide com a estação do Verão, a sua gravidade encontra-se potenciada, pelo facto de o número de horas de exposição solar ser superior). A título adicional, uma vez concluído este período (ramadão), o povo em apreço adere a uma celebração, intitulada “Festa do Açúcar”, onde são ingeridas quantidades claramente excessivas deste componente, potenciando a patologia anteriormente mencionada. Como curiosidade inerente a este grupo étnico no período referido, apraz-me referir que os mesmos não aceitam a recolha de sangue para a medição da glicémia nem a aplicação de colírios.

A passagem pela Farmácia Mouraria permitiu-me ainda constatar, após ter sido despertado pelos colegas para a temática, que o povo cigano exhibe uma preocupação acérrima perante as temáticas relacionadas com o peso, desconhecendo-se o motivo subjacente a este cuidado.

Quanto aos indivíduos de raça negra, estes apresentam uma resposta diminuta aos Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs). Deste modo, as medições de tensão arterial evidenciam valores extremamente elevados, revelando preocupantes quadros de hipertensão, inclusivamente perante hábitos de alimentação saudável, medicamos com as doses mais elevadas dos fármacos preconizados para o efeito e sem outros fatores de risco associados.

A parafernália cultural supra apresentada assumiu-se como uma mais-valia inerente ao estágio em análise, despertando-me para a importância da multiculturalidade e do diferencial de resposta às terapêuticas medicamentosas instituídas. A título adicional, constituiu um fator de crescimento pessoal, complementando o leque de conhecimento, no âmbito daqueles que são os padrões culturais de outras sociedades.

### **Formação Pluridisciplinar**

A oportunidade de estágio em Farmácia Comunitária possibilita, a par da visão alargada da atividade do Farmacêutico enquanto prestador de serviços, uma consciencialização perante o facto de o plano de estudos respeitante ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) se ter revelado amiúde rico, multidisciplinar e extraordinariamente atual, fornecendo uma distinta e comprovada capacitação em contexto de estágio.

O Farmacêutico exerce as suas funções com particular autonomia técnica e científica, cuja destreza e experiência propícia. Não obstante este ponto, o MICF assume-se como fundamental, com uma complacente componente teórica. Neste contexto, apraz-me enfatizar as matérias abordadas em unidades curriculares tão díspares como Farmacologia e Tecnologia Farmacêutica, Organização e Gestão Farmacêutica, Intervenção Farmacêutica em Autocuidados de Saúde e Fitoterapia, Farmácia Clínica, Farmacoterapia, Deontologia e Legislação Farmacêutica. Os conhecimentos nas áreas científicas suprarreferidas revelaram-se essenciais na tríade do pensar, sentir e agir permanentemente patente no Ato Farmacêutico. A apreensão sistemática dos conhecimentos emanados ao longo do MICF, foi promotor do profissionalismo e conseqüente compromisso para com a Saúde, numa perspetiva de respeito para com o utente e de potenciação das terapêuticas prescritas e/ou aconselhadas. As mais-valias em epígrafe foram sentidas principalmente na organização e gestão da Farmácia; avaliação

e indicação terapêutica em patologias autolimitadas; dispensa de medicamentos e transmissão de informações de utilização; implementação de programas de cuidados farmacêuticos, de que são exemplos a promoção da adesão à terapêutica e cessação tabágica; interpretação e monitorização de parâmetros bioquímicos e biofísicos, como a determinação da tensão arterial ou testes rápidos de glicémia e colesterol; ensino e avaliação da técnica de utilização de dispositivos médicos, como os equipamentos para avaliação da glicémia e os dispositivos de inalação; aconselhamento, acompanhamento e encaminhamento do doente para o médico de família ou especialidade, sempre que pertinente e devidamente justificado por evidências.

### **Acompanhamento e Orientação**

Ao longo do estágio em análise, o apoio, companheirismo e interajuda assumiram-se como uma constante, postura esta consistentemente materializada na pessoa da Dra. Rita Gomes e restantes colegas de equipa. As premissas de inclusão e do trabalho conjunto orientado para os mesmos objetivos, foram sentidas desde o primeiro momento. Desde cedo, foi-me dada liberdade para procurar auxílio, de forma consciente, sempre que necessário.

Cada colaborador assume um papel proactivo e responsável, fundindo-se numa equipa onde são realçadas as nuances da distinção, profissionalismo e sucesso. A passagem formativa pela Farmácia Mouraria caracterizou-se por um crescendo progressivo, no que concerne às funções atribuídas, bem como na autonomia concedida em cada uma das mesmas. Deste modo, tornou-se possível o desenvolvimento das capacidades individuais e de resolução de contratempos. Destaco, no âmbito em apreço, as constantes solicitações telefónicas às quais devemos dar resposta em tempo útil; o fluxo bastante significativo de clientes que visitavam a Farmácia, ponteados de quando em vez por picos de atendimento, os quais careceram de uma postura positiva, de empenho, entrega, rigor, profissionalismo e, acima de tudo, humildade perante o desconhecido; a receção de encomendas intrincadas e, por vezes, incompletas e a gestão de produtos rateados.

A atividade de dispensa de medicamentos e o contacto de forma direta com os utentes assume-se como um momento, por si só, gerador de alguma ansiedade e insegurança. Neste sentido, o acompanhamento da equipa de profissionais dispostos a intervir sempre que necessário, foi fundamental para adquirir a destreza e confiança requeridas, postura essa que procurarei imprimir na conduta profissional que me caracterizará.

## **Sifarma 2000<sup>®</sup>**

O Sifarma 2000<sup>®</sup>, ferramenta informática de auxílio expressão em Portugal desenvolvida pela Glintt, assume-se como um importante Programa de Gestão e Atendimento Farmacêutico.

O *software* em apreço, possibilita a gestão sistemática e sustentada de stocks máximos e mínimos, prazos de validade, vendas médias, criação de encomendas instantâneas e diárias diretamente aos armazenistas, de forma célere e em tempo útil, proporcionando ainda um atendimento fluido e um suporte científico extremamente pertinente, de qualidade e facilmente alcançável. O Centro de Informação Sobre Medicamentos (CEDIME), pertencente ao Universo Empresarial da Associação Nacional das Farmácias (ANF), assume-se como o órgão responsável pela informação científica atualizada que o Sifarma 2000<sup>®</sup> divulga. Outros softwares de gestão e atendimento como, por exemplo, o Winphar<sup>®</sup>, não disponibilizam informação científica ao operador, pelo que o Sifarma 2000<sup>®</sup> se mostrou uma grande ferramenta de ensino e suporte, principalmente quando comecei a interagir com o utente na dispensa do medicamento.

Apraz-me ainda mencionar que a ferramenta em epígrafe se assumiu como um importante complemento à formação académica de base, sobretudo através do acesso rápido “Informações Científicas”, onde me foi possível reavivar conteúdos já apreendidos, bem como complementar o leque de conhecimentos farmacológicos e regras de utilização. O Sifarma 2000<sup>®</sup> constituiu ainda um importante auxílio no que concerne aos planos de comparticipação em vigor em Portugal, uma vez que lista de forma intuitiva e de fácil consulta, todos os organismos de comparticipação, calculando ainda as percentagens financeiras assumidas por cada entidade, o que potenciou a criação de uma visão holística no que concerne ao mercado farmacêutico financeiro.

## **Ausência da Bata Saúda – Farmácias Portuguesas**

Enquanto estagiário, encontrei-me visivelmente diferenciado, ao usar uma bata branca com identificação da FFUC, fator esse diferenciador dos restantes colaboradores da Farmácia, que se faziam acompanhar da tão célebre “bata verde”, das Farmácias Portuguesas (Programa Saúda).

Na minha opinião, o aspeto em questão constituiu uma medida de defesa e proteção, não apenas para a Farmácia mas, principalmente, para mim. A identificação discreta como aluno

estagiário promove uma atitude mais compreensiva e tolerante por parte dos utentes, que reconhecem a experiência algo diminuta que possuía durante o ato de atendimento, sobretudo em instâncias iniciais da minha passagem pela Farmácia. Esta postura altruísta e honrosa por parte da generalidade dos utentes afigurou-se bastante importante no que concerne à construção da minha relação com os mesmos, fornecendo-me uma maior segurança e conforto aquando do contacto junto destes. A presença do cartão de estagiário, facultado pela FFUC, assumiu um papel idêntico, de proteção e defesa, potenciador da segurança em contexto de atendimento real.

### **Dispensa Domiciliária**

A Farmácia Mouraria é responsável pelo fornecimento de medicação bem como demais produtos farmacêuticos a Instituições Particulares de Solidariedade Social (IPSSs), suprimindo a necessidade de muitos utentes, maioritariamente idosos e polimedicados.

A este nível, e dado o exemplo positivo que a mesma constituiu para mim, apraz-me mencionar a Preparação Individualizada da Medicação, a qual se assume como um serviço em que o Farmacêutico dispõe a medicação numa embalagem (*box*) descartável, e devidamente preparada para o efeito em termos de composição físico-química, totalmente selada, de acordo com o esquema terapêutico prescrito e instituído (contemplando os horários das tomas e os diferentes dias da semana). As ilustrações e indicações legíveis, assim como a fácil abertura, torna a sua utilização prática, simples e segura. Previamente à preparação da medicação, o Farmacêutico fará uma avaliação de todos os medicamentos que o doente está a tomar e esclarecerá todas as suas questões relativamente aos mesmos. O exemplo em questão é uma forma de promover a saúde pela prevenção do erro e constituiu para a minha pessoa, um excelente exemplo do potencial impacto positivo que o Farmacêutico pode ter diariamente na vida dos utentes que acompanha, bem como a importância de um olhar crítico, regado e estruturado perante os desafios terapêuticos impostos pela sociedade.

A seleção dos medicamentos de acordo com as receitas médicas ou requisições, tornou-se uma tarefa extremamente útil para agilizar o atendimento ao balcão, permitindo-me familiarizar-me com nomes comerciais e correspondentes Denominações Comuns Internacionais (DCIs), formas farmacêuticas e dosagens mais utilizadas na terapêutica crónica da população idosa como, por exemplo, anti-hipertensores, antidiabéticos orais, analgésicos e antipiréticos, antidepressivos e antilipídicos. A tarefa em apreço, possibilitou-me ainda perceber o valor do Farmacêutico enquanto profissional numa posição privilegiada para poder contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos,

identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis. Este serviço evidencia, de forma clara e indubitável o valor acrescentado das intervenções em Farmácia para a sociedade.

### **Prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI)**

Após a publicação da Lei nº 11/2012, de 08 de março, e da Portaria nº 137-A/2012, de 11 de maio, a qual versa acerca da prescrição de medicamentos, tornou-se obrigatória a inclusão da DCI da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação e posologia, sendo reservada a prescrição por denominação comercial, marca, ou indicação do titular de AIM a situações específicas.

A alteração na legislação da prescrição médica promove a utilização dos medicamentos genéricos, a par do respeito exibido junto do cliente, uma vez que potencia o direito de opção, bem como uma voz ativa na gestão económica do seu tratamento.

Atendendo ao facto de a transmissão de conhecimentos na faculdade ocorrer de acordo com a designação da substância ativa, a prescrição nestes moldes teve um grande impacto durante o meu estágio, quer durante o contacto com as instituições, quer aquando do atendimento aos utentes. Ao ser confrontado, diretamente, com o nome da substância ativa, foi possível identificar rapidamente o grupo terapêutico no qual se inseria a molécula, e assim a prescrição por DCI permitiu uma melhor e fácil interpretação do receituário, bem com uma maior agilidade nos atendimentos e uma diminuição do tempo de resposta a questões colocadas pelos utentes. Em suma, a metodologia em apreço permitiu igualmente reavivar certos conceitos científicos, cimentando-os e complementando-os.

### **Dispensa de Antiretrovíricos**

A Farmácia Mouraria integra um projeto-piloto, onde participam mais de duzentas Farmácias a nível nacional, o qual preconiza a dispensa da terapêutica antiretroviral (TARV) em contexto de Farmácia Comunitária. A prestação do serviço em epígrafe, o qual sucedeu a uma formação intensa e personalizada às equipas, permitiu constatar uma maior comodidade e conveniência no acesso à medicação. Neste contexto, apraz-me mencionar que o facto de se tratar de uma ação protagonizada pelas unidades privadas de prestação de saúde supramencionadas, e não em contexto hospitalar, potencia a comodidade dos utentes, em termos de deslocação, bem como uma redução dos intervalos de espera.

O estágio em questão permitiu-me concluir que este se assume como um excelente exemplo de valor do Farmacêutico na sociedade, bem como da credibilidade que os cidadãos depositam na classe profissional em apreço.

### **Programa de Troca de Seringas (PTS)**

A Farmácia Mouraria integrou um projeto vanguardista e inovador, o qual visa a prevenção de infecções provocadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), bem como pelos Vírus responsáveis pelo desenvolvimento das Hepatites B e C.

Assim sendo, no âmbito do Programa de Troca de Seringas (PTS), procura a referida prevenção infecciosa, por via sexual, endovenosa e parentérica, nas Pessoas que Utilizam Drogas Injetáveis (PUDI), ao garantir a distribuição de material esterilizado e a recolha e destruição dos itens já utilizados.

Muitas são as Farmácias não aderentes. É de louvar a participação da Farmácia Mouraria que, ao participar acaba por corroborar um dos objetivos do PTS: sensibilizar a população em geral, para o facto de a toxicod dependência não ser necessariamente sinónimo de delinquência, contribuindo para um outro olhar lato perante este flagelo social.

O estágio em análise permitiu-me contribuir, de forma ativa, para a redução da prevalência do VIH e conseqüente promoção do bem-estar social e ambiental evitando, assim, o abandono e reutilização de seringas ao recolhê-las para destruição. A postura evidenciada pela Farmácia Mouraria, de respeito e integração, inspirou-me, fomentando a necessidade de intervenção social no que ao Farmacêutico diz respeito, enquanto agente presente na linha da frente ao combate dos problemas de saúde a nível mundial.

### **VALORMED**

As Farmácias, ao funcionarem como os únicos pontos de retoma, no âmbito do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos (SIGREM), asseguram a receção assistida dos resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso. Estão abrangidos os detritos de uso humano, sujeitos ou não a receita médica e as embalagens de medicamentos e produtos de uso veterinário, cujo prazo de validade ou de consumo se encontre ultrapassado.

Trata-se de uma valorização dos resíduos de embalagens, quaisquer que sejam os materiais utilizados no fabrico das mesmas. Enquanto profissionais da área da saúde, julgo que

esta abordagem contribui de forma ativa para a sensibilização dos utentes, no que às boas práticas ambientais diz respeito.

A adesão da Farmácia Mouraria ao projeto em questão, e conseqüente sensibilização transmitida junto da minha pessoa, permitiu-me reconhecer e gravar de forma sistemática a noção da importância da intervenção farmacêutica na sociedade, numa perspetiva de salvaguarda das gerações vindouras e potenciação do equilíbrio ambiental.

#### **4.1.2. Pontos Fracos**

##### **Cartão Saúde**

O cartão Saúde, substituto do Cartão Farmácias Portuguesas, assume-se como um Programa de fidelização gratuito, promovido pela ANF, por forma a aproximar os utentes das Farmácias, uma vez que promove com um carácter mensal, através da revista Saúde, um vasto leque de promoções e descontos.

Note-se que existem diversos patamares de acumulação de pontos, momento após o qual é possível ao utente converter o montante em apreço em vales monetários (reduzidos ao valor das compras na Farmácia) ou produtos (Catálogo de Pontos Saúde).

Este serviço apresenta um elevado impacto económico para a Farmácia, uma vez que por forma a alcançar retorno monetário, encontram-se estabelecidos uma série de objetivos mensais a ser atingidos, nomeadamente, a taxa de utilização do cartão e o diferencial entre os pontos atribuídos e rebatidos pelos colaboradores da Farmácia.

A necessidade de rebater o maior número de pontos possível e a vontade em não prejudicar economicamente a Farmácia, foram a maior causa de nervosismo e ansiedade durante os meus atendimentos, sendo que reconheço o potencial positivo do Programa em apreço, nomeadamente no que concerne ao impacto mediático das Farmácias no seio da opinião pública, bem como ao possível retorno financeiro inerente ao mesmo.

Aquando do estágio em questão, senti de forma pontual que corríamos o risco de a prioridade deixar de estar centrada no utente, em virtude dos objetivos comerciais subjacentes ao Programa, o que se assumia como um fator adicional de *stress*. Contudo, a realidade supramencionada permitiu-me aproximar do modelo de negócios vigente no setor empresarial, a par do reforço do espírito de equipa e capacidade de manutenção do foco permanentemente fomentado.

## Medicamentos Rateados

Os medicamentos de disponibilidade reduzida (rateados) constituem um fator diferenciador na atividade diária da Farmácia, estabelecimentos cujo acesso às referências respeitantes aos produtos em apreço, é concedido consoante o atingimento de determinados patamares comerciais junto dos distribuidores.

A dificuldade em dispensar medicamentos revelou-se um problema comum nos últimos anos o qual, devo confessar, ser por mim negligenciado até ao momento de estágio. As deslocações à Farmácia acompanhadas da impossibilidade de adquirir todos os medicamentos prescritos numa primeira tentativa, conducentes à procura em estabelecimentos vizinhos, constituiu uma realidade. Não obstante os esforços do INFARMED I.P. em minorar as ruturas de stock e as políticas de exportação de medicamentos, o problema continua a sentir-se. Em caso de necessidade urgente, as Farmácias têm a opção de contactar diretamente os laboratórios. A exportação paralela de medicamentos continua a ser apontada como um dos principais fatores, conducente a quebras no abastecimento do circuito do medicamento.

Uma vez que determinados produtos assumem um custo inferior em Portugal, tende a constatar-se a canalização de uma fração da comercialização para o mercado internacional, onde as margens aplicadas assumem um carácter mais confortável e vantajoso para os laboratórios. Deste modo, por forma a controlar o impacto da diminuição do encaixe do produto em mercados internacionais, as multinacionais farmacêuticas limitam a quantidade remetida a cada grossista, o chamado 'rateio' de produtos.

A realidade em epígrafe constitui um desafio para as Farmácias, sendo altamente desafiante explicar o cenário vigente aos utentes, com potencial perda da sua fidelização. Ao longo do estágio alvo de análise, fui confrontado diversas vezes com a realidade supra explanada, o que suscitava em mim uma sensação de uma certa impotência, com a responsabilidade acrescida dever encarar cada utente com a máxima frontalidade, assumindo a falta do produto pretendido, mantendo contundo o compromisso de tentativa célere da sua obtenção.

### 4.1.3. Oportunidades

#### **Aplicação de Conhecimentos e Desenvolvimento de Competências**

O presente estágio permitiu-me apurar a percepção de que a responsabilidade e a pluralidade de conhecimento integrado que é requerido na prestação de um serviço, enquanto Ato Farmacêutico, é sentida de forma ainda mais premente na prática.

Ao longo do período em questão, foi-me possível desenvolver a rapidez de raciocínio necessário à resolução das questões colocadas por parte dos utentes, no que concerne aos aspetos relacionados com a terapêutica medicamentosa instituída. A este nível, era frequentemente questionado quanto às indicações terapêuticas das moléculas prescritas e/ou solicitadas pelos clientes.

A título adicional, constatei uma interligação entre as diferentes unidades curriculares integrantes do plano de estudos, onde senti que algumas questões teriam sido resolvidas de forma mais célere, da minha parte, caso tivesse um nível de experiência ao balcão superior. Como exemplo da realidade em apreço, nomeio os cenários de infeção pelo vírus varicela-zoster (VVZ), o qual permanece alojado ao nível das raízes nervosas dorsais e onde a existência de erupções cutâneas vesiculares constitui um indício fidedigno de uma infeção de natureza vírica. No que concerne à sua prevalência, importa mencionar que o vírus afeta em maior proporção as crianças do que os adultos (frequentemente denominado “zona”), conhecimento esse reavivado ao longo do estágio na Farmácia Mouraria, a par do facto de ser de extrema relevância apurar se o indivíduo contraiu varicela no passado, nomeadamente no período da infância. O reconhecimento do dermatomo afetado assume-se como um ponto de igual relevância, uma vez que caso a lesão se localize no trajeto deste, tal facto é sugestivo de infeção viral e permite descartar uma infeção dos tecidos moles de etiologia bacteriana, que apresentaria uma disseminação mais difusa e aspeto escamativo e exsudativo. Em termos de aconselhamento farmacêutico ao cenário em apreço, poderá ser equacionado um fármaco promotor da analgesia, numa perspetiva de alívio sintomático. Por último, tomo a liberdade de referir que o facto de surgir um indivíduo com zona, pode ser indicativo de um cuidado algo deficitário ao nível dos cuidados de saúde primários, uma vez que se encontra disponível uma vacina para a prevenção, quer da varicela, quer da zona (Zostavax®).<sup>47</sup>

O estágio em epígrafe potenciou ainda o desenvolvimento de inúmeras competências, entre as quais destaco o espírito de equipa, a autonomia no desempenho de funções, organização e desenvolvimento da comunicação com os utentes e com a equipa, e gestão de tempo. As valências em questão assumem-se como essenciais a uma atuação de excelência em

contexto profissional, sendo um desafio e condição basilar conducente à evolução do profissional de saúde ao longo do tempo.

Em virtude do fluxo de utentes diário, a par da demarcada heterogeneidade entre estes, foi fulcral o desenvolvimento de competências que me permitissem adaptar às diferentes situações com as quais me deparei. A este nível, foi necessária uma apropriação linguística perante os utentes com os quais contactava, principalmente quando surgiam idosos onde era necessário utilizar um léxico mais acessível. O vocabulário selecionado constituiu outro grande desafio, pois encontrando-me inserido em ambiente académico, a tendência natural foi, num momento inicial, a de utilizar termos de índole maioritariamente científica, os quais se assumem de compreensão menos intuitiva pela população no geral. Deste modo, foi necessário ajustar-me ao estilo linguístico dos utentes, sendo esta tarefa particularmente desafiante perante a população mais idosa.

### **Formações Complementares**

A Farmácia Mouraria estimula, de forma sistemática, o desenvolvimento de competências e aperfeiçoamento dos seus colaboradores, recebendo com frequência delegados de propaganda médica de diversos laboratórios, que promovem pequenas formações, expondo e avaliando os produtos existentes ou prontos a serem lançados no mercado, numa perspetiva de veiculação de informação técnico-científica e potenciação de objetivos comerciais. Estas sessões, possibilitaram comparar e identificar as situações específicas para as quais certos produtos se encontram indicados, em detrimento de outros, e esclarecer eventuais questões associadas aos mesmos revelando-se, ao balcão, como um importante trunfo no plano do aconselhamento ao utente, permitindo-me aumentar a confiança enquanto futuro Farmacêutico e conseqüente credibilidade junto da população.

Na minha ótica, a participação em formações complementares, assume-se como sendo de máxima importância, uma vez que permite uma atualização constante no âmbito do mercado farmacêutico, focando os avanços científicos mais prementes, a par do potencial de aquisição de ferramentas conducentes à potenciação da performance comercial.

### **Promoção da Literacia em Saúde / Intervenção na Comunidade**

O estágio em Farmácia Comunitária permitiu-me constatar que uma grande fração populacional, em particular a faixa mais idosa, desconhece os benefícios e efeitos adversos associados às terapêuticas instituídas, assim como a importância da adesão e do cumprimento

das posologias, quer de medicamentos prescritos quer dos casos decorrentes de automedicação.

A utilização de dispositivos médicos, entre os quais destaco os célebres inaladores utilizados em patologias do foro respiratório, requerem uma intervenção farmacêutica eficaz no que à veiculação de informações de utilização diz respeito. Note-se que a diversidade de utentes, a par da parafernália de percursos académicos, profissionais e pessoais conduz a diferenças notórias de interpretação das informações transmitidas, realidade essa amiúde percecionada pela minha pessoa e que me permitiu desenvolver valências de comunicação e adaptação do discurso ao interlocutor.

A educação para a saúde será sempre um desafio e uma oportunidade para demonstrar a mais-valia e relevância do Farmacêutico na comunidade. As Farmácias assumem, desde sempre, um papel social e comunitário, desenvolvendo inúmeras iniciativas junto da população, a destacar: rastreios, formações no âmbito dos cuidados a ter com o sol, nutrição equilibrada e saudável ou, até mesmo, mitos associados à dermocosmética, momentos esses dotados da mais singular relevância e com enorme potencial junto dos cidadãos.

## **Formação Ética**

A prática profissional Farmacêutica procura ser pautada pelo mais distinto nível ético. A perceção e incorporação de valores desta natureza foram claramente potenciados ao longo do estágio em apreço, onde a equipa com a qual tive a honra de trabalhar desempenhou um papel fulcral.

É certo que a ética esbarra, por vezes, com a dificuldade de execução do Ato Farmacêutico permitindo, nestas situações uma discussão crítica dos assuntos relacionados com a profissão. Note-se que todos os serviços de saúde abordados se encontram centrados no cidadão e nas suas necessidades, o que se traduz numa grande responsabilidade para o Farmacêutico/Estagiário. Nesse sentido, o estágio assume-se, na minha ótica de interpretação, como essencial para uma modelação e construção de um pensamento ético, o qual se perspectiva vir a traduzir-se na assertividade na forma de agir. A intervenção farmacêutica e o contacto direto com o doente (ou não doente) é aquilo que nos distingue como profissão. Em muitas situações somos a linha da frente na resolução de um problema, e em tantas outras, apenas ouvintes/confidentes.

## **Posologias de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e Aconselhamento**

O estágio na Farmácia Mouraria munuiu-me de conhecimentos fulcrais, no que versa acerca do aconselhamento de MNSRM, cuja venda em Farmácia Comunitária tem vindo a ser cada vez mais significativa, nomeadamente em virtude dos desafios de mercado com os quais nos temos vindo a deparar.

A este nível, procurei complementar a formação académica já veiculada, respeitante aos medicamentos em questão, destacando-se as áreas de veterinária, oftalmologia, higiene oral, puericultura, ginecologia, alimentação infantil e dermocosmética. Deste modo, e no sentido de potenciar a minha atuação enquanto futuro Farmacêutico, procurei aprofundar o meu leque de conhecimentos explorando, sempre que aplicável, as indicações terapêuticas, posologias e precauções de utilizações associadas aos produtos em apreço, a par do olhar crítico que devemos evidenciar aquando do atendimento, oportunidade essa que se traduziu num momento de intenso crescimento. A este nível, assume-se como ponto digno de menção, o facto de as posologias terem sido uma das áreas de maior investimento da minha parte, dada a necessidade de aprofundamento desta área de intervenção.

### **4.1.4. Ameaças**

#### **Desvalorização do Medicamento**

Ao longo do estágio na Farmácia Mouraria, fui confrontado inúmeras vezes com reparos de natureza económica por parte dos clientes, sobretudo turistas, os quais referiam de forma sistemática o valor excessivo dos produtos solicitados. Por outro lado, quando o total da compra era de natureza singela, verifica-se alguma desconfiança referente à eficácia dos produtos, o que coloca o colaborador da Farmácia numa situação algo delicada.

Na minha ótica, a realidade supra apresentada constituiu uma ameaça para o setor Farmacêutico, não apenas pelas célebres margens de lucro, mas sobretudo pela contínua descredibilização da importância do medicamento na sociedade. Em bom rigor, constata-se que quanto mais acessível é um produto, maior a tendência para a sua desvalorização. A título complementar, apraz-me mencionar as aparentes prioridades estabelecidas pelos cidadãos, que muitas vezes consideram o valor de 2 euros por um medicamento excessivo, embora optem por fazer as suas refeições em restaurantes de esfera média-alta, o que na minha opinião reflete a necessidade da mudança de paradigmas na sociedade em que nos inserimos.

A publicidade abusiva e crescente que se tem verificado na área dos MNSRM e suplementos alimentares, assume-se como um ponto adicional digno de menção e passível de potenciar a referida desvalorização do medicamento, a par de poder inclusivamente dificultar a gestão do espaço em Farmácia Comunitária, dado o desafio de criação constante de promoções e alteração de preços. A nível publicitário, importa mencionar que os anúncios emitidos podem conduzir com frequência a erros de interpretação, sendo exemplo desta realidade a tão polémica mediatização do Calcitrin<sup>®</sup>.

## **Acesso a Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem Indicação Clínica prévia**

As principais ameaças que senti ao longo do estágio versam acerca dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), solicitados sem uma prescrição associada. A este nível, os utentes argumentam ser mais dispendioso ir a uma consulta e solicitar o receituário, do que comprar o medicamento sem a mesma, referindo ainda que o valor da comparticipação estatal não compensa as horas investidas na ida ao médico. Este tipo de situações apresenta um agravamento no caso dos MSRM e não comparticipados.

Aquando da minha passagem pela Farmácia Mouraria, e sempre que confrontado com cenários como os acima expostos, procurei explicar que o médico necessita de avaliar previamente o historial clínico, por forma a poder prescrever a medicação mais adequada, sendo que não raras são as vezes em que são necessários ajustes de dose e/ou posologia, daí a necessidade de consultar o referido profissional. Não obstante os esforços reunidos, a aceitação por parte da população nem sempre era a melhor, o que me leva a concluir que deverá ser promovido um trabalho sustentado de sensibilização dos cidadãos, a par da mudança de determinadas políticas governamentais, potenciadoras da resolução de cenários desta natureza.

## **Massificação das Parafarmácias**

Em virtude da entrada em vigor do Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, que estabelece o regime de venda de MNSRM fora das Farmácias, estas foram seriamente afetadas em duas vertentes: uma de natureza económica e outra relacionada com a desvalorização da profissão Farmacêutica. Embora o despertar para esta questão tenha surgido em contexto académico, foi perceptível para a minha pessoa que as grandes superfícies comerciais de venda

de MNSRM, em virtude do volume de compras lhes é permitido realizar, conseguem obter um preço de custo associado a estes produtos consideravelmente mais baixo, comparativamente às Farmácias, o que se traduz num preço de venda ao público consequentemente inferior.

Relativamente à temática em apreço, recorro com particular clareza um episódio que fixei durante o meu estágio em Farmácia Comunitária, onde atendi uma senhora que solicitou uma embalagem de Thrombocid<sup>®</sup>. Aquando do seu pedido, questionei-a para que finalidade pretendia este produto, de modo a poder seleccionar a pomada ou o gel. Surpreendida com minha questão, a cliente perguntou-me a diferença entre ambos e, dessa forma, expliquei os pontos de distinção entre as duas formas farmacêuticas, no que concerne às finalidades terapêuticas a que se destinavam e modo de utilização associado. Por fim, quando me preparava para finalizar a venda, transmitindo o valor à utente, esta indicou que se dirigiria de imediato a uma grande superfície, uma vez que a compra lhe ficaria substancialmente mais barata.

Note-se que apesar de os medicamentos comercializados nos passos supramencionados, não serem sujeitos a receita médica, estes não deixam de ser medicamentos. Assim, da sua toma podem advir riscos, muitas vezes decorrentes da toma concomitante com outras moléculas. O Farmacêutico assume-se como o profissional de saúde que consegue antever este tipo de riscos, aquando da dispensa racional dos medicamentos. Considero que nos espaços comerciais em apreço, não há uma dispensa adequada, resultando num uso inadequado dos medicamentos e desvalorizando claramente o papel do Farmacêutico no circuito do medicamento e utilização responsável do mesmo.

A constante comparação de preços e a busca pelas promoções faz com que o nosso exercício seja comprometido. Verifica-se que, de forma assustadoramente crescente, o utente procura aconselhamento na Farmácia, momento após o qual opta por adquirir os produtos em grandes espaços comerciais ou, após a sua aquisição nestes estabelecimentos, solicita aconselhamento junto da Farmácia das moléculas adquiridas.

### **Conjuntura Socioeconómica**

A evolução dos indicadores económicos, a par da conjuntura económica que caracterizou o nosso país nos últimos anos, teve um impacto significativo no setor da Farmácia Comunitária. A constante descida do preço dos medicamentos, com a consequente e inevitável redução da margem de lucro destas, conduziu a alterações demarcadas no dia-a-dia das Farmácias, afetando de forma significativa a sua rentabilidade.

Em virtude da entrada em vigor do Decreto-Lei nº 97/2015, que procedeu à criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde, a comparticipação dos medicamentos sofreu alterações significativas, onde o Ministério da Saúde introduziu a política de reavaliação do financiamento público, tendo inclusivamente alguns medicamentos e dispositivos médicos perdido o seu escalão de comparticipação. Esta alteração afetou de forma significativa a economia familiar, conduzindo a diversos casos de privação no que diz respeito ao acesso ao medicamento, com consequências nefastas para o Serviço Nacional de Saúde (SNS), potenciando o aumento da carga de doença e a despesa pública associada ao seu combate.

As alterações em questão, não são particularmente fáceis de transmitir, sobretudo no que concerne à população idosa, que apresenta a ideia instituída de que as Farmácias mantêm margens bastante lucrativas, gerando por vezes situações de algum descontentamento.

Note-se, ainda que o incremento da exportação paralela de medicamentos, conduz a situações de rutura de stocks nas Farmácias Comunitárias, cenário esse potenciador do desagrado e desconfiança por parte de certos utentes. No sentido de combater esta realidade, as Farmácias vêem-se muitas vezes forçadas a contactar diretamente os fornecedores, tarefa essa que consome recursos muito significativos. Exemplo da realidade em epígrafe com a qual contactei ao longo do estágio na Farmácia, aprez-me mencionar medicamentos como Xarelto<sup>®</sup>, Lantus<sup>®</sup> ou Trajenta<sup>®</sup>.

## **Grupos de compras**

As opiniões inerentes à existência dos célebres grupos de compras não são consensuais.

A título pessoal, observo que, por um lado, verifica-se uma intenção positiva inerente ao seu aparecimento, por serem estruturas de proximidade das Farmácias, que reúnem condições adequadas para a implementação de uma estratégia de desenvolvimento de serviços farmacêuticos, evidenciando a mais-valia da sua intervenção. Contudo, evidencio igualmente certas preocupações inerentes a este aspeto, uma vez que os grupos em epígrafe podem ser potenciadores de cenários de desequilíbrio entre as Farmácias, pois assumem-se como um poderoso instrumento de negociação com as empresas grossistas e a própria Indústria Farmacêutica.

Foi-me possível constatar a realidade supra explanada aquando da passagem pela Farmácia Mouraria que, não pertencendo a nenhum grupo de compras, apresenta um poder

de negociação mais singelo, sendo caracterizada por práticas exímias de gestão, a fim de assegurar a sua sustentabilidade.

Por fim, importa ressaltar ter constatado que quanto mais as farmácias dependerem de um grupo de compras, menos independência evidenciarão, o que se assume como uma ameaça eminente, passível de ser explorada por outros *stakeholders* atentos e com poder de mercado.

### **Interesses Comerciais ou Pessoais**

A profissão Farmacêutica rege-se como um código deontológico honroso e dignificante, onde o profissional deve priorizar a saúde e bem-estar do utente, colocando os seus interesses em primeiro plano promovendo, deste modo o acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.

O dever supra apresentado pode, contudo, entrar em conflito com os interesses comerciais e/ou pessoais do Farmacêutico, o que poderá constituir, na minha ótica, uma ameaça à sustentabilidade das Farmácias, uma vez que é necessário gerir o escoamento de produtos cujo prazo de validade se encontra próximo do seu término, bem como o alcance de determinados objetivos comerciais, definidos pelos laboratórios ou quadros de gestão.

#### **4.2. Proposta de Intervenção Futura na área da Esclerose Múltipla**

A Farmácia Comunitária assume-se, por excelência, com a rede de proximidade à população, constituindo um espaço de saúde e bem-estar, onde a confiança é apresentada como o denominador comum à intervenção das equipas junto dos cidadãos.

Temos vindo a assistir, nos últimos tempos, a uma revitalização das múltiplas áreas de atuação da Farmácia Comunitária, a qual tem vindo a abarcar setores outrora exclusivos dos demais espaços de intervenção farmacêutica, designadamente a Farmácia Hospitalar. Em bom rigor, verifica-se a existência, no terreno, de um projeto-piloto que preconiza a dispensa da terapêutica anti retroviral (TARV) em Farmácia Comunitária, com o selo de máxima segurança, confidencialidade, comodidade no acesso à terapêutica e cujos resultados têm sido bastante satisfatórios, apoiando a potenciação e crescimento da abordagem em apreço.

Em virtude da prevalência crescente da EM em Portugal e da necessidade de uma intervenção terapêutica segura e eficaz, tomo a liberdade de equacionar a possível dispensa de fármacos com a indicação terapêutica em questão pelas equipas integrantes do setor da Farmácia Comunitária. A proposta em análise, sustentada numa formação congruente com os

objetivos junto dos recursos humanos das Farmácias, poderia traduzir-se num maior conforto para os cidadãos, aliviando inclusivamente a carga logística e financeira dos hospitais integrantes do SNS ao mesmo tempo que permitiria alcançar o controlo da doença de forma potencialmente mais célere. Note-se, ainda, que o aconselhamento farmacêutico estaria sempre presente e, de certo modo, mais acessível, tendo em conta poder ser prestado nas quase três mil Farmácias existentes em solo nacional.

Por último, tomo a liberdade de referir que a proposta em apreço carece de uma análise pormenorizada da atual conjuntura política, económica e de saúde, acarretando mudanças de mentalidade e o reforço do voto de confiança público junto da classe farmacêutica, possibilidade essa que me parece exequível, tendo em conta a superação constante de desafios a que os futuros colegas têm vindo a agradecer os decisores políticos e a população em geral.

## **5. Conclusão**

A criação de instrumentos de trabalho de qualidade, que possibilitem minimizar custos e desperdícios, bem como otimizar esforços no seio de um contexto cada vez mais amplo de eficiência das instituições como um todo (SNS), assume-se como um desafio crescente na conjuntura dos novos gestores de saúde.

A promoção do uso responsável do medicamento representa um potencial de poupança que é encarado como uma prioridade do SNS, em matéria de sustentabilidade.

O FNM dá cumprimento às metas definidas como fundamentais pelo programa do XIX Governo Constitucional: a melhoria da qualidade e do acesso dos portugueses aos cuidados de saúde, garantindo a sustentabilidade económica e financeira do SNS. Como tal, esta publicação caracteriza-se por um processo de atualização dinâmico, acompanha as melhores práticas internacionais, promove o uso responsável dos fármacos e garante o medicamento certo, na dose certa, no momento certo e ao preço certo, tirando o maior partido da terapêutica. O Formulário assume-se ainda como um documento essencial para garantir a divulgação das melhores práticas terapêuticas, sendo igualmente uma ferramenta de apoio à gestão clínica, com particular relevância no que concerne à segurança dos doentes.

A dimensão e a complexidade do Formulário é aplicável a áreas terapêuticas consideradas prioritárias, como é exemplo a EM. Encontramo-nos perante um instrumento de qualidade vigente, no que versa acerca da promoção sustentável e garantia do acesso equitativo à inovação científica mais recentemente desenvolvida. A visão de sustentabilidade implica a eficiência operacional na abordagem terapêutica da EM e atua na gestão, equidade e

racionalidade da aquisição, na prescrição e utilização de medicamentos. O FNM resulta, na área da política do medicamento, de consensos por parte da CNFT, baseados na evidência clínica que contribui para a maior eficiência na utilização dos recursos aproximando, assim, as áreas técnicas e estratégicas na melhoria do serviço prestado ao doente. Prossegue, ao mesmo tempo, e não só no domínio da EM, a visão reformista firme e rigorosa, com impactos positivos nos custos e desperdícios, bem como na otimização dos recursos, potenciando a melhoria continua que ambiciona proporcionar perenidade às instituições integrantes do SNS.

A melhoria da qualidade em saúde é percursora no domínio do uso responsável do medicamento, onde todos somos responsáveis, desde utilizadores, decisores políticos, profissionais de saúde e estudantes.

O estudante, em contexto de estágio comunitário, assume um papel de extrema importância na sociedade, prestando cuidados ao cidadão, doente ou não e auxiliando na promoção de uma posição progressivamente mais responsável perante o medicamento. Ainda neste contexto, o aluno, a par da classe profissional em exercício, participa na geração de poupança ao Estado evitando, designadamente, visitas desnecessárias, quer a hospitais quer a centros de saúde, e internamentos, através do Ato Farmacêutico que teima em não ser devidamente reconhecido e valorizado.

Os estágios curriculares assumem-se como o espaço de aproximação física entre a universidade e a comunidade, promovem uma integração na realidade socio-financeira, em contexto multidisciplinar, bem como a promoção do processo de desenvolvimento profissional. Estes conferem, ainda, uma visão integrada do papel do farmacêutico enquanto profissional e especialista que trabalha com a tecnologia mais dispendiosa do mundo - a do medicamento - no setor da saúde em Portugal.

## 6. Referências bibliográficas

1. PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Serviço Nacional de Saúde**. (2018) [Consult.: 28, Março, 2018]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/sns/servico-nacional-de-saude/>.
2. PORTUGAL. INFARMED. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, **Competências**. (2018) [Consult.: 3, Março, 2018]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/Competencias>.
3. PORTUGAL. INFARMED. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, **Legislação aplicável**. (2018) [Consult.: 3, Março, 2018]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/Legislacao>.
4. PORTUGAL. INFARMED. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, **Perguntas frequentes**. (2018) [Consult.: 3, Março, 2018]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/FAQ>.
5. PORTUGAL. INFARMED. **Plano Estratégico 2017-2019**, 2017.
6. KASPER, D. [et al.] **Harrison's principles of internal medicine**. United States:McGraw-Hill, 2017.
7. INFARMED. **INFARMED-O futuro preparado**. (Porto Editora, 2015).
8. PORTUGAL. ALTO COMISSARIADO DA SAÚDE. **Plano Nacional de Saúde 2011-2016 Política do Medicamento, dispositivos médicos e avaliação de tecnologias em saúde**, 2010.
9. PORTUGAL. INFARMED. Despacho n.º 7841-B/2013, de 14 de junho - Legislação Farmacêutica Compilada, 2013.
10. PORTUGAL. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. **Norma DGS: Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto**. Direção Geral da Saúde, 1–31, 2015.
11. GELFAND, J. M. Multiple sclerosis: Diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. In GOODIN, DOUGLAS S. Trad. **Handbook of Clinical Neurology**. [S.l.] : Elsevier, 2014 [Consult. Junho, 2018]. p. V 122, 2-715.12. WASAY, M., MEHNDIRATTA, M. M., MEHNDIRATTA, P. & GULATI, N. S. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 83, (2015) 1022–1025.
13. GHASEMI, N., RAZAVI, S. & NIKZAD, E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. **CELL JOURNAL**(Yakhteh) 19, (2017) 1–10.
14. LOMA, I. & HEYMAN, R. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. *Curr. Neuropharmacol.* 9, (2011) 409–416.
15. BARRETT, D. M. et al. The immuno-pathophysiology of multiple sclerosis. **Neurol Clin.** May; 29(2) (2012): 257–278.
16. HØGLUND, R. A. Multiple sclerosis and the role of immune cells. **World J. Exp. Med.** 4, (2014) 27.

17. GOODIN, D. S. **The epidemiology of multiple sclerosis. insights to disease pathogenesis. Handbook of Clinical Neurology** 122, (Elsevier B.V., 2014).
18. DE SÁ, J., ALCALDE-CABERO, E., ALMAZÁN-ISLA, J., GARCÍA-LÓPEZ, F. & DE PEDRO-CUESTA, J. Incidence of multiple sclerosis in Northern Lisbon, Portugal: 1998-2007. **BMC Neurol.** 14, (2014) 1–11.
19. PORTUGAL. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. Estudo EMCoDe: **Esclerose Múltipla – Conhecer e Desmistificar**. Direção-Geral de Saúde (2011) 1–48.
20. SOCIEDADE PORTUGUESA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA. Incontinência e Esclerose Múltipla. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla** (2010) [Consult.: 24, Maio, 2018] Disponível em: <http://www.spem.pt/esclerose-multipla/dossiers-tecnicos/176-incontinencia-e-esclerose-multipla>.
21. MARCUS, J. F. & WAUBANT, E. L. Updates on Clinically Isolated Syndrome and Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. **The Neurohospitalist** 3, (2013) 65–80.
22. NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY. Updated McDonald Criteria Expected to Speed the Diagnosis of MS and Reduce Misdiagnosis. (2017) 1–4.
23. POLMAN, C. H. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2005 Revisions to the “ McDonald Criteria ”. **Ann Neurol**, 58:6, (2005), 840–846.
24. POLMAN, C. H. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2010 Revisions to the McDonald Criteria. (2011).
25. SÁ, J. C. C. DE. **Captura-recaptura como método epidemiológico a aplicar à Esclerose Múltipla**. Universidade de Lisboa, 2014; Disponível em: [http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/10837/1/696430\\_Tese.pdf](http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/10837/1/696430_Tese.pdf).
26. THOMPSON, A. J. & HOBART, J. C. Multiple sclerosis : assessment of disability and disability scales. **Journal of Neurology**, v.245 (4) (1998) 189–196.
27. KURTZKE, J. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. **Neurology** (1961) 686–94.
28. HOBART, J. C. et al. Evidence-based measurement Which disability scale for neurologic rehabilitation? **Neurology**; 57(4) (2001), 639-44.
29. KURTZKE, J. F. Origin of DSS : to present the plan. (2007) 120–123.
30. KURTZKE, J. F. Historical and Clinical Perspectives of the Expanded Disability Status Scale. **Neuroepidemiology**; 31(1) (2008) 1–9.
31. KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : An expanded disability status scale ( EDSS ). **Neurology**. Nov;33(11)(1983) 1444–1453.
32. AMATO, M. P. & PORTACCIO, E. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. **J Neurol Sci**;259(1-2), (2007) 118–122.
33. CARRIERE, W., BASKERVILLE, J. & EBERS, G. C. The Natural History Of Multiple Sclerosis : A Geographically Based Study. (1991) 1045–1056.
34. WEINSHENKER, B. Natural history of multiple sclerosis. **Neurol. Clin.** Ann Neurol;36 (1995) Suppl:S6-11.

35. BENEDIKZ, J. The natural history of untreated multiple sclerosis in Iceland . A total population-based 50 year prospective study. **Clin Neurol Neurosurg**, 104(3), (2002) 208–210.
36. FISCHER, J. S., RUDICK, R. A., CUTTER, G. R. & REINGOLD, S. C. Multiple Sclerosis The Multiple Sclerosis Functional Composite measure ( MSFC ): an. (1999).
37. CUTTER, G. R. et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. **Brain**, May 122 (1999) 871–882.
38. SIPE, J. C., RICE, G. P. A. & OLDSTONE, M. B. A. A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. **Neurology**, Oct; 34(10) (1984) 1368-72.
39. KOZIOL, J. A., SIPE, J. C., ROMINE, J. S., BEUTLER, E. & ROMINE, J. C. S. J. S. A comparison of two neurologic scoring instruments for multiple sclerosis. **Journal of Neurology** March, 243,(3),(1996) 209–213.
40. KOZIOL, J. A., LUCERO, A., SIPE, J. C., ROMINE, J. S. & BEUTLER, E. Responsiveness of the Scripps Neurologic Clinical Trial. **Can J Neurol Sci**. Nov;26(4)(1999) 283–289.
41. SEAMAN, S. R. & MASTERMAN, T. Multiple Sclerosis Severity Score : Using disability and disease duration to rate disease severity. (2013).
42. PACHNER, A. R. & STEINER, I. Journal of the Neurological Sciences The multiple sclerosis severity score ( MSSS ) predicts disease severity over time. **J. Neurol. Sci**. 278, (2009) 66–70.
43. PORTUGAL. INFARMED. **Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica - Utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla**,2017.
44. PORTUGAL. INFARMED. Infomed - Base de dados de medicamentos. (2018) [Consult.: 20, Junho, 2018]. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.
45. PORTUGAL. SERVIÇOS PARTILHADOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. Catálogo Eletrónico Compras na Saúde,2018 [Consult.: 20, Junho, 2018]. Disponível em: <https://www.catalogo.min-saude.pt/CEC/Publico/Default.aspx>.
46. PORTUGAL. INFARMED. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, Fampridina. (2018) [Consult.: 3, Março, 2018]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/FichaMedicamento/Fampridina>.
47. EMA. **Resumo das Características do Medicamento**, 2015. [Consult.: 20, Junho, 2018] Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000674/WC500053462.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf).

## **7. Anexos**

## **Anexo I - Suporte científico da substância ativa Interferão beta-1a**

a)

### **Avonex – Evidências de Eficácia e Segurança Clínica**

#### Indicações terapêuticas

**Avonex** é utilizado no tratamento de doentes que tenham tido um único episódio de desmielinização, suficientemente grave para justificar a utilização de corticosteróides injectáveis. É também utilizado em doentes considerados em risco elevado de desenvolver EM.

O tratamento com o Avonex deve ser interrompido em doentes que desenvolvam EM progressiva.

#### Eficácia clínica

O Avonex foi comparado com um placebo (tratamento simulado) em dois estudos principais.

O primeiro estudo incluiu 301 doentes com 16 ou mais anos de idade, com EM por surtos e remissões, que tinham pelo menos duas recidivas nos três anos anteriores ou pelo menos uma recidiva por ano no caso de a doença se ter manifestado há menos de três anos. O tratamento teve uma duração máxima de dois anos. O principal parâmetro de eficácia foi o número de doentes que registaram agravamento da incapacidade.

No primeiro estudo, 22% dos doentes com EM por surtos e remissões tratados com o Avonex e 35% dos doentes que receberam o placebo registaram um agravamento da incapacidade ao fim de dois anos.

O segundo estudo incluiu 383 adultos com um único surto desmielinizante e comparou a eficácia do Avonex com a de um placebo na redução do risco de um segundo surto.

No segundo estudo, o risco estimado de um segundo surto de desmielinização foi menor nos doentes tratados com o Avonex do que nos doentes que receberam o placebo: com o Avonex, o risco foi de 21% em dois anos e de 35% em três anos; com o placebo o risco foi de 39% em dois anos e de 50% em três anos.

A empresa não realizou estudos formais em doentes com menos de 16 anos, mas apresentou informações provenientes de estudos publicados sobre o uso do Avonex em doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 18 anos. Nestes a taxa de recidivas registou um decréscimo que pode ser atribuível ao tratamento com o Avonex.

#### Segurança clínica

O local de injeção deverá ser diferente todas as semanas.

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Avonex (observados em mais de 1 em cada 10 doentes) incluem dores de cabeça, sintomas do tipo gripal, pirexia (febre), arrepios e transpiração. Estes sintomas diminuem com a continuação do tratamento. Os efeitos secundários observados foram semelhantes em adultos e em crianças.

É contra-indicado em doentes com antecedentes de hipersensibilidade (alergia) ao interferão beta natural ou recombinante, à albumina humana ou a qualquer outro componente do medicamento. O

uso do Avonex é também contra-indicado em doentes com doença depressiva grave ou comportamento suicida.

### Dados adicionais de interesse

O facto de os doentes poderem auto-administrar a injeção, após receberem treino adequado assume-me com uma mais-valia por comparação àqueles que decorrem do auxílio profissional especializado.

Fonte: *European public assessment reports* (Consultado em Julho de 2018). Retirado de:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf)

b)

## **Rebif – Evidências de Eficácia e Segurança Clínica**

### Indicações terapêuticas

**Rebif** é usado para tratar doentes com esclerose múltipla (EM) recorrente remitente.

A eficácia do Rebif não foi demonstrada em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (a forma de EM resultante da evolução da EM recidivante/remitente), que não é recidivante.

O Rebif pode também ser utilizado em doentes que tenham tido um único episódio de desmielinização (lesões na bainha protetora que envolve os nervos) acompanhado de inflamação. É utilizado em doentes considerados em risco elevado de desenvolver EM.

### Eficácia clínica

O Rebif foi estudado em 560 doentes com esclerose múltipla recorrente/remitente que tinham tido, pelo menos, dois surtos nos dois anos precedentes. Os doentes receberam o Rebif (22 ou 44 microgramas) ou um placebo (tratamento simulado) durante dois anos. O estudo foi subsequentemente alargado para quatro anos. O parâmetro principal de eficácia foi o número de surtos sofridos pelos doentes.

O Rebif foi também estudado em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva num estudo que analisou a eficácia do medicamento na prevenção da progressão da incapacidade ao longo de três anos.

O Rebif foi ainda comparado com um placebo em 515 doentes com um único surto desmielinizante. Os doentes receberam o placebo ou o Rebif (44 microgramas administrados uma ou três vezes por

semana) durante dois anos. O principal parâmetro de eficácia foi o tempo decorrido até os doentes desenvolverem EM, através da utilização de critérios padrão de diagnóstico da EM.

O Rebif foi mais eficaz do que o placebo na redução do número de surtos na EM recidivante/remitente. O número de surtos registou uma redução de cerca de 30 % ao longo de dois anos, tanto no caso do Rebif 22 como do Rebif 44 microgramas, em comparação com o placebo, e de 22 % (Rebif 22 microgramas) e 29 % (Rebif 44 microgramas) ao longo de quatro anos.

No estudo realizado em doentes com esclerose múltipla progressiva, o Rebif não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Só foi possível observar algum efeito na progressão da incapacidade nos doentes com surtos nos dois anos que precederam o estudo.

No estudo realizado em doentes com um único surto desmielinizante, a probabilidade de desenvolvimento de EM ao longo de 24 meses foi inferior nos doentes tratados com o Rebif, em comparação com os doentes tratados com placebo. A probabilidade de desenvolver EM ao longo de 24 meses foi de 62,5 % nos doentes que receberam o Rebif três vezes por semana (ou 75,5 % nos doentes que receberam o Rebif uma vez por semana), em comparação com 85,8 % nos doentes que receberam placebo.

### Segurança clínica

A dose deve ser lentamente aumentada para evitar efeitos secundários.

Os doentes podem autoadministrar a injeção, após receberem treino adequado.

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Rebif (observados em mais de 1 doente em cada 10) são sintomas do tipo gripal, redução da contagem de glóbulos brancos (neutropenia, linfopenia, leucopenia), glóbulos vermelhos (anemia) e plaquetas (trombocitopenia), dores de cabeça, inflamação e outras reações no local da injeção, bem como aumento das transaminases (enzimas hepáticas).

Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e diminuem de frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

O Rebif é contraindicado em pessoas hipersensíveis (alérgicas) ao interferão beta natural ou recombinante, ou a qualquer outro componente do medicamento. É também contraindicado o início do tratamento com o Rebif durante a gravidez. O uso do Rebif é igualmente contraindicado em doentes com doença depressiva grave ou comportamento suicida.

Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Contudo, um estudo retrospectivo em coorte pediátrico reuniu dados de segurança com 3 Rebif a partir de registos médicos de crianças (n=52) e adolescentes (n=255). Os resultados deste estudo sugerem que o perfil de segurança em crianças (2 aos 11 anos de idade) e em adolescentes (12 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas por via subcutânea, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

A segurança e eficácia de Rebif em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Rebif não deve ser utilizado neste grupo etário.

Fonte: *European public assessment reports* (Consultado em Julho de 2018). Retirado de:

## FNM – Ficha Técnica da Substância Ativa

DCI	INTERFERÃO BETA-1A
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO</b>	<p>1. Tratamento de doentes adultos de acordo com a forma de esclerose múltipla:</p> <p>a. Síndrome clínica isolada b. Surto-remissão c. Secundária progressiva acompanhada de surtos</p> <p>2. Na idade pediátrica a. Com indicações semelhantes às prescritas nos adultos</p>
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO OFF-LABEL</b>	Não Aplicável
<b>LINHA DE TRATAMENTO</b>	1ª linha
<b>ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS</b>	<p>Síndrome clínica isolada:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Outras formulações de IFN-<math>\beta</math></li><li>- Acetato de glatirâmero</li><li>- Teriflunomida</li><li>- Forma surto-remissão: os anteriores, Fumarato de Dimetilo</li></ul> <p>Secundariamente progressiva:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Outras formulações de IFN-<math>\beta</math>, Mitoxantrona</li></ul>
<b>SWITCH</b>	NÃO
<b>CONSIDERAÇÕES SOBRE ALTERNATIVAS/SWITCH</b>	
<b>JUSTIFICAÇÃO</b>	Sim. CFT local
<b>CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b>	A seleção da terapêutica modificadora da esclerose múltipla deve ser baseada na situação clínica, contexto individual de cada doente e na avaliação benefício/risco. As aprovadas pela Direcção Geral da Saúde (Norma de Orientação Clínica) e pela CNFT/INFARMED. Desde que enquadradas por estes critérios, as CFTs locais podem estabelecer regras de utilização no âmbito das suas competências.
<b>AUTORIZAÇÃO DE MONITORIZAÇÃO</b>	Aprovação da utilização do medicamento na instituição e respetiva administração a doentes em regime de ambulatório, pelo Diretor de Serviço, CFT local e Conselho de Administração.

Fonte: Formulário Nacional de Medicamentos (Consultado em Abril de 2018). Retirado de:

<https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/FichaMedicamento/Peginterfer%C3%A3o%20beta-1a>

## **Anexo 2 - Suporte científico da substância ativa Interferão beta-1b**

a)

### **Betaferon – Evidências de Eficácia e Segurança Clínica**

#### Indicações terapêuticas

O **Betaferon** é utilizado:

- em doentes que tiveram pela primeira vez sinais de EM suficientemente graves para justificar o tratamento com corticosteroides injetáveis; é utilizado em doentes considerados em risco elevado de desenvolver EM.
- em doentes com esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão e em doentes que tiveram duas ou mais recidivas nos últimos dois anos.
- em doentes que sofrem de esclerose múltipla secundária progressiva, quando a doença está na fase ativa.

#### Eficácia clínica

O Betaferon foi estudado durante dois anos em 338 doentes com EM por surtos de exacerbação/remissão, capazes de andar sem assistência, tendo a sua eficácia sido comparada à de um placebo (tratamento simulado). O principal parâmetro de eficácia foi a redução do número de recidivas. O Betaferon foi mais eficaz do que o placebo na redução do número de recidivas anuais: os doentes que estavam a receber o medicamento tiveram uma média de 0,84 recidivas por ano, enquanto os doentes que receberam placebo tiveram uma média de 1,27 recidivas.

O Betaferon foi igualmente comparado a um placebo em dois estudos efetuados em 1657 doentes com EM secundária progressiva, capazes de andar. O principal parâmetro de eficácia foi o tempo decorrido até à progressão da incapacidade. Betaferon demonstrou um atraso significativo no tempo até à progressão da incapacidade (31% de redução do risco devido ao Betaferon) e no tempo até os doentes ficarem confinados a uma cadeira de rodas (39%). No segundo ensaio, não foi observado qualquer atraso no tempo até à progressão da incapacidade. Em ambos os ensaios, o Betaferon demonstrou uma redução no número de recidivas clínicas (30%).

O Betaferon foi ainda estudado em 487 doentes que tinham tido um único episódio de desmielinização, que receberam Betaferon ou um placebo durante dois anos. Este estudo mediu o tempo até ao desenvolvimento de EM clinicamente definida. Foi demonstrado que o Betaferon reduz o risco de desenvolver EM clinicamente definida: 28% dos doentes que receberam o Betaferon desenvolveram EM, comparativamente a 45% dos que receberam o placebo.

#### Segurança clínica

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Betaferon são sintomas do tipo gripal (incluindo febre, arrepios, artralgia (dor nas articulações), mal-estar, sudação, dores de cabeça, mialgia (dores

musculares) e reações no local da injeção. É frequente a ocorrência de efeitos secundários no início do tratamento os quais diminuem habitualmente com a continuação do tratamento.

O Betaferon é contraindicado em doentes com antecedentes de hipersensibilidade (alergia) ao interferão beta natural ou recombinante, à albumina humana ou a qualquer outro componente do medicamento. O tratamento com o Betaferon não deve ser iniciado durante a gravidez. O uso do Betaferon é contraindicado em doentes que sofram de depressão grave e/ou pensamentos suicidas, bem como em doentes com doença hepática descompensada (quando o fígado não funciona normalmente).

Fonte: *European public assessment reports* (Consultado em Julho de 2018). Retirado de:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000081/WC500053225.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf)

b)

### **Extavia – Evidências de Eficácia e Segurança Clínica**

Este medicamento é idêntico ao Betaferon, que já se encontra autorizado na União Europeia. A empresa que fabrica o Betaferon concordou com a utilização dos seus dados científicos para o Extavia.

Fonte: *European public assessment reports* (Consultado em Julho de 2018). Retirado de:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000933/WC500034701.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf)

### **FNM – Ficha Técnica da Substância Ativa**

<b>DCI</b>	<b>INTERFERÃO BETA-1B</b>
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO</b>	1. Tratamento de doentes adultos de acordo com a forma de esclerose múltipla: a. síndrome clínica isolada b. surto-remissão c. secundária progressiva acompanhada de surtos  2. Na idade pediátrica a. com indicações semelhantes às prescrita nos adultos
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO OFF-LABEL</b>	Não aplicável
<b>LINHA DE TRATAMENTO</b>	1ª linha

<p><b>ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS</b></p>	<p>Síndrome clínica isolada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Outras formulações de IFN-β</li> <li>- Acetato de glatirâmero</li> <li>- Teriflunomida</li> </ul> <p>Forma surto-remissão:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Os anteriores, Fumarato de Dimetilo</li> </ul> <p>Secundariamente progressiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Outras formulações de IFN-β, mitoxantrona</li> </ul>
<p><b>SWITCH</b></p> <p><b>CONSIDERAÇÕES SOBRE ALTERNATIVAS/SWITCH</b></p> <p><b>JUSTIFICAÇÃO</b></p>	<p>NÃO</p>
<p><b>CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b></p>	<p>Sim. CFT local</p> <p>A seleção da terapêutica modificadora da esclerose múltipla deve ser baseada na situação clínica, contexto individual de cada doente e na avaliação benefício/risco. As aprovadas pela Direção Geral da Saúde (Norma de Orientação Clínica) e pela CNFT/INFARMED. Desde que enquadradas por estes critérios, as CFTs locais podem estabelecer regras de utilização no âmbito das suas competências.</p>
<p><b>AUTORIZAÇÃO DE MONITORIZAÇÃO</b></p>	<p>Aprovação da utilização do medicamento na instituição e respetiva administração a doentes em regime de ambulatório, pelo Diretor de Serviço, CFT local e Conselho de Administração.</p>

Fonte: Formulário Nacional de Medicamentos (Consultado em Abril de 2018). Retirado de:

<https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/FichaMedicamento/Interfer%C3%A3o%20beta-1b>

## **Anexo 3 - Suporte científico da substância ativa Peginterferão beta-1a**

### **Plegridy – Evidências de Eficácia e Segurança Clínica**

#### Indicações terapêuticas

O **Plegridy** é um medicamento que contém a substância ativa peginterferão beta-1a. É utilizado no tratamento da esclerose múltipla (EM). O Plegridy é utilizado especificamente em adultos com um tipo de EM conhecido como esclerose múltipla surto-remissão, em que o doente tem surtos de sintomas, seguidos por períodos de recuperação.

#### Eficácia clínica

A realização de três estudos demonstrou que o Gilenya era mais eficaz do que o placebo (tratamento simulado) e do que o interferão beta-1a em doentes com EM surto-remissão. O principal parâmetro de eficácia em todos os estudos baseou-se no número de surtos que os doentes sofreram em cada ano.

Em dois estudos que incluíram um total de 2355 doentes, o Gilenya foi comparado com o placebo ao longo de dois anos. Os doentes tratados com o Gilenya tiveram cerca de metade do número de surtos em comparação com os doentes que receberam o placebo.

No terceiro estudo, que incluiu 1292 doentes, o Gilenya foi comparado com o interferão beta-1a ao longo de um ano. Os doentes que receberam o Gilenya tiveram cerca de metade do número de surtos em comparação com os doentes que receberam o interferão beta-1a.

Um estudo principal com duração de dois anos e que incluiu 1516 doentes demonstrou que o Plegridy reduz a taxa de surtos nos doentes com esclerose múltipla surto-remissão. No primeiro ano, os doentes receberam o Plegridy a cada duas ou quatro semanas ou um placebo (tratamento simulado); no segundo ano, todos os doentes receberam o Plegridy a cada duas ou quatro semanas. O principal parâmetro de eficácia foi o número de surtos que afetou os doentes ao longo de um período de um ano. Contudo, o estudo analisou igualmente outros parâmetros, incluindo a rapidez da progressão da incapacidade dos doentes.

No primeiro ano, os doentes tratados com o Plegridy a cada duas ou quatro semanas sofreram, em média, menos surtos do que os doentes a tomarem o placebo: 0,26 e 0,29 surtos versus 0,40, respetivamente. A progressão da incapacidade diminuiu nos doentes que receberam o Plegridy a cada duas semanas, mas não de forma tão clara nos doentes que receberam os medicamentos a cada quatro semanas. O Plegridy continuou a gerar benefícios no segundo ano de tratamento.

Este estudo foi alargado por mais dois anos com o propósito de investigar a segurança e a eficácia a longo prazo do Plegridy e os dados disponíveis da fase de extensão no momento da aprovação foram consistentes com os resultados do estudo principal.

#### Segurança clínica

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Plegridy (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) são dor de cabeça, mialgia (dor muscular), artralgia (dor articular), sintomas gripais, pirexia

(febre), arrepios, astenia (fraqueza) e eritema (vermelhidão da pele), dor ou prurido (comichão) no local da injeção. O tratamento com o Plegridy não pode ser iniciado durante a gravidez. O uso do Plegridy está contraindicado em doentes que sofrem de depressão grave ou que apresentam ideias suicidas.

### Dados adicionais de interesse

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência concluiu que os benefícios do Plegridy são superiores aos seus riscos e recomendou a sua aprovação para utilização na UE. O CHMP considerou que o Plegridy, administrado a cada duas semanas, demonstrou produzir uma redução de 30% no número de surtos nos doentes com esclerose múltipla surto-remissão, em comparação com o placebo, o que é comparável com o efeito de outros medicamentos para a EM contendo interferão beta não peguilado, além de ser considerado clinicamente relevante. Do mesmo modo, o CHMP concluiu que o Plegridy é mais benéfico para os doentes quando administrado a cada duas semanas, em comparação com as injeções menos frequentes testadas no estudo. Quando o Plegridy foi administrado a cada quatro semanas, o efeito benéfico foi menor, não tendo sido possível identificar um grupo de doentes nos quais esta administração menos frequente tenha sido considerada adequada. Relativamente ao perfil de segurança, os acontecimentos adversos mais frequentes observados durante o tratamento com o Plegridy são considerados tratáveis e, de um modo geral, consistentes com os observados com medicamentos com interferão não peguilado.

Fonte: *European public assessment reports* (Consultado em Julho de 2018). Retirado de:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002827/WC500170302.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf)

## FNM – Ficha Técnica da Substância Ativa

DCI	PEGINTERFERÃO BETA-1A
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO</b>	Tratamento de doentes adultos de acordo com a forma de esclerose múltipla:
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO OFF-LABEL</b>	I) surto-remissão Não aplicável
<b>LINHA DE TRATAMENTO</b>	I <sup>a</sup> Linha
<b>ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS</b>	Formulações de Interferão IFN-β, Acetato de glatirâmero, Teriflunomida, Fumarato de Dimetilo
<b>SWITCH</b>	Não
<b>CONSIDERAÇÕES SOBRE ALTERNATIVAS/SWITCH JUSTIFICAÇÃO</b>	Sim. CFT local

**CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

A seleção da terapêutica modificadora da esclerose múltipla deve ser baseada na situação clínica, contexto individual de cada doente e na avaliação benefício/risco. As aprovadas pela Direção Geral da Saúde (Norma de Orientação Clínica) e pela CNFT/INFARMED. Desde que enquadradas por estes critérios, as CFTs locais podem estabelecer regras de utilização no âmbito das suas competências.

**AUTORIZAÇÃO DE MONITORIZAÇÃO**

Aprovação da utilização do medicamento na instituição e respetiva administração a doentes em regime de ambulatório, pelo diretor de serviço, CFT local e conselho de administração.

Fonte: Formulário Nacional de Medicamentos (Consultado em Abril de 2018). Retirado de:

<https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/FichaMedicamento/Peginterfer%C3%A3o%20beta-1a>

## **Anexo 4 - Suporte científico da substância ativa acetato de glatirâmero**

### **Copaxone – Evidências de Eficácia e Segurança Clínica**

#### Indicações terapêuticas

**Copaxone**, denominação comercial do fármaco Acetato de glatirâmero, é usado para tratar doentes com esclerose múltipla (EM) recorrente remitente.

É também ser utilizado em doentes que tenham tido um único episódio de desmielinização (lesões na bainha protetora que envolve os nervos) acompanhado de inflamação, bem como em doentes considerados em risco elevado de desenvolver EM.

#### Eficácia clínica

Foi estudado num ensaio clínico de fase III, onde se comparou a evolução e resposta ao tratamento de doentes diagnosticados com EM surto-remissão, comparativamente a um placebo. Este estudo iniciou-se em 1991, sendo que após 30 meses de investigação, todos os utentes foram convidados a integrar um estudo prospetivo, o qual visava esclarecer os efeitos a longo prazo da administração de acetato de glatirâmero, em doentes com o diagnóstico supra mencionado, num período superior a 10 anos. O tempo médio de exposição à molécula foi de 10,12 anos, num total de 108 doentes tratados de forma contínua, tendo as taxas de recidivas sido muito baixas naqueles que integraram o estudo desde o momento inicial. A título adicional, verificou-se ainda uma redução de mais de 80% nas taxas de recidivas nos doentes tratados com acetato de glatirâmero, passando a ser registado apenas 1 episódio a cada 5 anos. Este estudo permitiu ainda concluir que os doentes que abandonaram o estudo tiveram uma EDSS cerca de 4,5 superior aqueles que mantiveram o tratamento de forma contínua. Em suma, o estudo em apreço concluiu que todos os doentes que se mantiveram medicados diariamente com acetato de glatirâmero reagiram bem em termos de recidivas e progressão da RRMS, tendo-se praticamente todos mantidos em regime de ambulatório.

Foi ainda levado a cabo um outro estudo, o qual incluiu 481 doentes, provenientes de 16 países, os quais tenham manifestado apenas a Síndrome Clinicamente Isolada com manifestação unifocal e duas ou mais lesões cerebrais do tipo T2, com 6 ou mais milímetros de dimensão. Destes, 243 receberam acetato de glatirâmero (20 mg/dia) subcutâneo e 238 foram injetados com o placebo, durante mais de 36 meses, a menos que viessem a ser diagnosticados com EM definitiva. O estudo em apreço permitiu concluir que a molécula permitiu reduzir em 45% o risco de conversão do diagnóstico para um estado clinicamente definitivo, comparativamente ao placebo. A título adicional, em 25% dos doentes, o intervalo temporal conducente à transição para um estado definitivo de EM foi prolongado em cerca de 115%, passando de 336 dias (placebo) para 722 dias (acetato de glatirâmero). Deste modo, o estudo demonstrou que a molécula é eficaz a atrasar a conversão da Síndrome Clinicamente Isolada para um cenário clínico de EM definitiva.

#### Segurança clínica

O tratamento a longo prazo com a molécula mostrou um perfil de segurança e tolerabilidade bastante aceitável. As principais reações adversas consistiram em reações pontuais no local de injeção, bem como sintomas de reação pós-injeção, os quais tendiam a desaparecer ao longo do tempo.

Um estudo demonstrou que a molécula apresenta um perfil de segurança aceitável, com a mesma sintomatologia referida no parágrafo anterior (135 doentes injetados com a molécula evidenciaram sintomas de reação pós-injeção, tendo 56 dos indivíduos a quem foi administrado o placebo apresentado o mesmo cenário; quanto aos sintomas de reação pós-injeção, estes manifestaram-se em 47 indivíduos do grupo a quem foi administrado acetato de glatirâmero e 12 do grupo injetado com o placebo).

Fonte: (Consultado em Julho de 2018)

FREEDMAN, M. S. Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. [Review]. *Neurology* 76, (2011) 4

COMI, G. et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 374, (2009) 1503–1511

### FNM – Ficha Técnica da Substância Ativa

DCI	ACETATO DE GLATIRÂMERO
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO</b>	1) Tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla de tipo: Síndrome clínico isolado; Surto-remissão.
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO OFF-LABEL</b>	2) Crianças: Esclerose Múltipla (1ª linha). Não aplicável
<b>LINHA DE TRATAMENTO ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS</b>	1ª linha
<b>SWITCH</b>	NÃO
<b>CONSIDERAÇÕES SOBRE ALTERNATIVAS/SWITCH</b>	
<b>JUSTIFICAÇÃO</b>	SIM, CFT local

**CONDICÕES DE UTILIZAÇÃO**

A seleção da terapêutica modificadora da esclerose múltipla deve ser baseada na situação clínica, contexto individual de cada doente e na avaliação benefício/risco. As aprovadas pela direção geral da saúde (norma de orientação clínica) e pela CNFT/INFARMED, desde que enquadradas por estes critérios, as CFTs locais podem estabelecer regras de utilização no âmbito das suas competências.

**AUTORIZAÇÃO DE  
MONITORIZAÇÃO**

Fonte: Formulário Nacional de Medicamentos (Consultado em Abril de 2018). Retirado de:

<https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/FichaMedicamento/Acetato%20de%20glatir%C3%A2mero>

## **Anexo 5 - Suporte científico da substância ativa Fumarato de dimetilo**

### **Tecfidera – Evidências de Eficácia e Segurança Clínica**

#### Indicações terapêuticas

**Tecfidera**, denominação comercial do fármaco fumarato de dimetilo, é utilizado especificamente em adultos com um tipo de EM conhecido como esclerose múltipla do tipo surto-remissão.

#### Eficácia clínica

Demonstrou-se que o Tecfidera reduz o número de surtos nos doentes que sofrem de EM do tipo surto-remissão, além de diminuir o número de doentes afetados pelos mesmos.

Num estudo principal que incluiu 1234 doentes, a proporção de doentes com um surto ao longo do período de dois anos tratados com o Tecfidera foi significativamente menor do que com um placebo (tratamento simulado): 27% versus 46%.

Num segundo estudo principal que incluiu 1417 doentes, os doentes receberam Tecfidera, placebo ou outro medicamento, acetato de glatirâmero. Este estudo demonstrou que o Tecfidera é mais eficaz do que o placebo na redução do número de surtos ao longo do período de dois anos: o número de surtos por doente por ano foi de cerca de 0,2 com o Tecfidera, em comparação com 0,4 com o placebo. O número de surtos por doente por ano para o acetato de glatirâmero foi de 0,3.

#### Segurança clínica

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Tecfidera (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) são rubor (vermelhidão da pele) e problemas gastrointestinais (como diarreia, náuseas e dor na região abdominal). Estes efeitos secundários tendem a surgir precocemente durante o tratamento, geralmente no primeiro mês, e podem continuar intermitentemente durante todo o tratamento.

#### Dados adicionais de interesse

Os principais riscos identificados com o Tecfidera são considerados controláveis e incluem rubor e problemas gastrointestinais (os efeitos secundários mais frequentes), bem como níveis reduzidos de glóbulos brancos e de proteínas na urina.

Fonte: *European public assessment reports* (Consultado em Julho de 2018). Retirado de:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002601/WC500162069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf)

## FNM – Ficha Técnica da Substância Ativa

DCI	FUMARATO DE DIMETILO
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO</b>	Tratamento de doentes adultos de acordo com esclerose múltipla de tipo surto-remissão
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO OFF-LABEL</b>	Não aplicável
<b>LINHA DE TRATAMENTO ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS</b>	I <sup>a</sup> LINHA Formulações de IFN- $\beta$ Acetato de glatirâmero Teriflunomida
<b>SWITCH</b>	Não
<b>CONSIDERAÇÕES SOBRE ALTERNATIVAS/SWITCH JUSTIFICAÇÃO</b>	Sim
<b>CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b>	
<b>AUTORIZAÇÃO DE MONITORIZAÇÃO</b>	

Fonte: Formulário Nacional de Medicamentos (Consultado em Abril de 2018). Retirado de:

<https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/FichaMedicamento/Fumarato%20de%20dimetilo>

## **Anexo 6 - Suporte científico da substância ativa Teriflunomida**

### **Aubagio – Evidências de Eficácia e Segurança Clínica**

#### Indicações terapêuticas

**Aubagio** é um medicamento que contém a substância ativa teriflunomida. Destina-se ao tratamento de adultos com esclerose múltipla. O Aubagio é utilizado no tipo de EM conhecido como esclerose múltipla surto-remissão, quando o doente tem crises de sintomas (surto) seguidas por períodos de recuperação (remissões).

#### Eficácia clínica

O Aubagio foi investigado em quatro estudos principais que incluíram 2700 adultos com EM surto remissão.

Um estudo que incluiu 179 doentes comparou os efeitos do Aubagio com um placebo (tratamento simulado) no número de lesões ativas (áreas lesadas em desenvolvimento) no cérebro detetadas por um exame do mesmo. Constatou-se que o Aubagio foi mais eficaz do que o placebo: após cerca de 9 meses (36 semanas), o número de lesões ativas correspondeu a cerca de 1 por exame nos doentes a tomarem o Aubagio, em comparação com cerca de 2,7 nos doentes a tomarem o placebo.

Dois estudos, que incluíram 2257 doentes, compararam os efeitos do Aubagio com o placebo na redução do número de surtos por doente por ano (a chamada «taxa de surtos anual»). O tratamento teve uma duração aproximada de três anos (152 semanas). O Aubagio foi mais eficaz do que o placebo: nos doentes a tomarem o Aubagio, a redução dos surtos foi cerca de 30 % mais elevada do que nos doentes a tomarem o placebo (a taxa de surtos anual correspondeu a 0,35 no caso do Aubagio, em comparação com 0,53 no caso do placebo). Os estudos analisaram igualmente o efeito do Aubagio nas alterações do nível de incapacidade dos doentes e demonstraram que o risco de agravamento da incapacidade diminuiu 30 %, em comparação com o placebo, após cerca de dois anos e meio (132 semanas) de tratamento.

Um quarto estudo, que incluiu 324 doentes, comparou os efeitos do Aubagio com o interferão beta-1a (outro tratamento para a EM) na taxa de insucesso do tratamento, ao analisar o período de tempo decorrido até os doentes sofrerem o primeiro surto ou interromperem permanentemente o tratamento. O estudo teve uma duração de dois anos. Os resultados do estudo foram inconclusivos. Observou-se uma taxa de 13,5 % de interrupção permanente em doentes a tomarem o Aubagio, em comparação com 24 % nos doentes a tomarem o interferão beta-1a. Contudo, a taxa de surtos foi de 23,4 % com o Aubagio, em comparação com 15,4 % com o interferão beta-1a. Globalmente, não foi possível chegar a qualquer conclusão, com base neste estudo, quanto a diferenças entre o Aubagio e o interferão beta-1a para o tratamento da EM.

#### Segurança clínica

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Aubagio (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) são dores de cabeça, diarreia, aumento das enzimas hepáticas, náuseas (sensação de enjojo)

e alopecia (perda de cabelo). De um modo geral, a diarreia, as náuseas e a alopecia são ligeiras a moderadas, desaparecem com o tempo e, habitualmente, não levam à suspensão do tratamento.

O uso do Aubagio é contraindicado nos doentes com:

- doença hepática grave;
- estados de imunodeficiência graves, como a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA);
- funcionamento inadequado da medula óssea ou níveis baixos de células sanguíneas (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plaquetas);
- infeções graves;
- doença renal grave que exige diálise;
- hipoproteinemia grave (níveis baixos de proteínas no sangue).

O Aubagio é também contraindicado em mulheres grávidas ou durante o período de amamentação.

### Dados adicionais de interesse

Apesar de terem sido modestos, os efeitos foram considerados significativos e semelhantes aos de outros tratamentos da EM, embora não tenham sido disponibilizados resultados conclusivos por comparação direta com o interferão beta-1a. O Aubagio é administrado por via oral, o que foi considerado uma vantagem relativamente a outros medicamentos, como o interferão beta-1a. Em termos de segurança, os efeitos secundários foram semelhantes aos do imunossupressor leflunomida, na medida em que a leflunomida é convertida em teriflunomida no organismo. O risco de efeitos secundários graves que afetam o fígado e a medula óssea foi considerado controlável e adequadamente controlado por meio de medidas de minimização dos riscos.

Fonte: *European public assessment reports* (Consultado em Julho de 2018). Retirado de:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002514/WC500148682.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf)

## **FNM – Ficha Técnica da Substância Ativa**

<b>DCI</b>	<b>TERIFLUNOMIDA</b>
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO</b>	Tratamento de doentes adultos de acordo com a forma de esclerose múltipla: 1) Síndrome clínica isolado 2) Surto-remissão.
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO OFF-LABEL</b>	NA
<b>LINHA DE TRATAMENTO</b>	1ª linha

<b>ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS</b>	<p>1- Síndrome clínica isolada:          Acetato de glatirâmero          Formulações de IFN-β</p> <p>2- Surto-remissão:          Os anteriores          Fumarato de dimetilo 120 mg</p>
<b>SWITCH</b>	<p>Sim, desde que cumpridas as indicações resultantes da “monitorização da eficácia”, e baseando-se na situação clínica, contexto individual de cada doente e avaliação benefício/risco.</p>
<b>CONSIDERAÇÕES SOBRE ALTERNATIVAS/SWITCH</b>	<p>A monitorização da eficácia terapêutica deve ser efetuada periodicamente através de avaliação clínica e imagiológica anual, até pelo menos aos 5 anos de doença.</p> <p>Em resultado desta avaliação recomenda-se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manter ou prescrever outro fármaco com a mesma indicação:             <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Na ocorrência de um surto ligeiro e sem aumento do EDSS;</li> <li>ii. Na ausência de surtos, EDSS estável mas com evidência de agravamento na RM.</li> </ul> </li> <li>• Prescrever outro fármaco com a mesma indicação:             <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Na ocorrência de efeitos secundários, sem surtos ou aumento do EDSS;</li> <li>ii. Na ocorrência de um surto moderado a grave e/ou aumento do EDSS, sem aumento das lesões em T2 ou lesões captantes de gadolínio após ressonância magnética encefálica (e medular se indicada).</li> </ul> </li> </ul>
<b>JUSTIFICAÇÃO</b>	SIM
<b>CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b>	<p>Deve ser prescrito controlo analítico para despiste de efeitos secundários incluindo citopenias e alterações das transaminases.</p> <p>No caso de mulheres que recebem tratamento com teriflunomida e que pretendem engravidar, o medicamento deve ser interrompido e deve ser prescrito eliminação acelerada com carvão ativado ou colestiramina, para atingir mais rapidamente uma concentração inferior a 0,02 mg/l.</p>
<b>AUTORIZAÇÃO DE MONITORIZAÇÃO</b>	Relatório Anual da Comissão de Farmácia e Terapêutica

Fonte: Formulário Nacional de Medicamentos (Consultado em Abril de 2018). Retirado de:

<https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/##/FichaMedicamento/Teriflunomida>

## **Anexo 7 - Suporte científico da substância ativa Alemtuzumab**

### **Lemtrada – Evidências de Eficácia e Segurança Clínica**

#### Indicações terapêuticas

O **Lemtrada** contém a substância ativa alemtuzumab. É um medicamento utilizado no tratamento de adultos com esclerose múltipla surto remissão. É ainda utilizado em doentes com doença ativa, com base nos sintomas do doente ou nos resultados dos exames.

#### Eficácia clínica

O Lemtrada foi estudado em dois estudos principais que incluíram 1421 doentes com esclerose múltipla surto-remissão. Nos dois estudos, o Lemtrada foi comparado com outro medicamento para a esclerose múltipla, o interferão beta-1a. O primeiro estudo incluiu doentes não anteriormente tratados e o segundo estudo incluiu doentes cuja doença tinha piorado apesar do tratamento. Em ambos os estudos, o principal parâmetro de eficácia baseou-se no número de surtos que os doentes tiveram em cada ano e na progressão da incapacidade após 2 anos de tratamento.

No primeiro estudo, o número médio de surtos por ano nos doentes que receberam o Lemtrada correspondeu a menos de metade do número nos doentes que receberam interferão beta-1a (0,18 versus 0,39), mas não se verificou qualquer efeito significativo ao nível da progressão da incapacidade. No segundo estudo, o número médio de surtos por ano nos doentes que receberam o Lemtrada correspondeu a cerca de metade do número nos doentes que receberam interferão beta-1a (0,26 versus 0,52) e cerca de 13% dos doentes que receberam o Lemtrada apresentaram uma progressão sustentada da incapacidade, em comparação com cerca de 21% dos doentes que receberam interferão beta-1a.

Os doentes incluídos nos dois estudos principais foram seguidos durante pelo menos quatro anos num estudo de extensão, durante o qual receberam até duas doses adicionais de Lemtrada, com intervalos de um ano, caso a sua doença tivesse progredido. Mais de metade dos doentes incluídos no estudo de extensão não apresentou progressão da doença e não necessitou de perfusões adicionais de Lemtrada. Nos doentes que necessitaram de uma ou duas perfusões adicionais com Lemtrada, o número de surtos foi menor e a progressão da incapacidade foi mais lenta em comparação com o ano anterior.

#### Segurança clínica

Os efeitos secundários mais importantes associados ao Lemtrada são doenças autoimunes (em que o sistema de defesa do organismo ataca os tecidos normais), incluindo doenças da glândula tiroide, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI, uma doença hemorrágica provocada por um número baixo de plaquetas no sangue) e lesões renais, bem como doenças dos glóbulos vermelhos e dos glóbulos brancos, reações à perfusão e infeções. Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Lemtrada (que podem afetar mais de 2 em cada 10 pessoas) são erupção na pele, febre e infeções das vias respiratórias (infeções da garganta e respiratórias peito). O Lemtrada é contra-indicado em doentes com VIH e em doentes com infeções graves.

Fonte: *European public assessment reports* (Consultado em Julho de 2018). Retirado de:

## **FNM – Ficha Técnica da Substância Ativa**

A substância ativa Alemtuzumab figura na Orientação da CNFT de utilização de fármacos para o tratamento da EM, não obstante aquando do momento da elaboração da mesma ainda não se encontrar concluída a avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar para esta indicação em EM. Deste modo, o fármaco em apreço encontra-se sob o regime de autorização de utilização excepcional de medicamentos (AUE). A título adicional, importa ressaltar que o Alemtuzumab não figura no FNM.

## **Anexo 8 - Suporte científico da substância ativa Fingolimod**

### **Gilenya – Evidências de Eficácia e Segurança Clínica**

#### Indicações terapêuticas

**Gilenya**, denominação comercial do fármaco fingolimod, é utilizado no tratamento de adultos com esclerose múltipla (EM) surto-remissão altamente ativa, sendo indicado para situações em que a doença continue ativa, apesar de um tratamento adequado com, pelo menos, outra terapêutica modificadora da doença, ou quando a doença seja grave e se encontre a piorar rapidamente.

#### Eficácia clínica

A realização de três estudos demonstrou que o Gilenya era mais eficaz do que o placebo (tratamento simulado) e do que o interferão beta-1a em doentes com EM surto-remissão. O principal parâmetro de eficácia em todos os estudos baseou-se no número de surtos que os doentes sofreram em cada ano.

Em dois estudos que incluíram um total de 2355 doentes, o Gilenya foi comparado com o placebo ao longo de dois anos. Os doentes tratados com o Gilenya tiveram cerca de metade do número de surtos em comparação com os doentes que receberam o placebo.

No terceiro estudo, que incluiu 1292 doentes, o Gilenya foi comparado com o interferão beta-1a ao longo de um ano. Os doentes que receberam o Gilenya tiveram cerca de metade do número de surtos em comparação com os doentes que receberam o interferão beta-1a.

#### Segurança clínica

Uma vez que o Gilenya diminui a frequência cardíaca e pode afetar a atividade elétrica e o ritmo do coração, é necessário verificar a pressão arterial e a atividade cardíaca do doente antes e após o tratamento.

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Gilenya (observados em mais de 1 em cada 10 doentes) são gripe, sinusite (inflamação dos seios nasais), cefaleias, tosse, diarreia, dor nas costas e aumento dos níveis sanguíneos das enzimas do fígado (um indicador de anomalia hepática). Os efeitos secundários mais graves consistem em infeções, edema macular (inchaço da parte central da retina na parte posterior do olho) e bloqueio auriculoventricular (um tipo de perturbação do ritmo cardíaco) no início do tratamento.

O Gilenya encontra-se contra-indicado em doentes em risco de infeção devido a um sistema imunitário enfraquecido, em doentes com uma infeção grave ou uma infeção de longa duração ativa como a hepatite, bem como em todos os que se encontrem diagnosticados com cancro ou com problemas graves no fígado. O Gilenya é também contra-indicado em doentes com doenças que afetam o coração e os vasos sanguíneos. As mulheres não devem engravidar enquanto tomam o Gilenya e nos dois meses seguintes à interrupção do tratamento.

### Dados adicionais de interesse

Existem provas claras dos benefícios do Gilenya no tratamento da EM surto-remissão e observou-se que o medicamento apresentava o benefício de ser tomado por via oral. No entanto, devido ao seu perfil de segurança, a EMA concluiu que o Gilenya apenas deve ser utilizado em doentes que tenham uma verdadeira necessidade do mesmo, quer por a sua doença não ter melhorado com pelo menos outra terapêutica modificadora da patologia, quer pelo facto desta ser grave e se encontrar a piorar rapidamente. A título adicional, a Agência concluiu que a atividade cardíaca de todos os doentes deve ser objeto de um acompanhamento rigoroso após a primeira administração.

Fonte: *European public assessment reports* (Consultado em Julho de 2018). Retirado de:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf)

## FNM – Ficha Técnica da Substância Ativa

DCI	FINGOLIMOD
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO</b>	1) Tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla de tipo surto-remissão grave em rápida evolução;  2) Tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla de tipo surto-remissão com doença ativa e resposta insuficiente a pelo menos a um fármaco de primeira linha.
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO OFF-LABEL</b>	Não aplicável.
<b>LINHA DE TRATAMENTO</b>	1) 1ª linha; 2) 2ª linha.
<b>ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS</b>	Natalizumab
<b>SWITCH</b>	NÃO
<b>CONSIDERAÇÕES SOBRE ALTERNATIVAS/SWITCH</b>	Não existe informação definitiva sobre o intervalo de tempo livre de fármacos imunossupressores ou fingolimod, necessário para início do natalizumab devendo o médico assegurar-se de que o doente tem o seu sistema imune recuperado.
<b>JUSTIFICAÇÃO</b>	SIM

## CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Nos doentes selecionados para o tratamento com fingolimod, devem ser cumpridos um conjunto de procedimentos, nomeadamente:

a) Deve ser prescrita a análise serológica para o vírus da Varicela-Zoster e no caso de esta ser negativa deve ser prescrita vacinação contra este agente antes do início do tratamento;

b) Deve ser efetuada avaliação prévia da imunocompetência do doente;

c) Deve ser efetuada uma avaliação prévia por oftalmologia aos doentes diabéticos e por cardiologia aos doentes com doença cardiovascular; decorrente do risco acrescido de edema da mácula e dos efeitos cardiovasculares;

d) Todos os doentes, na primeira administração do fármaco, devem ser observados e monitorizados através de um eletrocardiograma contínuo por um período de 6 horas para deteção de sintomas e sinais de bradicardia;

e) Após as 6 horas, se existir efeitos cardíacos clinicamente relevantes nomeadamente: bradicardia inferior a 40 bat/min, diminuição da frequência cardíaca de mais de 20 batimentos por minuto, em comparação com os valores iniciais ou aparecimento de bloqueio auriculoventricular (AV) persistente de segundo grau, Mobitz tipo I (Wenckebach), a monitorização deve ser prolongada até à sua resolução.

Deve ser prescrito controlo analítico para despiste de efeitos secundários incluindo citopenias e alterações das transaminases.

O fingolimod deve ser apenas utilizado em monoterapia, não ultrapassando as doses recomendadas e em doentes imunocompetentes. Deverá ser dada informação atualizada ao doente sobre os benefícios e potenciais riscos destes fármacos e pedido consentimento informado para a sua utilização.

## AUTORIZAÇÃO DE MONITORIZAÇÃO

Aprovação da utilização do medicamento na instituição e respectiva dispensa a doentes em regime de ambulatório, pelo Diretor de Serviço, CFT local, e Conselho de Administração. A monitorização da eficácia terapêutica deve ser efetuada periodicamente através de avaliação clínica e imagiológica anual, até pelo menos aos 5 anos de doença.

Em resultado desta avaliação recomenda-se:  
I. Manter o tratamento na ausência de surtos, EDSS estável e/ou RM estável;  
II. Manter ou prescrever outro fármaco com a mesma indicação:

a. Na ocorrência de um surto ligeiro e sem aumento do EDSS;

b. Na ausência de surtos, EDSS estável mas com evidência de agravamento na RM.

III. Prescrever outro fármaco com a mesma indicação:

a. Na ocorrência de efeitos secundários, sem surtos ou aumento do EDSS;

b. Na ocorrência de um surto moderado a grave e/ou aumento do EDSS, sem aumento das lesões em T2 ou lesões captantes de gadolínio após ressonância magnética encefálica (e medular se indicada).

IV. Suspender terapêutica e prescrever fármaco mais eficaz se na ocorrência de um surto moderado a grave e/ou aumento do EDSS, após ressonância magnética encefálica (e medular se indicada) com gadolínio, se verificar aumento de lesões em T2 ou lesões captantes de gadolínio.

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Elaboração de relatórios anuais com a monitorização periódica dos doentes a quem foi prescrita esta terapêutica.

Fonte: Formulário Nacional de Medicamentos (Consultado em Abril de 2018). Retirado de:

<https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/FichaMedicamento/Fingolimod>

## **Anexo 9 - Suporte científico da substância ativa Mitoxantrona**

### **Mitoxantrona – Evidências de Eficácia e Segurança Clínica**

#### Indicações terapêuticas

A Mitoxantrona é utilizada na EM designada como secundária progressiva com apresentação de surtos e na forma clínica progressiva recidivante.

#### Eficácia clínica

A Mitoxantrona, inicialmente utilizada de forma exclusiva como antineoplásico, passou a ser utilizada nos Estados Unidos da América (EUA), desde 2000, para o tratamento da EM surto remissão, da EM secundária progressiva e da EM progressiva recidivante. O tratamento preconiza uma administração intravenosa de 12 mg/m<sup>2</sup> a cada três meses, até atingir uma dose média cumulativa de 140/m<sup>2</sup>.

No que concerne à eficácia clínica, apesar de não terem ainda sido realizados estudos randomizados de larga escala, um dos que visava avaliar a possibilidade de utilização de mitoxantrona antes de iniciar a terapia com acetato de glatirâmero, evidenciou uma redução significativamente superior das lesões de contraste em doentes tratados com o fármaco em apreço durante 15 meses, não obstante não terem sido constatadas alterações nas recidivas ou na Escala Expandida do Estado de Incapacidade.

A título complementar, a realização de 4 ensaios envolvendo 270 participantes, demonstrou que a utilização de mitoxantrona atrasou a progressão da doença em aproximadamente 2 anos. No que concerne à redução da taxa de recaídas anual, os resultados obtidos foram semelhantes, tendo os utentes experienciado ausência das mesmas no período de 1 a 2 anos e lesões ativas detetadas por ressonância magnética durante apenas 6 meses a 1 ano.

#### Segurança clínica

A utilização do fármaco demonstrou uma incidência aumentada de disfunção sistólica e casos de leucemia aguda provocados pela terapia. A título adicional, cerca de 12% dos utentes evidenciaram disfunção sistólica, 0,4% sofreram de falha cardíaca congestiva e 0,8% apresentaram quadros de leucemia. Deste modo, em termos de segurança clínica, o fármaco apresenta um potencial de cardiotoxicidade, com risco de desenvolvimento de disfunção sistólica, e leucemia, sendo necessários estudos adicionais de vigilância posteriores à utilização da molécula.

Estudos evidenciaram ainda a necessidade de uma utilização particularmente cuidadosa do fármaco, em virtude do facto de os efeitos adversos registados terem sido significativamente superiores aos evidenciados nos grupos de controlo, sendo necessários estudo em larga escala e que incluam dados de pós-utilização do fármaco.

Fonte: (Consultado em Julho de 2018)

MARTINELLI BONESCHI, F., VACCHI, L., ROVARIS, M., CAPRA, R. & COMI, G. Mitoxantrone for multiple sclerosis (Review). **Cochrane Database Syst. Rev.** (2009) 1–29.

MARRIOTT, J. J., MIYASAKI, J. M., GRONSETH, G. & O'CONNOR, P. W. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis. **Neurology** 74, (2010) 1463–1470.

### FNM – Ficha Técnica da Substância Ativa

DCI	MITOXANTRONA
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO</b>	Tratamento de doentes adultos: Esclerose Múltipla (fármaco de utilização em 1ª linha): na forma Progressiva-recidivante; (fármaco de utilização em 2ª linha) nas formas Secundária progressiva acompanhada de surtos: Surto-remissão com doença ativa sob Interferão beta; Secundária progressiva acompanhada de surtos.
<b>INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO OFF-LABEL</b>	
<b>LINHA DE TRATAMENTO ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS</b>	1ª linha e 2ª linha nas indicações respetivas
<b>SWITCH</b>	Não
<b>CONSIDERAÇÕES SOBRE ALTERNATIVAS/SWITCH</b>	Não aplicável
<b>JUSTIFICAÇÃO</b>	Sim. CFT e Comissão de Ética locais.
<b>CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b>	No início do tratamento com mitoxantrona deve ser efetuada avaliação cardíaca através da realização de eletrocardiograma e ecocardiograma (com particular atenção para a fração de ejeção ventricular esquerda que deverá ser superior a 55%. Durante o tratamento com mitoxantrona deve ainda ser efetuada monitorização clínica nomeadamente cardíaca e analítica
<b>AUTORIZAÇÃO DE MONITORIZAÇÃO</b>	

Fonte: Formulário Nacional de Medicamentos (Consultado em Abril de 2018). Retirado de:

<https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/FichaMedicamento/Mitoxantrona>

## **Anexo 10 - Suporte científico da substância ativa Natalizumab**

### **Tysabri – Evidências de Eficácia e Segurança Clínica**

#### Indicações terapêuticas

**Tysabri**, é um medicamento para o tratamento de adultos com esclerose múltipla (EM) que não tenham apresentado resposta a outra terapia modificadora da doença ou cuja doença se encontre em rápida evolução.

O Tysabri é utilizado no tipo de EM conhecido como surto-remissão.

#### Eficácia clínica

O Tysabri foi eficaz na redução do número de surtos e na progressão da incapacidade (avaliada através da escala-padrão Expanded Disability Status Scale).

Num estudo que comparou o Tysabri com um placebo (tratamento simulado), o número de crises de EM diminuiu cerca de 68 % nos doentes tratados com o Tysabri após um ano, comparativamente com os doentes que receberam o placebo. Além disso, ao longo de dois anos, o risco de progressão da incapacidade diminuiu 42 % comparativamente com o placebo.

Um segundo estudo mostrou que a associação do Tysabri ao tratamento com outro medicamento, o interferão beta-1a, foi mais eficaz do que a associação do placebo, reduzindo o risco de progressão da incapacidade e o número de surtos.

Por último, um terceiro estudo, ainda em curso, mostrou que o número médio de crises de EM reduziu de 1,99 para 0,22 nos doentes tratados com o Tysabri (independentemente do tratamento modificador da doença que tinham recebido anteriormente). A resposta manteve-se até 5 anos.

#### Segurança clínica

O tratamento com o Tysabri deve ser iniciado e supervisionado continuamente por um médico especialista, com acesso a um scanner de IRM (Imagiologia por Ressonância Magnética). Este scanner permitirá ao médico detetar a existência de alterações no cérebro ou na espinal-medula associadas à EM ou da infeção cerebral designada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) que tem sido associada ao Tysabri e a outros medicamentos para a EM.

O Tysabri pode aumentar o risco de infeções, incluindo a infeção cerebral LMP. A LMP é uma doença muito grave que pode levar a incapacidade grave ou à morte. Quanto mais tempo o doente tiver recebido o Tysabri, maior é o risco de LMP, especialmente nos doentes tratados durante mais de dois anos. O risco também é maior se o doente tiver usado medicamentos que suprimam o sistema imunitário antes de começar a tomar o Tysabri, ou se o doente apresentar anticorpos contra o vírus que causa LMP.

Nos estudos, os efeitos secundários mais frequentes associados ao Tysabri (observados em 1 a 10 doentes em cada 100) foram: infeções das vias urinárias (infeção das estruturas que transportam a urina), nasofaringite (inflamação do nariz e da garganta), urticária (erupção cutânea com comichão),

dores de cabeça, tonturas, vômitos, náuseas (enjoo), dores nas articulações, calafrios (arrepios), febre e cansaço. Dado que a perfusão pode provocar uma reação alérgica, o doente deve ser monitorizado durante a perfusão e durante 1 hora após a mesma.

Cerca de 6 % dos doentes incluídos nos estudos desenvolveram anticorpos persistentes contra o natalizumab, o que reduziu a eficácia do medicamento.

O Tysabri é contraindicado em doentes com LMP e em doentes com risco de infeção, por exemplo os doentes com o sistema imunitário debilitado. O Tysabri é contraindicado juntamente com outros medicamentos modificadores da doença em doentes com cancro (exceto no caso de doentes com um tipo de cancro da pele denominado carcinoma das células basais).

### Dados adicionais de interesse

Tysabri é eficaz no tratamento da EM surto-remissão. No entanto, devido ao seu perfil de segurança, só deve ser utilizado em doentes que tenham uma verdadeira necessidade do medicamento, quer por não terem apresentado resposta a pelo menos uma terapia modificadora da doença, quer por a doença se encontrar em rápida evolução.

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) concluiu que os benefícios do Tysabri são superiores aos seus riscos na população-alvo.

Fonte: *European public assessment reports* (Consultado em Julho de 2018). Retirado de:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf)

## **FNM – Ficha Técnica da Substância Ativa**

### **DCI**

### **NATALIZUMAB**

#### **INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO**

1) Terapêutica única modificadora da doença em adultos com esclerose múltipla surto-remissão muito activa para os seguintes grupos de doentes:

- Doentes com esclerose múltipla surto-remissão grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais surtos incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio na ressonância magnética craniana ou um aumento significativo da carga

2) Terapêutica única modificadora da doença em adultos com esclerose múltipla surto-remissão muito activa para os seguintes grupos de doentes:

- Doentes com elevada actividade da doença apesar de um regime de tratamento completo e adequado com pelo menos uma terapêutica modificadora da doença (TMD)

**INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO  
OFF-LABEL**

Existe evidência da utilização do natalizumab em idade pediátrica, como terapêutica modificadora da esclerose múltipla de segunda linha, no caso de falência de resposta dos fármacos modificadores da doença de primeira linha ou surto-remissão grave em rápida evolução.

Linhas de tratamento - 2ª linha

Alternativas: Ciclofosfamida

Switch: Não

Condições (2ª linha) Falência de resposta aos fármacos modificadores da doença de primeira linha ou surto-remissão grave em rápida evolução.

**LINHA DE TRATAMENTO  
ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS**

1) 1ª linha ; 2) 2ª linha

1) 1ª Linha Surto-remissão grave em rápida evolução (adultos): Fingolimod

2) Surto-remissão com doença activa e resposta insuficiente a pelo menos um fármaco de primeira linha (adultos): Fingolimod

**SWITCH  
CONSIDERAÇÕES SOBRE  
ALTERNATIVAS/SWITCH  
JUSTIFICAÇÃO**

Não

Sim. CFT local  
Comissão de Ética (consentimento informado se utilização *off-label*)

**CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

A seleção da terapêutica modificadora da esclerose múltipla deve ser baseada na situação clínica, contexto individual de cada doente e na avaliação benefício/risco. Os aprovados pela Direção Geral da Saúde (Norma de Orientação Clínica) e pela CNFT/INFARMED. Desde que enquadradas por estes critérios, as CFTs locais podem estabelecer regras de utilização no âmbito das suas competências.

**AUTORIZAÇÃO DE  
MONITORIZAÇÃO**

Aprovação da utilização do medicamento na instituição e respectiva administração a doentes em regime de hospital de dia, pelo Diretor de Serviço, CFT local, Comissão de Ética (consentimento informado se utilização *off-label*) e Conselho de Administração.

Fonte: Formulário Nacional de Medicamentos (Consultado em Abril de 2018). Retirado de:

<https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/FichaMedicamento/Natalizumab>