



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Diana Sofia Gamito Pereira Bento Ferreira

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Filipa Estevão, da Dra. Sandra Palma e Monografia intitulada “Medicamentos derivados de plasma humano: Uma Perspetiva Regulamentar” sob orientação do Professor Doutor João José Martins Simões de Sousa, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Diana Sofia Gamito Pereira Bento Ferreira

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Filipa Estevão, da Dra. Sandra Palma e Monografia intitulada “Medicamentos derivados de plasma humano: Uma Perspetiva Regulamentar” sob orientação do Professor Doutor João José Martins Simões de Sousa, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Diana Sofia Gamito Pereira Bento Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018274771, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Medicamentos derivados de plasma humano: Uma Perspetiva Regulamentar” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da Unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 31 de agosto de 2023.

Diana Sofia Gamito Pereira Bento Ferreira

(Diana Sofia Gamito Pereira Bento Ferreira)

AGRADECIMENTOS

Ao chegar à reta final deste percurso de cinco anos é extremamente importante agradecer a todos os que, de uma forma ou de outra, fizeram parte deste ciclo tão marcante na minha vida. Dedico e agradeço este trabalho a todos os que se foram cruzando comigo durante este percurso.

Aos meus pais, António e Paula, pelo apoio incondicional e pelos sacrifícios que fizeram ao longo de todo este ciclo. A vós, que são o meu porto seguro e o meu modelo a seguir.

Aos meus avós, avô Zé e avó Mila, avô Toino e avó Toina, que são o maior exemplo de força, dedicação e persistência. Obrigada por estarem sempre presentes e por rezarem por mim.

Ao Diogo, o meu irmão, por me ter apoiado das mais variadas maneiras possíveis durante a resolução desta monografia e ao longo dos últimos cinco anos.

Aos meus primos João, Carlos e Goreti, por serem tão próximos e me desejarem sempre o melhor. A toda a minha família, um enorme obrigada.

Aos meus amigos de Santo André, David, Filipe, Vasco, Mariana e Beatriz Pires, que apesar da distância arranjaram sempre tempo para falar sobre o nosso percurso, angústias, preocupações e momentos bons.

À Beatriz Domingos, por tudo. Agradecer por ter a minha melhor amiga tão perto durante estes cinco anos e por ter alguém com quem desabafar nas horas vagas.

Aos meus amigos de Coimbra, principalmente às minhas meninas, Sandra, Inês F., Joana Costa, Inês I., Joana Ferreira e Susana. Agradecer pelo vosso apoio, espírito de companheirismo e amizade que nunca vou conseguir explicar por palavras. Aos meus rapazes, obrigado por me apoiarem sempre.

À Júlia, Sara, Laura, Eduarda e Maria, por serem a melhor família de praxe que Coimbra me poderia ter dado e por todo o apoio que me deram.

Ao NEF/AAC, que foi por vezes a minha segunda casa. À minha Catarina, por acreditares em mim e por arranjares tempo para me apoiar apesar de estares sobrecarregada.

Ao Professor Doutor João José Sousa, por me ter ensinado a gostar da área de Assuntos Regulamentares, pela disponibilidade e pelo constante apoio na redação desta Monografia.

À equipa da Farmácia Universal, Dra. Sofia, Dra. Gilda, Dr. Carlos, Dra. Filipa, Dr. Pedro, Joana e D. Mara, pela dinâmica de equipa e pela forma como me acolheram.

A toda a equipa dos Laboratórios Expanscience, principalmente à Dra. Sandra Palma, pela disponibilidade e acompanhamento durante o meu estágio em Indústria Farmacêutica.

A Coimbra, por ser a cidade dos meus sonhos enquanto estudante.

Muito obrigada.

“Don’t give up because things are hard, but work harder, when you think of giving up”

- Anthony Liccione

Índice

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução.....	9
2. Contextualização da Farmácia Universal	9
3. Análise SWOT	10
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	10
3.1.1 Localização da farmácia	10
3.1.2 Plano de Estágio	11
3.1.3 Variada oferta de serviços farmacêuticos	11
3.1.4 Ferramentas tecnológicas utilizadas	12
3.1.5 Metodologia <i>Kaizen</i>	12
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	13
3.2.1 Não realização de medicamentos manipulados	13
3.2.2 Insegurança em determinadas áreas de aconselhamento	13
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	13
3.3.1 Elevado contacto com produtos ortopédicos	13
3.3.2 Formações complementares	14
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>).....	14
3.4.1 Medicamentos esgotados a nível nacional.....	14
3.4.2 Fraca literacia em saúde dos utentes	15
4. Casos Práticos.....	15
5. Considerações Finais.....	17
Referências Bibliográficas	19
Anexos	20

PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lista de Abreviaturas	23
1. Introdução.....	24
2. Contextualização dos Laboratórios Expanscience	25
3. Análise SWOT	25
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	25
3.1.1 Plano de estágio multidisciplinar	25
3.1.2 Regime híbrido	26
3.1.3. Metodologia <i>Kaizen</i>	27
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	27
3.2.1 Duração do estágio	27
3.2.2 Carga de trabalho elevada	27
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	28
3.3.1 Visitas a maternidades e farmácias.....	28
3.3.2 Participação em eventos enquanto representantes de marcas	28
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>).....	29
3.4.1 Sem contacto com áreas de produção e investigação	29
3.4.2 Pouco conhecimento da língua francesa.....	29

4. Considerações Finais.....	29
Referências Bibliográficas.....	31

PARTE III - MONOGRAFIA "MEDICAMENTOS DERIVADOS DE PLASMA HUMANO: UMA PERSPETIVA REGULAMENTAR"

Lista de Abreviaturas	33
Resumo	35
Abstract	36
1. Introdução.....	37
2. Medicamentos de uso humano	38
2.1 Perspetiva Regulamentar	38
3. Medicamentos biológicos	39
4. Medicamentos derivados de plasma humano.....	39
4.1 Processo de fabrico de substâncias ativas.....	40
4.2 Indicações terapêuticas	41
4.3 Plasmaferese e processo de fracionamento	42
4.4 Procedimentos de inativação viral	44
5. Enquadramento Regulamentar dos Medicamentos Derivados de Plasma Humano.....	45
5.1 Requisitos regulamentares especiais	45
5.2 Plasma Master File (PMF).....	46
5.3 Imposições na libertação de lotes.....	47
5.4 Aquisição e administração de medicamentos derivados de plasma humano	48
6. Perspetivas Futuras	49
7. Conclusões	51
Referências Bibliográficas	53

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA



FARMÁCIA UNIVERSAL

Orientação: Dra. Filipa Estevão

Lista de Abreviaturas

FC	Farmácia Comunitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FU	Farmácia Universal
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

I. Introdução

O farmacêutico tem um papel preponderante enquanto agente de saúde pública e especialista do medicamento. O seu principal dever é a promoção da saúde e bem-estar global, disponibilizando serviços farmacêuticos que o possibilitem e promovendo o acesso aos melhores cuidados de saúde. A nível ético, os farmacêuticos têm a obrigação de estarem sempre atualizados a nível científico e devem ter uma formação contínua de forma a promover uma maior literacia em saúde e a propagação de informações fidedignas e confiáveis à população em geral.

Assim, é de louvar a oportunidade que o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) oferece aos seus estudantes relativamente à realização de um Estágio completo, permitindo que os mesmos tenham uma experiência prática do que é ser farmacêutico.

Este Estágio Curricular consta no Plano de Estudos do MICF, enquanto última unidade curricular, sendo de carácter obrigatório realizar parte dele numa Farmácia Comunitária (FC). O objetivo da realização do mesmo é pôr em prática os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de todo o curso e adquirir competências juntamente com profissionais farmacêuticos com mais experiência em farmácia de oficina. A realização de formações externas e internas neste estágio permitem a devida formação contínua que os farmacêuticos enquanto profissionais de saúde têm o dever de realizar. O meu estágio em FC teve início no dia 9 de janeiro de 2023 e terminou no dia 28 de abril de 2023.

Tal como a Profissão Farmacêutica, o estágio curricular é regido pela ética e pela deontologia farmacêutica, assumindo um desafio para os estudantes pela sua exigência permanente, enquanto especialistas do medicamento e agentes de saúde pública.

Desse modo, o presente relatório, analisado à luz de um modelo SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), pretende retratar resumidamente o desafiante estágio de 672 horas por mim realizado, na Farmácia Universal (FU), em Coimbra.

2. Contextualização da Farmácia Universal

A FU localiza-se na Praça 8 de Maio, em Coimbra, inserida num meio de grande interesse a nível económico, devido à proximidade à Caixa Geral de Depósitos, à Câmara Municipal de Coimbra, à rua da Sofia e à rua Ferreira Borges. O horário laboral desta farmácia é das 8h às 19h de segunda a sexta-feira e das 8h às 13h ao sábado. Adicionalmente, esta farmácia efetua serviços permanentes, estando ao dispor da população durante 24h.

A equipa da FU é constituída por uma Técnica Auxiliar de Farmácia, Joana Carajoinas, e por cinco farmacêuticos, Dr. Carlos Antunes, Dra. Filipa Estevão, Dra. Gilda Marques, Dra. Sofia Ferreira e Dr. Pedro Baptista, sendo este o Diretor Técnico da farmácia.

A FU encontra-se inserida na rede das Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF) e por isso detém de alguns serviços inerentes a esta rede como o cartão Saúde, o Novo Sifarma® e ainda o Sifarma 2000®. Os principais fornecedores de produtos são a Cooprofar, a Empifarma e a Plural – Cooperativa Farmacêutica. Todos os produtos recebidos são armazenados no *robot* BD Rowa Smart®, com exceção de medicamentos não sujeitos a receita médica de exposição nas prateleiras, dermocosméticos, produtos para expor aos utentes e medicamentos em excesso.

A nível espacial, a FU é constituída por dois pisos. O piso inferior destina-se à zona de atendimento, com quatro balcões principais e um balcão posicionado à frente dos produtos cosméticos, e um gabinete privado para prestação de serviços farmacêuticos como medição da glicémia, colesterol e realização de testes de despiste da COVID-19. Nesse mesmo piso, encontra-se uma balança de farmácia, na qual são realizadas medições de peso, altura e pressão arterial. Adicionalmente, encontram-se expostos nesse piso produtos de higiene oral, de dietética, dermocosméticos, produtos ortopédicos e medicamentos de venda livre.

O piso superior engloba cinco zonas distintas. Apresenta um gabinete da direção técnica, uma casa de banho, um laboratório, uma zona de armazenamento e receção de encomendas e uma pequena área com saída para o exterior, na qual os fornecedores deixam as encomendas.

É assim de notar que toda a FU se encontra de acordo com as Normas gerais sobre as instalações e equipamentos presentes nas Boas Práticas de Farmácia ⁽¹⁾.

3. Análise SWOT

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 Localização da farmácia

A FU encontra-se localizada na Baixa de Coimbra, uma zona com diversas ruas e largos premiados pela UNESCO como Património da Humanidade, o que aumenta exponencialmente o número de turistas que nela passam. Devido à sua breve estadia na cidade e às suas diferentes necessidades relativamente aos restantes utentes, os turistas permitiram-me realizar aconselhamentos mais diversificados e mais relacionados com Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). Todavia, muitos eram também os utentes regulares com

ficha de utente associada e que se dirigiam à FU com o objetivo de adquirirem os seus medicamentos habituais.

3.1.2 Plano de Estágio

O plano de estágio da FU apresenta um carácter progressivo. Numa primeira instância, o meu estágio focou-se no trabalho de *back-office*, no piso superior da farmácia, no qual efetuei a gestão e receção de encomendas. Posteriormente a essa receção, era indispensável armazenar todos os produtos nos seus respetivos lugares. Esta primeira fase durou cerca de duas semanas e permitiu que me acostumasse aos medicamentos utilizados mais regularmente, bem como ao seu respetivo lugar de armazenamento na farmácia.

Nas semanas que se seguiram, observei alguns atendimentos realizados pelos membros da equipa da FU. Esta etapa permitiu-me observar e aprender como se processavam as reservas dos medicamentos, encomendas instantâneas e aconselhamento de diversos produtos. Nessa mesma altura, observei e realizei alguns serviços farmacêuticos como a medição da glicémia, do colesterol e da tensão arterial.

Após algumas semanas, fui autorizada a prosseguir para o atendimento ao público. Observei também a faturação de receitas às entidades responsáveis.

Posteriormente, pude iniciar atendimentos de forma autónoma, contudo sempre com a necessidade de questionar os restantes membros da equipa sobre algumas questões específicas de aconselhamento. Realizei adicionalmente um dia de serviço permanente, que durou um total de onze horas, juntamente com a Dra. Gilda Marques que me auxiliou em todas dúvidas que possuía.

Este plano de estágio gradual, sem dúvida, transformou a minha experiência de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária numa experiência bastante positiva e mais enriquecedora.

3.1.3 Variada oferta de serviços farmacêuticos

O piso inferior da FU possui um gabinete de atendimento personalizado e mais privado para a realização desses mesmos serviços. Durante o meu Estágio Curricular observei e realizei serviços como medição da glicémia, de colesterol e tensão arterial. Posteriormente à medição desses parâmetros bioquímicos era feita a anotação dos valores em cartões disponibilizados pela farmácia para um acompanhamento adequado do utente. Nesse mesmo gabinete foram também realizados testes de despiste da COVID-19.

3.1.4 Ferramentas tecnológicas utilizadas

Ao longo do meu estágio curricular na FU muitas foram as ferramentas tecnológicas utilizadas. Numa fase inicial, a FU recorria ao programa informático Sifarma 2000[®]. Sensivelmente a meio deste meu estágio curricular, a farmácia alterou o seu sistema informático para o Novo Sifarma[®], o que levou a que tanto os estagiários como a equipa técnica da farmácia estivessem num processo de aprendizagem a nível de utilização deste sistema.

Já a nível do sistema logístico da FU, a utilização de um *robot* de armazenamento e dispensa de medicamentos (*robot* BD Rowa Smart[®]) e de uma caixa automática de dinheiro (CashGuard[®]) tornou-se uma mais-valia para a farmácia, minimizando a ocorrência de erros de contagem de dinheiro e dispensa de medicamentos.

3.1.5 Metodologia Kaizen

A palavra *Kaizen*, no seu sentido lato, significa mudança (“*Kai*”) para melhor (“*Zen*”) e a sua filosofia quando aplicada à Farmácia Comunitária tem como objetivo uma melhoria contínua, dinamização da equipa técnica e aumento da produtividade e eficiência da farmácia⁽²⁾.

Esta metodologia é aplicada na FU desde a receção e gestão de encomendas até à dispensa e aconselhamento aos seus utentes. Após receção das encomendas, todos os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) são armazenados no *robot* BD Rowa Smart[®], facilitando a organização dos mesmos. Já os medicamentos de venda livre encontram-se atrás dos balcões de atendimento de forma a serem visíveis para os utentes e alcançados mais facilmente por quem os está a aconselhar. De forma a permitir uma maior acessibilidade, os MNSRM de maior rotação encontram-se num linear mais próximo dos balcões de atendimento e as reservas encontram-se em gavetas também mais próximas dos mesmos.

De forma a melhorar a organização da farmácia foram realizadas algumas mudanças a nível de organização e estrutura aquando do meu estágio na FU, de forma a tornar o piso inferior mais amplo.

O aspeto que considero mais importante na adoção da filosofia *Kaizen* por parte da FU é a dinamização da equipa, o delineamento de tarefas dos elementos da mesma e a integração dos estagiários nessas mesmas tarefas. Seguindo este modelo, existe um desempenho exemplar face aos objetivos propostos e uma maior produtividade.

Por isso, a adoção da metodologia *Kaizen*, os valores da equipa técnica e a devida organização da farmácia, permitem uma maior eficiência no aconselhamento e na prestação de serviços na FU.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Não realização de medicamentos manipulados

Aquando do meu estágio na FU, muitos eram os medicamentos esgotados em todo o país. É, então, imprescindível a realização de manipulados que possam substituir esses mesmos medicamentos.

O facto da FU, apesar de possuir um laboratório com as condições adequadas, não realizar manipulados torna-se uma menos valia para os seus utentes. A solução encontrada é remeter essas receitas para a Farmácia Santa Isabel também na cidade de Coimbra. Já no caso dos medicamentos homeopáticos, o pedido é realizado a uma farmácia de Lisboa, Farmácia Melo, que posteriormente envia os mesmos juntamente com o preço de faturação e o preço de venda ao público.

Outro ponto negativo, ainda neste contexto, é o facto de não incluir essa experiência prática no Estágio Curricular dos seus estagiários. Muitas das competências de realização de manipulados durante o curso podem ficar esquecidas e foi uma limitação no meu estágio não haver a possibilidade de observar e realizar medicamentos manipulados aquando do estágio curricular.

3.2.2 Insegurança em determinadas áreas de aconselhamento

Um farmacêutico deve ser autónomo nas suas decisões e deve estar preparado para aconselhar os utentes sobre as diferentes áreas, como cosméticos, medicamentos veterinários, ortopedia, entre outros.

Durante o meu Estágio Curricular, já na fase de atendimento, senti insegurança no aconselhamento de determinadas áreas, como dispositivos médicos, medicamentos veterinários e produtos ortopédicos. Essa insegurança impediu-me de fazer um atendimento com mais confiança e levou-me a consultar frequentemente os membros da equipa da farmácia.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Elevado contacto com produtos ortopédicos

A FU apresenta uma vasta quantidade de produtos ortopédicos e é muito procurada para aconselhamento a nível ortopédico. Durante o meu estágio em FC, tive a oportunidade de assistir a vários atendimentos nesta área, como utentes a solicitar meias de descanso para o alívio de pernas cansadas, meias elásticas para alívio de problemas de circulação (que

necessitam de medidas do tornozelo e barriga da perna), cadeiras de rodas, cintas lombares ortopédicas, calçado ortopédico, entre outros.

3.3.2 Formações complementares

De modo a garantir que o aconselhamento e a prestação de cuidados de saúde seja o mais atualizado possível, muitos são os delegados de saúde de diversas marcas que se dirigem às farmácias para aconselhar a sua equipa técnica.

Durante o meu estágio tive a possibilidade de assistir a formações da SkinCeuticals[®], Vichy[®], La Roche Posay[®], CeraVe[®] e Papillon[®], o que foi de grande relevância no meu estágio, uma vez que a FU é uma farmácia considerada muito forte a nível da dermocosmética. Adicionalmente, assisti a uma formação complementar da Fresubin[®], sobre a sua gama de suplementos nutricionais orais.

Já a nível externo, foi-me dada a oportunidade de realizar algumas formações presenciais fora da farmácia. A primeira formação externa na qual participei foi referente à gama BioActivo[®], uma gama de suplementos alimentares da Pharma Nord[®]. À posteriori, tive a oportunidade de assistir a duas formações providenciadas pela Zambon[®] sobre o aconselhamento a nível dos sintomas de tosse e dor. E, por último, assisti a uma formação da Cooprofar, referente a parasitas externos em animais de companhia.

Estas formações foram muito úteis, uma vez que expandiram o meu conhecimento a nível de todas as gamas retratadas e contribuíram para o meu desenvolvimento a nível de aconselhamento desses produtos na Farmácia Comunitária.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Medicamentos esgotados a nível nacional

Muitos são os medicamentos esgotados a nível nacional, sendo que alguns desses medicamentos, como o Trulicity[®], Ozempic[®], Ovestin[®], Inderal[®], entre outros, por não possuírem alternativa direta dificultaram o meu papel na dispensa e aconselhamento dos mesmos. As roturas de stocks a nível nacional constituíram também uma ameaça no meu estágio curricular, uma vez que os utentes por vezes apresentavam dificuldades a entender que não se tratava de um problema interno da FU, mas sim de roturas a nível nacional e descarregavam a sua frustração na equipa técnica da FU.

3.4.2 Fraca literacia em saúde dos utentes

Um farmacêutico tem como premissa promover a literacia em saúde dos utentes e fornecer informações fidedignas e com base em documentos científicos. Contudo, com a expansão dos *media*, mais facilmente se consegue propagar falsas informações, principalmente a utentes com fraca literacia em saúde.

Um dos principais problemas identificados foi a falta de informação dos utentes relativamente à necessidade de receita médica para os MSRM e relativamente aos suplementos alimentares. Muitos foram os utentes que tentaram adquirir MSRM sem receita médica, como antibióticos e antidepressivos, e que face a uma resposta negativa adotaram uma postura mais ofensiva perante a equipa técnica da FU.

E apesar de caber ao farmacêutico educar a população, privilegiando sempre a sua saúde, o ceticismo e iliteracia em saúde de alguns utentes dificultou o meu papel na educação e aconselhamento dos mesmos.

4. Casos Práticos

Caso 1

Uma jovem do sexo feminino com cerca de 30 anos desloca-se à farmácia relatando sintomas de obstipação que diz serem frequentes desde que iniciou a sua gravidez. Após algumas questões sobre medidas não farmacológicas, como a ingestão de alimentos ricos em fibra, prática de exercício físico e ingestão abundante de água, a utente menciona ter ido ao médico de família e este lhe ter recomendado um xarope com lactulose, cujo nome não se recordava. Assim, recomendei a utilização de Laevolac[®], um xarope cuja substância ativa é a lactulose e, segundo o RCM deste mesmo medicamento, o seu uso é seguro durante a gravidez, quando não usado de forma prolongada ou excessiva⁽³⁾. Após dispensa, voltei a relembrar as medidas não farmacológicas em situações de obstipação e recomendei uma nova visita ao médico de família caso os sintomas persistissem.

Caso 2

Uma jovem do sexo feminino com cerca de 25 anos desloca-se à farmácia solicitando um antibiótico para o tratamento de uma infeção urinária ligeira. Após receber a informação de que a dispensa de um antibiótico é mediante apresentação de receita médica, a jovem pediu uma alternativa, uma vez que se encontrava com alguma comichão e ardor enquanto urinava. Referiu que urinava mais vezes durante o dia e tinha sempre esses sintomas.

Assim, recomendei o uso de RoterCysti[®], um medicamento tradicional à base de plantas para o tratamento de infecções do trato urinário inferior, com folha de uva-ursina. Aconselhei a toma de dois comprimidos duas vezes ao dia ⁽³⁾. Para alívio do desconforto sentido pela jovem, aconselhei o uso do Lactacyd[®] Pharma com Prebióticos, indicado para uma melhor higiene íntima diária e com o auxílio de um doseador. Adicionalmente, destaquei a importância da ingestão de pelo menos 1,5 L de água, bem como algumas medidas de higiene (Anexo I).

Caso 3

Dirige-se à farmácia um utente do sexo masculino, na casa dos 50 anos, a solicitar um medicamento que o ajude a dormir. Após o questionar se já tinha tomado algum medicamento ou produto para dormir anteriormente, o utente respondeu que não. Após esta resposta, questionei os hábitos de sono do utente e realcei a importância de ter um horário regular para dormir, não utilizar aparelhos eletrónicos imediatamente antes de se deitar e a relevância de ter o mínimo de luminosidade no quarto. Enalteci a importância da não ingestão de alimentos estimulantes como o café ou açúcar após o jantar e de realizar refeições mais ligeiras à noite. Após realçar outras medidas de higiene do sono o utente afirmou que já fazia tudo isso e não resultava.

Aconselhei-o a experimentar o STRESSIL Noite[®], um suplemento alimentar à base de melatonina, *Valeriana officinalis*, *Matricaria chamomilla*, *Passiflora* e *Humulus lupulus*. A combinação destes componentes permite reduzir o tempo até adormecer, induzindo o sono e, adicionalmente, permite diminuir o despertar durante o sono. Aconselhei a toma de 1 cápsula meia hora antes de deitar e revi novamente alguns dos principais hábitos de sono que o utente deveria adotar.

Caso 4

Uma jovem, com cerca de 20 anos, dirige-se à FU com nervosismo evidente, relatando que se esqueceu de tomar a pílula contraceptiva e que posteriormente teve relações sexuais desprotegidas. Questionou-me se deveria tomar a pílula do dia seguinte ou se deveria continuar a sua toma diária da pílula tendo em conta que o esquecimento dessa mesma tinha ocorrido durante 2 dias. Quando questionada, indicou que a relação sexual desprotegida tinha ocorrido há 1 dia e que antes do esquecimento se encontrava no terceiro dia da toma da pílula contraceptiva.

Uma vez que a utente ainda se encontrava na fase pré-ovulatória, aconselhei a toma de Postinor[®], que contém 1,5 mg de levonogestrel ⁽³⁾. O levonogestrel atua nesta fase mais precoce através do bloqueio temporário da ovulação ⁽⁵⁾. Alertei a jovem que esta pílula apenas tem efeito até 72h após a relação sexual não protegida e que em caso de vômitos ou diarreia nas três horas a seguir, a toma deve ser repetida ⁽³⁾. Recomendei também o uso de proteção adicional com um método barreira, nomeadamente preservativo, durante 7 dias após esta toma ⁽⁵⁾. E adicionalmente, aconselhei a ida ao médico de forma a realizar um despiste contra doenças sexualmente transmissíveis (Anexo II).

Caso 5

Um dos atendimentos que realizei foi relativo a um utente de 40 anos que se dirigiu à farmácia com tosse com expetoração. Procurei entender a intensidade e gravidade da situação, questionando há quantos dias se encontrava com esses sintomas e se já tinha tomado alguma medicação para o efeito. A resposta que obtive foi que já havia tomado um xarope com sabor neutro para a tosse seca e não havia resultado. Após algumas questões, o senhor admitiu ser hipertenso e necessitava de algo sem sal. Após esta informação, descartei todas as opções de comprimidos efervescentes, uma vez que estes possuem bicarbonato de sódio. Assim, aconselhei-o a realizar uma terapêutica com Fluimucil 4%, uma solução oral cujo princípio ativo é a acetilcisteína, que possui uma ação mucolítica-fluidificante sobre as secreções da mucosa nasal ⁽³⁾. Este xarope possui um sabor a morango o que me levou a crer que iria resultar numa maior adesão à terapêutica. Recomendei a toma diária de 15 mL de Fluimucil 4% (medidos através do copo doseador que se encontra dentro da embalagem), uma vez por dia ⁽³⁾. Adicionalmente, aconselhei a ingestão de grande quantidade de água de forma a promover a hidratação (Anexo III).

5. Considerações Finais

O papel de um farmacêutico enquanto profissional de saúde e agente de saúde pública está em constante crescimento. É à farmácia comunitária que a maioria dos utentes recorre em primeiro lugar quando existe a necessidade de obter cuidados médicos e por isso, os farmacêuticos tornam-se muitas vezes profissionais de saúde de primeira e última linha.

A realização do estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia Universal permitiu-me experienciar em primeira mão a importância dos farmacêuticos na população em geral, bem como a importância de um serviço farmacêutico com qualidade e confiança. Por outro lado, esta etapa permitiu-me adquirir uma visão mais global das tarefas inerentes à

prática farmacêutica numa farmácia de oficina e aplicar os meus conhecimentos teóricos anteriormente adquiridos durante o meu percurso académico.

No decorrer do estágio experienciei uma evolução contínua a nível pessoal e profissional notória tanto pelos utentes como pela equipa técnica da farmácia, o que foi deveras gratificante. Sem o acompanhamento de toda a equipa técnica da Farmácia Universal esta evolução não seria possível e deste modo considero que a minha experiência enquanto estagiária foi muito positiva.

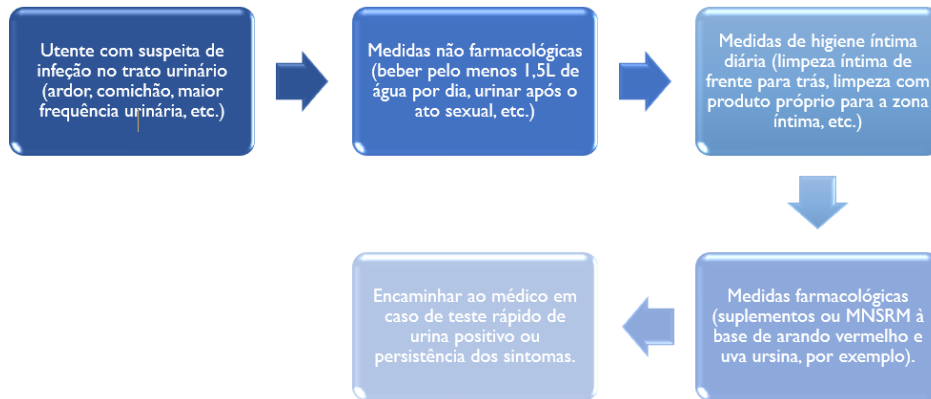
Após este estágio curricular consigo reconhecer a importância desta nobre profissão e sinto-me com mais aptidão para exercer a prática farmacêutica numa farmácia comunitária.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – OF.C-N001-00. 2015. Boas Práticas de Farmácia Comunitária. Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos. I-9.
2. KAIZEN INSTITUTE – O que é Kaizen™. [Acedido a 20 mar. de 2023]. Disponível em <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen>
3. INFARMED – Resumo das características do medicamento. [Acedido a 01 abr. de 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
4. FALCH, C., SOUSA, M., RAMALHO, P., RODRIGUES, S. – Intervenção farmacêutica na suspeita de infecção urinária – Estudo de caso da Farmácia Ferrer. [Acedido a 02 abr. de 2023]. Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/WWW/Eventos/i_jornadas_fc/posteres/intervencao_farmacutica_na_suspeita_de_infeccao_urinaria_y_estudo_de_caso_da_farmacia_ferrer.pdf
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – OF.C-N014-00. 2015. Boas Práticas de Farmácia Comunitária. Norma específica sobre a Intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. I-12.
6. ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS FARMÁCIAS – Fluxograma de Indicação Farmacêutica – Contraceção Oral de Emergência. 2018.
7. ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS FARMÁCIAS – Fluxograma de Indicação Farmacêutica – Tosse. 2018.

Anexos

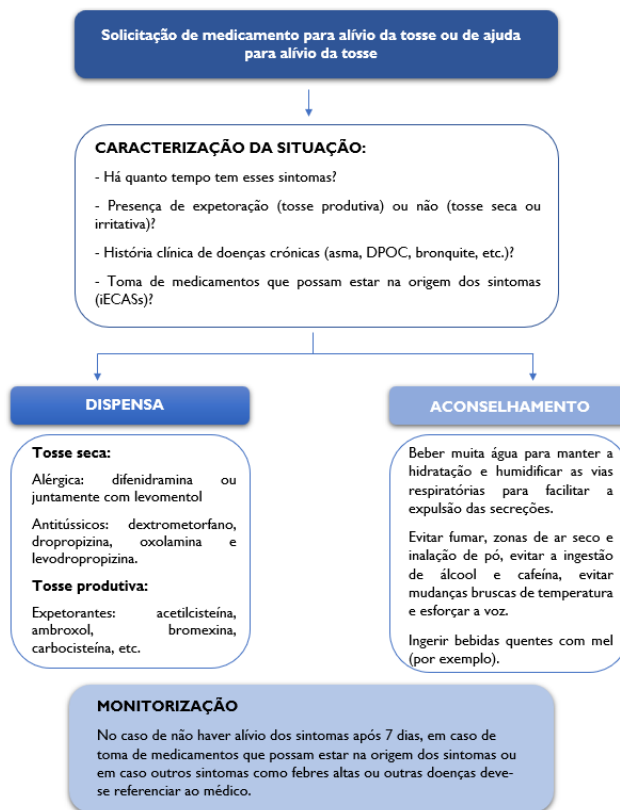
Anexo I. Fluxograma da intervenção e aconselhamento farmacêutico na suspeita de infecção do trato urinário. (Adaptado de FALCH, C., SOUSA, M., RAMALHO, P., RODRIGUES, S. – Intervenção farmacêutica na suspeita de infecção urinária – Estudo de caso da Farmácia Ferrer).



Anexo II. Fluxograma da intervenção farmacêutica no aconselhamento de contraceção de emergência. (Adaptado de ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS FARMÁCIAS – Fluxograma de Indicação Farmacêutica – Contraceção Oral de Emergência. 2015. 1 p.)



Anexo III. Fluxograma da intervenção farmacêutica no caso de sintomas como tosse. (Adaptado de ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS FARMÁCIAS – Fluxograma de Indicação Farmacêutica – Tosse. 2018. 2 p.)



PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA



LABORATÓRIOS EXPANSCIENCE

Orientação: Dra. Sandra Palma

Lista de Abreviaturas

ANF	Associação Nacional das Farmácias
CNP	Código Nacional do Produto
DM	Dispositivos Médicos
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
LE	Laboratórios Expanscience
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PC	Produtos Cosméticos
SIDM	Sistema de Informação para Dispositivos Médicos
SOPs	Procedimentos Operacionais Padrão
UCC	Unidade de Cuidados na Comunidade
USF	Unidade de Saúde Familiar

I. Introdução

O Plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), proporcionado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), é notável pela sua abrangência multidisciplinar no decorrer dos 5 anos de estudo. Este plano é finalizado com a unidade curricular “Estágio”, na qual os estudantes têm a oportunidade de realizar estágios em diferentes áreas farmacêuticas.

Uma das áreas que está incluída neste plano de estágio curricular é a Indústria Farmacêutica, o que permite que os estudantes de MICF contactem com a notável multidisciplinaridade e impacto na sociedade que esta área apresenta.

Desde o início, houve um despertar da minha curiosidade pela área de Indústria Farmacêutica derivada do meu interesse em unidades curriculares como Química Farmacêutica I e II, Tecnologia Farmacêutica I, II e III, Dermofarmácia e Cosmética, Gestão e Garantia de Qualidade, Nanotecnologia Farmacêutica e por último, mas talvez a mais impactante, a unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento.

Assim, devido ao meu interesse em realizar um estágio nesta área, candidatei-me ao Estágio Curricular nos Laboratórios Expanscience em Lisboa e iniciei as minhas funções no dia 3 de maio de 2023 e concluí as mesmas no dia 28 de julho de 2023. Passei pelos Departamentos de Marketing, Assuntos Regulamentares e Formação sempre sob a orientação da Dra. Sandra Palma.

Desse modo, o presente relatório pretende retratar resumidamente o meu estágio de 451 horas nesta empresa, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*).

2. Contextualização dos Laboratórios Expanscience

Os Laboratórios Expanscience (LE) são uma empresa farmacêutica e dermocosmética de origem francesa, criada em 1950. Os LE contam já com 70 anos de atuação, 14 filiais em todo o mundo e empregam mais de mil pessoas. A filial portuguesa dos LE localiza-se na Avenida António Augusto de Aguiar, em Lisboa ⁽¹⁾.

Trata-se de uma companhia independente e familiar, que tem vindo a desenvolver produtos inovadores nos mercados da saúde e do bem-estar. Contudo, os departamentos de investigação e desenvolvimento de produtos encontram-se somente na sede dos LE, em Epernon ⁽¹⁾.

As áreas de aplicação dos LE são a osteoartrite e a saúde da pele, sendo líderes no mercado europeu a nível de produtos cosméticos destinados ao bebé e à mulher grávida ou no pós-parto ⁽¹⁾. São detentores da Mustela[®], cujos produtos são constituídos por 96% de ingredientes de origem natural e vegetal, como a Perseóse de Abacate[®], substância patenteada pelos LE. Os LE primam pelo seu impacto positivo na sociedade e no meio ambiente e foram adicionalmente a primeira empresa de dermocosmética francesa a ser certificada como B Corp⁽²⁾.

A filial portuguesa dos LE foi criada em 1977 e comercializa produtos das marcas Mustela[®], Akileine[®], Ecrinal[®], Marimer[®], Physidose[®], Opticerum[®] e Parasidose[®]. Adicionalmente, representa outros produtos fabricados pelos Laboratórios Gilbert e Aseptia.

Nesta filial, os LE são responsáveis pela área de Assuntos Regulamentares, *Marketing*, Formação e distribuição de cosméticos, dispositivos médicos e medicamentos através da Dilofar, áreas pelas quais o meu estágio passou.

3. Análise SWOT

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 Plano de estágio multidisciplinar

Ao iniciar o meu estágio curricular nos LE, foi-me dada uma visão global do organograma da empresa e o meu estágio foi planeado de forma a contactar com o maior número de departamentos. Assim, o meu estágio consistiu em desempenhar funções nos departamentos de Assuntos Regulamentares, *Marketing* e Formação.

Numa fase inicial, realizei algumas tarefas no departamento de *Marketing*, através da atualização da APP dos LE, Expanscience Academy, elaboração e validação de folhetos da marca Mustela[®] para as farmácias e hospitais e tradução de fichas técnicas e rótulos ⁽³⁾. À posteriori,

contactei com o *software* Salesforce, que proporciona a gestão e uma maior relação entre os clientes e a empresa. Trata-se de um sistema completo com toda a informação sobre os produtos concentrada neste. As minhas funções neste *software* eram analisar e interpretar a informação registada, solucionar os problemas apresentados pelos clientes e atualização de temas e conteúdos para a *Expanscience Academy*.

Após passar por este departamento, iniciei funções em Assuntos Regulamentares com acompanhamento da Dra. Sandra Palma. Neste departamento tomei conhecimento de Regulamentos e Diretivas de todos os produtos comercializados pelos LE.

Adicionalmente, tomei conhecimento de procedimentos de Cosmetovigilância, preenchendo formulários de alerta *QCMvigilance* da CLINREAL, e Vigilância de DM e produtos biocidas. Ainda neste departamento submeti pedidos e ativação de Códigos Nacionais de Produtos (CNP) à Associação Nacional das Farmácias (ANF).

Foi-me dada a oportunidade de aprender o conceito dos procedimentos operacionais padrão (SOPs) e ainda tive a oportunidade de contactar com o Sistema de Informação para Dispositivos Médicos (SIDM) do INFARMED⁽⁴⁾.

Numa fase final, contactei com o departamento de Formação dos LE. Neste assisti a *webinars* e auxiliei na realização de algumas ações de formação. Aliado a este departamento está o trabalho de *merchandising* e por isso foi-me dada a oportunidade de acompanhar um formador e delegado de informação médica durante uma visita a alas de saúde materna e infantil, onde foram executadas ações de formação.

Através deste estágio multidisciplinar consegui contactar com diferentes áreas da Indústria Farmacêutica e entendi que existe uma relação de dependência entre os diferentes departamentos. Por esses dois motivos, este plano de estágio constituiu um ponto forte no meu estágio.

3.1.2 Regime híbrido

Desde a pandemia, os LE adotaram um regime de trabalho híbrido que permitia que os seus trabalhadores e estagiários se deslocassem ao escritório duas vezes por semana. Numa fase inicial, desloquei-me ao escritório mais do que esses dias, de forma a consolidar e compreender melhor alguns dos temas abordados. No entanto, após esta fase, dediquei-me a estagiar através do regime híbrido, contactando diariamente, e mais do que uma vez por dia, com a minha orientadora Dra. Sandra Palma via *Microsoft Teams*.

Após dois anos de trabalho com este regime, a equipa já se encontrava familiarizada com o método de trabalho e facilitou a minha integração no mesmo.

Adicionalmente, este método permitiu-me melhorar a minha forma de organizar e planear as tarefas e sem as distrações presentes no escritório. Por isso, considero este regime um ponto forte do meu estágio a nível de melhoria de produtividade e eficiência.

3.1.3. Metodologia Kaizen

A metodologia *Kaizen* é uma filosofia baseada na melhoria contínua e dinamização da equipa e do trabalho realizado por esta, sendo definida pela mudança (“*Kai*”) para melhor (“*Zen*”).

Semanalmente, os membros da direção tinham uma reunião interna onde se realizava um ponto de situação de atividades realizadas ou prestes a realizar, tal como partilha de conhecimentos. Este momento de partilha podia ser alargado, por vezes, a todos os colaboradores de cada departamento, caso fosse pertinente uma explicação mais detalhada.

Sem dúvida que esta metodologia é fulcral para uma melhor integração de novos colaboradores ou para a dinamização de toda a equipa. Possui adicionalmente um impacto muito positivo no rendimento do trabalho desempenhado por cada colaborador dos LE e, por isso, a adoção desta metodologia apresenta excelentes resultados.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Duração do estágio

A representação de Produtos Cosméticos (PC), Dispositivos Médicos (DM) e produtos biocidas é uma grande vantagem para os LE, no entanto essa diversidade faz com que seja mais difícil aprender e consolidar num curto espaço de tempo todos os conceitos e procedimentos relativamente a cada um desses produtos. Tendo em conta a diversidade de funções desempenhadas ao longo deste Estágio Curricular nos LE, é exigido um maior tempo de duração de estágio de forma a permitir a consolidação de todas as matérias transmitidas ao longo deste estágio.

3.2.2 Carga de trabalho elevada

Tal como referido, os LE são uma empresa familiar e o seu número de recursos humanos na filial portuguesa é muito pequeno. Assim, a carga de trabalho depositada nos trabalhadores e nos estagiários é muito elevada e levou a que nem todas as tarefas que me foram atribuídas fossem concluídas, ou pelo menos não fossem concluídas no tempo previsto.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Visitas a maternidades e farmácias

De forma a garantir que o aconselhamento e prestação de cuidados de saúde seja o melhor possível a nível das marcas representadas pelos LE, os delegados de informação médica dirigem-se a diversas Unidades de Saúde Familiar (USF), Unidades de Cuidados na Comunidade (UCC) e maternidades. O objetivo destas visitas são a transmissão de novidades a nível das marcas representadas pelos LE, bem como formar novos profissionais de saúde que trabalham com estas marcas.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar um dos delegados de informação médica e formador dos LE, José Faria, numa das suas visitas às USF Vasco da Gama, USF Jardins da Encarnação, UCC Oriente e ala da pediatria do Hospital CUF Descobertas.

Estas visitas foram úteis, pois expandiram o meu conhecimento sobre a dinâmica das formações presenciais que os LE desenvolvem, de forma a promoverem e darem a conhecer os novos produtos das marcas.

3.3.2 Participação em eventos enquanto representantes de marcas

Aquando do meu tempo de estágio no departamento de *Marketing* acompanhei a equipa a dois eventos, de forma a promover as marcas representadas pelos LE.

O primeiro evento no qual acompanhei a equipa de *Marketing* dos LE foi o *Health Fest*, realizado pela WAY Up. Neste, o objetivo da nossa presença foi dar a conhecer a gama *Akileine Sports* da marca Akileine®, uma vez que se tratava de uma atividade sobre desporto e desempenho físico.

Já o segundo evento, consistiu na representação da marca Mustela® no Mega Festival de Insufláveis nos Jardins do Casino Estoril. O principal objetivo da equipa era educar os pais e/ou educadores acerca da importância da fotoproteção das crianças durante os dias de calor, bem como a devida hidratação da pele após exposição solar. Muitos foram os parentes que nos questionaram acerca de gamas mais específicas, como a gama para as peles com tendência tópica ou as gamas para a pele mais seca, o que resultou na promoção de vários produtos desta marca.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Sem contacto com áreas de produção e investigação

Apesar de no decurso deste Estágio Curricular me terem facultado posters e folhetos científicos acerca da produção e investigação realizada pelos LE, considero um ponto fraco no meu Estágio Curricular não ter tido contacto com essas áreas, uma vez que esses departamentos se encontram localizados em França.

3.4.2 Pouco conhecimento da língua francesa

Os LE são uma empresa farmacêutica de origem francesa e por isso, a língua francesa esteve sempre presente no decorrer do meu Estágio Curricular, nomeadamente nos rótulos dos produtos e em alguns procedimentos. Isto constituiu uma barreira linguística e ao mesmo tempo um desafio, uma vez que não domino esta língua.

4. Considerações Finais

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra forma anualmente estudantes muito competentes e versáteis, uma vez que proporciona que os mesmos possuam uma experiência prática em diversas áreas farmacêuticas aquando do seu Estágio Curricular.

A oportunidade de realizar parte deste estágio em indústria farmacêutica constituiu um marco fundamental na minha formação académica. Este estágio prático permitiu-me aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos durante todo o plano de estudos do MICE, nomeadamente em unidades curriculares como Assuntos Regulamentares do Medicamento, Gestão e Garantia de Qualidade, Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia e Comunicação e *Marketing* Farmacêutico.

Por outro lado, a oportunidade de estagiar durante 3 meses nos Laboratórios Expanscience permitiu-me desenvolver capacidades de autonomia, responsabilidade, gestão de tempo e organização. Este estágio, por ter sido multidisciplinar, possibilitou a minha saída da minha área de conforto e proporcionou a ampliação dos meus horizontes para outras áreas da indústria farmacêutica.

Este estágio em indústria farmacêutica veio reforçar a minha paixão pela área dos Assuntos Regulamentares, embora não aplicado à área do medicamento em si. Como os LE não possuem medicamentos, isto facilitou o conhecimento de diferentes estatutos que não foram lecionados nas unidades curriculares anteriormente definidas e a forma como são aplicados.

Considero que o balanço final deste estágio é positivo, sendo que passar pelas diversas áreas e departamentos, permitiram-me um melhor conhecimento de como todos estes departamentos se interligam. O empenho profissional e o ambiente acolhedor de interajuda de todos os colaboradores dos LE contribuíram adicionalmente para o balanço positivo deste estágio.

Referências Bibliográficas

1. Laboratoires Expanscience – A nossa razão de ser. [Acedido a 21 de maio de 2023]. Disponível em <https://www.expanscience.com/pt/um-laboratorio-empenhado/nossa-razao-de-ser>
2. Laboratoires Expanscience – A nossa certificação B Corp. [Acedido a 21 de maio de 2023]. Disponível em <https://www.expanscience.com/pt/um-laboratorio-empenhado/nossa-certificacao-b-corp>
3. Academia Expanscience – Sobre a Academia. [Acedido a 1 de junho de 2023]. Disponível em <https://academia.expanscience.pt/sobre>
4. INFARMED – Sistema de Informação de Dispositivos Médicos (SIDM). [Acedido a 16 de junho de 2023]. Disponível em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=4088116&_101_type=content&_101_urlTitle=sistema-de-informacao-para-dispositivos-medicos-sidm-&inheritRedirect=false

PARTE III

MONOGRAFIA

“MEDICAMENTOS DERIVADOS DE PLASMA HUMANO: UMA PERSPETIVA REGULAMENTAR”

Orientação: Professor Doutor João José Martins Simões de Sousa

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no mercado
CHMP	Comité de Medicamentos de Uso Humano
COELL	Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote
CTD	Documento Técnico Comum
DPP	Dossier Principal do Plasma
EEE	Espaço Económico Europeu
HAV	Vírus da Hepatite A
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IPST	Instituto Português do Sangue e da Transplantação
OMS	Organização Mundial de Saúde
PFC	Plasma Fresco Congelado
PMF	Plasma Master File
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
UE	União Europeia

Índice de Figuras e Tabelas

Tabela 1. Quadro-resumo dos quatro grupos mais importantes de proteínas extraídas do plasma e a sua respetiva indicação clínica.	11
Figura 1. Procedimento de crioprecipitação.....	12
Figura 2. Princípios gerais de um PMF.....	17

Resumo

Os medicamentos derivados de plasma humano ou hemoderivados, são produtos obtidos a partir do fracionamento de plasma sanguíneo humano que por sua vez é conseguido através de colheitas de sangue efetuadas em instituições de saúde validadas. O uso destes medicamentos é inquestionável quando se trata de deficiências genéticas, doenças imunológicas e distúrbios de coagulação.

Uma vez que os medicamentos derivados do plasma humano pertencem ao grupo dos medicamentos biológicos, regem-se por uma legislação específica que deve ser seguida devidamente, de forma a garantir que esses produtos sejam seguros, eficazes e de qualidade elevada. Estes produtos possuem um controlo rigoroso a nível de procedimentos de inativação ou remoção viral, uma vez que estão sujeitos a riscos de transmissão de doenças infectocontagiosas.

Desde a denúncia de um incidente de corrupção na área de vendas de plasma que a aquisição e administração destes medicamentos é feita a nível hospitalar, sendo também esta especial. Existe assim a necessidade de registar num sistema todos os passos: requisição clínica, distribuição aos devidos serviços e administração nos estabelecimentos validados.

Por todos estes motivos, esta revisão pretende aprofundar quais os requisitos e leis que devem ser seguidos, a importância da supervisão do fabrico dos medicamentos derivados de plasma humano e como se deve fazer a monitorização contínua de todo o seu processo, de forma a permitir a eficácia, qualidade e segurança dos medicamentos derivados do plasma humano.

Palavras-chave: Medicamentos derivados de plasma humano; Hemoderivados; Plasma; Sangue; Enquadramento regulamentar.

Abstract

Human plasma-derived medicines or blood products are products obtained from the fractionation of human plasma, which in turn is obtained from blood donations carried out in validated health institutions. The use of these medicines is unquestionable when it comes to genetic deficiencies, immunological diseases and coagulation disorders.

As human plasma-derived medicines belong to the group of biological medicines, they are governed by specific legislation that must be followed properly to ensure that these products are safe, effective and of high quality. These products have strict control in terms of viral inactivation or removal procedures, as they are subject to risks of transmission of infectious diseases.

Since the report of a corruption incident in the plasma sales area, the acquirement and administration of these medicines is done at hospital level and is also special. There is a need to record all the steps in a system: clinical requisition, distribution to the appropriate services and administration in the validated establishments.

For all these reasons, this review aims to elaborate on which requirements and laws should be followed, the importance of supervising the manufacture of human plasma-derived medicines and how continuous monitoring of the whole process should be done to enable the efficacy, quality and safety of human plasma-derived medicines.

Keywords: Human plasma-derived medicines; Hemoderivatives/Blood products; Plasma; Blood; Regulatory framework.

I. Introdução

O sangue é um conjunto de células suspensas no plasma (cerca de mais de metade do volume de sangue total), constituído por plaquetas sanguíneas, glóbulos brancos e glóbulos vermelhos.

Por sua vez, é o plasma que possui as proteínas plasmáticas importantes, nutrientes, hormonas, gases e eletrólitos. Assim, é no plasma que se encontram componentes de extrema relevância e que podem sofrer processos de fracionamento e purificação de forma a tratar doenças normalmente associadas a deficiências congénitas e adquiridas.

A partir da extração de cerca de 25 proteínas essenciais, foi possível a perfusão intravenosa das mesmas, dando origem ao que hoje designamos de medicamentos à base de plasma humano. Foi em 1975 que a Organização Mundial de Saúde (OMS), relatou a importância dos medicamentos derivados de plasma humano e enalteceu a relevância da sua segurança e da sua qualidade ⁽¹⁾.

Desde então, a utilidade dos medicamentos derivados de sangue e plasma humano é inquestionável e a sua necessidade está a aumentar de forma notável. Estes medicamentos possuem uma margem de segurança bastante ampla e, por isso, as indústrias farmacêuticas continuam a investigar a possibilidade de associar os hemoderivados a novas indicações clínicas, sendo uma área em grande desenvolvimento e muito bem regulamentada.

Já a regulamentação farmacêutica, a nível geral, estabelece um conjunto de recomendações e orientações práticas relativamente a determinados mecanismos e procedimentos que garantem a saúde pública. A legislação é dinâmica e requer uma atualização periódica. A regulamentação de medicamentos é fulcral para garantir a qualidade, a eficácia e a segurança dos produtos de saúde ⁽²⁾.

Em Portugal, após suspeitas de corrupção no negócio do sangue e através do progresso tecnológico, a regulamentação foi alterada. Estes medicamentos passaram a poder ser adquiridos individualmente a nível hospitalar e a sua administração é igualmente feita neste meio. Os medicamentos derivados do plasma humano são cruciais na terapia de casos de regulação da pressão osmótica do sangue, de hemóstase após procedimentos cirúrgicos e muitos outros casos.

Por isso, o fabrico dos medicamentos derivados do plasma humano rege-se por um enquadramento legal especial que deverá ser seguido, de forma a garantir a segurança e qualidade durante todo o processo de fabrico, aquisição, distribuição e administração.

2. Medicamentos de uso humano

Tendo por base o Estatuto do Medicamento ⁽³⁾ e o Regime jurídico dos medicamentos de uso humano ⁽⁴⁾, um medicamento é toda e qualquer substância ou associação de substâncias que possuam propriedades curativas ou preventivas de doenças e dos sintomas em humanos, com o objetivo de estabelecer um diagnóstico ou exercendo ação farmacológica, metabólica ou imunológica e modificando as funções biológicas ^(3, 4).

Devido à sua importância, estes medicamentos estão sujeitos a procedimentos de qualidade, eficácia e segurança para que possam ter as condições ideais para serem colocados no mercado, adquiridos, distribuídos e administrados.

Cabe ao INFARMED, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.⁽⁵⁾, acompanhar e garantir a aplicação dessas boas práticas em todas as fases do processo dos medicamentos de uso humano.

2.1 Perspetiva Regulamentar

O fabrico de medicamentos de uso humano rege-se pela Diretiva 2001/85/CE do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia, de 6 de novembro de 2001. Esta é a principal legislação que enquadra de uma forma geral, o fabrico de todos os medicamentos ⁽⁶⁾.

A título mais específico, para os medicamentos de uso humano, os documentos acrescidos aos pedidos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) devem atender às diretrizes aprovadas pelo INFARMED, às normas científicas de qualidade, eficácia e segurança do Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) e às diretrizes publicadas pela Comissão Europeia nas “Regras que regem os medicamentos na Comunidade Europeia”. Devem ainda estar em conformidade com o formato e conteúdo do Volume 2 B - Informações aos Requerentes, Medicamentos para uso humano. Esses documentos devem ser apresentados sob um formato comum para todas as regiões ICH (Comunidade Europeia, Estados Unidos da América e Japão), designado Documento Técnico Comum (CTD) ^(3, 7).

Assim, a documentação é apresentada em cinco módulos:

- O primeiro módulo fornece dados administrativos específicos;
- O módulo 2 apresenta resumos das Seções de qualidade, eficácia e segurança;
- O terceiro módulo presta informações químicas, farmacêuticas e biológicas;
- O módulo 4 fornece documentação não clínica;
- E o módulo 5 apresenta relatórios de estudos clínicos. ^(3, 7)

O CTD é aplicável a todos os tipos de pedidos de AIM, a todos os tipos de procedimentos (nacional, reconhecimento mútuo ou centralizado) e a todos os medicamentos, incluindo os medicamentos biológicos dos quais fazem parte os medicamentos derivados do plasma humano ⁽³⁾.

3. Medicamentos biológicos

Um medicamento biológico é, por definição, um medicamento que tem uma substância biológica como substância ativa ⁽³⁾.

Por sua vez, uma substância biológica tem a particularidade de ser produzida por uma fonte biológica, mas cuja qualidade requer uma combinação de ensaios físicos e químicos, bem como biológicos, conjuntamente com o seu processo de fabrico e controlo dessa mesma qualidade ^(3, 4).

As substâncias ativas de base dos medicamentos biológicos são, então, todas as substâncias de fonte biológica, nomeadamente células, órgãos, tecidos, microrganismos e fluídos de origem humana ou animal. Dentro dos fluídos estão incluídos o plasma e o sangue. Já dentro deste grande grupo de medicamentos estão incluídos, por exemplo, os medicamentos imunológicos, os medicamentos de terapia avançada e os medicamentos derivados do plasma humano ⁽³⁾.

Para além da descrição do processo de fabrico das substâncias ativas, elaboração da lista de matérias-primas e documentação de todos os processos de controlo e qualidade impostos aos restantes medicamentos, os medicamentos biológicos possuem requisitos adicionais a nível regulamentar que serão abordados mais especificamente em relação aos medicamentos derivados do plasma humano ⁽³⁾.

4. Medicamentos derivados de plasma humano

Um medicamento derivado do sangue ou do plasma humano é definido pelo Estatuto do Medicamento como um medicamento preparado essencialmente à base de componentes do sangue de origem humana, particularmente a albumina, as imunoglobulinas específicas e os fatores de coagulação (Fatores VII, VIII, IX, para além dos complexos protrombínicos) ^(3, 8). Podem ser adicionalmente designados por hemoderivados.

Os hemoderivados são, então, obtidos através do fracionamento do plasma humano. O plasma por sua vez é submetido a diversos processos a nível industrial que estão sujeitos a normas próprias ⁽³⁾.

Os medicamentos derivados deste plasma humano têm de conter a denominação comum das substâncias ativas juntamente com o nome do medicamento. Quando colocados no mercado, são medicamentos sujeitos a receita médica restrita e destinam-se somente a doenças diagnosticadas e com tratamento restrito a ambiente hospitalar ⁽³⁾.

4.1 Processo de fabrico de substâncias ativas

Durante a Segunda Guerra Mundial tornou-se evidente a necessidade de plasma e sangue para os militares que nela lutavam. Por esse motivo, muitos foram os profissionais que pesquisaram e desenvolveram métodos para melhorar as transfusões sanguíneas. Mas só após esta guerra foi desenvolvida a técnica plasmaferese (separação do plasma dos restantes constituintes) e se começou a desenvolver os medicamentos derivados do sangue e de plasma humano através de procedimentos mais complexos ⁽⁹⁾.

Esta técnica de separação pode originar plasma com o objetivo de realizar transfusões, sendo que a partir do momento em que o plasma é sujeito a um processo de congelamento passa a denominar-se Plasma Fresco Congelado (PFC). O PFC tem de se encontrar a uma temperatura que possibilite a manutenção da qualidade de todos os seus componentes de interesse e possibilite a sua transfusão ⁽⁹⁾.

Já a nível dos medicamentos derivados de plasma humano, segundo a OMS, estes são constituídos pelas proteínas plasmáticas de interesse, anteriormente referidas, e estas não podem ser sintetizadas por métodos convencionais. Por isso, são obtidas a partir de plasma de dadores saudáveis por meio de um processo de fracionamento e purificação ⁽⁸⁾.

Tal como descrito no ponto 3 deste documento, no que respeita aos medicamentos biológicos existem requisitos adicionais no processo de fabrico das substâncias ativas. Nos medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos devem sempre ser documentados a origem, a colheita, o transporte e a conservação do material de base, bem como, descrever as instalações e o equipamento utilizado para o fabrico ⁽¹⁰⁾.

Esta prática tem como objetivo prevenir a transmissão de doenças através do sangue, uma vez que as dádivas são misturadas numa “pool” de plasma e existe um elevado risco de transmissão viral e consequentemente afetar um grande número de recetores.

Os incidentes de transmissões de doenças demonstraram que a seleção de dadores e os testes das “pools” de plasma não são medidas suficientes para garantir a qualidade dos medicamentos derivados de plasma humano. Assim, a colheita e o fabrico das substâncias ativas devem ser realizados em centros cujos requisitos foram verificados pela autoridade competente e à posteriori devem ser realizadas inspeções de forma a garantir que estes

requisitos continuam a ser cumpridos e que estão de acordo com as Boas Práticas de Fabrico ⁽¹⁰⁾.

O controlo de qualidade deve ser em processo e dos produtos, seguindo e cumprindo o disposto nas monografias da Farmacopeia Europeia.

4.2 Indicações terapêuticas

Os medicamentos derivados do plasma humano apresentam na sua constituição várias proteínas plasmáticas de interesse a nível terapêutico.

Existem essencialmente quatro grupos de proteínas plasmáticas importantes a nível terapêutico: a albumina, as imunoglobulinas específicas, as proteínas de coagulação (tais como o Fator VIII e o Fator IX) e proteínas de anti coagulação ^(11, 12, 13).

A albumina humana é sintetizada no fígado e é a proteína mais abundante no plasma. Esta proteína é essencial para manter a pressão oncótica no plasma, evitando a perda de água para os espaços intersticiais. Adicionalmente, é responsável pela ligação e transporte de diversas substâncias como iões, fármacos e/ou hormonas. A albumina está indicada no choque hipovolémico, na terapêutica intensiva, na diálise a nível hepatorrenal e também na terapêutica de queimados ^(8, 12, 13). Alguns exemplos de medicamentos de albumina mais utilizados são o Albiomin[®] 20% da Biotest Pharma GmbH e o Alunorm[®] 20% da Octapharma.

As imunoglobulinas são essencialmente utilizadas no âmbito de doenças autoimunes e profilaxia de manifestações clínicas de doenças como o CMV e HBV, como por exemplo, Megalotect GP[®] e Hepatect CP[®], respetivamente ^(12, 13).

Os fatores de coagulação são essenciais para o tratamento de coagulopatias. Começando pelo fator I, fibrinogénio humano, este está indicado no tratamento de hemorragias em doentes com ausência de fibrinogénio, baixos níveis ou com anomalias ^(12, 13). Um exemplo desse medicamento é o Fibryga[®] da Octapharma.

O fator de coagulação VIII é instável no plasma, assim normalmente encontra-se ligado ao fator de von Willebrand, sendo indicado no caso de hemofilia A e para prevenir hemorragias durante as cirurgias. É indicado também para hemorragias associadas à Doença de von Willebrand ^(8, 12, 13). A título de exemplo de um medicamento desta associação temos o Immunate[®] da Baxalta Innovations GmbH.

O fator IX é uma proteína vitamina K dependente e, por sua vez, é indicado para o tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia B ^(8, 12, 13), como por exemplo o Octaninef[®] da Octapharma.

O fator XI é importante na profilaxia e tratamento de hemorragias associadas à hemofilia C, que se caracteriza pela deficiência ou ausência deste fator ^(12, 13).

Já a nível das proteínas de anticoagulação, os concentrados de proteína C humana estão indicados em casos de necrose da pele em doentes com deficiência grave em proteína C ⁽¹¹⁾. Um exemplo desse medicamento é o Ceprotin[®] da Takeda Manufacturing Austria AG.

Tabela 1 Quadro-resumo dos quatro grupos mais importantes de proteínas extraídas do plasma e a sua respetiva indicação clínica. Adaptado de: BRAGA, F., (2013). Medicamentos Derivados de Plasma Humano. Boletim do CIM ROF 107 Abr/Jun 2013.

Proteínas		Utilização clínica
Albumina humana		Choque hipovolémico; diálise hepática; tratamento de queimados; terapêutica intensiva.
Imunoglobulinas		Doenças autoimunes; doenças virais como doenças provocadas pelo HBV e CMV.
Proteínas de coagulação	Fator I	Hemorragias em doentes com ausência, baixos níveis ou anomalias no fibrinogénio.
	Fator VIII	Hemofilia A; prevenção hemorrágica aquando de cirurgias; hemorragias associadas à doença de von Willebrand.
	Fator IX	Hemofilia B (hemorragias).
	Fator XI	Hemorragias em doentes com hemofilia C.
Proteínas de anticoagulação	Proteína C humana	Deficiências graves de proteína C que resultam em necrose da pele.

A utilização clínica das proteínas presentes no plasma humano é inquestionável a nível das doenças referidas, no entanto deve ser utilizada de forma segura e cuidada.

4.3 Plasmaferese e processo de fracionamento

O desenvolvimento do método de fracionamento com etanol frio por Edwin J. Cohn foi um marco de extrema relevância para os medicamentos derivados de plasma humano ⁽⁹⁾.

Atualmente, os métodos mais utilizados são baseados neste método de fracionamento com etanol ^(14, 15). A nível industrial, os medicamentos derivados de plasma humano são fabricados através do processo de fracionamento de “pools” de plasma de grandes dimensões ou podem ser obtidos por plasmaferese ⁽¹⁶⁾. Estas “pools” de plasma são preparações congeladas obtidas a partir do plasma humano de doadores que possuam o mesmo tipo sanguíneo. Devem ser estéreis, de forma a prevenir as infeções virais e devem seguir todas as medidas de segurança.

O primeiro passo do processo de fracionamento é o descongelamento do PFC, agrupando-o nas “pools”. Posteriormente, deve-se optar por dois métodos de precipitação: crioprecipitação ou precipitação com etanol frio ^(14, 16).

A crioprecipitação trata-se do único procedimento de precipitação físico. Normalmente é o primeiro passo para a produção de fatores VIII e de Willebrand ⁽¹⁶⁾.

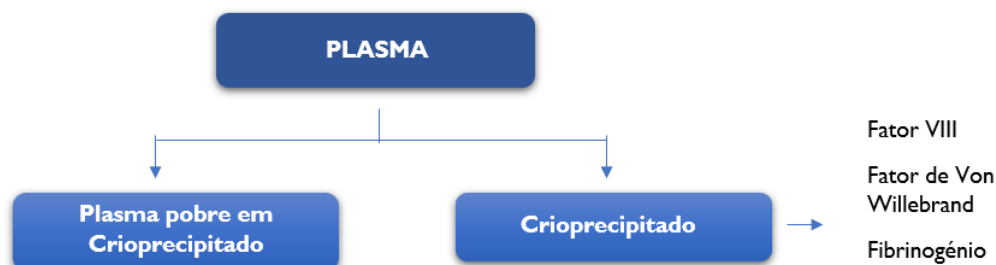


Figura 1 Procedimento de crioprecipitação. Adaptado de OLIVEIRA, G. Plasma Humano: componentes e derivado, conservação e utilização terapêutica em ambiente hospitalar. [Online] Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2016.

Já a precipitação com etanol frio, é um método físico-químico, e é utilizado na obtenção de proteínas e imunoglobulinas. Este método envolve várias etapas que fazem variar o pH, a temperatura, e outros fatores, mas mantendo a concentração de etanol estável e conhecida. No final, são originados derivados plasmáticos que resultaram desta precipitação seletiva ⁽¹⁶⁾.

Uma das principais proteínas plasmáticas, a albumina, é obtida através dessa precipitação fracionada com etanol a frio, sofrendo uma posterior ultrafiltração. De forma a reduzir a carga viral, realiza-se a pasteurização durante 10 a 11 horas, entre os 55 e 65°C ⁽¹¹⁾.

Por outro lado, existem métodos cromatográficos que podem ser utilizados para purificação e produção de medicamentos derivados de plasma humano. A indústria utiliza de forma mais frequente a cromatografia de afinidade (adsorção de proteínas através de ligações moleculares reversíveis) e a cromatografia de troca iônica (resinas que se ligam às proteínas de forma precisa) ⁽¹⁶⁾, sendo que atualmente, existem novas resinas a serem desenvolvidas com melhores resultados.

Estes processos cromatográficos podem contribuir para a remoção viral, nomeadamente em vírus não encapsulados.

Da mesma forma, os processos de fracionamento ou precipitação com etanol podem ser eficazes para alguns vírus sem envelope, no entanto devem ser controlados e validados ^(14, 15). Caso não a eficácia não seja validada, deve ser introduzido outro método mais eficaz de remoção viral ⁽¹⁵⁾.

4.4 Procedimentos de inativação viral

Tal como já foi referido, pela sua utilização específica, pelos seus requisitos especiais e pelo seu grande controlo, os medicamentos derivados do plasma humano devem incluir passos devidamente descritos e justificados relativamente à remoção viral.

O controlo e validação destes procedimentos devem incluir as condições mais perigosas a nível de contaminação viral e devem atestar a integridade do produto acabado. Pela sua dificuldade de inativação, para os vírus que possuem envelope é necessário garantir que existe um procedimento de remoção viral complementar que garanta que estes sejam erradicados. Assim, tendo por base este exemplo, é de extrema importância que todos os procedimentos sejam desenhados de forma a conseguirem inativar um tipo de vírus específico e, conseqüente, remover uma maior variedade de vírus ⁽¹⁷⁾.

Existem diferentes métodos de inativação viral, no entanto os mais vulgarmente utilizados são a metodologia do pH ácido, que não é eficaz contra vírus resistentes, métodos enzimáticos, métodos que utilizam solventes e/ou detergentes, mas que não é eficaz contra vírus sem cápsula e a pasteurização ⁽¹⁷⁾.

O método referente na Farmacopeia Europeia para a inativação viral de preparações com albumina e de preparações em massa de produtos derivados de plasma é a pasteurização ⁽¹⁷⁾. Este procedimento consiste, teoricamente, no aquecimento de uma solução a 60° C durante 10 horas, sendo eficaz contra vírus com e sem envelope. E para conseguirmos validar este método é necessário considerar a concentração nominal do produto acabado (isto é, a quantidade de produto em gramas num volume final em mililitros) ^(17, 18).

Um outro método é a filtração, no qual existe a necessidade de recorrer a uma escolha criteriosa do material dos filtros e recorrer a testes de confirmação da sua integridade. Isto deve-se à possibilidade de determinados fatores de coagulação serem ativados quando são utilizados certos filtros, o que é indesejado. Assim, a ativação deve ser controlada antes e após o processo de filtração. Todos os parâmetros críticos, como a força iónica, pH (normalmente deve ser baixo), pressão, volume consoante a área do filtro, etc., devem ser monitorizados de forma criteriosa ⁽¹⁷⁾.

A avaliação de risco de transmissão viral deve ser feita para os vírus do HIV, HBV, Parvovírus B19, HCV e HAV. Sendo que a avaliação dos vírus HAV e B19 deve ser feita para todos os novos pedidos de AIM, exceto se a albumina for produzida segundo a Farmacopeia Europeia ⁽¹⁷⁾.

Regra geral, um produto só pode ser considerado seguro caso tenha uma margem de segurança adequada no produto final. Isto é, todos os procedimentos de inativação e remoção

viral devem conseguir exceder a quantidade de vírus que poderia estar presente na produção desse produto ⁽¹⁷⁾.

5. Enquadramento Regulamentar dos Medicamentos Derivados de Plasma Humano

5.1 Requisitos regulamentares especiais

No que respeita às normas de qualidade e segurança que estes medicamentos devem seguir, a colheita, a análise, o processamento e o armazenamento do sangue, dos seus componentes e do plasma humano são definidos por uma legislação especial ⁽³⁾. Esta legislação vai ao encontro da Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de janeiro de 2003 e que veio alterar a Diretiva 2001/83/CE. Esta nova diretiva permitiu que todos os Estados Membros tomassem as mesmas medidas de qualidade e segurança referidas anteriormente ⁽¹⁹⁾.

Contudo, em Portugal, caso seja necessário adotar medidas de forma a evitar a transmissão de doenças infecciosas, deve-se adotar medidas das Farmacopeias Portuguesa e Europeia relativas ao sangue e ao plasma humano. Pode adotar-se adicionalmente medidas relativamente à seleção e controlo de dadores de sangue e de plasma, que constam no Conselho e pela OMS ⁽³⁾.

No caso de se tratar de um importador de sangue e plasma de um País Terceiro, isto é qualquer Estado que não é membro da União Europeia (UE) ⁽²⁰⁾, este deve cumprir todas as medidas de segurança à cerca da colheita, análise, armazenamento e processamento ⁽³⁾.

Um dos principais objetivos de controlar laboratorialmente e comunicar ao INFARMED o método que foi utilizado para eliminar os agentes patogénicos que podem ser transmitidos por estes medicamentos é evitar a contaminação viral ^(3, 8).

De forma a evitar esta contaminação e para que o INFARMED aprove a utilização das substâncias biológicas para procedimento de fracionamento é necessário determinar certos marcadores de agentes que transmitem infeções, nomeadamente os antigénios HBs, anti-HCV, da sífilis e anti-HIV 1 e 2 ⁽⁸⁾.

Assim, os processos de fabrico e de purificação usados na produção destes medicamentos devem ser validados, de forma a assegurar a conformidade de cada “pool” de plasma ou do medicamento e certificar, através de métodos de inativação viral, que não haja esta contaminação viral específica ^(3, 8). Todos os procedimentos anteriormente referidos têm de estar descritos na parte 3.3.S do CTD ou no ficheiro geral de plasma ⁽¹⁸⁾.

Sumariamente, todos estes processos e a sua respetiva monitorização devem estar descritos num ficheiro geral de plasma certificado que é entregue às Autoridades Competentes.

5.2 Plasma Master File (PMF)

Tal como enunciado no ponto 2.1 do documento, “Perspetivas regulamentares”, os medicamentos de uso humano devem dispor de um documento comum, o CTD já referido anteriormente.

Todavia, os medicamentos biológicos, nos quais estão incluídos os medicamentos de plasma humano, são incorporados no grupo de medicamentos com requisitos específicos a nível regulamentar. Uma das principais divergências é a possibilidade de introduzir no CTD o Plasma Master File (PMF) ou Dossier Principal do Plasma (DPP). O PMF é um ficheiro geral de plasma certificado que é apresentado às entidades reguladoras (EMA ou INFARMED) pelo requerente ou pelo titular da AIM ^(3, 17).

O PMF consiste num documento autónomo relativamente ao dossiê de pedido de introdução no mercado, renovável anualmente, mas com todas as informações pormenorizadas e pertinentes acerca das características do plasma humano enquanto substância de base e dos excipientes ⁽³⁾.

A nível da origem, deve abranger informações sobre os requisitos dos doadores de sangue e plasma, bem como dos centros de colheita desses fluídos. Deve incluir dados relativamente a possíveis infeções transmissíveis através do sangue humano e dados do sistema de monitorização e seguimento do percurso de cada dádiva. Garante-se assim uma adequada rastreabilidade com relevância na avaliação de todo o percurso destes medicamentos. É indispensável a facilitação de informações sobre os métodos de análise e validação dos testes realizados, características das “pools” de plasma, dos sacos de colheita utilizados, bem como outros componentes, nomeadamente soluções anticoagulantes ^(3, 17).

Adicionalmente, este ficheiro deve indicar as condições de armazenamento, transporte e período de quarentena das substâncias de base. O PMF deve incluir igualmente uma lista de todos os medicamentos que são abrangidos por ele ⁽³⁾.

No que respeita a medicamentos que ainda não tenham obtido uma AIM, o PMF e o DTC devem ser apresentados à entidade reguladora para posteriormente serem avaliados de forma criteriosa. Após análise, caso esta se demonstre favorável, existe a emissão de um certificado de conformidade perante a legislação para o PMF ⁽³⁾.

5.2.1 Sistema de certificação do PMF

A certificação do PMF consiste numa avaliação em duas fases do ficheiro geral submetido pelo requerente. Após esta avaliação, a EMA emite um certificado de conformidade com a legislação europeia ^(21, 22).

Um pedido de certificação do PMF pode ser feito em casos de um pedido de nova AIM seja em qualquer tipo de processo (centralizado, reconhecimento mútuo ou nacional) ou em casos em que já exista AIM, mas que seja necessária uma atualização nos dados. Apesar do sistema de certificação do PMF ser opcional, este apresenta as mais diversas vantagens para os requerentes de AIM e as entidades reguladoras, uma vez que pode reduzir o número de dossiês e avaliações de dados para a mesma substância ativa e também garante uma maior coerência de informação nos diversos Estados Membros ^(21, 22, 23, 24).

A primeira fase da sua avaliação é feita a nível comunitário e deve ter em conta todas as autoridades nacionais competentes. A segunda fase compreende a avaliação, por parte da autoridade competente que cedeu a AIM, do dossiê acabado do medicamento derivado de plasma humano ⁽²¹⁾.

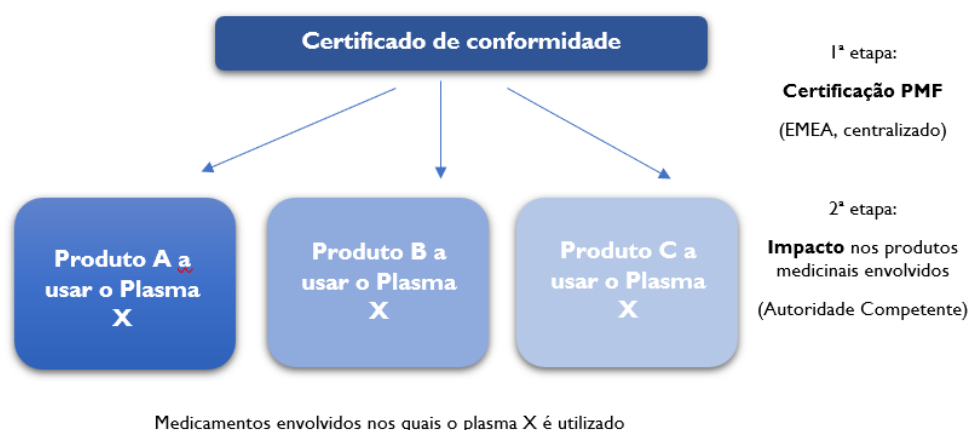


Figura 2 Princípios gerais de um PMF. Adaptado da guideline "Requirements for Plasma Master File (PMF) certification"

O relatório de avaliação é preparado e entregue ao CHMP. Caso a avaliação do CHMP seja positiva, a EMA deve emitir o certificado no prazo de 5 dias úteis. Caso seja negativa, a EMA fica responsável de enviar uma carta a recusar a certificação do PMF ^(21, 24, 25).

5.3 Imposições na libertação de lotes

Posteriormente a todos os procedimentos de inativação viral, certificação do PMF e restantes autorizações a nível regulamentar referentes aos medicamentos derivados de plasma

humano, estes necessitam de ser colocados no mercado. No entanto, existem algumas imposições no que toca à libertação dos lotes.

Para o INFARMED proceder à libertação oficial de lotes de medicamentos derivados de plasma humano necessita de emitir um Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote (COELL), reconhecido em toda a UE e Espaço Económico Europeu (EEE), ilustrado no Anexo I ^(17, 26). Mas, para tal ocorrer, existe a necessidade de avaliar detalhadamente os documentos de produção de cada lote a título individual e os ensaios laboratoriais específicos definidos nas normas europeias ⁽⁸⁾. Cada lote destes medicamentos dispõe de um COELL ⁽¹⁷⁾.

Para a emissão deste certificado, o INFARMED analisa os hemoderivados e os documentos respetivos a essa análise são submetidos à Direção de Comprovação de Qualidade do INFARMED ⁽⁸⁾.

Em suma, é de extrema importância que todos os fabricantes devam validar, controlar e comunicar a totalidade dos métodos utilizados para o fabrico destes lotes. Esta metodologia de controlo deve ser implementada desde o início do procedimento, desde a seleção dos dados até aos métodos de controlo de agentes patogénicos.

À posteriori, para que o medicamento seja comercializado em Portugal, é ainda necessário solicitar ao INFARMED a emissão de um Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL) ⁽²⁷⁾. Este certificado tem de ser requerido no portal CAUL e é solicitado pelo distribuidor do produto a nível nacional.

Só após a descrição, documentação e validação de todos estes procedimentos, é que cada lote pode ter o certificado de libertação de lote.

5.4 Aquisição e administração de medicamentos derivados de plasma humano

Em 2016, o negócio do plasma foi abalado por suspeita de favorecimentos de uma empresa multinacional a nível deste setor que resultou na detenção de administradores dessa mesma empresa. Posteriormente, coube ao Governo português aumentar o nível de regulamentação com o objetivo de salvaguardar a saúde pública, através da publicação de um Despacho que permite que os hospitais recorram primeiro ao Instituto Português do Sangue e da Transplantação (IPST) antes da aquisição individual desta matéria-prima e dos medicamentos derivados dela.

A aquisição dos medicamentos hemoderivados é então efetuada em meio hospitalar, sendo obrigatório registar e identificar todos os medicamentos prescritos ⁽²⁸⁾. A sua utilização é exclusivamente a nível hospitalar e por isso devem seguir todas as devidas regras que se aplicam nesse meio.

Atualmente, esta aquisição de medicamentos derivados de plasma humano é feita por concurso a nível de cada unidade local de saúde. Sendo que todos os passos de requisição/distribuição/administração destes medicamentos devem ser registados num formulário referente a Medicamentos Hemoderivados presente no Despacho n.º 1051/2000, “Via Farmácia” (Anexo 2) e “Via Serviço” (Anexo 3) ⁽²⁸⁾.

A administração destes medicamentos exige precauções redobradas, uma vez que estão propensos à ocorrência de reações de hipersensibilidade ou reações inerentes à velocidade de perfusão ⁽⁸⁾.

A nível de identificação individual de cada medicamento, a rotulagem é crucial e deve estar em conformidade com o Decreto-Lei n.º 267/2007 de 24 de Julho, apresentando: designação oficial do componente, volume e peso, data de validade, temperatura de armazenamento, identificação única da dádiva, nome do serviço de sangue de produção e nome/composição/volume da solução anticoagulante caso utilizada ⁽²⁹⁾.

Os doentes devem ser sempre vigiados durante este procedimento, as condições de armazenamento devem ser as adequadas, a inspeção visual dos medicamentos deve ser regular, o controlo deve ser personalizado a cada lote e a agitação leve deve ser sempre efetuada ⁽⁸⁾.

Desde a situação pandémica, o IPST e o INFARMED apelaram à utilização consciente dos medicamentos derivados do plasma humano em meio hospitalar, uma vez que desde então existiu uma política de racionamento das colheitas de sangue, o que levou a um planeamento e organização mais criterioso nas unidades hospitalares ⁽³⁰⁾.

6. Perspetivas Futuras

Os medicamentos derivados do plasma humano não podem ser obtidos por métodos convencionais e o seu desenvolvimento envolve elevados padrões de regulamentação durante todo o seu ciclo, de forma a garantir a qualidade, eficácia e segurança.

Apesar de ter sido em 1975 que a OMS relatou a importância dos medicamentos derivados do plasma humano, só recentemente é que alguns países da União Europeia estão a desenvolver a política de aproveitamento do plasma humano para fracionamento, de forma a contribuírem para uma maior produção de medicamentos derivados de plasma humano. É de esperar que após a imposição destes procedimentos de aproveitamento e após eliminação de vários erros, que o fracionamento seja mais rentável e seguro, de forma a tratar um maior número de pessoas que necessitam destes medicamentos.

Toda a legislação de medicamentos é dinâmica e carece de atualizações. É expectável, assim, que o desenvolvimento de novos medicamentos derivados de plasma humano progrida

com as devidas condições de segurança e qualidade e, por sua vez, as suas aplicações terapêuticas também possam aumentar.

No dia 22 de maio de 2023, os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), na sua qualidade de entidade gestora de Compras Públicas na Área da Saúde procedeu à publicação de um Concurso Público Internacional para a formação do Acordo-Quadro 438/2023 que respeita o fornecimento de derivados do plasma humano. Este acordo tem como objetivo selecionar os fornecedores mais qualificados para o fornecimento dos hemoderivados, como o caso da albumina e outras imunoglobulinas. Assim, isto permitirá um maior controlo a nível da distribuição e aquisição destes medicamentos ⁽³¹⁾.

Adicionalmente, de forma a minimizar a escassez de plasma enquanto matéria-prima na Europa, vários são os hospitais que estão a obter aprovação para aproveitamento desta substância para originar hemoderivados. Um desses exemplos é o Hospital Garcia de Orta em Almada, que no dia 30 de maio de 2023 conseguiu integrar o Programa Estratégico Nacional de Aproveitamento do Plasma do IPST ⁽³²⁾. Consequentemente, quantos mais hospitais obtiverem esta aprovação e integrarem este programa, maior será a abundância e aproveitamento do plasma enquanto substância ativa.

Já a nível industrial, tal como enunciado, atualmente existem novas resinas utilizadas na cromatografia de troca iónica, a serem estudadas e com melhores resultados (aumento do rendimento e menor tempo de processamento). Este desenvolvimento pode, então, perspetivar a produção e purificação de novos medicamentos derivados de plasma humano e de uma forma mais rentável.

Pela história de Portugal, podemos entender que por vezes ocorrem incidentes que incitam a que legislação se torne mais rigorosa em torno de medicamentos, como foi o caso das investigações por corrupção do negócio do plasma e dos medicamentos derivados do plasma humano em 2016. Um deslize no controlo de todo o ciclo de vida destes medicamentos pode ser fatal. Assim, é fundamental que todos os centros de sangue e indústrias que façam parte do fabrico e desenvolvimento destes medicamentos sigam a regulamentação e que as Autoridades Competentes procedam à devida monitorização e controlo periódico de todos os passos do processo dos hemoderivados para que não ocorram novos incidentes ou até acidentes trágicos.

Com a grande evolução da prática farmacêutica na área regulamentar, bem como através dos desafios que ainda estarão para chegar, a legislação dos medicamentos derivados do plasma humano deverá sofrer alterações práticas e válidas que se deverão fazer cumprir.

7. Conclusões

O plasma enquanto solução aquosa apresenta células sanguíneas suspensas e representa cerca de 55% do volume de sangue total. É este componente que possui proteínas plasmáticas essenciais como albumina, imunoglobulinas e fatores de coagulação ⁽³²⁾. Por isso, é o plasma humano que deve sofrer processos de aproveitamento, fracionamento e purificação de forma a originar os medicamentos derivados do plasma humano.

Os medicamentos derivados de plasma humano apesar de possuírem proteínas plasmáticas enquanto substâncias ativas não deixam de ser medicamentos e, conseqüentemente têm de cumprir com as mesmas regras relativamente a todos os medicamentos de uso humano detendo de um CTD, tal como todos os restantes.

Apesar desta obrigatoriedade, os hemoderivados estão incluídos na classe dos medicamentos biológicos uma vez que possuem uma substância biológica como princípio ativo e por isso apresentam exigências legais e regulamentares específicas. Devido às suas particularidades, os medicamentos hemoderivados devem apresentar juntamente com o CTD um ficheiro geral de plasma certificado (PMF) que é apresentado às entidades reguladoras. Este PMF consiste num ficheiro com todos os dados detalhados e pertinentes acerca das substâncias ativas, excipientes, processo de fabrico, condições de armazenamento e transporte. Este ficheiro está também sujeito a um sistema de certificação e posteriormente, caso se encontre conforme, dá-se a emissão de um certificado de conformidade com a legislação europeia.

Relativamente às suas utilizações terapêuticas, os medicamentos derivados do sangue e plasma humano são tão importantes, que uma rutura na quantidade de sangue e nos componentes presentes no plasma pode ser fatal. Assim, não só é deveras importante aumentar a quantidade de doações de sangue e de plasma como permitir que o processo de fabrico dos hemoderivados seja mais rápido e mais rentável. Contudo, pela sua composição e processo de fabrico das substâncias ativas, estes medicamentos não só devem seguir as normas específicas anteriormente referidas, como também devem ter um controlo rigoroso no que toca ao seguimento das mesmas. Estas normas e respetivo controlo nunca devem ser negligenciados com o objetivo de tornar o fabrico dos medicamentos derivados do plasma humano mais rápido.

Estes medicamentos têm sido alvos de acentuados progressos científicos e tecnológicos, nas últimas décadas, especialmente no que toca a questões de segurança e expansão da sua utilização a nível clínico. Por outro lado, as alterações a nível regulamentar na área destes medicamentos, com o objetivo de se tornarem mais atualizadas e válidas,

normalmente decorrem desses progressos tecnológicos e científicos ou a partir de incidentes trágicos que ocorreram na sociedade.

Assim, de forma a evitar novos incidentes de transmissões de doenças através destes medicamentos, existe um grande controlo na seleção de dadores voluntários, nos testes das “pools” de plasma, no fabrico das substâncias ativas e dos respetivos medicamentos e nos procedimentos de inativação e remoção viral. Em suma, todo o ciclo de vida dos medicamentos derivados do plasma humano deve seguir a legislação especial própria para estes hemoderivados.

Referências Bibliográficas

1. Organização Mundial de Saúde. (1975). Utilization and supply of human blood and blood Products. WHA28.72. Disponível em https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/93010/WHA28.72_eng.pdf
2. Conselho do Colégio de Especialidade de Assuntos Regulamentares da Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas regulamentares. (2023). Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/documentos/manual-de-boas-praticas-regulamentares/>
3. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso. (2006). Decreto-Lei n.º. 176/2006 de 30 de Agosto. Estatuto do Medicamento.
4. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia. (2006). Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto. Regime jurídico dos medicamentos de uso humano. Disponível em file:///C:/Users/35196/Downloads/Consolida%C3%A7%C3%A3o%20Decreto-Lei%20n.%20BA%20176_2006%20-%20Di%C3%A1rio%20da%20Rep%C3%ABlica%20n.%20BA%20167_2006,%20S%C3%A9rie%20de%202006-08-30.pdf
5. INFARMED. [Online]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed>
6. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia. (2001). Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano-PT/OF/CDF/DISC/LEG. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/dir_2001_83_cons_2012_pt.pdf/dfd961a0-b5c0-4f10-81d7-c554d0cb4b4c
7. INFARMED. Autorização de Introdução do Mercado. [Online] [Citação: 17 de mar. 2023]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autoizacao-de-introducao-no-mercado>.
8. BRAGA, F. (2013). Medicamentos Derivados do Plasma Humano. **Boletim do CIM**, ROF 107 Abr/Jun 2013.
9. GIANGRANDE, P. (2020). The History of Blood Transfusion. **British Journal of Haematology**. 2000, 110, 758-767. [Citação: 20 de abr. 2023]. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-2141.2000.02139.x>
10. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia. (2004). Diretiva 2004/33/CE de 22 de março de 2004 que dá execução à Diretiva 2002/98/CE. Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32004L0033>

11. FERNANDES, M. (2020). Hemocomponentes e Hemoderivados: Suas aplicações terapêuticas. [Online]. Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Disponível em https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/52179/1/MICF_Maria_Margarida_Fernandes.pdf
12. DAHANAYAKE, N. Use of Blood Products. **Journal of Diagnostic Pathology** [Em linha]. ISSN 1391-6319. 3:1 (Abr. 2011) 12. [Citação 30 de abr. 2023]. doi: 10.4038/jdp.v3i1.2989
13. VANDERSANDE, J. Current Approaches to the Preparation of Plasma Fractions. **Biotechnology of Blood**. (1991). 165-176. [Citação 05 de jun. 2023]. doi: 10.1016/B978-0-7506-9120-8.50013-5
14. INFARMED. Fracionamento do plasma humano. [Online]. Disponível em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/1960461
15. Ministério da Saúde. (2017). Circular Informativa Conjunta n.º I/ACSS/INFARMED/IPST/SPMS. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1878988/Circular+Informativa+Conjunta+n.%C2%BA+I+ACSS+INFARMED+IPST+SPMS+Fracionamento+do+Plasma+Humano/9f328d33-8a59-4beb-9a2a-5001b1c462c3>
16. OLIVEIRA, G. (2016). Plasma Humano: componentes e derivados, conservação e utilização terapêutica em ambiente hospitalar. [Online]. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. Disponível em <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/13168/1/Oliveira%20c%20Gon%3a7alo%20Cravo%20de.pdf>
17. European Medicines Agency. (2011). *Guideline on plasma-derived medicinal products* EMA/CHMO/706271/2010. [Online].
18. DIAS, P. (2020). Medicamentos derivados de plasma humano – Enquadramento regulamentar, impacto e acessibilidade de mercado. [Online]. Ordem dos Farmacêuticos Secção Regional de Lisboa. Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/Medicamentos_derivados_do_plasma_VI_final.pdf
19. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia. (2003). Diretiva 2002/98/CE, 27 de janeiro de 2003 que estabelece normas de qualidade e segurança em relação à colheita, análise, processamento, armazenamento e distribuição de sangue humano e de componentes sanguíneos. Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:033:0030:0040:PT:PDF>
20. Assembleia da República. (2007) Lei n.º 23/2007, de 04 de julho, Artigo 3º - Definições, 11ª versão – Entrada, Permanência, Saída e Afastamento de Estrangeiros do Território

Nacional (versão atualizada). Diário da República, Série I de 2007-07-04. Disponível em <https://www.sef.pt/pt/pages/conteudo-detalle.aspx?nID=84>.

21. CHMP. (2004). *Guideline on Requirements for Plasma Master File certification*. CPMP/BWP/4663/03. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-plasma-master-file-pmf-certification_en.pdf
22. European Medicines Agency. Plasma master file (PMF) certification. [Online]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/plasma-master-file-pmf-certification>
23. European Medicines Agency. Plasma master file certificates. [Online]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/plasma-master-file-pmf-certification/plasma-master-file-certificates#pmfs-currently-following-ema-certification-scheme-section>
24. European Medicines Agency. Plasma Master File (PMF) submissions. [Online]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/plasma-master-file-pmf-certification/plasma-master-file-pmf-submissions>
25. European Medicines Agency. Plasma Master File dossier format and submission requirements. [Online]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/plasma-master-file-pmf-certification/plasma-master-file-dossier-format-submission-requirements>
26. *EC Administrative Procedure For Official Control Authority Batch Release* (versão atualizada). PA/PH/OMCL (09) 103 DEF. (2012). Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1541422/EU+administrative+Procedure+for+Official+control+Authority+Batch+Release+2022/6b806925-2c38-6c70-3df0-20ea849b07d6>
27. INFARMED. Autorização de Utilização de lote. [Online]. [Citação: 07 de Junho de 2023]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote>
28. Ministério da Defesa Nacional, Ministério da Saúde. (2000) Despacho conjunto n.º 1051/2000, 14 de setembro. Diário da República, Série II 251. Registo de medicamentos derivados do plasma. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho_1051-2000.pdf

29. Ministério da Saúde. (2007). Decreto-Lei nº 267/2007 de 24 de julho. Disponível em http://www.ipst.pt/files/IPST/LEGISLACAO/Legislacao_Nacional/Legislacao_Sangue/Decreto_Lei_267_2007.pdf
30. ARS Alentejo. Medicamentos derivados do plasma – IPST e Infarmed disponibilizam produto com anticorpos a vários hospitais [Em linha]. 2021. Disponível em <http://www.arsalentejo.min-saude.pt/arsalentejo/Noticias/Paginas/Medicamentos-derivados-do-plasma---IPST-e-Infarmed-disponibilizam-produto-com-anticorpos-a-v%C3%A1rios-hospitais.aspx?PageID=2242>
31. Acordo-Quadro 438/2023 – Fornecimento de derivados de plasma humano. **Ministério da Saúde** [Em linha]. [Citação 01 de jul. 2023]. Disponível em <https://www.spms.min-saude.pt/2023/05/acordo-quadro-438-2023-para-fornecimento-de-derivados-do-plasma-humano/>
32. Hospital Garcia de Orta obtém aprovação europeia para aproveitamento de plasma. Saúde +. [Citação 01 de jul. 2023]. Disponível em <https://www.saudemais.tv/noticia/44335-hospital-garcia-de-orta-obtem-aprovacao-europeia-para-aproveitamento-de-plasma>
33. BURNOUF, T. (2007). Modern Plasma Fractionation - **Transfusion Medicine Review**. ISSN 0887-7963. 21:2, pp 101-117. [Citação: 15 de Abril de 2023]. DOI: 10.1016/j.tmr.2006.11.001
34. CHMP. (2006). *Guideline on the Scientific Data Requirements for a Plasma Master File*. EMEA/CHMP/BWP/3794/03 Rev.1 Annexes. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-data-requirements-plasma-master-file-pmf-revision-1_en.pdf
35. Hospitais obrigados a comprar plasma ao Instituto do Sangue. **Público**. (20 Dez. 2016). [Citação: 30 Jun. 2023]. Disponível em <https://www.publico.pt/2016/12/20/sociedade/noticia/octapharma-facturou-252-milhoes-de-euros-aos-sns-nos-ultimos-oito-anos-1755171>
36. Medicamentos derivados do plasma e plasma para transfusão tratado por solvente detergente de origem nacional, disponíveis em 2021 no IPST para fornecer aos serviços hospitalares. **IPST**. [Citação 30 Jun. 2023]. Disponível em <https://www.ipst.pt/index.php/pt/comunicacao/destaques-ipst-ip/49-ipst-newsletter/288-medicamentos-derivados-do-plasma-e-plasma-para-transfusao-tratado-por-solvente-detergente-de-origem-nacional-disponiveis-em-2021-no-ipst-para-fornecer-aos-servicos-hospitalares>

37. INFARMED – Resumo das Características do Medicamento – Albiomin 20%. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
38. INFARMED – Resumo das Características do Medicamento – Albnorm 20%. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
39. INFARMED – Resumo das Características do Medicamento – Megalotect GP. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
40. INFARMED – Resumo das Características do Medicamento – Hepatect CP. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
41. INFARMED – Resumo das Características do Medicamento – Fibryga. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
42. INFARMED – Resumo das Características do Medicamento – Immunate. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
43. INFARMED – Resumo das Características do Medicamento – Octaninef. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
44. INFARMED – Resumo das Características do Medicamento – Ceprotin. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
45. Note for Guidance. Guidelines for medicinal products derived from human blood and plasma. Committee for Proprietary Medicinal Products: Ad Hoc Working Party on Biotchnology/Pharmacy and Working Party on Safety Medicines. Biologicals. (Jun. 1992); 20(2):159-64. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1389112/>
46. NP EN ISO 9001:2015. IPQ. CT 80 (APQ), 2015.
47. APIFARMA. (2017). Código Deontológico para as práticas promocionais da Indústria Farmacêutica e para as interações com os profissionais de saúde e instituições, organizações ou associações constituídas por profissionais de saúde.
48. INFARMED. Materiais Educacionais. [Online]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/materiais-educacionais>
49. INFARMED. Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote de Medicamentos derivados do sangue ou plasma humano. [Online]. Disponível em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56_INSTANCE_0000/15786/850906?p_p_state=pop_up&_56_INSTANCE_0000_page=1&_56_INSTANCE_0000_viewMode=print

50. INFARMED. Anexo I – Lista de nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos, vias de administração, titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados membros. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1886316/ferro+anexo/6e7acd79-de47-447f-bce5-46ccc70a7926>

Anexos

Anexo I – Certificado Oficial Europeu da Libertação de Lote (COELL) reconhecido em toda a UE e EEE. Retirado de *EC Administrative Procedure For Official Control Authority Batch Release* (versão atualizada). PA/PH/OMCL (09) 103 DEF. (2012).

EU OFFICIAL CONTROL AUTHORITY BATCH RELEASE CERTIFICATE FOR MEDICINAL PRODUCTS DERIVED FROM HUMAN BLOOD OR PLASMA

Name and address of the releasing authority

EU/EEA OFFICIAL CONTROL AUTHORITY BATCH RELEASE CERTIFICATE - Finished Product

Examined under Article 114 of Directives 2001/83/EC as amended by Directive 2004/27/EC (Medicinal Products derived from Human Blood or Plasma) and in accordance with the Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release.

Trade name:	
International non-proprietary name / Ph. Eur. name / common name:	
Batch numbers appearing on package and other identification numbers associated with this batch ⁵ :	
Type of container:	
Total number of containers in this batch:	
Nominal dose per container:	
Date of start of period of validity:	
Expiry date:	
Marketing authorisation number (member state / EU) issued by :	
Name and address of manufacturer:	
Name and address of marketing authorisation holder if different:	

This batch has been examined using documented procedures which form part of a quality system which is in accordance with the ISO/IEC 17025 standard. This examination is based on either⁶:

- the relevant EU OCABR guideline for this product, or, in the absence of the latter,
- the review of the manufacturer's protocol and the appropriate control laboratory tests as indicated in the marketing authorisation application.

All the constituent plasma pools have been tested by the OMCL for virological markers.

This batch is in compliance with the approved specifications laid down in the relevant European Pharmacopoeia monographs and the above marketing authorisation and is released.

Signed:	
Name and function of signatory:	
Date of issue:	

Certificate Number:

Anexo 2 – Formulário de requisição/distribuição/administração “Via Farmácia” do Despacho n.º 1051/2000.

Número de série _____

VIAFARMÁCIA

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos ()*)

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico <i>(Nome legível)</i> _____ N.º Mec. _____ ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ___/___/___	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> _____ <i>Apor etiqueta autocolante cisógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	Quadro A
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA <i>(A preencher pelo médico)</i>		
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____	Quadro B	

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ___/___/___ <i>(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____				N.º Mec. _____

() Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

Recebido ___/___/___ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
(Assinatura)

<p>I. Instruções relativas à documentação: A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos. VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente. VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <u>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.</u></p> <p>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso: a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante. b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>

Anexo 3 – Formulário de requisição/distribuição/administração “Via Serviço” do Despacho n.º 1051/2000.

Número de série _____

VIASERVIÇO

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**
(Arquivar no processo clínico do doente)

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico <i>(Nome legível)</i> _____ N.º Mec. _____ ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> _____ <i>Apor etiqueta autocolante cisógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	Quadro A
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA <i>(A preencher pelo médico)</i>		
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____	Quadro B	

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ____ / ____ (*) <i>(A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____				N.º Mec. _____

() Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
(Assinatura)

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO <i>(A PREENCHER PELO ENFERMEIRO RESPONSÁVEL PELA ADMINISTRAÇÃO (**))</i>				Quadro D
Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec.

*(**) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento*

Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo as condições de conservação do rotulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico)