



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Margarida Seco Ramos

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Almerinda Alves e da Dra. Capitolina Pinho e Monografia intitulada “Cardiotoxicidade associada à utilização de inibidores do proteassoma no tratamento de cancro” sob a orientação da Professora Doutora Romina Paula de Aguiar Guedes, 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

Ana Margarida Seco Ramos

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Almerinda Alves e da Dra. Capitolina Pinho e Monografia intitulada “Cardiotoxicidade associada à utilização de inibidores do proteassoma no tratamento de cancro” sob a orientação da Professora Doutora Romina Paula de Aguiar Guedes, 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

DECLARAÇÃO

Eu, Ana Margarida Seco Ramos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017265180, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cardiotoxicidade associada à utilização de iniciadores do proteassoma no tratamento do cancro” 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, 14 de julho de 2023.

Ana Margarida Seco Ramos

(Ana Margarida Seco Ramos)

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, por toda a dedicação, apoio e esforço na aposta da minha formação. É nela que me revejo como profissional e como pessoa. Aos meus avós, por todo o carinho e motivação que me deram desde o início desta jornada. À Joana e à Inês, pela ajuda e companheirismo que me deram durante todos estes anos. Em específico, estas duas pessoas foram o meu pilar em todos os momentos, bons e menos bons, durante toda a minha vida académica. E, por fim, ao meu Cristiano, pela paciência e pelo afeto que me deu nesta última fase.

Deixo um agradecimento especial à Dra. Almerinda Alves, pelo carinho e paciência demonstrada durante todo o estágio. À Dra. Ana Sofia Nunes, pela disponibilidade e pela simpatia. À Dra. Inês Pereira e à Dra. Patrícia Costa, pela amizade e ternura que teve para comigo durante o estágio.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, que contribuiu para a minha formação e, em especial, à minha orientadora Professora Doutora Romina Paula de Aguiar Guedes, pela disponibilidade demonstrada durante em todos os momentos.

E, por último, a ti Coimbra, pelas memórias que criaste em mim
e pela saudade que irás deixar.

NOTA INTRODUTÓRIA

O presente documento está dividido em duas partes: os relatórios de estágio e a monografia.

Na parte I estão incluídos os relatórios de estágios apresentados sob forma de análise SWOT, relativos aos estágios curriculares realizados no presente ano de 2023, no período de janeiro a julho. O primeiro estágio foi realizado no Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, em Vila Real, de janeiro a março e o segundo estágio foi realizado na Farmácia Figueiredo, em Coimbra, de março a julho.

A segunda parte do documento consiste na monografia intitulada de “Cardiotoxicidade associada à utilização de inibidores do proteassoma no tratamento do cancro”. A monografia inclui a descrição do sistema ubiquitina-proteassoma, a principal via intracelular de degradação de proteínas, assim como a análise estrutural do proteassoma, formado pela partícula nuclear 20S e uma ou duas partículas reguladoras 19S. Aborda também os inibidores do proteassoma e o seu papel na terapia do cancro, bem como as suas diferentes classes e as terapêuticas para as quais os inibidores do proteassoma estão atualmente aprovados. Por fim, são debatidos os seus efeitos secundários com foco na cardiotoxicidade, dos quais são exemplo a insuficiência cardíaca, arritmias, doenças isquémicas do coração, assim como a sua prevenção.

ÍNDICE GERAL

PARTE I – Relatórios de Estágios

I. INTRODUÇÃO GERAL – Parte A e Parte B	1
---	---

PARTE A – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas/Siglas	3
1. Introdução.....	4
1.1. Contextualização	4
1.1.1. Serviços Farmacêuticos	4
1.1.1.1. Processos de Atividade do Serviço Farmacêutico	5
2. Análise SWOT	12
2.1. Pontos Fortes	12
2.2. Pontos Fracos.....	14
2.3. Oportunidades	14
2.4. Ameaças.....	16
3. Considerações Finais.....	16
4. Referências Bibliográficas.....	17

PARTE B – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista das Abreviaturas/Siglas.....	20
1. Introdução.....	21
1.1. Contextualização	21
1.1.1. BackOffice	21
1.1.2. Preparação Individualizada da Medicação (PIM).....	22
1.1.3. Atendimento ao público.....	23
1.1.3.1. Dispensa de medicamentos	23
1.1.3.2. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes	24
2. Análise SWOT	25
2.1. Pontos Fortes.....	25
2.2. Pontos Fracos.....	26
2.3. Oportunidades	26
2.4. Ameaças.....	27
3. Casos Práticos.....	28
4. Considerações Finais	30
5. Referências Bibliográficas.....	31
6. Anexos.....	32

PARTE II – Monografia “Cardiotoxicidade associada à utilização de inibidores do proteassomas no tratamento do cancro”

ÍNDICE DE FIGURAS.....	46
ÍNDICE DE TABELAS	46
Resumo..	47
Abstract.	48

Lista de Abreviaturas/Siglas	49
1. O Sistema Ubiquitina-proteassoma.....	50
1.1. Introdução ao sistema ubiquitina-proteassoma	50
1.2. O proteassoma	51
1.3. A estrutura do proteassoma.....	51
1.3.1. A partícula nuclear 20S	52
1.3.2. A partícula reguladora 19S	53
1.4. A desregulação do UPS.....	54
2. Inibidores do proteassoma.....	55
2.1. Inibidores do proteassoma 20S.....	55
2.1.1. Inibidores covalentes	57
2.1.2. Inibidores não covalentes	58
2.2. Inibidores da partícula reguladora 19S.....	58
2.3. Inibidores do proteassoma no tratamento de cancro	59
2.3.1. Reações adversas associadas à terapêutica com inibidores do proteassoma.....	62
2.3.1.1. Cardiotoxicidade associada à utilização de inibidores do proteassoma no tratamento do cancro.....	63
3. Considerações Finais.....	67
4. Referências Bibliográficas.....	68



PARTE I

Relatórios de Estágios



I. INTRODUÇÃO GERAL

Parte A e Parte B

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é considerado o ponto de ligação entre o conteúdo teórico-prático aprendido em contexto de ensino universitário e o ambiente laboral. Tem como objetivo aplicar os conceitos adquiridos aos casos reais do dia-a-dia do farmacêutico. Nesse contexto, de entre as variadas áreas de intervenção do farmacêutico, optei pela divisão do meu estágio curricular entre farmácia hospitalar e farmácia comunitária. A escolha dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (CHTMAD) teve o propósito de vivenciar uma experiência profissional e aprofundar o conhecimento na área hospitalar. No que toca à farmácia comunitária, a localização, diversidade de produtos e o elevado contacto com o utente torna a área altamente desafiante.

Os presentes relatórios apresentam uma breve contextualização, descrição das tarefas realizadas pelo farmacêutico no seu contexto profissional e por fim a abordagem das atividades desenvolvidas proposta sob a forma de análise SWOT. A análise SWOT é referente ao estágio, à integração da aprendizagem teórica em contexto prático profissional e à adequação do curso às perspetivas profissionais futuras.



PARTE A

Relatório em Farmácia Hospitalar



Lista de Abreviaturas/Siglas

AO - Assistente Operacional

CA - Conselho de Administração

CAUL - Certificado de Autorização de Utilização do Lote

CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

CIM - Centro de Informação do Medicamento

CRI - Centro de Responsabilidade Integrada

DCI - Denominação Comum Internacional

DGS - Direção Geral da Saúde

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PPCIRA - Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos

RAM - Reação Adversa a Medicamentos

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SF - Serviços Farmacêuticos

SFH - Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TSDT - Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

UCPC - Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos

1. Introdução

1.1. Contextualização

No contexto do estágio curricular em Farmácia Hospitalar foi elaborado o presente relatório com o objetivo de apresentar uma análise do tipo SWOT, permitindo uma análise ilustrativa e crítica do funcionamento dos serviços farmacêuticos da unidade hospitalar, com abordagem dos pontos fortes e fracos, assim como das ameaças e oportunidades. O estágio teve lugar no Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro com uma duração total de 280 horas, sob orientação da Dra. Almerinda Alves.

O CHTMAD resulta da fusão entre o Centro Hospitalar de Vila Real/Peso da Régua, Hospital Distrital de Chaves, Hospital Distrital de Lamego e Unidade de Cuidados Paliativos de Vila Pouca de Aguiar, de acordo com o Decreto-Lei n.º 50A/2007, de 28 de fevereiro e Decreto-Lei n.º 233/2005, de 27 de dezembro, estando integrado na Administração Regional de Saúde do Norte. A classificação de Centro Hospitalar está de acordo com a definição apresentada no Decreto-Lei n.º 284/99, com uma área de influência direta de 5670 Km² com cerca de 500.000 habitantes. De acordo com as valências efetivamente exercidas, o CHTMAD é incorporado no grupo II em conformidade com o artigo 2 da Portaria n.º 82/2014, de 10 de abril.

O CHTMAD tem protocolos estabelecidos com inúmeras instituições, investindo na formação contínua dos seus profissionais, “recorrendo a atividades e metodologias pedagógicas, assegurando o desenvolvimento de competências técnicas científicas e relacionais” e assegurando a melhoria constante da qualidade dos serviços de saúde prestados.

O Conselho de Administração é o organismo superior responsável pela gestão e supervisão do CHTMAD, sendo constituído por um presidente, um diretor clínico, um enfermeiro diretor e dois vogais executivos. Das restantes comissões de apoio técnico, é de destacar a Comissão de Farmácia e Terapêutica pelo suporte ao CA.

O sistema de garantia de qualidade do CHTMAD foi implementado e desenvolvido de acordo com os requisitos da norma NP EN ISO 9001:2015, de modo a garantir o cumprimento das exigências legais que visam a excelência dos serviços prestados.

1.1.1. Serviços Farmacêuticos

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares são regulamentados segundo o Decreto-Lei n.º 44 204 de 2 de fevereiro de 1962, constituindo uma estrutura imprescindível para os cuidados de saúde e para o seu correto funcionamento. Os SFH são definidos como

“departamentos com autonomia técnica e científica, sujeitos à orientação geral dos Órgãos de Administração dos Hospitais” e são assegurados obrigatoriamente por um farmacêutico hospitalar. As atividades de Farmácia Hospitalar são constituídas pelas atividades farmacêuticas exercidas nos hospitais ou em serviços a eles associados. Estas atividades asseguram a terapêutica farmacológica dos doentes bem como a sua qualidade, segurança e eficácia.

É da responsabilidade do farmacêutico hospitalar a gestão do medicamento e outros produtos farmacêuticos, onde está incluída a gestão de medicamentos experimentais e do orçamento do hospital, assegurando sempre o uso seguro e racional do medicamento. Compete também ao farmacêutico a implementação e monitorização da política de medicamentos definida pela CFT no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. Todas as atividades farmacêuticas realizadas no Hospital estão de acordo com as Boas Práticas da Farmácia Hospitalar.

Assim sendo, é de notar o papel crucial do farmacêutico em todo o circuito do medicamento no hospital, desde a sua receção até à entrega ao doente.

1.1.1.1. Processos de Atividade do Serviço Farmacêutico

No Manual da Qualidade dos SF do CHTMAD reúnem-se as normas e procedimentos relativos à atividade do serviço farmacêutico de forma a minimizar episódios de erros e garantir a qualidade do serviço. Os SF do CHTMAD integram uma equipa sólida de colaboradores, construída por farmacêuticos, técnicos de farmácia, auxiliares e assistentes operacionais, todos com funções bem definidas. As funções dos SFH encontram-se descritas nos processos de atividade, também incluídos no Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD, sendo estas:

- Aprovisionamento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos;
- Receção e armazenamento de medicamentos e outros produtos;
- Preparação de medicamentos;
- Preparação e dispensa de citostáticos;
- Dispensa em ambulatório;
- Distribuição unitária;
- Distribuição individualizada;
- Reposição de stocks;
- Ensaio clínicos;
- Informação e emissão de pareceres.

As diferentes atividades são conduzidas pelos vários colaboradores, sempre com a supervisão de um farmacêutico responsável pela área de serviço, de modo a garantir as Boas Práticas da Farmácia Hospitalar.

Receção e Armazenamento de Encomendas

O processo de receção de medicamentos e produtos farmacêuticos, assim como o seu respetivo armazenamento, é da responsabilidade do assistente operacional com a supervisão do Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica. Cabe ao mesmo a função de abertura da encomenda e a devida inspeção quantitativa e qualitativa. Todas as encomendas são acompanhadas por uma guia de remessa que ajuda o Assistente Operacional na verificação do número de unidades, lote, prazo de validade, estado das embalagens e informação de acondicionamento especial. No que toca ao acondicionamento especial destacam-se os produtos farmacêuticos de frio, frágeis, tóxicos e inflamáveis que, devido às suas características, requerem atenção no seu armazenamento.

Medicamentos experimentais, psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados têm de ser obrigatoriamente rececionados por um farmacêutico, uma vez que muitos deles são acompanhados por documentação adicional (CAUL, COELL) que tem de ser conferida. Estes medicamentos são guardados em cofres e armários individualizados com fecho de segurança que se encontram no Centro de Informação do Medicamento.

O armazenamento dos produtos é feito em áreas próprias com as devidas condições de higiene e segurança. Todos os medicamentos são arrumados em gavetas ou prateleiras identificadas em locais com temperatura, iluminação e ventilação controladas. Todos os armários e prateleiras contêm etiquetas de identificação com o princípio ativo e a respetiva dosagem em que as diferentes dosagens de medicamentos iguais são identificadas por um sistema de cores.

Os SF do CHTMAD dispõem de diferentes áreas de armazenamento, sendo estas:

- Armazém geral, onde se encontram os medicamentos organizados por ordem alfabética de acordo com a substância ativa;
- Armazém de injetáveis de grande volume;
- Armazém de produtos inflamáveis, equipado com porta e armários anti-fogo;
- Frigoríficos, onde se encontram os medicamentos que requerem refrigeração;
- CIM;

- Área de materiais de pensos e nutrição;
- Armário de medicamentos de ambulatório, onde se encontram os medicamentos usualmente dispensados;
- *Kardex*;
- Armazém de citostáticos, que se encontra na UCPC.

Gestão de Stocks - GHAF

Para a gestão e articulação de todo o SF, o CHTMAD dispõe de ferramentas tecnológicas como o *software* de Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF). O GHAF é uma aplicação informática que diminui o processo burocrático associado à atividade farmacêutica, uma vez que permite integrar a gestão do processo de compra e do inventário, realizar encomendas, transferência de medicamentos entre armazéns, requisições, débitos e verificação de quantidades, em tempo real (Anexo I). Algumas funcionalidades extra do *software* incluem emissão de alertas, informações sobre o preço do medicamento e o custo que representa para o doente. Permite também a validação das perceções médicas tanto em regime de internamento como em regime de ambulatório e o acesso ao historial médico do doente. O acesso ao sistema informático é restrito, sendo necessário o *login* com a respetiva *password*.

Apesar de todos os funcionários do hospital terem acesso às credenciais de acesso, existem diferentes níveis mediante a classe profissional garantindo, desta forma, a salvaguarda da informação.

Validação de Prescrições

Uma das atividades mais importantes do Farmacêutico Hospitalar é a validação das prescrições médicas. Esta validação tem como objetivo evitar erros medicamentosos, como dose errada, medicamentos inapropriados e interações medicamentosas, principalmente em casos de doentes polimedicados. No caso de doentes internados, a validação é feita através do *software* GHAF, podendo ser suspensos medicamentos, adicionar medicação vinda de casa e enviar notas para o médico, para que depois possa seguir para o sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU). Para os doentes em regime de ambulatório e não internados, a validação é feita na hora da dispensa, consultando o doente e o seu processo clínico se necessário.

Sistemas de Distribuição

Em contexto hospitalar, os medicamentos podem ser levados até ao doente por diversos sistemas de distribuição.

Distribuição clássica

Este tipo de distribuição consiste na reposição de *stock*, de acordo com requisição prévia do serviço clínico. O *stock* é definido entre os SF e o serviço em questão, de acordo com as suas necessidades. A distribuição clássica é aplicada na sua maioria a produtos farmacêuticos frequentemente utilizados como injetáveis de grande volume, xaropes e outros produtos farmacêuticos de uso comum. Os TSDT preparam os produtos farmacêuticos e os AO entregam ao serviço que requisita.

Distribuição individual diária em dose unitária

A distribuição individual diária em dose unitária assegura o acesso a medicamentos e outros produtos farmacêuticos a doentes em regime de internamento. Resume-se à preparação individualizada dos medicamentos prescritos, após validação, onde a medicação é separada, identificada com o nome do doente e a respetiva cama, e posteriormente entregue. A DIDDU garante o cumprimento da prescrição médica e a segurança em todo o circuito do medicamento, contribuindo também para a racionalização da distribuição e dispensa, controlando os custos.

Reposição por níveis - Pyxis

O sistema *Pyxis* consiste num conjunto de armários automáticos com o objetivo de armazenamento e distribuição de medicamentos (Anexo II). Este tipo de sistema só permite a retirada de medicamentos após a validação da prescrição médica, diminuindo assim a probabilidade de ocorrência de erros associados à prestação de cuidados de saúde. É de salientar a sua importância e as vantagens a nível de gestão de *stocks* e de rastreamento dos erros medicamentosos.

No CHTMAD, o armário com o sistema *Pyxis* é utilizado como armazenamento de recurso, uma vez que a farmácia não se encontra em funcionamento 24h. Assim, no armário encontram-se medicamentos de uso frequente no serviço em questão e medicamentos prescritos em SOS.

Dispensa de medicamentos em ambulatório

A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório permite ao doente dar continuidade aos tratamentos iniciados em meio hospitalar ou seguir patologias crônicas tratadas com medicamentos de uso exclusivo hospitalar. É de notar que os medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar são classificados como tal devido às suas características, como margem terapêutica estreita, efeitos secundários graves ou custos elevados. Deste modo, deve ser feito um controlo apertado da dispensa, acompanhamento da terapêutica e garantir a adesão por parte do doente.

O processo geral da cedência do medicamento em contexto hospitalar engloba a consulta da prescrição, a validação da medicação e a posterior dispensa. No ato da dispensa, o farmacêutico confirma com o doente a data da próxima consulta, sendo dada a medicação até essa data ou para um mês de tratamento. Deve informar também as condições de armazenamento do medicamento, assim como a sua posologia, e esclarecer quaisquer dúvidas do doente. É de salientar a importância do papel do farmacêutico na clarificação de dúvidas, dado que muitas vezes o doente sai da consulta sem o devido esclarecimento do seu tratamento, podendo essas dúvidas culminar em erros graves.

Dispensa direta ao serviço

A dispensa direta ao serviço é feita para um grupo específico de medicamentos ou em casos de urgência que não sejam resolvidos com os outros sistemas de distribuição. Este grupo é composto por medicamentos especiais e substâncias controladas, sejam estes hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos. A requisição destas substâncias pelos serviços é feita através de formulários específicos de modo a intensificar o controlo e a segurança.

No caso dos hemoderivados, o formulário em questão é impresso unicamente pela Imprensa Nacional da Casa da Moeda S.A e é constituído por duas vias, a “via farmácia” e a “via serviço” (Anexo III). Ambas as vias contêm informações como os dados do doente, o hemoderivado requisitado, a sua dose e frequência de administração, o lote, o laboratório e o Certificado de Autorização de Utilização do Lote. A nível interno, o CHTMAD dispõe de um sistema de rastreio, sendo necessário o preenchimento de um registo na hora da dispensa. Nesse registo consta novamente o nome do doente, o hemoderivado, o seu lote, a quantidade dispensada, o dia e a hora da dispensa.

No que toca a estupefacientes e psicotrópicos, a sua dispensa compreende o correto preenchimento do Modelo n.º 1509 da Empresa Nacional da Casa da Moeda definido pela

Portaria n.º 981/98, no caso dos serviços que não possuem o sistema *Pyxis* (Anexo IV). O modelo é preenchido em duplicado contendo a Denominação Comum Internacional, a forma farmacêutica, o lote de fabrico, a dosagem e a informação do doente. No final é assinado pelo médico do serviço requisitante e pela diretora dos SF depois da verificação. Após a validação da prescrição, os medicamentos requisitados são enviados juntamente com o duplicado do impresso.

Preparação e Dispensa de Citostáticos

A preparação e a dispensa de citostáticos são realizadas na Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos, onde estão presentes dois farmacêuticos e dois TSDT, e destinam-se aos doentes do hospital de dia, assim como aos doentes internados na unidade de oncologia. São também preparados citostáticos para as unidades de Macedo de Cavaleiros, Chaves, Medicina Autoimune, Gastroenterologia e Reumatologia.

As prescrições que dão entrada nos SF são validadas por um farmacêutico que verifica a indicação terapêutica, possíveis contraindicações e a dose prescrita. É necessário ter em atenção a hora do agendamento do tratamento, uma vez que a estabilidade do fármaco tem de estar garantida até ao fim da administração. Posteriormente são confirmados os dados do doente e efetuados os cálculos necessários, procedendo-se logo a seguir à reconstituição e diluição do fármaco. Os medicamentos citostáticos são preparados pelos TSDT com a supervisão do farmacêutico responsável.

Comissões Técnicas

O farmacêutico hospitalar intervém em diferentes comissões técnicas e grupos de trabalho, desempenhando um papel fundamental para o bom funcionamento do hospital, de modo a contribuir para a melhoria da qualidade de vida do doente e da saúde pública no geral.

Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT)

A CFT é constituída por uma equipa multidisciplinar da qual fazem parte diferentes profissionais de saúde. Cabe à comissão salvaguardar o cumprimento do formulário hospitalar, emitir pareceres sobre introdução de novos medicamentos no formulário e incentivar um uso mais eficiente do medicamento. Após o parecer positivo de introdução no formulário hospitalar, o medicamento em causa pode ficar como medicamento de prescrição livre ou medicamento requerente de justificação casuística. Estes últimos ficam classificados como tal devido às suas características e ao seu valor económico. No CHTMAD, devido à falta do atual

diretor clínico por baixa médica, a justificação dos medicamentos requerentes de justificação casuística é também analisada pela CFT.

Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA)

O PPCIRA tem como objetivo diminuir as taxas de infeção associadas aos cuidados de saúde, desenvolvendo condições para uma redução das resistências aos antimicrobianos, principalmente através do uso correto destes fármacos. No CHTMAD, a comissão técnica que conduz o PPCIRA é composta por uma equipa multidisciplinar que monitoriza e valida as prescrições de antibióticos, promove cuidados de higiene, é responsável pela revisão de normas hospitalares, auditorias internas e orientações de resíduos hospitalares.

Ensaio Clínico

A conceção de ensaio clínico remete a “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”.

A nível nacional, os ensaios clínicos são regulamentados pela Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, que regula toda a investigação científica.

O decorrer dos ensaios clínicos de fase IV necessita da intervenção de diferentes entidades. Fazem parte do ensaio clínico o Promotor do estudo, responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento do estudo clínico; o Investigador, responsável pela realização do estudo clínico no centro de estudo; o Farmacêutico, responsável pela receção, armazenamento e dispensa adequados dos medicamentos de ensaios clínicos; o Monitor, que vai acompanhar o estudo clínico e manter o Promotor informado sobre a sua evolução; o *Study coordinator*, responsável pela coordenação do estudo e comunicação de todas as partes; e por último o Doente, integrante principal do estudo. Durante todo o processo o nome do doente é tornado confidencial sendo transformado em siglas. O doente também tem o direito de desistir do ensaio em qualquer fase sem qualquer tipo de repercussão negativa.

As funções do farmacêutico no contexto de ensaio clínico resumem-se à receção dos medicamentos experimentais e respetivo armazenamento, preparação (no caso de medicamentos administrados por perfusão) e dispensa dos mesmos, com as devidas advertências ao doente.

Neste momento no CHTMAD decorrem ensaios clínicos nas áreas de cardiologia, oncologia e hepatologia.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

Organização do estágio

A organização e estruturação do estágio assegurou o contacto com todas as áreas de atividade do Farmacêutico Hospitalar. Passei pelos diferentes serviços com o devido acompanhamento, sendo estes: hospital de dia de oncologia, UPCP, gestão de stocks e dispensa de medicamentos. Também me foi dada a conhecer a participação do farmacêutico em outras atividades como comissões técnicas, ensaios clínicos e projetos extra.

Proatividade

A fase inicial do estágio foi sobretudo observacional, no entanto foi depositada em mim a confiança e a liberdade de ser proativa e adquirir pequenas responsabilidades com as devidas limitações. Entre outras coisas, a preparação individualizada de epoetinas beta para o CRI de diálise, a preparação individualizada de medicamentos para consulta externa de psiquiatria, a dispensa de hemoderivados e produtos farmacêuticos para tratamentos de feridas, assim como o posterior débito de todos estes produtos no programa GHAF. Para além destas tarefas, pelas quais fiquei responsável a maioria dos dias, acresciam as atividades do plano de estágio.

A autonomia que me foi proporcionada permitiu-me adquirir conhecimento prático ao lidar com as ocorrências do dia-a-dia, tendo assim considerado esse o ponto mais positivo do estágio.

Contacto com o doente

Durante a minha passagem pelo ambulatório, tanto nos SF como no hospital de dia de oncologia, apercebi-me de que apesar do serviço ser o mesmo não pode ser equiparável à farmácia de oficina. As patologias e os medicamentos possuem características que requerem mais atenção e um maior acompanhamento por parte do farmacêutico. Pude também verificar a necessidade de atenção e empatia para com os doentes, especialmente no hospital de dia de oncologia, onde os doentes estão normalmente mais abatidos.

Este contacto com o doente foi importante não só a nível profissional, por alertar para o acompanhamento farmacêutico, mas também a nível pessoal, por ensinar a olhar mais para o doente e menos para o medicamento.

Formação contínua

Como referido anteriormente, os SF do CHTMAD apostam na formação contínua dos seus profissionais e durante a minha passagem decorreram algumas formações nas quais me foi dada oportunidade de participar. Uma destas formações foi no contexto de oncologia, sobre o medicamento Paclitaxel no tratamento do cancro do pulmão. Foram abordados pontos como os modos de administração, a toxicidade, os efeitos secundários, a eficácia e o reporte de RAMs.

Reporte de erros

O conceito de erro é definido como “a falha não intencional no processo de tratamento farmacológico que leva a, ou tem potencial para produzir dano no doente” [13]. A deteção e reporte de erros tem como intuito garantir a contínua melhoria da qualidade, evitando a ocorrência dos mesmos.

O CHTMAD possui um impresso próprio de registo de erros, onde os mesmos são divididos em categorias: erros dos tipos A, B e C. Os erros de tipo A correspondem a circunstâncias que podem causar erros, os erros de tipo B a erros que não chegaram ao doente e os erros de tipo C são erros que chegaram ao doente (Anexo V). Neste seguimento, foi-me proposto o preenchimento desses impressos para os erros dos tipos A e tipo B. Com esta atividade apercebi-me que a maior parte dos erros reportados são erros de prescrição, portanto erros do tipo A, e que a intervenção do farmacêutico se torna também aqui crucial para evitar erros mais graves, com o reporte do erro e a sua correção.

Pedidos de informação e pesquisa bibliográfica

No decorrer do estágio solicitaram-me a colaboração na recolha de informação pertinente e no preenchimento do registo de pedidos de informação requeridos por diferentes serviços do hospital. Os pedidos chegavam por chamada telefónica e centravam-se maioritariamente em perguntas sobre o modo de administração, posologia e ajuste de dose para população pediátrica. As principais fontes de informação utilizadas foram os folhetos informativos e os RCMs dos medicamentos em causa. Destaco a pesquisa sobre a dose a administrar de imunoglobulina anti-hepatite B num adulto, feito em contexto de serviço de urgência (Anexo VI). Após consulta do RCM do Uman Big®, verificou-se que a dose de

imunoglobulina anti-hepatite B para um adulto deve ser de 500 U.I. e deve ser administrada num intervalo de tempo de 24h a 72h, dependendo da intensidade de exposição.

2.2. Pontos Fracos

Duração do estágio

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar tem uma duração de 280 horas, o que se traduz em aproximadamente 2 meses. Tendo em conta a complexidade do funcionamento dos serviços farmacêuticos e dadas as diferentes áreas de intervenção dos farmacêuticos no contexto hospitalar, seria vantajoso a alargamento do período de estágio de modo a aprofundar o conhecimento dessas mesmas áreas.

Falta de recursos humanos nos SF

No decorrer do estágio defrontei-me com falta de recursos humanos, tanto de farmacêuticos, como de outros profissionais. O número reduzido de profissionais leva a que, conseqüentemente, a sobrecarga de trabalho aumente a probabilidade de ocorrência de erros, o que constitui uma barreira à qualidade do trabalho do farmacêutico hospitalar.

2.3. Oportunidades

Contacto com medicamentos de uso exclusivo hospitalar

O estágio em farmácia hospitalar concedeu-me a oportunidade de ter contacto com medicamentos apenas usados a nível hospitalar, tendo enriquecido a minha experiência profissional, que de outro modo não seria possível. Dos diversos medicamentos dou destaque aos anticorpos monoclonais, usados em diversas patologias, e aos medicamentos utilizados em oncologia, por terem sido os que me suscitaram mais interesse.

Participação no projeto “Telefarmácia em ambulatório”

O projeto-piloto de telefarmácia teve lugar no CHTMAD, onde foi posto em prática o conceito de telefarmácia para averiguar as vantagens na gestão das terapêuticas orais de doentes com cancro da próstata metastizado e resistente à castração, durante a pandemia por SARS-CoV-2.

Foi selecionada uma amostra de 31 doentes com a patologia anteriormente referida, todos em farmacoterapia oral e com condições de serem contactados. Inicialmente, todos os doentes realizaram uma consulta farmacêutica presencial, sendo o acompanhamento posterior

feito uma vez por mês numa chamada telefónica de 15 minutos. A dispensa da medicação foi feita no ambulatório dos SF e por envio de acordo com os protocolos estabelecidos.

A minha participação no projeto resumiu-se à análise de resultados e elaboração de um *abstract* e de um *poster* para divulgação do mesmo (Anexo VII). Considerei uma experiência enriquecedora para o meu estágio e um projeto recompensador para o doente.

Dispensa de tratamento experimental

No decorrer do tempo em que estive na UCPC tive a oportunidade de presenciar a dispensa de tratamento experimental na área de oncologia no contexto de ensaio clínico. O ensaio clínico é de carácter randomizado com dupla ocultação, sendo o farmacêutico o único com acesso ao nome do doente, para posterior preparação do medicamento. Todos os procedimentos realizados tiveram o consentimento informado do doente. Por razões de confidencialidade não tive acesso aos dados do ensaio clínico, no entanto, no caso deste primeiro doente diagnosticado com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, foi dispensado Paclitaxel 100 mg e Ramucirumab 295 mg (Anexo VIII). No caso do Paclitaxel foram preparados 16,7 ml em 250 ml de glucose a 5% para perfusão a 250 ml/h em paralelo com 500 ml de NaCl 0,9% a 500 ml/h. No que toca ao Ramucirumab foram preparados 29,5 ml em 250 ml de NaCl 0,9% para perfusão a 100 ml/h.

A minha função na dispensa deste medicamento consistiu na validação do protocolo oncológico com a confirmação da farmacêutica responsável e posterior confirmação do medicamento preparado.

Carros de emergência

O carro de emergência é uma estrutura móvel que compreende um conjunto de equipamentos, fármacos e outros materiais que poderão ser necessários em caso de emergência hospitalar. É possível encontrar um carro de emergência em todos os serviços onde se encontram pacientes agudos e pacientes crónicos com possibilidade de agudização. Segundo a norma da DGS a primeira gaveta do carro de emergência corresponde aos fármacos de primeira linha (Anexo IX). Cabe ao SF a reposição dos fármacos do carro de emergência e a gestão da validade dos mesmos.

Neste contexto, foi-me dada a tarefa de trocar os fármacos da gaveta para uma validade superior sempre que possível. Os fármacos do carro de emergência podem estar parados durante muito tempo, sendo por isso facilmente esquecidos. Ao serem trocados por outros

de validade mais prolongada o outro pode ser facilmente utilizado noutra serviço fazendo uma gestão mais eficiente.

2.4. Ameaças

Pouco conhecimento na área oncológica

Apesar dos medicamentos oncológicos e biológicos serem abordados no MICF, é feito de forma generalizada e com pouco detalhe. Deste modo, ao longo do estágio senti algumas dificuldades na identificação de medicamentos das referidas áreas e as patologias a serem tratadas, assim como as suas posologias. Com a intensificação do número de casos de doenças do foro oncológico e o aparecimento de novos medicamentos, seria benéfico um reforço no programa do MICF na área de oncologia e imunoterapia.

Pouco reconhecimento do Farmacêutico Hospitalar

O Farmacêutico Hospitalar integra uma equipa multidisciplinar para a prestação de cuidados de saúde nas instituições, no entanto grande parte das vezes o seu papel não tem o devido valor. A falta de reconhecimento do farmacêutico hospitalar por parte dos doentes e outros profissionais de saúde deve-se sobretudo à distância física, acabando por não se acompanhar o trabalho do mesmo. Para tentar contrariar esta situação, os SF do CHTMAD têm presente um farmacêutico clínico no hospital de dia de oncologia. Idealmente deveria verificar-se a existência de pelo menos um farmacêutico em cada serviço hospitalar e a visita farmacêutica ajudaria a realçar o valor do farmacêutico, assim como a melhorar a comunicação entre profissionais de saúde, no entanto a falta de recursos humanos não o torna possível.

3. Considerações Finais

A minha passagem, ainda que breve, pelos diferentes setores dos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, permitiu-me adquirir uma perspetiva realista e ampla do trabalho de um farmacêutico hospitalar. Possibilitou-me a consolidação de conceitos teóricos em paralelo com o desenvolvimento de tarefas práticas do dia-a-dia no hospital.

Considero que o estágio curricular em farmácia hospitalar constitui um enriquecimento importante na formação académica, no sentido em que permite ter contacto com diferentes métodos de trabalho e organização em situações de resolução de emergências, contactar com uma nova vertente do farmacêutico e adquirir conhecimento científico.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Artigo 2. Portaria n. °82/2014, de 10 de abril. Diário da República n. ° 71/2014, Série I de 2014-04-10.

[2] CHTMAD. Instituição. 2021. [Acedido a 12 de fevereiro 2023]. disponível em: <http://www.chtm.ad.min-saude.pt>

[3] Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual das Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos. 2019. [Acedido a 23 de fevereiro de 2023], disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt>

[4] Conselho executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde. 2005. [Acedido a 18 de fevereiro 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>

[5] Decreto-Lei n.° 233/2005, de 27 de dezembro. Diário da República n. ° 249/2005, Série I-A de 2005-12-29.

[6] Decreto-Lei n.° 284/99, 26 de julho. Diário da República n. ° 172/1999, Série I-A de 1999-07-26.

[7] Decreto-Lei n.° 44 204 de 2 de fevereiro de 1962. Diário do Governo n. ° 40/1962, Série I de 1962-02-22.

[8] Decreto-Lei n.° 50A/2007, de 28 de fevereiro. Diário da República n. ° 42/2007, 2º Suplemento, Série I de 2007-02-28.

[9] Direção-Geral da Saúde. Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos. Ministério da Saúde. 2017. [Acedido a 25 de fevereiro 2023]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt>

[10] European Medicines Agency. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. Eur. Med. Agency. 2015. pp. 1–42.

[11] Lei n.° 21/2014, de 16 de abril. Diário da República n. ° 75/2014, Série I de 2014-04-16.

[12] NP 008. Organização do material de emergência nos serviços e unidades de Saúde. Orientação da Direção-Geral da Saúde. Ministério da Saúde. 2011.

[13] Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors, Draft. 2014. [Acedido a 20 de fevereiro 2023]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu>

[14] Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Diário da República n.º 216 Série II de 1998-09-18.

[15] Rita Solas. Diagnóstico e Análise Funcional da Implementação do Sistema Pyxis no Serviço de Urgência do Hospital do Espírito Santo Évora - EPE. Tese de Mestrado em Enfermagem. Instituto Politécnico de Portalegre Escola Superior de Saúde de Portalegre. 2015.

[16] Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos. Atualizado a junho de 2021.

[17] Serviço Nacional de Saúde. Investigação em Saúde. [Acedido a 28 de fevereiro 2023]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt>

[18] STI. Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia. 2020. [Acedido a 23 de fevereiro 2023]. Disponível em: <http://sti.pt>



PARTE B

Relatório em Farmácia Comunitária



LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS

CEDIME - Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde

CNPEM - Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos

DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DGS - Direção Geral da Saúde

FF - Farmácia Figueiredo

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

OF - Ordem dos Farmacêuticos

OTC - *Over The Counter*

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

PVP - Preço de Venda ao Público

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

1. Introdução

O estágio curricular em farmácia comunitária corresponde à etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tornando-se imprescindível para a obtenção de enquadramento prático. Neste contexto, foi elaborado o presente relatório com o objetivo de apresentar uma análise do tipo SWOT, permitindo uma análise ilustrativa e crítica do funcionamento da farmácia de oficina, com abordagem dos pontos fortes e fracos, assim como das ameaças e oportunidades. O estágio teve lugar na Farmácia Figueiredo (FF), em Coimbra, com uma duração total de 648 horas, sob a orientação da Dra. Capitolina Pinho.

1.1. Contextualização

A história da Farmácia Figueiredo iniciou-se no século XX, tendo sido criada em 1928 pelo Dr. José de Figueiredo, sendo ainda hoje gerida pela descendência. A FF situa-se na Rua da Sofia, uma rua consideravelmente movimentada na baixa da cidade de Coimbra. A sua localização peculiar abrange uma vasta área residencial, assim como zona turística e comercial, permitindo o contacto com uma enorme diversidade de utentes, incluindo pessoas de diferentes nacionalidades.

A FF apresenta uma área pequena, uma vez que está inserida num edifício antigo, no entanto esta limitação é compensada pelos seus cinco andares. O piso -1 é destinado a tarefas de *BackOffice* e ao armazenamento de medicamentos. No piso 0 encontra-se a área de atendimento e de exposição de produtos disponibilizando, aos utentes, variadas linhas de produtos de diferentes áreas de intervenção farmacêutica, entre elas: dermocosmética, diatéctica e nutrição, ortopedia e puericultura. A FF destaca-se pela diversidade de produtos e aconselhamento prestado nas áreas da fitoterapia e aromaterapia. No piso 1 realizam-se determinações bioquímicas e encontram-se expostos os excedentes dos produtos da área de atendimento. O piso 2 é composto por dois gabinetes, que satisfazem funções distintas. Num deles realizam-se consultas de diferentes áreas, como nutrição e dermocosmética, e no outro procede-se à realização de testes à COVID-19. No terceiro e último piso está situado o laboratório e o gabinete da Direção Técnica.

1.1.1. BackOffice

O conjunto de atividades diárias realizadas no *BackOffice* garante a qualidade e organização dos serviços prestados na farmácia. Dessas atividades destacam-se a receção de encomendas, a organização dos produtos em gavetas e armários, gestão de reservas, o controlo de prazos de validade e a gestão de *stocks*. É de notar que todas estas tarefas são

realizadas de acordo com procedimentos bem estabelecidos e uniformizados por toda a equipa.

A receção de encomendas na FF é realizada em dois períodos distintos do dia, sendo que existem pelo menos dois fornecedores diferentes com entregas diárias. A receção é feita com verificação do prazo de validade, PVP, preço de custo e quantidade faturada *versus* recebida.

Segue-se a arrumação dos produtos nos respetivos lugares, por ordem alfabética, dosagem e forma farmacêutica. As instalações da FF dispõem ainda de um armário para arrumação de desinfetantes e material de pensos e de outro com os OTCs orais. Os colírios, terapêutica hormonal de substituição e produtos com maior rotatividade, encontram-se em gavetas na área de atendimento. Os medicamentos psicotrópicos encontram-se com acesso restrito armazenados dentro de um cofre. Os medicamentos de frio encontram-se no frigorífico, também organizados por ordem alfabética. No decorrer da receção das encomendas, os produtos previamente reservados são separados e colocados na respetiva gaveta.

A gestão de *stocks*, incluindo o aprovisionamento de produtos farmacêuticos, é da responsabilidade do diretor técnico. Atualmente, devido à enorme variedade de produtos de saúde e medicamentos disponíveis, a gestão do *stock* da farmácia é realizada tendo em conta a sazonalidade e a rotação diária dos produtos. A otimização de *stocks*, com a definição de *stock* mínimo e máximo de acordo com as saídas, leva à minimização do volume de produtos parados, contribuindo assim para um funcionamento sustentável da farmácia, o que diminui as falhas de medicamentos no momento do atendimento aos clientes. Deste modo, deve ser dada a devida importância às tarefas de *back-office*, uma vez que estas refletem e sustentam o bom funcionamento da farmácia.

1.1.2. Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

A preparação individualizada da medicação na FF é realizada de acordo com a Norma Geral n.º 30-NGE-00-010-02 de 2018 da Ordem dos Farmacêuticos (OF). A PIM é definida como “o serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, num dispositivo de múltiplos compartimentos”. Segundo a norma, o serviço da PIM executa-se para uma lista específica de cidadãos elegíveis.

Antes da preparação do dispositivo em si, é necessária a revisão das tabelas terapêuticas. Segundo a norma da revisão da medicação, essa revisão deve ser feita pelo

farmacêutico responsável, onde são detetados por vezes medicamentos duplicados, discrepâncias medicamentosas ou doses inapropriadas. Segue-se a preparação do dispositivo em laboratório, de acordo com os cuidados de higiene propostos pela norma (anexo X). Os medicamentos são retirados do acondicionamento primário e colocados no respetivo alvéolo segundo a indicação da tabela terapêutica. No caso de medicamentos com problemas de estabilidade ou medicamentos orodispersíveis, não são retirados do seu acondicionamento primário, sendo inseridos no alvéolo dentro do mesmo. Todos os medicamentos colocados nos dispositivos requerem registos de lote e validade, em impressos próprios, separados por utente. Antes do fecho do dispositivo, o operador confirma se os medicamentos se encontram nos alvéolos certos de acordo com a tabela terapêutica e, antes da entrega aos utentes, o farmacêutico responsável faz a dupla verificação.

1.1.3. Atendimento ao público

A atividade farmacêutica tem vindo progressivamente a centrar-se cada vez mais no cidadão, promovendo o desenvolvimento de serviços de apoio à comunidade. A dificuldade em obter vagas na marcação de consultas médicas e a ampla cobertura geográfica das farmácias, faz com que o farmacêutico seja o profissional de saúde de primeira linha a consultar em caso de necessidade. Assim, também as farmácias comunitárias diversificam os seus serviços à comunidade para tentar colmatar as falhas do SNS.

A FF apresenta serviços de nutrição, podologia, aconselhamento dermocosmético, aromaterapia, determinações bioquímicas e de tensão arterial e realização de testes rápidos de diagnóstico.

1.1.3.1. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos na FF conta com aconselhamento técnico-científico sobre o uso correto dos mesmos, incluindo a autoadministração de injetáveis via subcutânea, com indicação por escrito na caixa e identificação do utente, o que revela um papel fundamental na promoção da literacia em saúde.

Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

Os medicamentos sujeitos a receita médica são aqueles que preenchem pelo menos uma das seguintes condições:

“a) Possam constituir, direta ou indiretamente, um risco, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;

b) Sejam com frequência utilizados em quantidade considerável para fins diferentes daquele a que se destinam, se daí puder resultar qualquer risco, direto ou indireto, para a saúde;

c) Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade e/ou efeitos secundários seja indispensável aprofundar;

d) Sejam prescritos pelo médico para serem administrados por via parentérica.” [4]

Apenas se pode proceder à dispensa de MSRM quando o utente apresenta uma receita médica válida, seja ela eletrónica ou manual. No caso das receitas eletrónicas, é somente necessária a leitura ou digitalização do código de barras e o código de acesso para visualizar todos os produtos nela incluídos. Ao selecionar o medicamento pretendido da receita, através do código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM), é disponibilizada a lista de todos os medicamentos em *stock* que cumprem a prescrição. O CNPEM facilita a validação da prescrição, contribuindo para uma dispensa mais eficaz e conseqüentemente uma significativa diminuição de erros nas dispensas. As receitas manuais requerem da parte do farmacêutico uma verificação adicional, uma vez que é obrigatória a presença do nome do utente assim como o seu número de utente, a vinheta do médico e a sua assinatura, exceção legal de receita manual e a data (Anexo XI). Para que seja válida, a receita não pode conter mais de quatro medicamentos distintos nem mais de duas unidades de um mesmo medicamento, com exceção dos produtos que fazem parte do protocolo da diabetes. Após a introdução do código da receita e vinheta do médico, o medicamento tem de ser introduzido manualmente, sem acesso ao CNPEM.

Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Os medicamentos não sujeitos a receita médica são aqueles que não cumprem as condições anteriormente referidas e por isso não têm a necessidade de apresentação de uma receita válida nem são comparticipados pelo SNS. A procura destes produtos surge principalmente por iniciativa própria ou indicação farmacêutica. Na dispensa destes produtos, o farmacêutico tem um papel preponderante no aconselhamento e garantia do uso correto e seguro, uma vez que os utentes não têm acompanhamento médico.

1.1.3.2. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes constituem a classe de medicamentos mais controlada e restrita do mercado farmacêutico. No momento da dispensa dos produtos em questão são solicitadas informações ao adquirente como nome, idade,

morada e número de cartão de cidadão e respetiva validade (Anexo XII). Logo após a dispensa, é impressa uma cópia da receita caso esta seja manual e anexado o documento de registo de saída de psicotrópico. Os registos de saída de psicotrópicos devem ser guardados no mínimo durante 5 anos e as receitas manuais devem ser digitalizadas e enviadas ao INFARMED.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

Organização do Estágio

O meu estágio na FF foi organizado por etapas. As tarefas propostas, ao serem organizadas por dificuldade crescente, permitiram uma boa adaptação à rotina da farmácia e uma aprendizagem mais eficaz. As primeiras tarefas surgiram a nível de *back-office*, como a arrumação dos medicamentos e a organização de faturas, passando para a receção de encomendas e gestão de validades. A etapa seguinte consistiu na preparação de Sistemas Personalizados de Doseamento, ou seja, da PIM para os utentes. A última etapa envolveu atividades na área de atendimento, com a dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico. Considero que esta estruturação do estágio cumpriu as metas estabelecidas de aprendizagem com bons resultados.

Filosofia Kaizen

Kaizen é um conceito de origem japonesa que se traduz em “hoje melhor do que ontem, amanhã melhor do que hoje” [5]. Assim, a filosofia *Kaizen* é significado de melhoria contínua, adotada, pela primeira vez, no Japão, e disseminada posteriormente no ocidente nos anos 80. Consiste na adoção de princípios de modo a alcançar a melhoria contínua e o crescimento sustentável.

A filosofia *Kaizen* encontra-se um pouco por toda a FF através de procedimentos normalizados de tarefas, organização geral da farmácia e avisos e informações passadas para a equipa. De maneira geral, esta filosofia mostra-se uma ferramenta útil e eficaz na organização do dia-a-dia da farmácia.

Atendimento ao público

O atendimento ao público é sem dúvida umas das tarefas mais importantes do farmacêutico comunitário e por esse motivo é também uma das tarefas mais difíceis e intimidantes na farmácia. Apesar do medo de errar e do desconforto do contacto direto com os utentes, destaco o atendimento como um ponto forte pelo nível de aprendizagem que

podemos retirar através do mesmo. Permite a obtenção de mais conhecimento acerca de posologias e indicações terapêuticas dos medicamentos, enquanto simultaneamente há um desenvolvimento da comunicação e das relações interpessoais.

2.2. Pontos Fracos

Produtos veterinários

No decorrer no meu estágio na FF deparei-me com uma procura moderada de produtos veterinários, com os quais estava pouco familiarizada. O pouco contacto com este tipo de produtos no MICF, fez com que o aconselhamento dos mesmos se tenha revelado uma tarefa difícil.

Preparação de manipulados

A prescrição de medicamentos manipulados, apesar de ser uma prática pouco frequente, continua presente nos dias de hoje. No entanto, em consequência dos poucos pedidos e da falta de rentabilidade por parte da aquisição de matérias-primas, a FF optou por uma parceria externa para a satisfação das necessidades dos utentes, não havendo qualquer tipo de preparação de manipulados na farmácia. Assim, senti que foi uma componente prática em falta no estágio que gostaria de ter desenvolvido.

Sifarma 2000®

A utilização simultânea do Sifarma 2000® e do Sifarma® MA dificultou o processo de aprendizagem do programa em si. A maior dificuldade foi executar tarefas obrigatórias nos módulos do Sifarma 2000®, por ser pouco intuitivo assim como pouco apelativo a nível visual, tornando a tarefa demorada.

2.3. Oportunidades

Formações e workshops

No decorrer do estágio tive a oportunidade de participar em diversas formações e *workshops*, como intermediário da farmácia, de modo a alargar o meu conhecimento em diversas áreas. Particpei em formações tanto em regime presencial como em regime *online* e tive oportunidade de ter contacto não só com outros profissionais, como também com a realidade do mundo farmacêutico. Os temas diversificados das formações garantiram ampla área de aprendizagem, desde novos produtos, novas tecnologias, aconselhamento, patologias e problemas atuais na área da farmácia comunitária. Pela problemática dos medicamentos esgotados que presenciei durante o meu período de estágio, dou destaque à formação

“Acessibilidade e Reserva Estratégica de Medicamentos e Produtos de Saúde. Desafios e Estratégias”, organizada pela secção regional centro da OF.

Contacto com áreas diferentes

A FF diferencia-se nas áreas de aromaterapia, fitoterapia e dermocosmética, tendo uma panóplia de produtos diferenciados. A divulgação e o aumento da popularidade deste tipo de produtos na comunidade levaram a que a FF investisse na presença esporádica de profissionais especializados das diferentes áreas mencionadas. A presença dos mesmos enriqueceu o meu estágio, tendo aprendido sobre áreas que até então tinham sido pouco abordadas no meu percurso académico.

2.4. Ameaças

Medicamentos Esgotados

Os medicamentos esgotados foram uma problemática presente durante todo o período de estágio. A falta de *stock*, impossibilidade de encomenda e a busca constante foi uma realidade vivida para vários medicamentos. A falta destes medicamentos constitui uma preocupação, uma vez que põe em causa a saúde de muitos doentes pela falta de tratamento ou continuidade. Com os atuais modelos de prescrição em Portugal, os farmacêuticos comunitários vêem-se muitas vezes impedidos de oferecer qualquer tipo de alternativa ao utente que apresenta na farmácia uma receita de um medicamento esgotado.

Alteração de preços dos medicamentos

A revisão e posterior alteração de preços trimestralmente dos medicamentos e modelos de comparticipação origina, por vezes, uma desconfiança por parte do utente. Durante o período de tempo da alteração, a inconsistência de preços do mesmo medicamento de farmácia para farmácia originou uma onda de indignação dos clientes e mau ambiente em vários atendimentos, mesmo explicando o escoamento do produto com o preço antigo.

3. Casos Práticos

Caso 1

Utente do sexo feminino, com idade compreendida entre os 20 e os 25 anos, de nacionalidade estrangeira, dirige-se à farmácia com suspeita de “ter comido algo estragado”. Apresenta queixas de dor abdominal, diarreia e cólicas, com ausência de febre.

IF.: Dado a utente não apresentar febre dispensa-se a necessidade de visita à urgência hospitalar. Neste caso não é aconselhado um antidiarreico como a loperamida, pois esta inibe a libertação de acetilcolina e de prostaglandinas, reduzindo o peristaltismo e aumentando o tempo de trânsito intestinal, não sendo benéfico para a expulsão de possíveis toxinas. Foi aconselhado um dispositivo médico de classe IIa para contrariar a diarreia e reequilibrar a parede intestinal, o LenoDiar Adult®, duas cápsulas até três vezes ao dia.

Foram também aconselhados probióticos à base de fermentos lácticos vivos, de modo a repor a flora intestinal que estava desequilibrada, duas cápsulas por dia, fora das refeições e sem consumo de bebidas quentes.

Como medidas não farmacológicas, foi recomendado o consumo de água e refeições leves que não incluíssem alimentos irritantes para o intestino.

Caso 2

Utente do sexo feminino dirige-se à farmácia com uma prescrição eletrónica da medicação crónica do marido e pede para levar a quetiapina presente na receita.

Após processamento da receita no sistema verificou-se a prescrição de duas quetiapinas diferentes, uma de 150mg de comprimidos revestidos para tomar ao deitar e outra de 150mg de libertação prolongada para tomar ao jantar. Foi perguntado à utente qual dos medicamentos é que ela queria levar à qual ela responde que o marido apenas toma um comprimido de quetiapina ao deitar. A utente acrescenta ainda que a receita teve uma renovação de carácter automático, o marido não teve consulta nem aviso de mudança no esquema terapêutico.

IF.: Dada a informação obtida pela utente, foi optado pela dispensa de quetiapina comprimidos revestidos, já presentes na ficha do utente em questão, e posteriormente foi contactado o médico prescriptor do Hospital Sobral Cid.

A resolução do caso não é conhecida devido à finalização do estágio.

Caso 3

Utente do sexo feminino, com idade compreendida entre os 25 e os 30 anos, dirige-se à farmácia com queixas de prurido e desconforto na zona íntima. Diz ter um corrimento por vezes pastoso e sem grande odor. Acrescenta ainda sentir dor aguda durante relações sexuais.

IF.: Os sintomas descritos pela doente sugerem a presença de uma candidíase vaginal. Foi aconselhado o uso de Candiset® 20mg/g creme vaginal com aplicador, durante 3 dias. O Candiset® tem como princípio ativo o clotrimazol, um derivado de imidazole com um largo espetro de atividade antimicótica.

Como medidas não farmacológicas foi aconselhado o uso de um gel de limpeza íntimo de pH neutro ou alcalino, evitar o uso de roupas apertadas e de roupa interior sintética.

Caso 4

Utente do sexo masculino, na casa dos 70 anos, dirige-se à farmácia e pede um Voltaren® comprimidos para a dor que tem no ombro esquerdo.

IF.: O diclofenac, princípio ativo do Voltaren®, é um anti-inflamatório não esteroide indicado para dor, inflamação e edema. Existem diferentes apresentações e diferentes dosagens do Voltaren®, sendo que em comprimidos e sem receita médica apenas seria possível dispensar o Voltaren25®. No entanto, sendo um utente habitual era do conhecimento da farmácia de que possuía historial de hipertensão arterial e o Voltaren® ser desaconselhado para esses casos, foi recomendado ao utente que realizasse a medição da pressão arterial. O resultado da média de três medições foi de uma PAS 132mm e de uma PAD 89mm, concluindo assim que o Voltaren25® não seria aconselhado para este utente. Como alternativa foi recomendado um creme de uso tópico para ajudar no alívio da dor, como o Nimed® (nimesulina), pois a sua ação local propõe alívio mais rápido com menos efeitos secundários.

Caso 5

Utente do sexo feminino, na casa dos 50 anos, dirige-se à farmácia para a compra dos seus medicamentos habituais. Sendo utente regular, sente-se confortável para esclarecer uma dúvida sobre uma nova prescrição do médico. Disse que a sua mãe teve manifestações de zona e por isso o médico prescreveu-lhe a nova vacina Shingrix®, para prevenção da zona, disponível em Portugal desde 2022. Dado a sua recente disponibilidade em Portugal, a utente questionou se não haveria nenhuma interação com a vacina e a sua medicação crónica, mais especificamente o Xarelto® 20mg (rivaroxabano).

IF.: Dada a especificidade da questão colocada pela utente não foi possível a resposta imediata. Foi consultado o RCM da vacina Shingrix® e o CEDIME para apoio científico (Anexo XIII). Após procura concluiu-se que a toma da vacina Shingrix® não tem influência com medicamentos antitrombóticos como o rivaroxabano.

4. Considerações Finais

Completados 4 meses de estágio na FF, faço um balanço positivo de toda a experiência e formação obtida. O contacto com os utentes foi sem dúvida a melhor forma de aprender pela variedade de casos que apareciam todos os dias. O contacto frequente com outros profissionais estimulou o meu interesse por outras áreas até então pouco conhecidas.

O contacto de outra vertente farmacêutica, como é o farmacêutico comunitário, deu-me uma nova visão sobre esta área. Percebi que o farmacêutico em contacto com a comunidade é muito mais que uma pessoa de bata branca, tem um papel de aconselhar, de cuidar e sobretudo de ouvir os utentes que a ele se dirigem. No entanto, num país que tanto carece de cuidados de profissionais de saúde, assiste-se à constante desvalorização da profissão farmacêutica.

Em conclusão, pela boa integração e apoio da equipa foi-me possível pôr em prática todas as tarefas e consolidar conhecimentos sem grandes dificuldades, sentindo-me assim mais preparada para a minha carreira futura.

5. Referências Bibliográficas

[1] SANTOS, Henrique J.; DA CUNHA, Inês N.; COELHO, Paula V.; CRUZ, Pedro; BOTELHO, Rui; FARIA, Graça; MARQUES, Cristina; GOMES, Adelina – Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. 3ª ed, Ordem dos Farmacêuticos, 2009.

[2] Norma OF.C-N003-00 (29-04-2015)

[3] Norma Geral n.º 30-NGE-00-010-02 (09-10-2018)

[4] DECRETO-LEI n.º 128/2013. D.R. I Série. 171 (13-09-05) 5524-5626.

[5] KAIZEN INSTITUTE, LTD. – O que é o KAIZEN™. [Acedido a 29 de junho 2023]

6. Anexos

Anexo I - Débito de medicamento para gestão de stock no software GHAF.

Movimentos Associados a Doentes (Requisição)

UN 2023 Ficheiros Encom. internas Movimentos Selecionar Camas Preparações Mapas unidose Mapas Utilitários Ajuda

F - Farm-Arm. Vila Real

Movimentos Associados a Doentes (Requisição)

Guardar Cancelar Notificação de ram Link Dgs Imp. historico doente Act. ficha de doente Med. anterior Exportar lista Importar lista Imprimir

Informações do utente

Unidades onho: CHIMAD-Centro Hosp. Trás-os-Montes e Alto Douro

Data medicação: 27-02-2023 tipo documento: RN Requisição não Internados

Utente (nº processo): [redacted] [redacted]

Episodio sonho: 915763 Caso: Hospital Dia Data: 27-02-2023 00:00:00

Especialidade: 40006 VREAL HDIA HEMODIALISE

Subsistema *: 935912 ARS-ADMINISTRACAO REGIONAL SAUDE NORTE, I.P. nº beneficiario: [redacted]

Centro hemodíalise: [redacted] próx. consulta: 27-02-2023

C. custo *: 12601 CRI - Centro de Diálise nº receita ext.: [redacted]

Serv. externo: 48 RENAIIS CRÓNICOS data receita ext.: 27-02-2023

Médico: [redacted] Motivos: <Sem motivo>

Medicamentos/ produtos de consumo clínico Opções gerais

Mostrar detalhes


Artigo	Descrição do artigo	Qtd.stok	Quantidade	Lote	Dt. validade	Stock lote	Posologia	Compart	Facturar
110200422	Epoetins beta 2000 U.I./0.3 ml ...	142	1	B2511H13	30-06-2024 0...	142,000		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			0					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo II - Reposição por níveis (Pyxis), com diferentes níveis de segurança.



Anexo III - Impresso para requisição de hemoderivados (via farmácia).

Número de série 3243833 VIA FARMÁCIA



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

HOSPITAL de São Pedro - Vila Real
SERVIÇO Medicina Interna

Médico [Redacted] Episódio N: 23004477 Data - Hora: 20/02/2023 - 18:56
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta [Redacted] Data Nasc: 18/07/1965 57 ANO(S) FEM.
Tel: 936658302
CAM DA PONTE
VALE DE CELAS 4880 - 086 - 4880 - 086 BILHO
FIL.: BERNARDO CARVALHO * ANA GONCALVES
ESTADA - REGULAMENTOS COMUNITARIOS N.1965071834043

Assinatura [Redacted] Data 27/02/2023

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico) **QUADRO B**

Hemoderivado Albumina humana
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência 20g, 12/12h Duração do tratamento 5 dias

Diagnóstico/Justificação Clínica Síndrome hepato-renal

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º 587/23 (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos) **QUADRO C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
<u>Albumina</u>	<u>20</u>	<u>6046123531</u>	<u>Sintelabo</u>	<u>06523</u>
<u>20% 50ml</u>				

Enviado 27/02/2023 Farmacêutico [Redacted] N.º Mec. 1419

Recebido 27/02/2023 Serviço requisitante (Assinatura) [Redacted] N.º Mec. 5426

I. Instruções relativas à documentação:

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

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

VIA FARMÁCIA - Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Exceionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

- Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;
- 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).

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

Anexo IV - Impresso para requisição de estupefacientes e psicotrópicos.

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

N.º _____ **Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do _____

SERVIÇO SALA _____ Código _____

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código
doxazepam	comp	25mg	1100

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
[Redacted]	[Redacted]	1	Amica 4420	13-02-2023		
[Redacted]	[Redacted]	1	Amica 4420	13-02-2023		
[Redacted]	[Redacted]	1	W34	13-2-2023		
[Redacted]	[Redacted]	1	ES 04491	14/2/23		
[Redacted]	[Redacted]	1	W 3343	20/2/23		
[Redacted]	[Redacted]	1	W 4084	21/2/23		
[Redacted]	[Redacted]	1	Amica 4420	22/2/23		
[Redacted]	[Redacted]	1	W 3343	23/2/23		
[Redacted]	[Redacted]	1	W 3343	23/2/23		
[Redacted]	[Redacted]	1	W 4084	23/2/23		
Total					10 (dez)	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto: _____
Data: 24/02/23 N.º Mec. 1921

Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto: _____
Data: 24/2/23 N.º Mec. 677

Entregue por (ass. legível): _____
Data: 24/2/2023 N.º Mec. 677

Recebido por (ass. legível): _____
Data: 24/02/2023 N.º Mec. 30728

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

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

N.º _____ **Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do _____

SERVIÇO SALA _____ Código _____

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código
FLORFINA	Ampola	10mg	1100 8484

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
[Redacted]	[Redacted]	1	Amica 4492	14-02-2023		
[Redacted]	[Redacted]	1	W 34	23-2-23		
[Redacted]	[Redacted]	1	ES 04491	24/2/23		
[Redacted]	[Redacted]	16	Amica 4420	25/2/23		
[Redacted]	[Redacted]	1	ES 04491	26/2/23		
[Redacted]	[Redacted]	3	W 3343	26/2/23		
[Redacted]	[Redacted]	28	Amica 4382	26/02/23		
[Redacted]	[Redacted]	2	Amica 4382	26/02/23		
[Redacted]	[Redacted]	2	Amica 4382	23-02-23		
[Redacted]	[Redacted]	3	Saud 3073	27-02-23		
Total			58		58 Cinquenta e oito	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto: _____
Data: 27/02/23 N.º Mec. 1921

Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto: _____
Data: 27/2/2023 N.º Mec. 677

Entregue por (ass. legível): _____
Data: 27/2/2023 N.º Mec. 677

Recebido por (ass. legível): _____
Data: 27/2/2023 N.º Mec. 677

Anexo V - Formulário de registo de erros.



REGISTO DE ERROS DE MEDICAÇÃO

(apenas para tratamento administrativo, não colocar no processo do doente)

Autocolante Identificativo

Data notificação __/__/__

Quem notifica: Enfermeiro

Data da ocorrência __/__/__

Farmacêutico

Médico

Outro

Tipo de Evento

1 - Prescrição:

- | | | |
|--|---|--|
| a) <input type="checkbox"/> Dose/frequência inapropriada | e) <input type="checkbox"/> Contra indicação | i) <input type="checkbox"/> Falta de justificação clínica/Extra-formulário |
| b) <input type="checkbox"/> Duplicação | f) <input type="checkbox"/> Doente errado | j) <input type="checkbox"/> Nomenclatura/abreviatura incorrectas |
| c) <input type="checkbox"/> ilegível | g) <input type="checkbox"/> Falta de data | l) <input type="checkbox"/> Omissão dose/via/frequência de administração |
| d) <input type="checkbox"/> Medicamento inapropriado | h) <input type="checkbox"/> Prescrição verbal não registada | m) <input type="checkbox"/> Outra |

2 - Transcrição/Validação:

- | | | |
|--|--|--|
| a) <input type="checkbox"/> Dose errada | e) <input type="checkbox"/> Doente errado | i) <input type="checkbox"/> Registo no processo errado |
| b) <input type="checkbox"/> Frequência errada | f) <input type="checkbox"/> Duração errada | j) <input type="checkbox"/> Outra |
| c) <input type="checkbox"/> Horário errado | g) <input type="checkbox"/> Prescrição verbal mal compreendida | |
| d) <input type="checkbox"/> Medicamento errado | h) <input type="checkbox"/> Prescrição não transcrita | |

3 - Preparação/Dispensa:

- | | | |
|---|---|---|
| a) <input type="checkbox"/> Medicamento errado | d) <input type="checkbox"/> Atraso na entrega | g) <input type="checkbox"/> Frequência errada |
| b) <input type="checkbox"/> Quantidade errada | e) <input type="checkbox"/> Dose errada | h) <input type="checkbox"/> Prescrição não recepcionada atempadamente |
| c) <input type="checkbox"/> Rotulagem inadequada/ilegível | f) <input type="checkbox"/> Horário errado | i) <input type="checkbox"/> Outra |

4 - Conservação/preparação/administração:

- | | | |
|---|--|---|
| a) <input type="checkbox"/> Doente errado | e) <input type="checkbox"/> Dose errada | i) <input type="checkbox"/> Auto medicação |
| b) <input type="checkbox"/> Incompatibilidade de fármacos | f) <input type="checkbox"/> Horário errado | j) <input type="checkbox"/> Armazenamento incorrecto (frigorífico, luz) |
| c) <input type="checkbox"/> Medicamento adulterado | g) <input type="checkbox"/> Medicamento errado | l) <input type="checkbox"/> Omissão |
| d) <input type="checkbox"/> Preparação incorrecta | h) <input type="checkbox"/> Via errada | m) <input type="checkbox"/> Outra |



Informação adicional (especificar medicamentos): _____

Identificação do Evento

Tipo de erro	Resultado
A	Circunstâncias que poderiam causar erro
B	Ocorreu um erro mas a medicação não chegou ao doente
C	Ocorreu um erro que chegou ao doente

ERROS DO TIPO C OBRIGAM A IMEDIATA AVALIAÇÃO CLÍNICA DO DOENTE E AO PREENCHIMENTO DO IMP.CHTMAD.n.º04.01 - AVALIAÇÃO DO ERRO DE MEDICAÇÃO

Anexo VI - Pesquisa bibliográfica sobre imunoglobulina anti-hepatite B.

	CENTRO HOSPITALAR TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, EPE SERVIÇOS FARMACÉUTICOS Pedido de informação	
---	--	---

- Solicitada
 Proactiva

Palavra-Chave:
Imunoglobulina anti-hepatite B

Informação nº
61/2022

Data: 29/12/2022

Hora: 15h26min

Prazo resposta: 10 minutos

Consultante: <input type="text"/>	Serviço: Urgência
Farmacêutico(a) <input type="checkbox"/>	Contacto <input type="text"/>
Médico(a) <input checked="" type="checkbox"/>	
Enfermeiro(a) <input type="checkbox"/>	
Outro <input type="checkbox"/>	
Tipo de Contacto: Telefónico <input checked="" type="checkbox"/> Pessoal <input type="checkbox"/> Escrito <input type="checkbox"/>	

Pergunta:

Qual a dose de imunoglobulina anti-hepatite B a administrar num adulto?

Caso se refira a um doente

Nome
Sexo
D.N.
Patologia
Terapêutica
Observações

Área de Consulta:



- | | | | |
|---------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Administração | <input type="checkbox"/> | Formulação | <input type="checkbox"/> |
| Alternativas Terapêuticas | <input type="checkbox"/> | Nutrição Parentérica | <input type="checkbox"/> |
| Compatibilidades | <input type="checkbox"/> | Indicações | <input type="checkbox"/> |
| Contra-indicações | <input type="checkbox"/> | Interações | <input type="checkbox"/> |
| Documentação | <input type="checkbox"/> | Pesquisa bibliográfica | <input type="checkbox"/> |
| Efeitos Adversos | <input type="checkbox"/> | Posologia | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Estabilidade | <input type="checkbox"/> | Precauções | <input type="checkbox"/> |
| Existência nos SF | <input type="checkbox"/> | Preços | <input type="checkbox"/> |
| Farmacocinética | <input type="checkbox"/> | Toxicologia | <input type="checkbox"/> |
| Farmácia Clínica | <input type="checkbox"/> | Outros: | <input type="text"/> |

Fontes de Informação:

RCM do Uman Big, aprovado a 04/11/2019

RG.01.PR.10.03

CHTMAD

	CENTRO HOSPITALAR TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, EPE SERVIÇOS FARMACÉUTICOS	
Pedido de informação		

Resposta/Informação:

A dose mínima recomendada para a imunoprofilaxia da hepatite B num adulto é de 500 UI e depende da intensidade da exposição, devendo ser feita o mais breve possível após a exposição, e preferencialmente dentro de 24 - 72 horas.

Documentação enviada:

OBS:

Data: 29 /10 /2022

Hora:15h30min

Farmacêutico(a)/nºMecanográfico:

Dra. Ana Sofia/73062

RG.01.PR.10.03

CHTMAD



Telefarmácia em Ambulatório



Telefarmácia

"a prática farmacêutica à distância através do uso das tecnologias de informação e comunicação"

- Alcance da totalidade dos doentes
- Consulta farmacêutica individualizada
- Facilidade de seguimento do doente
- Maior eficiência na dispensa
- Aumento de recursos humanos

Projeto piloto de Telefarmácia em Ambulatório

Gestão do doente em terapêutica oral com Cancro da Próstata MCRPC

- APALUTAMIDA
- ACETATO DE ABIRATERONA
- ENZALUTAMIDA

100% dos doente polimedicados > 70 anos



Formulário do projeto piloto de telefarmácia

Doente / Processo / Morada	Medicamento	Data da consulta presencial	Data da teleconsulta	Levantamento / Envio de medicação	Observações

Guia terapêutico - Consulta telefarmácia em ambulatório

Nome do doente:		Número do Processo Clínico:				Data de nascimento:		NOTES
Medicação	Dose	Jejum	Pequeno almoço	Almoço	Lanche	Jantar	Ao deitar	Observações

Consulta farmacêutica



1.ª consulta presencial



15 minutos



30 em 30 dias



PROJETO CONDUZIDO POR:

Dra. Cecília Peirone

Dra. Almerinda Alves

COM PARTICIPAÇÃO DE:

Ana Ramos - FFUC

Beatriz Rodrigues - FFUP



30% dos doentes concluíram o seguimento



- Resultados Clínicos
- Segurança
- Autonomia do doente

1. Schneider PJ. Evaluating the impact of telepharmacy. Am J Heal Pharm 2013; 70: 2130-2135.
 2. Garrelts JC, Gagnon M, Eisenberg C, et al. Impact of telepharmacy in a multihospital health system. Am J Heal Pharm 2010; 67: 1456-1462.
 3. Merks P, Jakubowska M, Drelich E, et al. The legal extension of the role of pharmacists in light of the COVID-19 global pandemic. Res Soc Adm Pharm. Epub ahead of print 12 June 2020. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.05.033.



Anexo VIII - Protocolo de tratamento experimental de quimioterapia.

Observar análises antes de cada ciclo	Validação Médico Prescritor		Assinatura e N.º Mec. do Médico	
	Ciclo			
	Dia			
	Data	24.02.2023		
	Assinatura, N.º Mec. do Enfermeiro e Hora de Administração			
Realizar Combur antes do Ciclo (se proteinúria superior a 2 cruze avisar médico)				
Avaliar Tensão Arterial antes do Ciclo				
Famotidina 20mg VO 60min antes da QT				
NaCl 0,9% 500 ml IV a 500 ml/hora (Perfundir 100 ml)				
Dexametasona 20 mg IV em 100 ml de NaCl 0,9% , a 200 ml/h				
Ondansetrom 8 mg IV em 100 ml de NaCl 0,9% a 416 ml/h				
Clemastina 2 mg IV em 10 ml NaCl 0.9% injeção lenta				
NaCl 0,9% 500 ml IV a 500 ml/hora (Perfundir 100 ml)				
Paclitaxel 100mg IV em 250 ml de Glucose 5%, a 250 ml/h *		16,7uf	le	
NaCl 0,9% 500 ml IV a 500 ml/hora (Perfundir 100 ml)				
Ramucirumab 295 mg em 250 ml NaCl 0,9%, IV a 100 ml/h na 1ª perfusão e 250 ml/h nas perfusões subsequentes		29,5uf	cc	
NaCl 0,9% 500 ml IV a 500 ml/hora (Perfundir 100 ml)				
QBS:				

Anexo IX - Carro de emergência do serviço de pediatria.





Anexo X - Preparação Individualizada da Medicação.





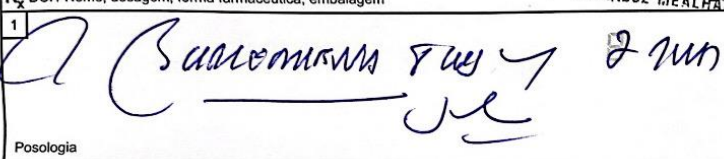



Anexo XI - Receita Manual de Psicotr3picos.

Receita M3dica N3

801000005782728904

Utente:  N.3 de Utente:  Telefone: 8888888888 Entidade Respons3vel: <u>S.N.S</u> R.O.: <u>MT</u> N.3 de Benefici3rio: 8888888888888888	RECEITA MANUAL Exce33o legal: <input checked="" type="checkbox"/> a) Fal3ncia inform3tica <input type="checkbox"/> b) Inadapta33o do prescriptor <input type="checkbox"/> c) Prescri33o no domic3lio <input type="checkbox"/> d) Al3 40 receitas/m3s
	Especialidade:  CENTRO M3DICO SERNADELO, LDA. MEDICINA GERAL E FAMILIAR TELEFONE: 231202902 Telefone: 966 497 314 SERNADELO - 3050382 MEALhada
R _x DCI / Nome, dosagem, forma farmac3utica, embalagem	
1	
Posologia	
2	8
Posologia	
3	8
Posologia	
4	8
Posologia	
Validade: 30 dias Data: 06-05-2023 	

Med. n.3 1888 (Escrit3rio da INCM, S.A.) INCM

(Assinatura do M3dico Prescriptor)

Anexo XII - Impressão do verso da receita do anexo XI.

FARMACIA FIGUEIREDO - COIMBRA
Dir. Téc.: Dra. Capitolina Figueiredo Pinho
Reg. C.R.C. 08140



CAPITAL SOCIAL: [REDACTED]
Nº de Contribuinte: [REDACTED]
DOCUMENTO PARA FATURACÃO
40 - R/L/S: 26/17183
Rec.: 801000005782728904
Ben.: [REDACTED]



R010DFFPCQLf - ATEND. - 2030271 (41) 12-05-2023

Prod PUP PRef Qt Comp Utente PU4 Incentivo



1) *5138276* - Buprenorfina Azevedos MG, 8 mg x 7 co



2) *5138276* - Buprenorfina Azevedos MG, 8 mg x 7 co
11,37 11,37 2 21,60 1,14 11,37 0,00

T: 22,74 2 21,60 1,14 0

Declaro que: Me foram dispensadas as 2 embalagens de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização.

Direito de Opção:

1.2 - Não exerci direito de opção.

Ass. do Utente

Adquirente: [REDACTED]

BI: [REDACTED] de 18-08-2030

Anexo XIII - Apoio científico fornecido pelo CEDIME.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO Shingrix pó e suspensão para suspensão injetável. Vacina contra herpes zoster (recombinante, com adjuvante).
COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Após reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém: 50 microgramas de Antígeno^{2,3} da glicoproteína E do Vírus Varicela Zoster¹. ¹Vírus Varicela Zoster = VVZ. ²com o adjuvante AS01_B que contém: 50 microgramas de extrato da planta *Quillaja saponaria* Molina, fração 21 (QS-21) e 50 microgramas de lípido A 3-O-desacilo-4'-monofosforilo (MPL) de *Salmonella minnesota*. ³glicoproteína E (gE) produzida em células de ovário de hamster Chinês (OHC) por tecnologia de ADN recombinante. **FORMA FARMACÉUTICA** Pó e suspensão para suspensão injetável.
Indicações terapêuticas Shingrix está indicado na prevenção de herpes zoster (HZ) e da nevralgia pós-herpética (NPH), em: adultos com idade igual ou superior a 50 anos e adultos com idade igual ou superior a 18 anos com risco aumentado para HZ. A administração de Shingrix deve ser de acordo com as recomendações oficiais. **Posologia e modo de administração** **Posologia:** O esquema de vacinação primária consiste em duas doses de 0,5 ml cada: uma dose inicial seguida de uma segunda dose 2 meses depois. Se for necessária flexibilidade no esquema de vacinação, a segunda dose pode ser administrada entre 2 a 6 meses após a primeira dose. Para os indivíduos que estão ou que podem ficar imunodeficientes ou imunocomprometidos devido a uma doença ou tratamento, e que possam beneficiar de um esquema de vacinação mais rápido, a segunda dose pode ser administrada 1 a 2 meses após a dose inicial. A necessidade de doses de reforço após o esquema de vacinação primária não foi estabelecida. Shingrix pode ser administrado com o mesmo esquema de vacinação em indivíduos previamente vacinados com a vacina viva atenuada contra herpes zoster (HZ). Shingrix não é indicado para a prevenção da infeção primária da varicela. **População pediátrica:** A segurança e eficácia de Shingrix em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** Para injeção por via intramuscular apenas, de preferência no músculo deltoide. **Contraindicações** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **Efeitos indesejáveis** **Em adultos com idade igual ou superior a 50 anos,** as reações adversas mais frequentemente notificadas foram dor no local da injeção (68,1%, total/dose; 3,8% grave/dose), mialgia (32,9% total/dose; 2,9% grave/dose), fadiga (32,2% total/dose; 3,0% grave/dose) e cefaleias (26,3% total/dose; 1,9% grave/dose). A maioria das reações durou pouco tempo (duração mediana de 2 a 3 dias). As reações notificadas como graves duraram 1 a 2 dias. **Em adultos ≥ 18 anos de idade imunodeficientes ou imunocomprometidos** devido a uma doença ou tratamento (referidos como imunocomprometidos (IC)), o perfil de segurança foi consistente com o observado em adultos com idade igual ou superior a 50 anos. Existem dados limitados em adultos entre 18-49 anos de vida com risco aumentado para HZ e que não estão imunocomprometidos. Globalmente, ocorreu uma incidência mais elevada de algumas reações adversas em grupos com idade mais baixa: **estudos em adultos ≥ 18 anos de idade imunocomprometidos (análise agrupada):** a incidência de dor no local de injeção, fadiga, mialgia, cefaleias, calafrios e febre foi mais elevada em adultos com idade entre 18-49 anos, comparativamente aos com idade igual ou superior a 50 anos; **estudos em adultos ≥ 50 anos de idade (análise agrupada):** a incidência de mialgia, fadiga, cefaleias, calafrios, febre e sintomas gastrointestinais foi superior em adultos com idade entre 50-69 anos, comparativamente aos com idade igual ou superior a 70 anos. **Doenças do sangue e do sistema linfático** Pouco frequentes: linfadenopatia **Doenças do sistema imunitário** Raras: reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, angioedema (reações adversas de notificações espontâneas) **Doenças do sistema nervoso** Muito frequentes: cefaleias **Doenças gastrointestinais** Muito frequentes: sintomas gastrointestinais (incluindo náuseas, vômitos, diarreia e/ou dor abdominal) **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos** Muito frequentes: mialgia; Pouco frequentes: artralgia **Perturbações gerais e alterações no local de administração** Muito frequentes: reações no local da injeção (tais como dor, vermelhidão, inchaço), fadiga, arrepio, febre; Frequentes: prurido no local de injeção, mal-estar geral.

TITULAR DA AIM GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** dezembro 2022. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Medicamento sujeito a receita médica. © 2023 empresas do grupo GSK ou sob licença. Zostavax é uma marca registada de Merck Sharp & Dohme Corp. Todas as outras marcas registadas são propriedade ou licença das empresas do grupo GSK/Viv Healthcare/Stiefel. Para mais informações e em caso de suspeita de um acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, contactar o departamento médico da GlaxoSmithKline - +351 214129500. Para mais informações contactar o representante local do titular da AIM: GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua. Dr. António Loureiro Borges, nº3, Arquiparque-Miraflores, 1495-131 Algés, N.º Cont. 500 139 962.

PM-PT-SGX-LBND-230006 | DP: abril 2023



PARTE II

“Cardiotoxicidade associada à utilização de inibidores do proteassoma no tratamento do cancro”



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama esquemático do processo de ubiquitinação..	51
Figura 2 - Diagrama esquemático da estrutura do proteassoma 26S.....	52
Figura 3 - Diagrama esquemático da estrutura da partícula reguladora 19S.....	53
Figura 4 - Representantes das principais classes de inibidores covalentes do proteassoma 20S.....	57
Figura 5 - Inibidores da partícula nuclear 20S utilizados na clínica.....	60
Figura 6 - Percentagem de eventos adversos cardiovasculares nos inibidores do proteassoma carfilzomib, bortezomib e ixazomib.	63
Figura 7 - Efeitos dos inibidores do proteassoma nas células cardíacas e vasculares.	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos inibidores do proteassoma 20S e exemplos de compostos de cada classe.....	56
Tabela 2 - Valores de inibição (IC50, nM) para cada uma das subunidades catalíticas dos inibidores do proteassoma existentes no mercado ou que já estiveram em investigação clínica.....	60

Resumo

O sistema ubiquitina-proteassoma constitui a principal via de degradação de proteínas, desempenhando um papel essencial na homeostase celular. A desregulação deste sistema pode provocar danos celulares irreversíveis, podendo também estar relacionadas com o aparecimento de inúmeras patologias, nomeadamente na área da oncologia.

Diversos estudos pré-clínicos evidenciam que as células malignas são mais sensíveis aos efeitos citotóxicos da inibição do proteassoma do que as células normais. Nesse sentido, surgiram diversos inibidores do proteassoma, sendo de destacar o bortezomib, carfilzomib e ixazomib aprovados atualmente para neoplasias na área da hematologia: o mieloma múltiplo e o linfoma de células do manto. Estas duas patologias, consideradas incuráveis, ganharam novas alternativas terapêuticas com resultados promissores.

A terapêutica com inibidores do proteassoma tem inúmeras vantagens, no entanto, é também importante avaliar as reações adversas a eles associados. Entre elas destacam-se as complicações cardiovasculares, incluindo a hipertensão arterial, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca, arritmias, doenças isquémicas do coração e tromboembolismo. A aposta na prevenção, com o devido seguimento médico, mostra-se importante para que estas reações adversas não se tornem um entrave ao tratamento.

Palavras-chave: Sistema ubiquitina-proteassoma, inibidores do proteassoma, terapêutica, cancro, cardiotoxicidade,

Abstract

The ubiquitin-proteasome constitutes the principal route of intracellular protein degradation, having an important role in the cellular homeostasis. The deregulation of this system can lead to irreversible cellular damage which can be related to the appearing of numerous pathologies, namely in the oncology field.

Preclinical studies showed that malign cells are more sensitive cytotoxic effects of proteasome inhibition than normal cells. Considering this, several proteasome inhibitors were developed, namely bortezomib, carfilzomib and ixazomib, which are approved for the treatment of cancers in the hematology field, namely multiple myeloma and mantle-cell lymphoma. These two pathologies, considered incurable, won new therapeutical alternatives with promising results.

The therapeutic with proteasome inhibitors has numerous advantages, therefore it is also important to evaluate the adverse reactions associated with them. Among them stands out the cardiovascular complications, including hypertension, lung hypertension, heart failure, arrhythmia, ischemic heart disease and venous thromboembolism. Prevention, together with the right medical follow up, is important for these adverse events won't become a treatment barrier.

Keywords: Ubiquitin-proteasome system, proteasome inhibitors, therapeutic, cancer, cardiotoxicity.

Lista de Abreviaturas/Siglas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ATP – Adenosina Trifosfato

DUBs – Deubiquitinating enzymes, Enzimas deubiquitinases

EMA – *European Medicines Agency*, Agência Europeia do Medicamento

ESC – *European European Society of Cardiology*, Sociedade Europeia de Cardiologia

FEVE – Fração de Ejeção Ventricular Esquerda

FDA – *Food and Drug Administration*

HSPs – *Heat Shock Proteins*, Proteínas de choque térmico

IC₅₀ – *Half maximal inhibitory concentration*, Concentração inibitória média

IFN – Interferão

kDa – Kilodaltons

LCM – Linfoma de Células do Manto

MM – Mieloma Múltiplo

nM – Nanomolar

S – Coeficiente de Svedberg

SNC – Sistema Nervoso Central

UPS – *Ubiquitin-proteasome system*, Sistema ubiquitina-proteassoma

Tn-I – Troponina Cardíaca

I. O Sistema Ubiquitina-proteassoma

I.1 Introdução ao sistema ubiquitina-proteassoma

O sistema ubiquitina-proteassoma (*ubiquitin-proteasome system* – UPS) é a principal via de degradação de proteínas intracelulares nos correspondentes aminoácidos, sendo um mecanismo de regulação da qualidade e quantidade das proteínas existentes. Esta via de degradação proteolítica foi descoberta na década de 80 pelos cientistas Aaron Ciechanover, Avram Hersko e Irwin Rose. No ano de 2004, dada a relevância do seu trabalho científico, foi-lhes atribuído o prêmio Nobel da Química. [1,5,6]

O UPS é responsável pela destruição de proteínas danificadas, desnaturadas, com erros de síntese ou que já não são necessárias, ocorrendo através de dois processos: a ubiquitinação e a degradação. [1,7]

De um modo geral, para que uma proteína seja reconhecida e posteriormente metabolizada pelo proteassoma, terá de ser marcada com ubiquitina. A ubiquitina é um péptido de pequeno tamanho que permite a formação de várias ligações isopeptídicas com a proteína formando assim uma cadeia poliubiquitinada. O processo de ubiquitinação, representado na Figura 1, é mediado através de reações enzimáticas, envolvendo três tipos de enzimas (E1, E2 e E3). Ao longo deste processo, de um modo simples, a ubiquitina é ativada, conjugada e ligada à proteína alvo. O processo inicia-se com a ativação da ubiquitina pela enzima E1 utilizando ATP, segue-se o transporte e conjugação da ubiquitina através da E2 até à E3, que posteriormente irá ligar covalentemente à proteína alvo. É importante que a proteína seja marcada por, pelo menos, quatro moléculas de ubiquitina. [1,4-7,17,18]

Na degradação proteica, o proteassoma reconhece as proteínas poliubiquitinadas, que posteriormente sofrem desubiquitinação, levando à formação de um compartimento proteolítico nuclear onde ocorre a atividade catalítica do proteassoma. De seguida, dá-se o desdobramento da proteína para completar a proteólise, onde é necessário a intervenção de ATP, sendo que, habitualmente, o processo de degradação resulta na formação de pequenos peptídeos. É de notar que alguns fatores podem inibir o processo de degradação e assim diminuir a qualidade da degradação da proteína, como é o caso de proteínas com longas sequências de glicina e alanina ou com ligações dissulfureto. [1,7,15,16]

A principal vantagem da degradação de proteínas via UPS prende-se na irreversibilidade do processo e na velocidade do mesmo, que é determinada consoante o tempo de semivida de cada uma das proteínas. [7]

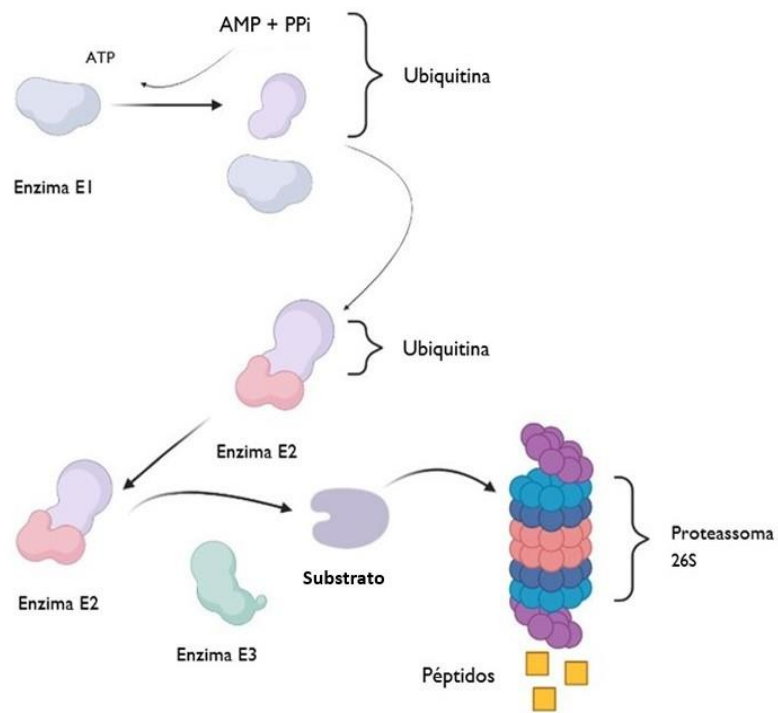


Figura 1 - Diagrama esquemático do processo de ubiquitinação. Adaptado de ALIABADI, Fatemeh *et al.* [1].

1.2 O proteassoma

O proteassoma é uma protease multicatalítica altamente conservada e que se encontra em diversos organismos, como plantas, animais e algumas bactérias. Nas células eucarióticas, o proteassoma está presente no núcleo e no citoplasma. [1,2]

1.3. A estrutura do proteassoma

Dimensionalmente, os proteassomas são semelhantes aos ribossomas e têm a forma de um cilindro oco, constituído por várias subunidades, sendo estas genericamente denominadas com base no coeficiente de *Svedberg* (S). [1,3] O *Svedberg* é uma unidade associada à velocidade de sedimentação, que permite relacionar a medida do tamanho da partícula com a velocidade a que esta sedimenta sob força centrífuga. [4]

O proteassoma 26S tem um peso de cerca de 2000 kDa e encontra-se apenas em células eucarióticas, sendo composto por uma partícula nuclear 20S, na qual as proteínas são clivadas em pequenos péptidos, e uma ou duas partículas reguladoras 19S que, por sua vez, conferem especificidade de substrato. [1,2,4]

1.3.1. A partícula nuclear 20S

A partícula nuclear 20S (também frequentemente designada somente por “proteassoma 20S” ou “proteassoma”) é uma maquinaria altamente eficaz de degradação proteica, rigorosamente regulada para evitar a degradação descontrolada de proteínas celulares. [7]

A partícula nuclear 20S é constituída por quatro anéis heptaméricos: dois anéis com subunidades α e dois anéis com subunidades β (Figura 2). As subunidades α são subunidades estruturais, enquanto as subunidades β apresentam atividade catalítica. As subunidades α localizam-se nas duas extremidades do complexo 20S, não permitindo que proteínas indesejadas cheguem à partícula nuclear. Cada um dos dois anéis internos contém as subunidades β ($\beta 1-7$), três das quais ($\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 5$) possuem atividade catalítica, sendo responsáveis pela degradação proteica. Cada local ativo é constituído por uma subunidade catalítica e uma subunidade complementar que ajuda a formar o *pocket* catalítico e a posicionar devidamente o substrato. O local ativo quimotripsina-like é constituído pela subunidade catalítica $\beta 5$ e pela subunidade $\beta 6$, clivando após aminoácidos hidrofóbicos/neutros; o local ativo caspase-like é constituído pela subunidade $\beta 1$ (catalítica) e $\beta 2$ e cliva após aminoácidos acídicos; o local ativo tripsina-like é constituído por $\beta 2$ (catalítica) e $\beta 3$, clivando após aminoácidos básicos. [1,7-10]

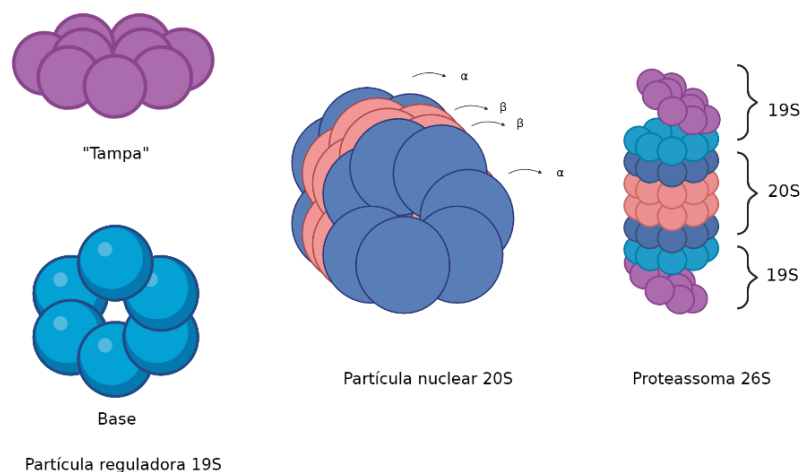


Figura 2 - Diagrama esquemático da estrutura do proteassoma 26S. Adaptado de GUO, Na;PENG, Zhilan [2].

1.3.2. A partícula reguladora 19S

A partícula reguladora 19S é constituída por uma “tampa” e uma base em forma de anel, tendo como função regular a entrada de substratos no proteassoma 20S (Figura 3). A “tampa” remove as moléculas de ubiquitina dos substratos para que estas possam passar para o proteassoma; a sua base funciona como um “portão” para a entrada de proteínas até à subunidade central 20S e possui ATPases necessárias para desdobrar as proteínas e promover a abertura do canal que se forma para possibilitar a passagem destas para a partícula nuclear 20S. [1,12]

A partícula reguladora 19S possui no total dezanove proteínas, dez na base, constituindo 10 subunidades diferentes (Rpt1–Rpt6, Rpn1, Rpn2, Rpn10 e Rpn13), e nove na “tampa” (Rpn3, Rpn5–Rpn9, Rpn11, Rpn12 e Rpn15). As subunidades Rpt demonstram atividade ATPase, enquanto as subunidades Rpn não. A subunidade Rpn11 da tampa contém um átomo de Zn^{2+} no centro proteolítico, que catalisa a degradação das cadeias de poliubiquitina, libertando moléculas únicas de ubiquitina para reutilização posterior. As subunidades Rpt2, Rpt3 e Rpt5 estão envolvidas na abertura do “portão” da subunidade central do proteassoma 20S. As subunidades Rpn10 e Rpn13 são os recetores de ubiquitina. [1,7,11,13]

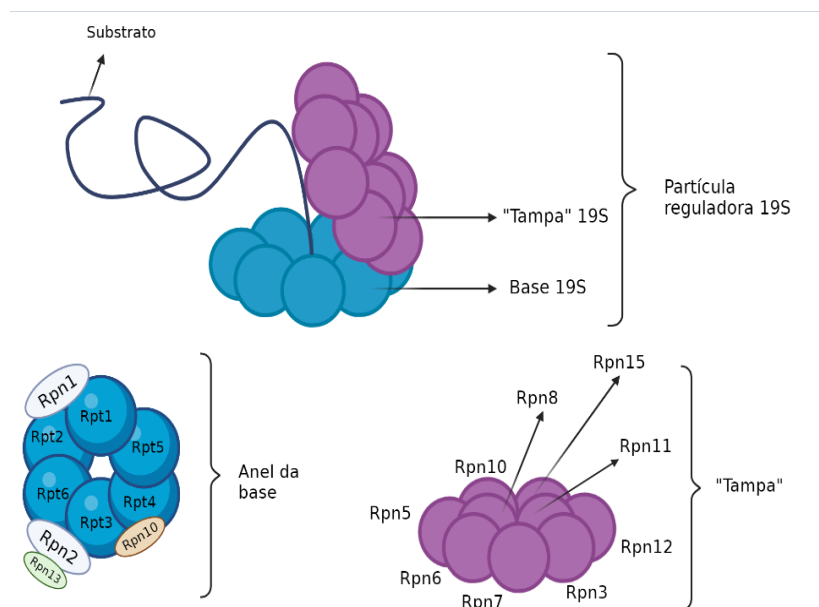


Figura 3 - Diagrama esquemático da estrutura da partícula reguladora 19S. Adaptado de GUO, Na; PENG, Zhilan [2].

1.4. A desregulação do UPS

A quantidade de proteínas presente no organismo resulta de um equilíbrio dinâmico entre a sua síntese e a sua degradação. Cada proteína é regulada de forma específica, dependendo do seu mecanismo celular. Desta forma, proteínas com um curto tempo de semi-vida encontram-se em menor quantidade nas células e apresentam um papel fundamental nos mecanismos de regulação, enquanto proteínas com tempos de semi-vida mais longos se encontram em maior quantidade e estão envolvidas em funções estruturais. Paralelamente, a eliminação de proteínas com erros de síntese é indispensável, uma vez que podem provocar danos celulares irreversíveis e fomentar a morte celular, podendo também estar relacionadas com várias patologias como doenças neurodegenerativas (doença de Alzheimer e Huntington), doenças autoimunes (esclerose múltipla e artrite reumatóide), doenças inflamatórias (asma e psoríase), patologias infecciosas (malária) e neoplasias. Neste último caso, a maioria das células tumorais apresenta uma elevada velocidade de crescimento e proliferação, tendo uma necessidade aumentada de síntese proteica. [2,3,6,19]

Deste modo, o UPS exerce funções cruciais em vários processos celulares, desde a divisão celular, degradação controlada e processos de apoptose até à regulação de fatores de transcrição de ADN e reparação do mesmo. Por este motivo, podemos relacionar o UPS com o controlo das respostas inflamatórias e de processos cancerígenos. [4-6,22]

O conhecimento aprofundado desta via de degradação proteica torna-se indispensável para o desenvolvimento de fármacos que tenham como alvo o UPS, nomeadamente ao nível de diversas patologias neoplásicas devido à sua prevalência. [2,4-6]

Estudos pré-clínicos evidenciam que as células malignas são mais sensíveis aos efeitos citotóxicos da inibição do proteassoma do que as células normais. Apesar de continuar a existir investigação nesta área, uma possível explicação para tal está relacionada com o facto de que tal provavelmente dever-se-á à elevada dependência da síntese proteica que as células malignas apresentam. [20,21]

2. Inibidores do proteassoma

Devido à sua complexidade estrutural, o proteassoma 26S é um sistema proteolítico que apresenta um elevado número de possíveis alvos terapêuticos, o que possibilita uma enorme diversidade de inibidores. [4,23]

A consequência mais notória da inibição do proteassoma é a diminuição acentuada das taxas de degradação proteica nas células, o que leva a uma rápida acumulação de proteínas conjugadas com ubiquitina com tempo de semivida curto. Esta inibição causa também acumulação de proteína danificadas, desnaturadas ou com erros de síntese, o que desencadeia a expressão de proteínas de choque térmico (*Heat shock proteins* – HSPs) e proteínas de stress oxidativo do retículo endoplasmático que são expressas como mecanismos de proteção contra condições tóxicas. [4,7,24]

Os inibidores de proteassoma podem ser classificados mediante diversos parâmetros, nomeadamente se a sua estrutura química tem origem sintética ou se é um produto natural. Para além da sua estrutura, estes compostos também se diferenciam na forma de interação, atuando diretamente no local ativo por competitividade ou alostericamente, e podem ainda realizar ligações dos tipos reversíveis ou irreversíveis. [7,25,28,29]

Neste contexto, os inibidores do proteassoma têm especial interesse no tratamento de doenças malignas, visto terem a capacidade de induzir a apoptose de células tumorais. [29]

Os efeitos biológicos induzidos por inibidores do proteassoma no tratamento celular são variados e dependem de diversos fatores, entre eles o tipo de célula, o nível de proliferação, a natureza e a quantidade de inibidor utilizado, e o tempo de exposição. [24]

Um dos efeitos a ser destacado do uso de inibidores do proteassoma é a progressão do ciclo celular. Para que ocorra a progressão do mesmo é indispensável a síntese e degradação de ciclinas. As ciclinas são moléculas que constituem um alvo de degradação do proteassoma, logo, quando são usados inibidores do proteassoma, não ocorre progressão do ciclo celular dada a impossibilidade de degradação das cíclicas. Deste modo, é possível comprometer a proliferação de células tumorais e, por esse motivo, o uso de inibidores do proteassoma torna-se útil em patologias dependentes de uma intensa divisão celular. [30,31]

2.1. Inibidores do proteassoma 20S

Os inibidores do proteassoma 20S podem ser classificados de acordo com diversos critérios, existindo variações de autor para autor. Seguindo a classificação proposta por Kisselev *et al.* [32], os inibidores do proteassoma podem ser classificados em dois grandes

grupos mediante a sua capacidade de estabelecer ou não ligações covalentes. Por sua vez, estes dois grupos podem estar subdivididos de acordo com a sua classe estrutural (Tabela I). [4,32,33]

Tabela I - Classificação dos inibidores do proteassoma 20S e exemplos de compostos de cada classe

Inibidores do proteassoma 20S	Inibidores covalentes	Aldeídos	Ex: MG-132; Fellutamida B
		Boronatos	Ex: Delanzomib
		Epoxicetonas	Ex: Oprozomib; Carfilzomib; Epoxomicina
		α -cetoaldeídos	
		β -lactonas	Ex: Omuralide; Marizomib
		Vinil-sulfonas	Ex: NL-BS
		Sirbactinas	Ex: Siringolina A
	Inibidores não covalentes	Peptídicos cíclicos	Ex: TMC-95A
		Peptídicos não cíclicos	Ex: MLI 6
		Isósteros peptídicos	Ex: CVT-659
		Inibidores não peptídicos	Ex: PI-083
		Hidroxiureias	Ex: H10

A maioria dos inibidores do proteassoma apresenta uma natureza proteica, sendo geralmente péptidos curtos ligados a um farmacóforo localizado no C-terminal. A inibição do proteassoma ocorre devido ao seu caráter nucleofílico, sendo este conferido sobretudo pela treonina 1 (Thr1) de cada subunidade catalítica β . O grupo hidroxilo da cadeia lateral da Thr1 reage com as ligações peptídicas dos substratos, bem como com os grupos funcionais eletrófilos dos inibidores. A inibição da subunidade β 5 reduz significativamente a atividade catalítica do proteassoma. No entanto, esta redução pode não ser suficiente para certas linhas celulares. Nesses casos, para obter citotoxicidade máxima, pode ser necessária a inibição de diversos centros catalíticos. [32,33]

A maior parte dos inibidores de locais quimotripsina-*like* são altamente hidrofóbicos, sendo por isso muito mais permeáveis a nível celular do que os inibidores de locais tripsina-*like*. Tal como foi mencionado anteriormente, o local ativo quimotripsina-*like* cliva essencialmente após os resíduos hidrofóbicos de grandes dimensões, à semelhança das

proteases intracelulares. Torna-se assim difícil alcançar uma elevada seletividade na inibição do proteassoma com compostos à base de peptídeos através da manipulação da porção peptídica do inibidor. Em vez disso, torna-se necessário, por exemplo, o uso de um farmacóforo com afinidade preferencial para a treonina N-terminal das subunidades catalíticas do proteassoma 20S. [4,7,27]

2.1.1. Inibidores covalentes

De uma forma geral, os inibidores covalentes possuem uma armadilha eletrofílica que interage com a Thr1 do local ativo e uma porção peptídica. Com base na natureza das armadilhas eletrofílicas, podemos distinguir sete classes principais de inibidores de proteassoma, sendo estas: aldeídos, boronatos, epoxicetonas, α -cetoaldeídos, β -lactonas, vinil-sulfonas e sirbactinas (Figura 4). Os aldeídos foram os primeiros inibidores do proteassoma identificados e são os que existem em maior número devido à conveniência na síntese e otimização, no entanto, devido a sua alta reatividade, são os que têm menor interesse para uso terapêutico. [7,25,28,29,32]

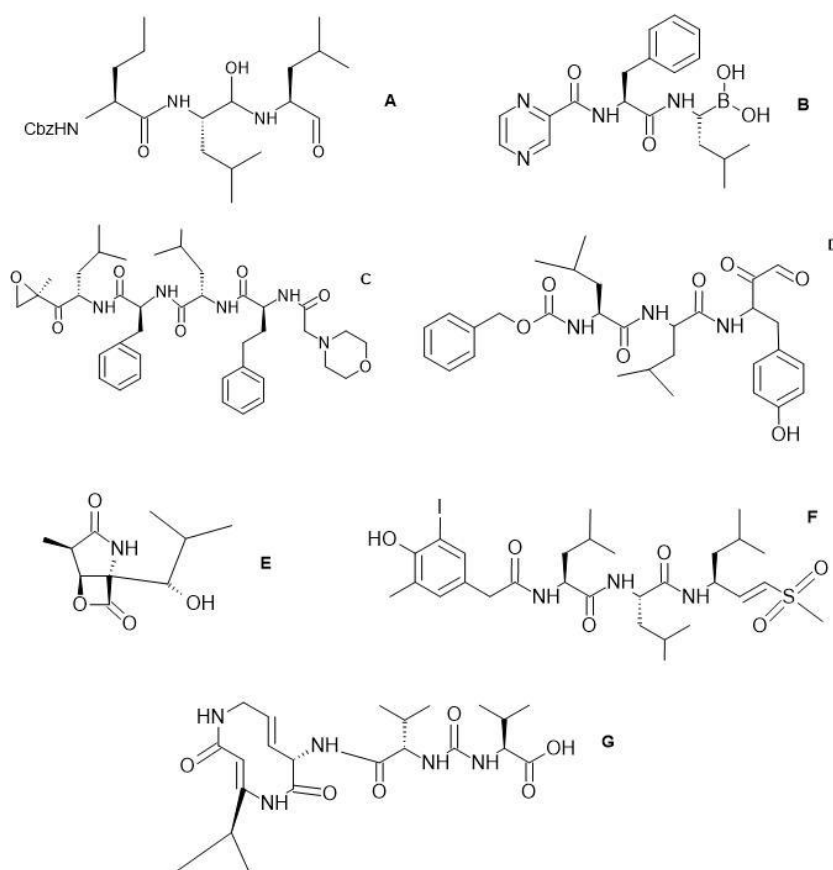
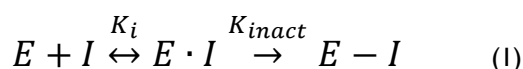


Figura 4 - Representantes das principais classes de inibidores covalentes do proteassoma 20S. (A) MG-132 (Aldeídos); (B) Bortezomib (Boronatos); (C) Carfilzomib (Epoxicetonas); (D) Z-LLY-cetoaldeído (α -cetoaldeído); (E) Omuralide (β -lactonas); (F) NL-V (Vinil-sulfonas); (G) Siringolina A (Sirbactinas).

Genericamente, a inibição covalente é um processo realizado em duas etapas. Em primeiro lugar, o inibidor associa-se reversivelmente com a enzima alvo e forma-se um complexo proteína-inibidor, ligado não covalentemente. A potência desta primeira etapa é definida pela constante de ligação K_i . Na segunda etapa, a reação ocorre entre as duas entidades reativas do inibidor e da enzima, respetivamente, formando um novo complexo covalente proteína-inibidor. Esta transformação química é caracterizada pela constante da taxa de inativação, k_{inact} conforme resumido na Equação 1, onde E representa a enzima, I é um inibidor, $E \cdot I$ é um complexo enzima-inibidor não covalente e $E - I$ representa um aduto covalente formado entre a enzima e o inibidor. [36]



2.1.2. Inibidores não covalentes

Os inibidores do proteassoma não covalentes adotam um mecanismo de inibição alternativo ao dos inibidores covalentes, sendo esse mecanismo traduzido por meio de uma rede de interações. Estas interações podem ser hidrofóbicas, ligações de hidrogénio, eletrostáticas e/ou de van der Waals. Podemos ainda dividir os inibidores não covalentes em peptídicos cíclicos, peptídicos não cíclicos e não peptídicos. [32,37]

Os inibidores não covalentes são menos reativos e por isso menos propensos a ataques nucleofílicos. Assim sendo, estes possuem a vantagem de ter uma cinética de ligação e dissociação rápida que permite uma distribuição tecidual mais ampla resultando em mais vantagens terapêuticas, como maior especificidade e menos reações adversas. [4,38]

2.2. Inibidores da partícula reguladora 19S

Em relação aos inibidores da partícula reguladora 19S, podemos dividi-los de acordo com o seu alvo terapêutico. Estes inibidores são classificados como inibidores do recetor de ubiquitina, inibidores de ATPases e inibidores das enzimas deubiquitinases. [32]

No que toca à inibição de recetores de ubiquitina, os recetores estão localizados exatamente no topo do proteassoma 26S, possibilitando a captura dos substratos poliubiquitinados e a sua degradação de forma acessível. É de destacar o recetor Rpn-13, uma vez que é desnecessário em células saudáveis e está sobreexpresso em diversos cancros, constituindo um alvo de interesse. [1,32]

Os inibidores de ATPases inibem as subunidades Rpt 1-6 e ainda a ATPase p97, que está fortemente envolvida no UPS. O anel formado pelas subunidades permite desdobrar e

transportar as proteínas selecionadas para degradação via 20S. Por sua vez, os inibidores bloqueiam a degradação proteica e modulam a via da autofagia. [1]

As enzimas deubiquitinases removem a ubiquitina das proteínas-alvo, revertendo o efeito das ligases E3. De todas as DUBs a que possui mais interesse clínico é a Rpn11, uma vez que está localizada junto ao orifício de entrada do proteassoma 26S e remove as cadeias de ubiquitina dos substratos direcionados para a degradação. Cada mutação que interrompe a atividade catalítica pode bloquear a degradação do substrato e provocar morte celular. [1]

Os inibidores da partícula reguladora 19S, especialmente os inibidores das DUBs, são considerados um dos alvos potenciais para superar as resistências adquiridas aos medicamentos de inibidores do proteassoma 20S visto que possuem diferentes locais-alvo. [1]

2.3. Inibidores do proteassoma no tratamento de cancro

Ao longo do tempo os inibidores do proteassoma têm-se vindo a mostrar clinicamente relevantes em diversas neoplasias hematológicas, tais como o mieloma múltiplo (MM) e o linfoma de células do manto (LCM). [40]

O MM é caracterizado pela proliferação anormal de células plasmáticas na medula óssea, levando a uma elevada produção de imunoglobulinas monoclonais e bloqueando a produção de células sanguíneas saudáveis. Esta neoplasia provoca danos a nível renal, ósseo, sanguíneo e imunológico. [40,41]

O LCM é um subtipo de linfoma não *Hodgkin*, raro e agressivo, derivado da transformação maligna dos linfócitos B na zona do manto. A superexpressão constitutiva de ciclina D1 com translocação t(11;14) (q13;q32) é o passo oncogénico característico em quase todos os LCM, que tem como principal consequência a desregulação do ciclo celular. [40,42]

Tanto o MM como o LCM são doenças agressivas, consideradas incuráveis. Contudo, os resultados obtidos na clínica com inibidores do proteassoma conferem aos mesmos o estatuto de terapêuticas promissoras. [40]

Até à data, a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA) emitiram um parecer positivo para a autorização de introdução no mercado de três inibidores do proteassoma para o tratamento do MM e do LCM, havendo registo de outros três inibidores na prática clínica (Figura 5 e Tabela 2). [29]

Tabela 2 - Valores de inibição (IC50, nM) para cada uma das subunidades catalíticas dos inibidores do proteassoma existentes no mercado ou que já estiveram em investigação clínica. Adaptado de SOUSA, Carlota Miguel Leonardo de et al. [33].

Inibidores do proteassoma 20S	Bortezomib	
	FDA (2003) EMA (2004)	$\beta 5$ - 3,5
	$\beta 1$ - 75	
Carfilzomib	$\beta 5$ - 4,4	
	FDA (2012) EMA (2015)	$\beta 2$ - $2,4 \times 10^3$
Delanzomib	$\beta 5$ - 3,8	
	Fase I / II	$\beta 2$ - ND
Ixazomib	$\beta 5$ - 3,4	
	FDA (2015) FDA (2016)	$\beta 2$ - $3,5 \times 10^3$
Marizomib	$\beta 5$ - 2,6	
	Fase III	$\beta 2$ - 430
Oprozomib	$\beta 5$ - 36 - 82	
	Fase Ib / II	$\beta 2$ - ND

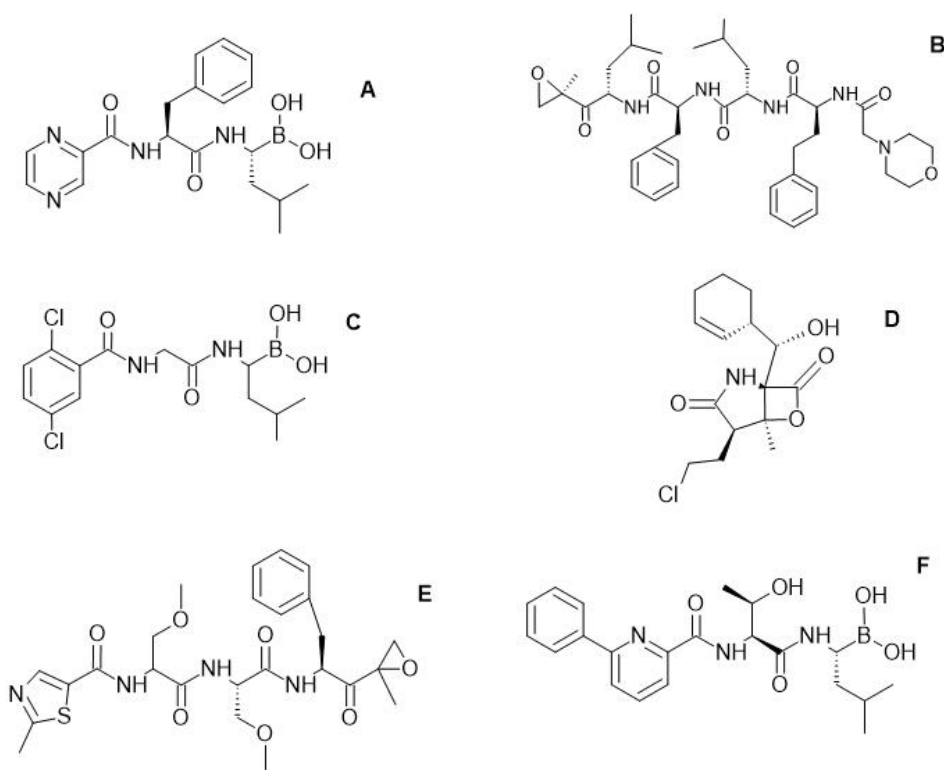


Figura 5 - Inibidores da partícula nuclear 20S utilizados na clínica. (A) Bortezomib; (B) Carfilzomib; (C) Ixazomib; (D) Marizomib; (E) Oprozomib; (F) Delanzomib.

Em 2003 e em 2004, a FDA e a EMA, respetivamente, aprovaram o bortezomib (Velcade®), para tratamento do MM, tendo sido posteriormente aprovado por ambas as agências para o tratamento do LCM. O bortezomib é um inibidor competitivo dipeptídico, que se liga de forma reversível à subunidade $\beta 5$ do proteassoma 20S e pode ser administrado por via intravenosa ou subcutânea.

No ano de 2012 a FDA e no ano de 2015 a EMA, aprovaram um novo inibidor de proteassoma, o carfilzomib (Kyprolis[®]), também este para o tratamento do MM. O carfilzomib é um inibidor tetrapeptídico, que se liga também à Thr1 da subunidade $\beta 5$ do proteassoma, porém de forma irreversível, sendo administrado por perfusão. [29,34,43,44]

Poucos anos depois, em 2015 e 2016, a FDA e a EMA, respetivamente, emitiram um parecer positivo para introdução no mercado do ixazomib (Ninlaro[®]) para o tratamento do MM. O ixazomib é um inibidor dipeptídico que inibe preferencialmente a subunidade $\beta 5$ e é administrado por via oral sob a forma de cápsulas. [45]

O marizomib (também denominado salinosporamida A) é um potente inibidor irreversível de proteassoma 20S. O marizomib é um derivado de um actinomiceto marinho, com atividade e especificidade distintas das de outros inibidores de proteassoma, que demonstrou uma elevada eficácia e segurança em doentes com MM. Ensaios clínicos mostraram que o marizomib é bem tolerado e verificam-se menos efeitos colaterais em comparação a outros inibidores, tendo por isso uma eficácia promissora. Em 2013 e em 2014 foi-lhe concedida a designação de medicamento órfão pela EMA e pela FDA, respetivamente, para o tratamento do MM e, em 2015 pela FDA e 2018 pela EMA, para o tratamento do glioma. [46-48]

O oprozomib corresponde a um análogo oral do carfilzomib e, tal como este, inibe a subunidade $\beta 5$, demonstrando uma atividade antitumoral em modelos *in vitro* e *in vivo* equivalente ao mesmo. [47]

O delanzomib tem semelhanças com o bortezomib, e é um inibidor oral reversível da subunidade $\beta 5$. [47]

Os inibidores do proteassoma 20S, bortezomib, carfilzomib e ixazomib, passaram então a integrar a terapêutica de primeira linha no tratamento do MM recém-diagnosticado, concomitantemente com um medicamento imunomodulador, como a lenalidomida, com corticosteróides, como a dexametasona, e/ou com um anticorpo monoclonal, como o daratumumab. Após terapia intensiva, a maioria dos doentes com MM ainda recebe quimioterapia de baixa dose para manter a doença controlada. Atualmente, a doença ainda é incurável, mas o tratamento permite prolongar a sobrevivência dos doentes em cerca de 10,5 anos. [41]

No caso do LCM, a terapêutica de primeira linha consiste em quimio-imunoterapia, composta por rituximab para doentes jovens, fisicamente aptos. Neste caso, o bortezomib demonstrou uma eficácia limitada em monoterapia; no entanto, o uso do mesmo em tratamento

combinado com rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona evidenciou uma taxa de resposta global de cerca de 81-91% e uma sobrevida mediana de 23 meses. [42,49]

O desenvolvimento de resistências é um fator a ter em conta, uma vez que a regulação positiva do proteassoma é uma característica presente nestas doenças, sendo necessária a procura permanente de novas entidades químicas. Uma importante estratégia para superar potencialmente os efeitos da resistência aos inibidores do proteassoma é a terapia combinada, consistindo esta em usar diferentes classes de medicamentos juntamente com os inibidores do proteassoma, nomeadamente corticosteróides (dexametasona e prednisona), agentes citotóxicos (bendamustina e ciclofosfamida), agentes imunomoduladores (talidomida e lenalidomida) e inibidores das histonas desacetilases (vorinostat e panobinostat), com o objetivo de acrescentar um mecanismo aditivo ou sinérgico para induzir a apoptose. [40]

2.3.1. Reações adversas associadas à terapêutica com inibidores do proteassoma

Apesar da grande inovação terapêutica que os inibidores do proteassoma representam, não podemos deixar de estar vigilantes para os eventos adversos que podem decorrer.

O uso do bortezomib e do carfilzomib na terapêutica do MM está associado ao aparecimento de neuropatia periférica. A neuropatia periférica consiste num dano, inflamação ou degeneração dos nervos periféricos e é um efeito colateral tóxico comum de muitos agentes citotóxicos. O mecanismo ainda é desconhecido, mas pode ser devido ao colapso do citoesqueleto nos axónios dos neurónios sensoriais, alterações na função mitocondrial ou outros efeitos fora do alvo não mediados pelo proteassoma. Os principais sintomas são dormência, parestesias, disestesias, dor e fraqueza e podem interferir nas atividades diárias de doentes com cancro. A administração subcutânea ao invés da intravenosa pode reduzir este efeito secundário sem comprometer o tratamento. [50,51]

Os eventos adversos hematológicos parecem ser um efeito relacionado com os inibidores do proteassoma. Todos os inibidores testados até ao momento levam à ocorrência de trombocitopenia, neutropenia, anemia e linfopenia. O bortezomib, o carfilzomib e o ixazomib provocam trombocitopenia cíclica transitória, com contagem reduzida de plaquetas, retornando à linha de base antes do próximo ciclo de tratamento. [51]

O bortezomib está também associado a um aumento significativo na taxa de reativação do herpes zoster, no entanto a profilaxia com aciclovir ou valaciclovir parece ser muito eficaz. [51]

Em relação a outros efeitos colaterais, destacam-se as reações à infusão observadas com carfilzomib, as erupções cutâneas causadas pelo ixazomib e toxicidades reversíveis do

sistema nervoso central (SNC) relatadas no marizomib. O carfilzomib foi também associado a complicações pulmonares e toxicidade renal. [51]

2.3.1.1. Cardiotoxicidade associada à utilização de inibidores do proteassoma no tratamento do cancro

Para além das reações adversas anteriormente descritas, o uso de inibidores de proteassoma, especialmente o carfilzomib, está associado a um leque de complicações cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca, arritmias, doenças isquémicas do coração e tromboembolismo (Figura 6). [52]

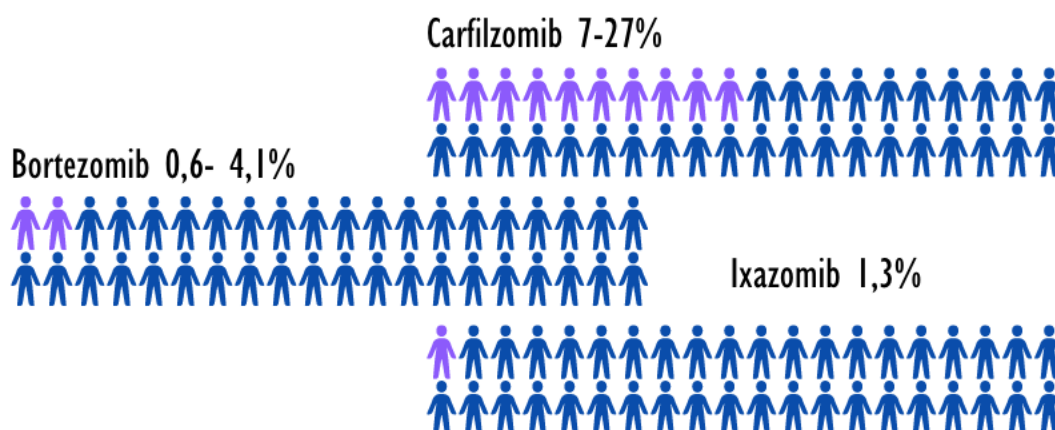


Figura 6 - Percentagem de eventos adversos cardiovasculares nos inibidores do proteassoma carfilzomib, bortezomib e ixazomib. Adaptado de GEORGIPOULOS, Georgios, et al. [53]

O carfilzomib, com as suas propriedades de inibição irreversível do proteassoma, está associado a um aumento da incidência de hipertensão (9%-27%), da insuficiência cardíaca e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (4,1%-16,2%), doença cardíaca isquémica (1,8%-17,6%) e arritmias (2,4%-7%). O bortezomib também está associado à toxicidade cardiovascular, embora não tanto quanto o carfilzomib. Por outro lado, o ixazomib, um inibidor oral do proteassoma, geralmente não está associado a alto risco de toxicidade cardiovascular. [53]

Assim, compreender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes e compensatórios inerentes da toxicidade cardiovascular relacionada com os inibidores do proteassoma é crucial para desenvolver estratégias eficazes para a identificação precoce e tratamento de doentes de alto risco, garantindo a continuação da terapêutica. [52]

Mecanismos de toxicidade cardiovascular

Os cardiomiócitos terminais diferenciados são células pós-mitóticas e, portanto, especialmente sensíveis à inibição do proteassoma. Além disso, a elevada exigência metabólica

do coração, atendida pelo aumento das taxas de fosforilação oxidativa, resulta em alta produção de espécies reativas de oxigênio, desafiando a proteostase normal. Como tal, a disfunção do proteassoma tem sido implicada em doenças cardiovasculares (Figura 7). [53]

A idade avançada do diagnóstico do MM (cerca de 54% dos doentes têm mais de 65 anos) [53], é marcada pela redução da atividade do UPS e, conseqüentemente, pelo aumento da instabilidade do proteoma, provocando, por exemplo, oxidação de polipéptidos e agregação proteica. Existem duas condições adicionais que podem predispor à toxicidade cardiovascular. A primeira está relacionada com a maior prevalência de fatores de risco cardiovascular tradicionais e com o facto de, adicionalmente, doentes com MM apresentarem frequentemente histórico de exposição a outras terapias potencialmente cardiotoxícas, o que pode aumentar ainda mais a probabilidade de cardiotoxicidade. A segunda relaciona-se com o envelhecimento que induz a instabilidade do proteoma em todos os tipos de células humanas, o que está associado à diminuição da atividade da via de conjugação da ubiquitina, bem como à funcionalidade do proteassoma regulado negativamente e do fator de transcrição NRF1/NRF2. [53,54]

A inibição da protease provoca ainda stress do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial, acumulação de espécies reativas de oxigênio, instabilidade genómica e senescência prematura induzida por stress. Foram também detetados agregados proteicos em cardiomiopatias hipertróficas, dilatadas e associadas à desmina, enquanto foi observada disfunção proteassómica acentuada em corações explantados em amostras de miectomia de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. [53]

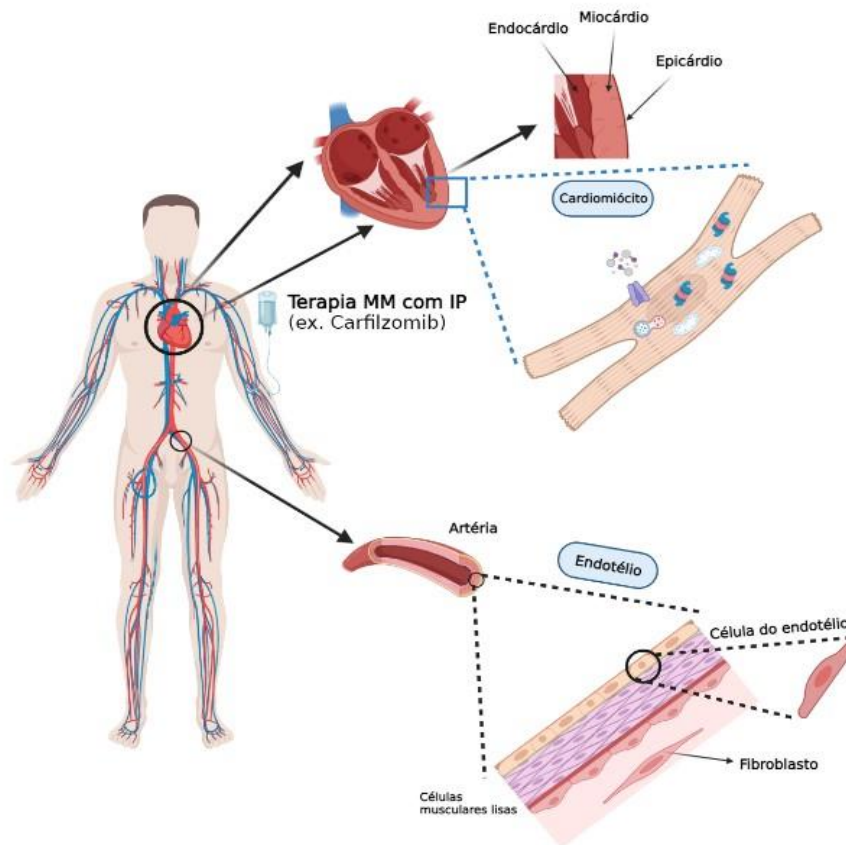


Figura 7 - Efeitos dos inibidores do proteossoma nas células cardíacas e vasculares. Adaptado de GEORGIPOULOS, Georgios, et al. [53]

Prevenção

As diretrizes de cardio-oncologia da Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology*, ESC) propõem um plano de vigilância para doentes em tratamento com inibidores do proteossoma. É essencial que os médicos reúnam uma história clínica clara dos doentes para que os fatores de risco cardiovascular sejam otimizados antes do início do tratamento. A avaliação meticulosa do doente e a estratificação apropriada do risco são de extrema importância antes de iniciar uma terapia potencialmente cardiotoxica. Isso inclui a realização de um exame físico detalhado e anamnese completa, enfatizando os fatores de risco para doenças cardiovasculares e toxicidade. Atualmente, a Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE) é o único parâmetro ecocardiográfico recomendado para a estratificação de risco no pré-tratamento com carfilzomib. Outros parâmetros hemodinâmicos cardíacos e periféricos podem ser úteis nesse processo, no entanto são necessários mais estudos para verificar a sua efetividade. [52,53,55-58]

O ajuste da taxa de infusão ou da dose administrada do inibidor, assim como o devido acompanhamento pelo cardiologista torna-se eficaz na prevenção de eventos cardiovasculares

adversos em doentes de alto risco. Durante o tratamento, os biomarcadores cardíacos (Tn-I) e a ecocardiografia transtorácica são ferramentas cruciais de diagnóstico e de prognóstico que podem auxiliar na tomada de decisão para a escolha das terapêuticas. Os pacientes em terapia com carfilzomib devem ser monitorados com avaliação ecocardiográfica no início do estudo (diretrizes ESC Classe I, Nível de Evidência: C) e a cada 3 ciclos (Classe IIa, Nível de Evidência: B para risco muito alto/alto e Classe IIb, Nível de Evidência: C para risco baixo/moderado) para sinais de cardiotoxicidade. [53,57,58]

As recomendações pouco específicas existentes sobre a gestão da cardiotoxicidade provocada pelos inibidores do proteassoma, faz com que seja necessário o uso das recomendações para a cardiotoxicidade causada pela terapêutica anticancerígena tradicional. Assim sendo, doentes a receber tratamento com inibidores do proteassoma com FEVE reduzida no início do estudo ou alto risco estimado de cardiotoxicidade, devem ser considerada a terapia cardioprotetora com inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos recetores de angiotensina, com preferência no carvedilol ou nebivolol. As estatinas também devem ser consideradas para prevenção primária em pacientes com risco alto ou muito alto de toxicidade cardiovascular. O declínio assintomático da FEVE para 40% a 49%, ou a elevação dos biomarcadores cardíacos séricos durante a medicação cardiotóxica são indicações potenciais para o início do tratamento cardioprotetor. A redução da FEVE é considerada clinicamente mais relevante como potencial gatilho para introdução de terapia cardioprotetora do que os biomarcadores. [53]

Durante o tratamento

Durante a perfusão de carfilzomib é necessária a administração de fluidos intravenosos para reduzir o risco de comprometimento da função renal e síndrome de lise tumoral. No caso de dispneia ou outros sintomas atribuíveis à disfunção cardíaca, o carfilzomib deve ser suspenso e o paciente reavaliado realização de novo diagnóstico. [53,58,59]

Os doentes com disfunção ventricular esquerda sintomática devem ser tratados de acordo com as diretrizes internacionais para a gestão da insuficiência cardíaca. A disfunção sintomática do ventrículo esquerdo deve levar à descontinuação do carfilzomib. A redução da FEVE pode ser reversível após a descontinuação de carfilzomib e tratamento com cardioprotetor adequado, no entanto não existe nenhuma sugestão específica para a continuação do tratamento após recuperação. O carfilzomib pode ser descontinuado definitivamente ou continuado com dose reduzida, contudo cada um dos cenários é discutido caso a caso por uma equipe multidisciplinar. [53,58,59]

3. Considerações Finais

O UPS constitui a principal via de degradação proteica intracelular, sendo um importante mecanismo de regulação da homeostase. A eliminação de proteínas com erros de síntese é fundamental para o bom funcionamento celular, uma vez que a acumulação destas pode provocar danos celulares irreversíveis e fomentar a morte celular. No entanto, os efeitos citotóxicos da inibição do UPS tornam-se úteis no combate às células malignas nas neoplasias, uma vez que estas células têm uma elevada dependência da síntese proteica.

A descoberta e utilização clínica de inibidores do proteassoma, como o bortezomib, o carfilzomib, o ixazomib e o marizomib, possibilitou uma nova alternativa terapêutica para patologias como o MM e o LCM, até hoje consideradas incuráveis, possibilitando um aumento da esperança de vida dos doentes.

Apesar dos benefícios terapêuticos, o desenvolvimento de resistências e as diversas reações adversas associadas à utilização destes medicamentos constituem uma limitação, podendo ter impacto na eficácia do tratamento. Relativamente às resistências adquiridas, estratégias como terapias combinadas podem ajudar a contorná-las, no entanto é necessário continuar a investigação nesta área devido à relevância que este tema representa. Em relação aos eventos adversos, principalmente aos que estão associados à ocorrência de cardiotoxicidade, o mais importante é apostar na prevenção. A avaliação inicial do risco cardiovascular, a utilização de biomarcadores para estratificação dos doentes e personalização da terapêutica, a adaptação da dosagem e o acompanhamento durante todo o tratamento podem determinar o seu sucesso e minimizar a ocorrência de sequelas.

Para além disso, é importante que continue a existir investimento na investigação nesta área para que os mecanismos de cardiotoxicidade possam ser devidamente elucidados e, para além disso, para que sejam desenvolvidos inibidores do proteassoma com melhores perfis de segurança.

Referências Bibliográficas

- [1] ALIABADI, Fatemeh, et al. Ubiquitin–proteasome system and the role of its inhibitors in cancer therapy. *Open Biology*, 2021, 11.4: 200390.
- [2] GUO, Na; PENG, Zhilan. MG132, a proteasome inhibitor, induces apoptosis in tumor cells. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2013, 9.1: 6-11.
- [3] WANG, Jingsong, et al. The ubiquitin-proteasome system and its role in inflammatory and autoimmune diseases. *Cell Mol Immunol*, 2006, 3.4: 255-261.
- [4] de Aguiar Guedes, Romina Paula. Virtual Screening e Avaliação Biológica de Novos Inibidores do Proteassoma. Diss. Universidade de Coimbra, 2013.
- [5] RAMOS, PAULA C. A via proteolítica dependente de ubiquitina/proteassoma. Sociedade Portuguesa de Química, 2002, 1.96: 57-63.
- [6] PING DOU, Q.; A ZONDER, Jeffrey. Overview of proteasome inhibitor-based anti-cancer therapies: perspective on bortezomib and second generation proteasome inhibitors versus future generation inhibitors of ubiquitin-proteasome system. *Current cancer drug targets*, 2014, 14.6: 517-536.
- [7] JUNG, Tobias; CATALGOL, Betül; GRUNE, Tilman. The proteasomal system. *Molecular aspects of medicine*, 2009, 30.4: 191-296.
- [8] STADTMUELLER, Beth M.; HILL, Christopher P. Proteasome activators. *Molecular cell*, 2011, 41.1: 8-19.
- [9] SMITH, David M., et al. Docking of the proteasomal ATPases' carboxyl termini in the 20S proteasome's a ring opens the gate for substrate entry. *Molecular cell*, 2007, 27.5: 731-744.
- [10] OH, In Soo, et al. Immunoproteasome induction is suppressed in hepatitis C virus-infected cells in a protein kinase R-dependent manner. *Experimental & molecular medicine*, 2016, 48.11: e270-e270.
- [11] ZWICKL, Peter, et al. An archaeobacterial ATPase, homologous to ATPases in the eukaryotic 26 S proteasome, activates protein breakdown by 20 S proteasomes. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274.37: 26008-26014.
- [12] KÖHLER, Alwin, et al. The axial channel of the proteasome core particle is gated by the Rpt2 ATPase and controls both substrate entry and product release. *Molecular cell*, 2001, 7.6: 1143-1152.

- [13] TANAKA, Keiji. The proteasome: overview of structure and functions. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 2009, 85.1: 12-36.
- [14] FÖRSTER, Andreas, et al. The 1.9 Å structure of a proteasome-11S activator complex and implications for proteasome-PAN/PA700 interactions. *Molecular cell*, 2005, 18.5: 589-599.
- [15] CUNDIFF, Mary D., et al. Ubiquitin receptors are required for substrate-mediated activation of the proteasome's unfolding ability. *Scientific Reports*, 2019, 9.1: 14506.
- [16] HOYT, Martin A., et al. Glycine-alanine repeats impair proper substrate unfolding by the proteasome. *The EMBO journal*, 2006, 25.8: 1720-1729
- [17] DENG, Lu, et al. The role of ubiquitination in tumorigenesis and targeted drug discovery. *Signal transduction and targeted therapy*, 2020, 5.1: 11.
- [18] THROWER, Julia S., et al. Recognition of the polyubiquitin proteolytic signal. *The EMBO journal*, 2000, 19.1: 94-102.
- [19] ALBERTS, Bruce, et al. *Essential cell biology*. Garland Science, 2015.
- [20] CRAWFORD, Lisa J.; WALKER, Brian; IRVINE, Alexandra E. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Journal of cell communication and signaling*, 2011, 5: 101-110.
- [21] HIDESHIMA, Teru; RICHARDSON, Paul G.; ANDERSON, Kenneth C. Mechanism of action of proteasome inhibitors and deacetylase inhibitors and the biological basis of synergy in multiple myeloma. *Molecular cancer therapeutics*, 2011, 10.11: 2034-2042.
- [22] KOEPP, Deanna M.; HARPER, J. Wade; ELLEDGE, Stephen J. How the cyclin became a cyclin: regulated proteolysis in the cell cycle. *Cell*, 1999, 97.4: 431-434.
- [23] GOLDBERG, Alfred L. Development of proteasome inhibitors as research tools and cancer drugs. 2012.
- [24] KISSELEV, Alexei F.; GOLDBERG, Alfred L. Proteasome inhibitors: from research tools to drug candidates. *Chemistry & biology*, 2001, 8.8: 739-758.
- [25] ROCK, Kenneth L., et al. Inhibitors of the proteasome block the degradation of most cell proteins and the generation of peptides presented on MHC class I molecules. *Cell*, 1994, 78.5: 761-771.
- [26] HEINEMEYER, Wolfgang, et al. The active sites of the eukaryotic 20 S proteasome and their involvement in subunit precursor processing. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272.40: 25200-25209.

- [27] CHAPMAN, Harold A.; RIESE, Richard J.; SHI, Guo-Ping. Emerging roles for cysteine proteases in human biology. *Annual review of physiology*, 1997, 59.1: 63-88.
- [28] VINITSKY, Alexander, et al. Inhibition of the chymotrypsin-like activity of the pituitary multicatalytic proteinase complex. *Biochemistry*, 1992, 31.39: 9421-9428.
- [29] RUSCHAK, A. M. et al. Novel proteasome inhibitors to overcome bortezomib resistance. *J Natl Cancer Inst*, v. 103, n. 13, p. 1007-17, 2011.
- [30] GROLL, M.; HUBER, R. Inhibitors of the eukaryotic 20S proteasome core particle: a structural approach. *Biochim Biophys Acta*, v. 1695, n. 1-3, p. 33-44, 2004.
- [31] KING, R. W. et al. How proteolysis drives the cell cycle. *Science*, v. 274, n. 5293, p. 1652-9, 1996.
- [32] KISSELEV, Alexei F.; VAN DER LINDEN, Wouter A.; OVERKLEEF, Herman S. Proteasome inhibitors: an expanding army attacking a unique target. *Chemistry & biology*, 2012, 19.1: 99-115.
- [33] SOUSA, Carlota Miguel Leonardo de. Resistência aos inibidores do proteassoma: uma estratégia in silico. 2018. PhD Thesis.
- [34] RICHARDSON, P. G. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*, v. 348, n. 26, p. 2609-17, 2003.
- [35] PAWAR, Atul, et al. Competitive metabolite profiling of natural products reveals subunit specific inhibitors of the 20S proteasome. *ACS Central Science*, 2020, 6.2: 241-246.
- [36] SERRANO-APARICIO, Natalia; FERRER, Silvia; ŚWIDEREK, Katarzyna. Covalent Inhibition of the Human 20S Proteasome with Homobelactosin C Inquired by QM/MM Studies. *Pharmaceuticals*, 2022, 15.5: 531.
- [37] DI GIOVANNI, Carmen, et al. Identification of noncovalent proteasome inhibitors with high selectivity for chymotrypsin-like activity by a multistep structure-based virtual screening. *European journal of medicinal chemistry*, 2016, 121: 578-591.
- [38] ZHUANG, Rangxiao, et al. Exploration of novel piperazine or piperidine constructed non-covalent peptidyl derivatives as proteasome inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 126: 1056-1070.
- [39] ZENG, Gongruixue, et al. Recent advances and future perspectives of noncompetitive proteasome inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 2023, 106507.

- [40] LEONARDO-SOUSA, Carlota, et al. Revisiting proteasome inhibitors: molecular underpinnings of their development, mechanisms of resistance and strategies to overcome anti-cancer drug resistance. *Molecules*, 2022, 27.7: 2201.
- [41] SILBERSTEIN, Juliet; TUCHMAN, Sascha; GRANT, Shakira J. What is multiple myeloma?. *JAMA*, 2022, 327.5: 497-497.
- [42] JAIN, Preetesh; WANG, Michael L. Mantle cell lymphoma in 2022—A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *American journal of hematology*, 2022, 97.5: 638-656.
- [43] KUHN, D. J. et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitinproteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood*, v. 110, n. 9, p. 3281-90, 2007.
- [44] Malacrida, A., Semperboni, S., Di Domizio, A. et al. Tubulin binding potentially clears up Bortezomib and Carfilzomib differential neurotoxic effect. *Sci Rep* 11, 10523, 2021.
- [45] MUZ, Barbara, et al. Spotlight on ixazomib: potential in the treatment of multiple myeloma. *Drug design, development and therapy*, 2016, 217-226.
- [46] AMBROSIO, Francesca Alessandra, et al. Natural Agents as Novel Potential Source of Proteasome Inhibitors with Anti-Tumor Activity: Focus on Multiple Myeloma. *Molecules*, 2023, 28.3: 1438.
- [47] CAPALBO, Anita; LAURITANO, Chiara. Multiple Myeloma: Possible Cure from the Sea. *Cancers*, 2022, 14.12: 2965.
- [48] European Medicines Agency. Orphan designation. [Acedido a 5 de junho 2023]
- [49] PU, Jeffrey J., et al. Mantle cell lymphoma management trends and novel agents: where are we going? *Therapeutic Advances in Hematology*, 2022, 13: 20406207221080743.
- [50] KAPLAN, Gulce Sari, et al. Proteasome inhibitors in cancer therapy: Treatment regimen and peripheral neuropathy as a side effect. *Free Radical Biology and Medicine*, 2017, 103: 1-13
- [51] MERIN, Noah M.; KELLY, Kevin R. Clinical use of proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma. *Pharmaceuticals*, 2014, 8.1: 1-20.
- [52] ZHENG, Yi, et al. Cardiovascular toxicity of proteasome inhibitors in multiple myeloma therapy. *Current problems in cardiology*, 2022, 101536.

- [53] GEORGIOPOULOS, Georgios, et al. Cardiovascular toxicity of proteasome inhibitors: underlying mechanisms and management strategies: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *Cardio Oncology*, 2023, 5.1: 1-21.
- [54] LETTINO, Maddalena, et al. Cardiovascular disease in the elderly: proceedings of the European Society of Cardiology—Cardiovascular Round Table. *European journal of preventive cardiology*, 2022, 29.10: 1412-1424.
- [55] PAPANAGNOU, Eleni-Dimitra, et al. Molecular responses to therapeutic proteasome inhibitors in multiple myeloma patients are donor-, cell type-and drug-dependent. *Oncotarget*, 2018, 9.25: 17797.
- [56] WU, Perry, et al. Proteasome inhibitor-related cardiotoxicity: mechanisms, diagnosis, and management. *Current oncology reports*, 2020, 22: 1-14.
- [57] LYON, Alexander R., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 2022, 43.41: 4229-4361.
- [58] LYON, Alexander R., et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European journal of heart failure*, 2020, 22.11: 1945-1960.
- [59] CURIGLIANO, Giuseppe, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*, 2020, 31.2: 171-190.