



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Carolina Neiva Pereira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Efetividade do Alemtuzumab no Tratamento da Esclerose Múltipla” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Noela Alves, Dra. Margarida Sousa e do Professor Doutor Carlos Alves, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Carolina Neiva Pereira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Efetividade do Alemtuzumab no Tratamento da Esclerose Múltipla” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Noela Alves, Dra. Margarida Sousa e do Professor Doutor Carlos Alves, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2022

Eu, Carolina Neiva Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017264516 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Efetividade do Alemtuzumab no Tratamento da Esclerose Múltipla “apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 5 de setembro 2022.

Carolina Neiva Pereira

(Carolina Neiva Pereira)

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves, pela orientação e disponibilidade. A sua ajuda foi fundamental para a realização desta monografia.

À Dra. Noela Alves, Dra. Daniela Garcez, D. Olga e restante equipa da Farmácia Popular pelos ensinamentos transmitidos, confiança e simpatia.

À Dra. Margarida Sousa, Dra. Salete Guerreiro, Dr. Rui Pires e aos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Santa Luzia, pela oportunidade e por me terem acolhido tão bem.

A toda a minha família, em especial aos meus pais e aos meus irmãos, por me acompanharem em todas as etapas e pelo apoio incondicional.

Ao meu avô, que não me viu acabar o curso, mas sempre foi dos meus maiores apoios.

Às minhas amigas de longa data, por viverem comigo mais uma etapa, Catarina, Inês Leite, Telma, Inês Malheiro, Marta e Mariana.

Aos amigos que Coimbra me deu, sem eles não teria sido o mesmo. Levo memórias para a vida, Raquel, Maria, Inês, David, Miguel e Zé.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelos ensinamentos.

A Coimbra, por estes 5 anos maravilhosos.

Índice

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	6
1. Introdução.....	7
2. Farmácia Popular	7
3. Análise SWOT	8
3.1. Pontos Fortes.....	8
3.1.1. Espaço físico.....	8
3.1.2. Equipa técnica.....	8
3.1.3. Realização de encomendas.....	9
3.1.4. Receção e conferência de encomendas.....	9
3.1.5. Armazenamento	10
3.1.6. Controlo de prazos de validade	11
3.1.7. Devoluções, Quebras e Recolhas	11
3.1.8. Receituário.....	12
3.1.9. Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde.....	12
3.1.10. Reserva de produtos	13
3.1.11. Serviços prestados na farmácia.....	13
3.2. Pontos Fracos	14
3.2.1. Medicamentos manipulados.....	14
3.2.2. Controlo dos prazos de validade	14
3.2.3. Serviços prestados na farmácia	15
3.3. Oportunidades.....	15
3.3.1. Preparação Individualizada da medicação (PIM).....	15
3.4. Ameaças	15
3.4.1. Venda de MNSRM e outros produtos fora das farmácias	15
3.4.2. Medicamentos Esgotados	16
3.4.3. Mudança Provisória de Instalações	16
4. Casos Práticos.....	17
5. Conclusão.....	19
Referências Bibliográficas.....	20

PARTE II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Abreviaturas.....	22
1. Introdução.....	23
2. Cronograma das atividades realizadas e respetiva explicação	24
3. Análise SWOT	25
3.1. Pontos Fortes.....	25
3.1.1. Planeamento do estágio.....	25
3.1.2. Serviço Farmacêutico	25
3.1.3. Receção, Armazenamento e Distribuição de produtos	25
3.1.4. Área da Dose Unitária, Cuidados Farmacêuticos	26
3.1.5. Área de Ambulatório e Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial (Estupefacientes e hemoderivados).....	26

3.1.6.	Área de Oncologia.....	27
3.1.7.	Área de Nutrição Parentérica e Preparação de formas farmacêuticas não estéreis 27	
3.1.8.	Sistema de dupla verificação	28
3.2.	Pontos Fracos	28
3.2.1.	Área de Ambulatório.....	28
3.2.2.	Equipa técnica.....	28
3.2.3.	Estágio	29
3.3.	Oportunidades.....	29
3.3.1.	Consulta farmacêutica.....	29
3.4.	Ameaças	30
3.4.1.	Disponibilidade de medicamentos.....	30
4.	Casos Práticos.....	30
5.	Conclusão.....	33
	Referências Bibliográficas.....	34

PARTE III – Monografia: A Efetividade do Alemtuzumab no Tratamento da Esclerose Múltipla

	Abreviaturas.....	36
	Resumo.....	37
	Abstract.....	38
1.	Introdução.....	39
2.	Esclerose Múltipla.....	40
2.1.	Etiologia.....	40
2.2.	Tipologia.....	40
2.3.	Tratamento.....	41
3.	Alemtuzumab.....	43
3.1.	Segurança	45
4.	Efetividade	46
4.1.	Metodologia.....	47
4.1.1.	Pesquisa bibliográfica	47
4.1.2.	Extração de informação.....	47
4.1.3.	Esquema de tratamento do Alemtuzumab.....	48
4.2.	Resultados.....	51
4.3.	Discussão.....	52
5.	Conclusão.....	54
	Referências Bibliográficas.....	55
	Anexo	57

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Abreviaturas

CNP – Código Nacional do Produto

DHA – Ácido docosaexaenoico

ECG – Eletrocardiograma

EPA – Ácido eicosapentaenoico

FIFO – *First In First Out*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PIC – Preço Impresso na Cartonagem

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PVP – Preço de Venda ao Público

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

O presente relatório é referente ao Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O estágio foi realizado na Farmácia Popular, em Ponte da Barca, orientado pela Dra. Noela Alves, com início a 12 de janeiro e término a 30 de abril de 2022, completando uma carga horária de 664 horas.

Este estágio permitiu-me compreender o funcionamento de uma farmácia, colocar em prática os conhecimentos adquiridos durante a formação académica e, acima de tudo, adquirir conhecimentos e competências para exercer as funções de um farmacêutico, em contexto de farmácia comunitária.

O relatório foi desenvolvido sob a forma de uma análise SWOT (*strengths, weaknesses, opportunities, threats*), descrevendo o funcionamento da farmácia e as atividades desenvolvidas durante o estágio, apresentando ainda alguns casos práticos, que me permitiram colocar em prática os conhecimentos adquiridos.

2. Farmácia Popular

A Farmácia Popular encontra-se localizada no centro da vila de Ponte da Barca, na Rua António J. Ferreira, nº66. Durante o período de estágio, a farmácia mudou de instalações de forma provisória, de forma a melhorar o espaço. A localização provisória, encontra-se na mesma rua, a poucos metros do espaço original, e foi onde realizei o último mês de estágio. O horário de atendimento ao público é das 9h às 19h, durante a semana e das 9h às 13h aos sábados, exceto nas semanas em que é a farmácia de serviço.

A Farmácia Popular dispensa medicamentos de uso humano, veterinário, produtos de dermofarmácia e cosmética e outros produtos de saúde. Para além do aconselhamento farmacêutico, que decorre durante a dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, a farmácia fornece outros serviços como a administração de vacinas e outros injetáveis, determinação da glicémia capilar, colesterol total, ácido úrico, e pressão arterial. A farmácia disponibiliza ainda consultas de nutrição, que ocorrem às sextas-feiras e consultas de podologia às quintas-feiras, ambas através de marcação prévia. Tanto as consultas de podologia como de nutrição ocorrem em gabinetes específicos para o efeito, localizados por cima da farmácia e são realizadas por profissionais de saúde qualificados.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Espaço físico

A Farmácia Popular encontra-se numa localização privilegiada, no centro da vila de Ponte da Barca. As instalações encontram-se devidamente equipadas e organizadas, existindo cinco balcões para o atendimento. Atrás dos balcões, estão expostos MNSRM e produtos como suplementos alimentares. Existe um gabinete de atendimento ao utente, onde se realiza um atendimento mais privado, nomeadamente para a administração de injetáveis e determinação de parâmetros bioquímicos. A receção e conferência de encomendas, assim como a conferência do receituário são realizadas numa sala própria e afastada do público. Existe ainda, o gabinete partilhado pela Diretora Técnica e a Assessora de Gerência.

De forma a melhorar o espaço de atendimento ao público, a farmácia realizou obras e, por esse motivo, foi necessário mudar de instalações de forma provisória. Também as instalações provisórias se encontravam devidamente equipadas e organizadas para o bom funcionamento da farmácia.

No espaço de atendimento ao público encontram-se produtos relacionados com a maternidade e bebés, como chupetas, leites, papas, junto de uma secção destinada às crianças. Os produtos de cosmética e higiene oral estão dispostos de acordo com as diferentes marcas e gamas, localizados num espaço que o utente tem acesso direto. Encontram-se espalhados expositores e gôndolas com diferentes produtos como preservativos, produtos ortopédicos e produtos sazonais, entre outros.

3.1.2. Equipa técnica

A equipa da Farmácia Popular é constituída por quatro farmacêuticos, incluindo a Diretora Técnica, Dra. Noela Alves, e dois Técnicos Auxiliares de Farmácia, que garantem o atendimento rápido e adequado aos utentes. A equipa conta ainda com a Assessora da Gerência que é responsável pela gestão da farmácia, participando na realização de algumas atividades, nomeadamente a realização de encomendas. Trata-se de uma equipa dinâmica, qualificada e motivada, que trabalha em conjunto, existindo uma boa comunicação entre os colaboradores e um bom ambiente de trabalho, caracterizado por boa disposição, simpatia, amizade e profissionalismo.

Durante o estágio, todos os colaboradores da farmácia contribuíram para o meu processo de aprendizagem, estando sempre disponíveis para o esclarecimento de qualquer dúvida, auxiliar na realização das tarefas e transmitir o máximo de conhecimento possível, nas diferentes atividades desenvolvidas.

3.1.3. Realização de encomendas

Conforme a rotatividade dos medicamentos e outros produtos de saúde é definido um *stock* mínimo e máximo, que se encontram especificados na ficha do produto, no programa Sifarma®. Quando o *stock* mínimo é atingido, o sistema informático gera automaticamente o pedido ingressando à Encomenda Diária, para repor os níveis desejados. Geralmente são geradas duas Encomendas Diárias, a primeira por volta do 12.30h, sendo recebida pela farmácia por volta das 15:30h, e a segunda é gerada por volta das 18:30h, deixada na farmácia por volta das 6h, do dia seguinte. Apesar de ser gerada automaticamente, a encomenda é sempre revista, de forma a ajustar de acordo com as necessidades da farmácia, podendo alterar as quantidades ou os produtos que se pretende encomendar.

Para além das Encomendas Diárias são ainda realizadas Encomendas Instantâneas, Encomendas Diretas ou Encomendas Via Verde. As Encomendas Instantâneas são, na sua maioria, realizadas durante o atendimento, quando a farmácia não tem em *stock* o medicamento ou outro produto de saúde que o utente necessita. Geralmente, são realizadas diretamente no Sifarma®, sendo possível deixar o produto reservado em nome do utente. As encomendas por Via Verde constituem um mecanismo excecional de fornecimentos de medicamentos que a farmácia não tem em *stock*, sendo o prazo máximo para a entrega do medicamento à farmácia de 12 horas após a realização da encomenda. Pode ainda haver a Encomenda de reforço de *Stock*, que serve para reforçar o *stock* de determinados produtos sazonalmente, sendo pouco utilizado este tipo de encomenda na Farmácia Popular.

3.1.4. Receção e conferência de encomendas

A Farmácia Popular dispõe de um lugar específico para a receção das encomendas, afastado do público, permitindo que a receção seja realizada de forma calma e organizada.

As encomendas são entregues na farmácia pelos fornecedores, acompanhadas pelas respetivas faturas. No menu de receção de encomendas do Sifarma®, seleciona-se a encomenda e introduz-se os dados da fatura, nomeadamente o número, o valor e o número de embalagens. Os produtos são introduzidos manualmente, utilizando o leitor ótico para ler o CNP. A fatura é utilizada para a conferência da encomenda, verificando que foram entregues

todos os produtos faturados, corrigindo no sistema o preço de venda à farmácia, verificadas as margens e conferindo que o PVP coincide com o PIC.

Durante a receção da encomenda dá-se prioridade aos produtos de frio, sendo introduzidos de imediato, ou caso não seja possível, colocados no frigorífico numa zona indicada para medicamentos em receção e são introduzidos assim que possível.

No caso de Encomendas Diretas, realizadas diretamente com o fornecedor, as mesmas têm de ser previamente introduzidas, no Sifarma®, como Encomendas Manuais, aprovar a encomenda e “enviar para papel”. De seguida, realiza-se a receção da encomenda, da forma supracitada.

Após a receção da encomenda, são impressas as etiquetas relativas aos produtos de venda livre, com o respetivo código, preço e IVA. Terminando a receção e conferência da encomenda, verifica-se quais os produtos reservados, separando-os e colocando-os no local destinado, tratando da dispensa da reserva, assim que possível. Os restantes produtos são armazenados no respetivo local.

3.1.5. Armazenamento

Após a receção dos produtos, procede-se ao armazenamento dos mesmos. Os produtos são armazenados nas gavetas ou prateleiras destinadas, respeitando o método FIFO (*first in first out*), de maneira que os produtos que entraram primeiro na farmácia sejam os primeiros a sair, certificando que tem um prazo de validade inferior. Para respeitar o método FIFO, os medicamentos que já se encontram na gaveta são trazidos para cima / frente e os que chegam são colocados em baixo/ trás, facilitando o acesso no momento da dispensa. Os produtos termolábeis, são armazenados seguindo a mesma metodologia, no frigorífico.

A área de armazenamento possui gavetas e prateleiras para o armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde. As gavetas encontram-se organizadas de acordo com a forma farmacêutica e via de administração, existindo gavetas para comprimidos, ampolas, xaropes, loções, pomadas, oftálmicos e gotas. Algumas gavetas destinam-se a grupos específicos como antigripais, contraceptivos orais, inaladores, psicotrópicos e antibióticos. As gavetas estão organizadas por ordem alfabética, sendo os diferentes medicamentos apartados por separadores.

As prateleiras funcionam essencialmente para armazenar excedentes dos produtos que não tem espaço na gaveta própria ou produtos pertencentes a um grupo específico, como produtos utilizados na preparação de colonoscopias e medicamentos de uso veterinário.

A organização do espaço da farmácia, incluindo as gavetas dos medicamentos foi um dos primeiros pontos que me foi ensinado no estágio. A importância da organização de cada produto no lugar atribuído é perceptível durante o dia-a-dia da farmácia. O método FIFO permite que, durante o atendimento, o farmacêutico não perca tempo com a verificação do prazo de validade mais curto, otimizando o atendimento.

3.1.6. Controlo de prazos de validade

No início de cada mês é gerada uma listagem dos produtos, cujo prazo de validade termina nos meses seguintes. Os prazos de validade dos produtos dessa listagem são confirmados e atualizados informaticamente no Sifarma[®], se necessário. Os produtos que expiram nos próximos meses são recolhidos, para serem os primeiros a sair ou para mais tarde proceder à sua devolução.

A listagem dos prazos de validade foi uma das tarefas que me foi atribuída no início do estágio. Tratou-se de uma ótima maneira de me familiarizar com o espaço da farmácia, começando a memorizar a localização dos diferentes produtos. Esta tarefa ajudou-me no momento do atendimento ao balcão, uma vez que já sabia onde se encontravam todos os medicamentos e restantes produtos de saúde. Durante o estágio, foram várias as vezes que este procedimento se mostrou fulcral para a deteção de produtos já fora do prazo de validade, que tiveram de ir para quebras ou que o prazo de validade estava próximo, tendo sido possível proceder a trocas ou devoluções.

3.1.7. Devoluções, Quebras e Recolhas

Os produtos que se encontram na farmácia podem sair de diferentes formas, habitualmente é dispensado ao utente, ou em certos casos através da sua recolha, devolvido ao fornecedor ou indo para quebras.

Os produtos podem ser recolhidos quando a farmácia recebe uma circular, com o pedido de recolha dos mesmos, caso seja detetada alguma não conformidade no produto, por exemplo a presença de uma substância em quantidades superiores ao permitido por lei. Se a farmácia tiver o produto que consta na circular em *stock*, o produto é recolhido.

As devoluções podem ocorrer por diferentes motivos, incluindo danos na embalagem, prazos de validade curtos ou mesmo por erros no pedido. As devoluções são feitas através do Sifarma[®], na gestão de devoluções, introduzindo os dados da mesma incluindo o motivo da devolução. Quando é feita uma reclamação ao fornecedor, por uma não conformidade na encomenda, inclui-se o número da reclamação na nota de devolução. O original e duplicado

da nota de devolução são carimbados e assinados pelo responsável pela devolução e, posteriormente, recolhidos juntamente com o produto pelo fornecedor, permanecendo o triplicado na farmácia. A devolução pode ou não ser aceite, caso seja aceite é enviada a respetiva nota de crédito, caso contrário o produto regressa à farmácia, podendo ser vendido se estiver dentro das condições necessárias ou vai para “quebras”.

3.1.8. Receituário

Uma tarefa muito importante realizada durante o estágio foi a verificação do receituário. Através deste processo foi-me possível familiarizar com os diferentes organismos de comparticipação e relembrar o que é preciso confirmar nas receitas manuais, durante o atendimento. O documento, geralmente impresso no verso da receita, contém o plano de comparticipação respetivo, o número da receita, o lote e a série. Cada lote é composto por um máximo de 30 receitas. As receitas são conferidas com alguma regularidade para confirmar que foram aviadas de forma correta. Quando são conferidas, verifica-se o prazo de validade da receita, a assinatura do médico prescriptor, se foi aplicado o regime de comparticipação adequado, a conformidade entre os medicamentos prescritos e os fornecidos ao utente, nomeadamente forma farmacêutica, dosagem, número de embalagens e a assinatura do utente. O documento é também carimbado e assinado pelo farmacêutico que dispensou os medicamentos. No caso de receitas manuais, é necessário verificar se foi assinalado o motivo pelo qual se trata de uma receita manual. Após a verificação, as receitas são organizadas segundo o organismo respetivo, por lote e ordem crescente do número da receita.

3.1.9. Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde

A Farmácia Popular utiliza o sistema Sifarma[®] durante todas as atividades, incluindo o atendimento e dispensa de medicamentos. O Sifarma[®] permite um atendimento fácil e intuitivo e possibilita que os utentes habituais tenham uma ficha no sistema, facilitando todo o processo uma vez que dá acesso, ao farmacêutico, de toda a medicação que o utente levantou, com a desvantagem de só ser relativo a farmácia em específico, não sendo possível saber se o utente comprou algo noutra farmácia. É uma vantagem ter a ficha do utente o mais completa possível, sendo frequente colocar nas notas os laboratórios que o utente tem por hábito levar, uma vez que a maioria dos utentes não gosta que haja trocas.

A dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica é realizada através do sistema Sifarma[®], que lê a prescrição trazida pelo utente. O sistema permite o acesso à medicação prescrita, apresentado a quantidade prescrita que ainda se encontra disponível para dispensa e alerta o farmacêutico quando a prescrição ultrapassou o prazo de validade.

Dispensa de psicotr3picos

A dispensa de psicotr3picos 3 a mais complexa na farm3cia, uma vez que s3o medicamentos que obrigam a um controlo mais exigente. Os psicotr3picos, tal como os restantes MSRM, apenas s3o dispensados mediante receita m3dica. A pessoa que levanta um psicotr3pico tem de ser devidamente identificada, atrav3s do cart3o de cidad3o ou Bilhete de Identidade.

3.1.10. Reserva de produtos

A reserva dos produtos ocorre quando, durante o atendimento, a farm3cia n3o tem dispon3vel o produto que o utente deseja, encomendado ao fornecedor, diretamente pelo sistema Sifarma[®] ou por telefone. A reserva pode ser faturada de imediato e o utente apenas recolhe o produto, j3 pago, quando o mesmo chegar 3 farm3cia, ou pode ser uma reserva n3o faturada, pagando no momento da dispensa. Quando se realiza a Encomenda Instant3nea, no Sifarma[®], 3 poss3vel verificar a disponibilidade do produto nos fornecedores, conferindo a data prevista da chegada do produto 3 farm3cia.

A reserva 3 registada num tal3o, onde 3 identificado o nome do utente, o seu contacto, o produto encomendado e se 3 uma reserva faturada ou n3o faturada.

3.1.11. Servi3os prestados na farm3cia

A Farm3cia Popular presta diferentes servi3os que visam a promo33o da sa3de do utente. Semanalmente os utentes podem ter consultas de podologia e nutri33o, conforme marca33o pr3via. A farm3cia tamb3m realiza a determina33o de par3metros bioqu3micos e fisiol3gicos, como a determina33o da glic3mia capilar, colesterol total, 3cido 3rico e press3o arterial. Alguns utentes recorrem a estes servi3os com alguma regularidade, e por esse motivo, a farm3cia disponibiliza cart3es, onde podem ser registadas as medi33es realizadas, indicando o dia, hora e os valores das medi33es.

Administra33o de injet3veis

A equipa t3cnica da Farm3cia Popular conta com farmac3uticos habilitados 3 administra33o de injet3veis, um servi3o bastante requisitado pelos utentes. 3 comum a administra33o de vacinas, relaxantes musculares, insulinas, etc. A administra33o de injet3veis 3 realizada no gabinete de atendimento ao utente, garantido a privacidade necess3ria para este tipo de procedimento. O gabinete encontra-se equipado com todo o material necess3rio para a realiza33o deste procedimento.

VALORMED

O projeto VALORMED permite que os utentes possam entregar medicamentos e resíduos de embalagem. A farmácia dispõe de um contentor onde os utentes podem facilmente colocar os seus medicamentos, mas sempre à vista de um farmacêutico para garantir que não são colocados materiais não apropriados, como por exemplo seringas.

Este projeto, que resultou de uma colaboração entre Farmácias, Distribuidores e a Indústria Farmacêutica, permite o cumprimento da responsabilidade de gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Este tipo de projetos alerta para a importância da preservação do ambiente e proteção da saúde pública.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Medicamentos manipulados

A Farmácia Popular não se encontrava equipada para a preparação de manipulados nas suas instalações, de modo que todos os manipulados, requeridos pelos utentes, tinham de ser posteriormente encomendados a uma farmácia externa, para a qual era enviada a prescrição do utente, feito o pedido e, posteriormente, o respetivo pagamento. A farmácia externa que garante os manipulados à Farmácia Popular é a Farmácia da Misericórdia de Braga. Estar dependente de uma farmácia externa implica que a farmácia assumira uma data prevista, para levantamento com o utente, que pode não ser cumprida.

A preparação de medicamentos manipulados é uma tarefa que não faz sentido ser considerada nesta farmácia, uma vez exigiria recursos materiais, humanos e financeiros para uma atividade pouco procurada. Recorrer a uma farmácia externa garante o cumprimento do dever de atender às necessidades do doente, mas impede que, como estagiária, coloque em prática os conhecimentos relativos a este processo.

3.2.2. Controlo dos prazos de validade

Apesar de ter referido o controlo dos prazos de validade como um ponto forte, considerando as suas inúmeras vantagens, o mesmo também pode ser visto como um ponto fraco. Idealmente os prazos de validade dos produtos estariam corretos no sistema, contudo no momento da receção da encomenda nem sempre é possível atualizar todos os prazos de validade, devido ao tempo que essa tarefa requer por parte de um dos colaboradores. Em alguns meses a listagem dos prazos de validade é muito extensa, exigindo bastante tempo para a confirmação dos mesmos, especialmente produtos com *stock* elevado.

3.2.3. Serviços prestados na farmácia

Sendo uma grande parte dos clientes da farmácia pessoas com idade mais avançada, é frequente recorrerem à farmácia para auxílio na marcação de exames, como endoscopias, colonoscopias, ECG, entre outros. A farmácia presta este serviço, sem nenhum custo associado. No caso de colonoscopias os utentes geralmente voltam à farmácia uma semana antes do exame, para levantar a medicação de preparação para a colonoscopia e receber o aconselhamento adequado em relação à mesma e à dieta que devem cumprir. Mas nas restantes situações, o auxílio na marcação de exames é um serviço que a farmácia presta diariamente, exigindo tempo por parte dos colaboradores, sem existir qualquer retorno financeiro. Apesar de ser um serviço que demonstra a responsabilidade social da farmácia perante os utentes, por vezes interfere no atendimento dos restantes.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Preparação Individualizada da medicação (PIM)

A PIM é um serviço farmacêutico prestado aos utentes que organiza a sua medicação, através do seu reacondicionamento, otimizando o uso adequado dos medicamentos, assegurando que o utente toma o medicamento correto, na dose correta e tempo correto. Este serviço é uma mais-valia para os utentes, especialmente os mais idosos e polimedicados, que tem facilidade em confundir a medicação. Este serviço também pode ajudar a aumentar a adesão à terapêutica, uma vez que facilita o processo da toma dos medicamentos, na altura correta. (1)

Apesar deste serviço ser realizado na Farmácia Popular, não tem muita procura por parte dos utentes, talvez por não existir uma divulgação apropriada do mesmo. Seria vantajosa uma maior divulgação deste serviço, para que mais utentes fossem beneficiados.

3.4. Ameaças

3.4.1. Venda de MNSRM e outros produtos fora das farmácias

A grande concorrência da Farmácia Popular são os locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica, não só pela venda destes medicamentos, mas também de produtos de dermofarmácia e cosmética e outros produtos de saúde.

Os locais de venda de MNSRM para além de uma ameaça financeira, constituem também uma ameaça para a saúde pública e a utilização correta dos medicamentos. A farmácia

tem uma grande dificuldade em competir com os preços praticados nestes estabelecimentos. Trata-se de uma ameaça à saúde pública, uma vez que os MNSRM, podem ser dispensados por pessoal sem as habilitações necessárias, não sendo especialistas do medicamento. Esta facilidade de acesso a este tipo de medicação pode levar a problemáticas como o aumento da automedicação, uma vez não existir o aconselhamento necessário, dado nas farmácias.

Os MNSRM continuam a ser medicamentos capazes de provocar efeitos adversos e levar a interações com outros medicamentos. É fundamental que o farmacêutico continue a diferenciar a farmácia, através do atendimento prestado, mostrando ser um profissional de saúde dotado de competências técnico-científicas incomparáveis e que a farmácia deve ser o local de eleição em relação à compra de medicamentos, incluindo aqueles que não necessitam de receita médica.

3.4.2. Medicamentos Esgotados

Os medicamentos esgotados são uma realidade que resulta muitas vezes na insatisfação por parte dos utentes. A Farmácia Popular tem como principais fornecedores a OCP Portugal, A. Sousa e Alliance Healthcare, que procuram garantir que a farmácia recebe diariamente os medicamentos e outros produtos de saúde necessários. Apesar da boa relação da farmácia com todos os fornecedores muitas vezes não tinha acesso aos medicamentos por os mesmos se encontrarem esgotados. Os medicamentos esgotados são um problema, uma vez que simultaneamente prejudicam a farmácia e colocam a saúde do doente em risco.

Durante o estágio, surgiram algumas situações de medicamentos esgotados, por vezes durante várias semanas, comprometendo o tratamento dos utentes e a sua satisfação perante a farmácia.

3.4.3. Mudança Provisória de Instalações

A Farmácia Popular encontra-se localizada num local privilegiado na vila de Ponte da Barca, por se tratar de uma zona bastante movimentada. De forma a alargar o espaço de atendimento ao público, a Farmácia Popular teve de mudar de instalações de forma provisória, para realizar as obras necessárias. Contudo, a mudança provisória de instalações levou a que alguns clientes habituais, se deslocassem a outra farmácia, diminuindo o número de utentes que visitavam a farmácia durante algumas semanas.

4. Casos Práticos

Caso 1: Administração de injetáveis

Uma senhora de 80 anos, diagnosticada com Diabetes *Mellitus*, recorre a farmácia semanalmente, para fazer injeção de dulaglutido, (2) uma vez que tem receio de fazê-lo de forma autónoma. Após algum tempo com os níveis de glicémia descontrolados, dirige-se à consulta médica, na qual o médico faz a alteração da terapêutica, passando a administrar insulina diariamente. O farmacêutico, que costumava administrar a injeção, ensinou a senhora e o marido a fazer a nova medicação, mostrando-se sempre disponível para administrar e ensinar as vezes que fosse necessário. Este caso descreve de forma clara o papel do farmacêutico junto da população, que vai muito além da dispensa de medicamentos. O farmacêutico tem também uma responsabilidade social de acompanhamento dos utentes, incluindo a prestação destes serviços que garantem uma adesão apropriada à terapêutica.

Caso 2: Suplementos alimentares

Uma jovem de 22 anos dirige-se a farmácia, pedindo um suplemento para a ajudar a concentrar e estar menos cansada. Após conversa com a utente, percebe-se que andava mais cansada, desde que começou o novo trabalho e que tomava Venlafaxina 37,5mg. A farmácia tem disponível uma grande variedade de suplementos alimentares, neste caso, de acordo com a história clínica e medicamentosa da utente, as opções apresentadas foram o suplemento alimentar Primus[®] ou Habil[®]. Os dois produtos apresentam uma composição bastante semelhantes: ácidos gordos ómega-3; DHA e EPA; ácido fólico, vitamina E, vitamina B12, magnésio. O Primus[®] é um suplemento alimentar que contribui para o bom funcionamento cerebral diminuindo os sintomas da depressão e contém magnésio que contribui para a redução do cansaço e da fadiga. O Primus[®] foi o suplemento alimentar escolhido para dispensar à utente. No momento da dispensa foi aconselhada a tomar duas cápsulas por dia e alertada para avisar o seu médico, na próxima consulta, que tinha iniciado a toma deste suplemento. (3)

Caso 3: Diarreia

Uma senhora, cerca de 35 anos, dirige-se à farmácia com queixas de diarreia, com início há um dia. Normalmente os casos de diarreia aguda são autolimitados, sendo necessário apenas um tratamento sintomático, sendo o mais importante garantir a reposição de fluidos e eletrólitos para evitar a desidratação. Porém, como se trata de uma situação incomodativa,

recomendou-se a toma de Imodium Rapid® (loperamida), de forma a parar a diarreia, tomando 2 cápsulas inicialmente e depois 1 cápsula após cada dejeção diarreica.(4)

A utente foi aconselhada a aumentar a ingestão de líquidos como água, sumos e sopas, de modo a prevenir desidratação e comer poucas quantidades, várias vezes ao dia, preferencialmente comidas leves, sendo gelatina uma boa opção.

Caso 4: Tosse

Senhor, cerca de 70 anos, desloca-se à farmácia com queixas de tosse. Já tinha tosse há cerca de 3 dias e era uma tosse produtiva. Questionado para a possibilidade de ser uma infeção por COVID-19, o senhor afirma ter realizado um autoteste, na noite anterior, que deu negativo. Sendo que a tosse produtiva o único sintoma que o utente apresentava, foi dispensada uma embalagem de Flumucil® 600mg comprimidos efervescentes (acetilcisteína) (5) e recomendada a sua toma diária, 1 comprimido por dia, dissolvido num copo de água, de preferência à noite e afastado da refeição. A acetilcisteína é uma boa opção nessa situação, uma vez que sendo um mucolítico, facilita a expulsão do muco, aumentando a fluidificação das secreções. Foram ainda referidas algumas medidas não farmacológicas, para aliviar a sintomatologia, nomeadamente aumento da ingestão de água.

Caso 5: Contraceção oral de emergência

Uma senhora, chega a farmácia pedindo uma pílula do dia seguinte. A mesma refere que teve relações sexuais desprotegidas há menos de 24 horas e refere também que amamentava. Como contraceção de emergência, temos disponível levonorgestrel e acetato de ulipristal, contudo nesta situação, tendo em conta que a senhora se encontrava a amamentar, a melhor opção é o levonorgestrel. Tanto o levonorgestrel, como acetato de ulipristal são excretados no leite materno, contudo o período de pausa na amamentação é superior no segundo caso, sendo aconselhado a não amamentar durante uma semana.(6) Foi então dispensado levonorgestrel 1,5 mg, recomendando a amamentação imediatamente antes da toma e não amamentar pelo menos nas 8 horas seguintes, devendo excretar e eliminar o leite materno durante esse período. (7)

5. Conclusão

A Farmácia Popular representa de forma excelente a função do farmacêutico perante a população, tendo como missão cuidar do utente e da saúde pública em geral. Sendo o primeiro local, a que os utentes recorrem na necessidade de aconselhamento, a Farmácia Popular encontra-se disponível e capacitada para realizar esse serviço, da melhor forma possível.

O estágio foi o culminar de anos de aprendizagem, adquirida durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, que apenas neste momento foi colocada em prática. Acima de tudo, ofereceu-me conhecimento e experiência para ser capaz de realizar esta profissão ao nível que as suas responsabilidades o exigem.

Foi uma experiência bastante positiva, graças ao profissionalismo com que diariamente os colaboradores da farmácia executam a sua profissão. O estágio permitiu-me reconhecer as dificuldades iniciais que surgiram, e evoluir em todos os aspetos, levando comigo conhecimentos que me irão acompanhar ao longo da minha vida profissional e pessoal.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. **Norma Geral- Preparação Individualizada da Medicação (PIM)** (2018) [Acedido a 30 de abril de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf
2. **Trulicity**[®] - Resumo das Características do Medicamento [Acedido a 2 de abril de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pt.pdf
3. ANGELINI PHARMA. **PRIMUS**[®] [Acedido a 15 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.angelinipharma.pt/pipeline/todos-os-produtos/primus/>
4. **Imodium Rapid**[®]-Resumo das Características do Medicamento (2019) [Acedido a 29 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
5. **Fluimucil**[®] - Resumo das Características do Medicamento. (2021) [Acedido a 8 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
6. **ellaOne**[®] - Resumo das Características do Medicamento. (2014) [Acedido a 25 de abril de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information_pt.pdf
7. **Levodonna 1,5 mg**[®] -Resumo das Características do Medicamento. (2016) [Acedido a 25 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

Abreviaturas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

CFLH – Câmara de fluxo laminar horizontal

CFLV – Câmara de fluxo laminar vertical

CMO – Capacidade, Motivação, Oportunidade

CS – Centro de saúde

EDTA – Ácido etilenodiamino tetra-acético

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

NP – Nutrição Parentérica

PCR – *Polymerase chain reaction*

SF – Serviço Farmacêutico

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

TSDT – Técnicos Superiores de Diagnostico e Terapêutica

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

UCIP – Unidade de Cuidados Intermédios Polivalente

ULSAM – Unidade Local de Saúde do Alto Minho

I. Introdução

O ULSAM - Hospital de Santa Luzia localiza-se no centro da cidade de Viana do Castelo, com a morada estrada de Santa Luzia de Viana do Castelo, código-postal 4901-858 Viana do Castelo. Este hospital cobre o distrito de Viana do Castelo, em conjunto com o hospital Conde de Bertiandos, localizado em Ponte de Lima.

Este hospital presta vários serviços de saúde, incluindo consultas externas, unidade de urgência disponível vinte e quatro horas por dia, bloco operatório central e ambulatório, pediatria, obstetrícia, unidade de cuidados intensivos (UCI), unidade de cuidados intermédios (UCIP), hospital de dia oncológico, hospital de dia pediátrico e internamento.

A equipa dos Serviços Farmacêuticos (SF) é constituída por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), assistentes operacionais e assistentes técnicos.

Os SF apresentam como funções a seleção e aquisição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, bem como o seu aprovisionamento, monitorização e armazenamento. Também são responsáveis pela manipulação de medicamentos como citotóxicos para o Hospital de Dia de Oncologia, bolsas de nutrição parentérica, soluções e suspensões orais, pós, etc.

O estágio no SF teve uma carga horária de 280 horas, com início a dia 2 de maio e término a 28 de junho de 2022, onde através de um método de rotação semanal, foi possível experienciar várias unidades, assistindo e colaborando com os farmacêuticos nas tarefas realizadas em cada uma. O estágio foi realizado sob orientação da Dr.^a Margarida Sousa, apoio do Diretor do serviço, Dr. Rui Pires e com a colaboração de toda equipa do Serviço Farmacêutico do hospital.

O seguinte relatório foi elaborado sob a forma de uma análise SWOT (*strengths, weaknesses, opportunities, threats*), descrevendo as diferentes áreas nas quais me foi possível colaborar e ainda apresenta alguns casos práticos que exemplificam o trabalho desenvolvido nas diferentes áreas deste serviço farmacêutico.

2. Cronograma das atividades realizadas e respetiva explicação

Tabela I - Atividades realizadas em cada área do serviço farmacêutico

1ª Semana (02 a 06 de maio 2022)	Apresentação do serviço Farmacêutico Receção, Armazenamento e Distribuição de produtos	Apresentação do Serviço Farmacêutico e das diferentes áreas; Receção, armazenamento e distribuição dos produtos: diferentes sistemas de distribuição utilizados; Visualização do processo de reembalagem de medicamentos.
2ª e 3ª Semana (09 a 20 de maio 2022)	Área da Dose Unitária, Cuidados Farmacêuticos	Validação do perfil farmacoterapêutico no sistema informático, interpretação e validação da prescrição médica; Consulta de livros, publicações periódicas, Formulários Hospitalares, bases de dados.
4ª e 5ª Semana (23 de maio a 3 de junho de 2022)	Área de Ambulatório e Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial (Estupefacientes e hemoderivados)	Interpretação de prescrições médicas de doentes em ambulatório; Dispensa de medicamentos e atendimento de doentes em ambulatório; Dispensa e distribuição de medicamentos para centros de saúde (CS); Circuito de medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas; Circuito do medicamento hemoderivado desde a prescrição, dispensa, registo e arquivo.
6ª e 7ª Semana (6 a 17 de junho 2022)	Área de Oncologia	Planificação do plano diário; Interpretação, validação das prescrições médicas e preenchimento dos rótulos; Seleção dos fármacos nas dosagens e solventes para cada ciclo; Visualização da preparação de citotóxicos em CFLV.
8ª e 9ª semana (20 a 28 de junho 2022)	Área de Nutrição Parentérica e Preparação de formas farmacêuticas não estéreis	Consulta, interpretação e utilização de fichas de preparação e de controlo de qualidade; Análise das fórmulas de nutrição parentérica, interpretação das prescrições de nutrição; Preenchimento de folhas de produção, elaboração dos rótulos; Visualização da preparação das misturas de NP na CFLH; Acompanhamento do farmacêutico na supervisão da preparação de formas farmacêuticas não estéreis.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Planeamento do estágio

Apesar de se tratar de um estágio de curta duração, o mesmo foi planeado, pelos orientadores, de forma a garantir a rotatividade por diferentes serviços, tendo adquirido conhecimento de diversas áreas e colaborado com vários farmacêuticos. Apesar de me ter sido atribuída uma orientadora de estágio, todos os farmacêuticos contribuíram para o meu processo de aprendizagem e se mostraram disponíveis para o esclarecimento de questões, tornando o meu estágio uma experiência mais positiva.

3.1.2. Serviço Farmacêutico

Na primeira semana de estágio foi-me apresentada a estrutura física do Serviço Farmacêutico, bem como toda a equipa presente, incluindo farmacêuticos, técnicos superiores de diagnósticos e terapêutica (TSDT), assistentes técnicos e assistentes operacionais, explicando as funções de cada um.

3.1.3. Receção, Armazenamento e Distribuição de produtos

Durante a primeira semana, foi também explicado o sistema de distribuição em dose individual unitária e unidose, onde tive a oportunidade de colaborar na preparação dos carros de dose unitária, juntamente com os TSDT. Foi-me ainda permitida a visita a alguns serviços de internamento do hospital, para elucidar acerca dos diferentes modos de distribuição utilizados, nomeadamente armários de recurso, armazéns avançados, através de *stocks* nivelados; caixa dupla, onde quando a primeira caixa, quando fica sem *stock*, é substituída pela segunda e posteriormente reposta. Alguns serviços do hospital, incluindo o bloco operatório, encontram-se equipados com o sistema *Pyxis*. O sistema *Pyxis* é um armazém inteligente que permite a dispensa automatizada da medicação, mediante o acesso através de um código pessoal. É um sistema composto por várias gavetas, com diferentes níveis de acesso, de forma a controlar a saída de medicamentos que exijam um maior controlo, como é o caso dos estupefacientes.

3.1.4. Área da Dose Unitária, Cuidados Farmacêuticos

Durante duas semanas acompanhei o trabalho dos farmacêuticos realizado no centro de validação farmacêutico, onde ocorre a validação de prescrições médicas efetuadas pelos médicos dos diferentes serviços clínicos, não só dos internamentos locais, mas também das unidades de convalescença de Valença e dos serviços de medicina do hospital de Ponte de Lima. É o papel do farmacêutico retificar todos os fármacos prescritos, as suas formas farmacêuticas e vias de administração, a dosagem e a posologia, protocolos de antibioterapia, de forma a minimizar o número de erros, interações, efeitos adversos e assegurar a eficácia terapêutica. Caso surjam dúvidas relativas à prescrição, o farmacêutico entra em contacto o enfermeiro ou o médico responsável para esclarecimentos.

Após a validação das prescrições, inicia-se a preparação dos carros de dose unitária, por parte dos TSDT, compostos por vários módulos com gavetas, cada uma identificada com etiqueta autocolante com as informações do doente: nome, serviço, nº da cama, nº do processo e data de nascimento. A medicação que não cabe dentro da gaveta é colocada na parte superior do carro e identificada com uma etiqueta. Determinados medicamentos, mesmo que prescritos em dose unitária, não são enviados nos carros por terem circuitos próprios de distribuição, nomeadamente estupefacientes, hemoderivados, citotóxicos, bolsas de nutrição parentérica e medicamentos requisitados semanalmente pelo enfermeiro do serviço, como insulinas e injetáveis de grande volume.

3.1.5. Área de Ambulatório e Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial (Estupefacientes e hemoderivados)

A cedência de medicamentos em regime de ambulatório surge da necessidade de dar continuidade aos tratamentos iniciados em meio hospitalar, cujo internamento do doente já não é justificado e acarretaria custos desnecessários, ou como resposta a patologias crónicas que exigem um seguimento médico e dispensa exclusiva de medicação pela farmácia hospitalar. As patologias mais comuns em ambulatório incluem síndrome da imunodeficiência adquirida, cancro da mama, cancro da próstata, cancro do pulmão, esclerose múltipla, psoríase e hepatite C.

A área de Ambulatório é o único local onde existe contacto direto com os doentes. Foi-me possível visualizar e auxiliar o farmacêutico responsável na realização de tarefas como interpretação de prescrições médicas, dispensa de medicamentos aos doentes em ambulatório e preparação da medicação enviada para os centros de saúde (CS) do distrito de Viana do Castelo, ou para farmácias externas, através da Operação Luz Verde. O farmacêutico da área

de Ambulatório ainda se encarrega da distribuição e fornecimento de medicamentos sujeitos a um controlo especial, como é o caso de hemoderivados e estupefacientes.

A medicação é geralmente prescrita via eletrónica, principalmente para prescrições internas ao Hospital, tendo acesso à mesma através do processo do doente, ou em papel, especialmente prescrições do privado. Por norma, é cedida medicação para um mês de tratamento, contudo alguns medicamentos, especialmente com custos mais baixos são dispensados até à data da próxima consulta, caso a mesma seja num período máximo de quatro meses.

Os estupefacientes e hemoderivados são medicamentos sujeitos a controlo especial, tendo circuitos de distribuição próprios. Estes medicamentos encontram-se armazenados em cofres, aos quais apenas os farmacêuticos têm acesso e a sua dispensa exige um pedido direto ao SF, assinado pelo médico responsável pelo pedido. Todos os pedidos relativos a este tipo de medicamentos são arquivados em local próprio.

3.1.6. Área de Oncologia

Na unidade de preparação de citotóxicos, existe uma colaboração direta com o Hospital de Dia de Oncologia, que diariamente confirma o plano de tratamento dos doentes, dando ordem para a preparação dos citotóxicos. Os medicamentos citotóxicos são preparados por um TSDT numa CFLV (câmara de fluxo laminar vertical), após o farmacêutico ter reunido todo o material necessário para a sua preparação, incluindo a substância ativa, o solvente, seja glucose a 5% ou soro fisiológico, bomba de infusão se necessário, e a etiqueta com todas as informações relevantes, incluindo nome do doente, volumes de substância ativa e solvente. Todo o material é desinfetado antes de entrar na CFLV.

3.1.7. Área de Nutrição Parentérica e Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

Em relação à área de nutrição parentérica o SF tem disponível diferentes tipos de bolsas de nutrição, nomeadamente bolsas periféricas, bolsas centrais, com ou sem eletrólitos, que são aditivadas com oligoelementos e vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis. As bolsas de nutrição são prescritas, conforme as necessidades do doente, e tal como as restantes prescrições tem de ser validadas por um farmacêutico. A preparação das bolsas de nutrição ocorre em CFLH (câmara de fluxo laminar horizontal).

A preparação de formas farmacêuticas não estéreis realiza-se no laboratório do SF, é realizado por um TSDT e supervisionado por um farmacêutico, que realiza os cálculos quando

necessário. O farmacêutico é responsável pela preparação das etiquetas identificativas e da realização dos cálculos, enquanto o técnico procede à preparação da medicação, que pode consistir na pulverização de comprimidos e pesagem do pó, colocando-o num recipiente apropriado. Todos os passos do processo são duplamente verificados e validados por farmacêuticos.

3.1.8. Sistema de dupla verificação

O SF deste hospital conta com várias áreas diferentes, incluindo área de oncologia, área de nutrição parentérica, área de preparação de formas farmacêuticas não estéreis, nas quais se realizam trabalhos bastante diferentes. Algo em comum nestas diferentes áreas é o sistema de dupla verificação utilizado pelos farmacêuticos. Mesmo que em cada área exista um farmacêutico responsável, a grande maioria das tarefas realizadas por farmacêuticos exigem uma dupla verificação por parte de um segundo farmacêutico, diminuindo a possibilidade de ocorrência de erros. Tal acontece no cálculo do volume de substância ativa e solvente utilizados na preparação dos citotóxicos, realizado por um farmacêutico, assinado pelo mesmo e conferido por um colega.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Área de Ambulatório

A área de farmácia de ambulatório encontra-se equipada apenas com um balcão, no qual um farmacêutico está encarregue da dispensa de todos os medicamentos. A existência de apenas um balcão leva a que se criem tempos de espera, por parte dos doentes, para levantar a sua medicação, acabando por se refletir num atendimento mais apressado, com menos tempo disponível para aconselhar o doente em relação à sua medicação, ou esclarecimento de eventuais dúvidas em relação à sua terapêutica.

3.2.2. Equipa técnica

O SF conta com uma equipa técnica, composta por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), assistentes operacionais e assistentes técnicos que trabalham em conjunto de forma a realizar as atividades do serviço da forma mais eficiente possível. Apesar de se tratar de uma equipa bastante capacitada e trabalhadora, existe um número reduzido de colaboradores, considerando todo o trabalho realizado neste serviço, podendo comprometer a eficácia com que é feito.

3.2.3. Estágio

O SF funciona de forma muito organizada, e os farmacêuticos ao longo da semana trabalham em diferentes áreas, havendo rotatividade nas suas funções conforme o dia. Isto leva a que cada um tenha as suas funções muito bem definidas. A maioria das minhas tarefas consistia em acompanhar e visualizar o trabalho realizado pelo farmacêutico responsável pela área, não existindo muita autonomia.

Apesar do serviço se encontrar preparado para receber estagiários e ter criado um bom plano de estágio, que permitiu a rotatividade por diferentes áreas não foi o suficiente para adquirir conhecimento em relação a algumas das atividades que são realizadas dentro do serviço, nomeadamente Ensaio Clínicos. Este hospital, mesmo durante o período de estágio, tinha ensaios clínicos a decorrer, contudo não foi possível compreender o seu funcionamento na prática, impedindo verificar em contexto real o que teoricamente é abordado em unidades curriculares do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Consulta farmacêutica

A responsabilidade do farmacêutico hospitalar vai muito além da dispensa de medicamentos. A implementação de uma consulta farmacêutica no SF deste hospital seria uma grande vantagem para todos os doentes, que usufruíssem da mesma. Durante a realização deste estágio, foi-me proposta a realização de um trabalho de pesquisa no qual abordei este tema. O objetivo deverá passar por implementar a consulta farmacêutica para todos os doentes que possam beneficiar da mesma, podendo ser iniciadas por referência médica. O modelo CMO, desenvolvido pela Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar, é um exemplo de como pode decorrer a consulta farmacêutica, de forma a ir ao encontro das necessidades do doente e, ao mesmo tempo, existir uma gestão apropriada dos recursos do serviço farmacêutico. (1) Uma das áreas clínicas que mais pode beneficiar do desenvolvimento e implementação de consultas farmacêuticas é a oncologia, desde o primeiro ciclo de quimioterapia, melhorando a segurança, os resultados e consequentemente a qualidade de vida do doente. Nos dias de hoje, a estratégia terapêutica para doentes com cancro é altamente individualizada e inclui uma variedade de fármacos. Os antineoplásicos orais, cedidos na farmácia hospitalar em regime de ambulatório, permitem que o doente inicie ou continue o plano terapêutico fora do ambiente hospitalar. A cedência destes medicamentos em ambiente hospitalar em regime de ambulatório tem cada vez mais importância, uma vez que o número de doentes que usufruem deste serviço é cada vez maior, contudo é necessário um

acompanhamento por razões de segurança, uma vez que estes medicamentos têm janelas terapêuticas estreitas e exigem monitorização frequente, realizada por especialistas, de forma a garantir o sucesso da terapêutica. Quando aplicada a consulta farmacêutica, o farmacêutico contribui para a deteção e resolução de interações medicamentosas, otimizando a terapêutica de doentes oncológicos. (2)

Apesar do SF deste hospital não ter implementada consulta farmacêutica, este seria um serviço do qual iriam beneficiar os doentes e o hospital, valorizando também o papel do farmacêutico hospitalar.

3.4. Ameaças

3.4.1. Disponibilidade de medicamentos

A principal ameaça do SF é a disponibilidade de medicamentos e outros produtos de saúde, nomeadamente bolsas de nutrição. Durante o estágio foi perceptível dificuldade que existe em garantir a disponibilidade de todos os medicamentos requisitados ao serviço, sendo por vezes necessário recorrer a farmácias externas ou mesmo a serviços farmacêuticos de outros hospitais. Uma das grandes dificuldades em garantir a disponibilidade dos medicamentos e outros produtos de saúde passa por atrasos por parte dos fornecedores. Algumas bolsas de nutrição, estiveram indisponíveis temporariamente, obrigando a mudanças na prescrição, exigindo uma colaboração entre farmacêuticos, nutricionistas e médicos do hospital, de forma a garantir que o doente continuava a receber a nutrição necessária.

4. Casos Práticos

4.1. Toxoplasmose congénita

Durante a realização do estágio, foi possível acompanhar o tratamento profilático de uma recém-nascida com suspeita de toxoplasmose congénita, que exigia a preparação da medicação no SF.

A toxoplasmose trata-se de uma zoonose de origem felina, cujo agente etiológico é o protozoário *Toxoplasma gondii*. Quando a infeção ocorre durante a gravidez, a doença pode ser transmitida para o feto através da placenta, provocando toxoplasmose congénita. O diagnóstico é realizado através do estudo serológico, para a determinação de IgM e IgG, imunoblot para diferenciar as IgG maternas das do recém-nascido, inoculação da placenta no murganho e deteção do ADN por PCR no sangue do recém-nascido colhido em EDTA. O diagnóstico da toxoplasmose no recém-nascido pode ser bastante demorado, por isso a

terapêutica é iniciada e só é interrompida quando existem dois resultados serológicos negativos, garantindo que não houve infecção. (3)

Apesar da recém-nascida não apresentar, ainda, resultado positivo para toxoplasmose congénita, iniciou o tratamento, até ao momento em que os resultados dos exames se revelaram negativos para a patologia. Semanalmente, a recém-nascida apresentava-se na consulta, na qual a médica a pesava e prescrevia a medicação para a semana de acordo com o seu peso. Após a validação da prescrição médica, por parte de um farmacêutico, procedia-se à preparação da medicação no laboratório do SF. Para o tratamento da toxoplasmose a pirimetamina, um antiparasitário, é utilizada em associação com sulfadiazina.(4) A pirimetamina tem ação antiparasitária devido à sua atividade no metabolismo do ácido fólico no Plasmódio e parasitas do *Toxoplasma*. (5) Como estes medicamentos são depressores medulares, a terapêutica inclui ácido folínico, para diminuir o risco de depressão da medula óssea. (3)

Este caso é uma boa representação das várias tarefas e responsabilidades do farmacêutico hospitalar, uma vez que o tratamento da recém-nascida exigiu uma gestão de *stock*, de forma a garantir que existia medicação disponível no hospital durante todo o período de tratamento, exigiu a aprovação das prescrições médicas, preparação e validação da medicação e por último a dispensa da medicação ao nível de ambulatório.

4.2. Dispensa de medicamentos sujeitos a controlo especial

Durante o estágio foi-me permitido observar o circuito de medicamentos sujeitos a controlo especial como estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas. Estes medicamentos encontram-se armazenados num local específico do armazém, dentro de um cofre, ao qual apenas farmacêuticos têm acesso. Para a sua dispensa, é necessário um pedido específico por parte do médico e todos os movimentos são registados e devidamente arquivados. Semanalmente, realiza-se a contagem física de *stock* de todos os medicamentos que pertencem a esta categoria.

Também o medicamento hemoderivado tem um circuito próprio e semelhante ao circuito dos estupefacientes. Durante o período em que estive na área de ambulatório, o pedido de imunoglobulina humana anti-D era bastante frequente, visto ser o método de profilaxia de eleição para a doença hemolítica do recém-nascido. (4)

4.3. Nutrição Parentérica

Durante duas semanas tive a oportunidade de auxiliar na preparação das bolsas de nutrição parentérica. Começa-se por verificar se houve alterações na prescrição da bolsa dos

doentes, quer seja uma alteração na própria bolsa, ou apenas no seu débito. Posteriormente consulta-se as análises do doente, realizadas no próprio dia, seguida pela preparação de duas etiquetas por cada bolsa. Cada etiqueta contém o nome do doente, o serviço e a cama onde se encontra, a devida informação sobre o conteúdo da bolsa, o débito prescrito, o farmacêutico que a preparou e a data/lote. Por último, reúne-se todo o material necessário para a preparação, como as próprias bolsas de nutrição, oligoelementos, vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis, seringas e água para preparação de injetáveis, seguida pela sua desinfeção, e procede-se à preparação das bolsas de nutrição, em CFLH, por um farmacêutico e um TSDT. As bolsas são, posteriormente, distribuídas pelos diferentes serviços.

4.4. Preparação de citotóxicos

Na unidade de preparação de citotóxicos, colaborei na preparação do plano diário do Hospital de Dia de Oncologia, com a preparação das etiquetas necessárias para identificar medicamentos citotóxicos que seriam preparados no dia seguinte.

Na unidade de preparação de citotóxicos foi-me possível visualizar a preparação de citotóxicos, por parte de um TSDT, em câmara de fluxo laminar vertical, auxiliando o farmacêutico, na seleção dos fármacos nas dosagens adequadas e dos solventes em cada ciclo. Nesta área existe uma colaboração direta com o Hospital de Dia de Oncologia, sendo necessário aguardar a confirmação da preparação do plano do doente e, seguidamente, procedíamos à reunião de todo o material necessário (substância ativa, bolsa de soro fisiológico ou glucose 5%, etiquetas, bomba de infusão se necessário, e sacos para proteção da luz, no caso de substâncias ativas sensíveis à luz). Todo o material é desinfetado e transportado para o interior da CFLV, onde a preparação é realizada por um TSDT.

4.5. Consulta farmacêutica

Durante a realização deste estágio, foi-me proposta a realização de um trabalho de pesquisa no qual abordei o tema da consulta farmacêutica. O trabalho que realizei, orientado pela Dr.^a Margarida Sousa e pelo Dr. Rui Pires, intitulado “Serviços farmacêuticos centrados no doente. Consulta Farmacêutica. Modelo CMO “, salienta o facto de o farmacêutico não poder continuar a ser visto apenas como o técnico superior do medicamento, devendo assumir uma nova posição e as responsabilidades associadas, sendo um profissional de saúde capaz de cuidar do doente através da gestão da sua medicação. (7) A implementação de um modelo de consulta farmacêutica contribui para prevenir o insucesso da terapêutica, devido ao incumprimento ou intolerância medicamentosa e conseqüentemente conduz à otimização da terapêutica prescrita pelo médico, melhorando os resultados clínicos e económicos. (8)

5. Conclusão

O estágio em farmácia hospitalar permitiu-me deparar com uma nova realidade desta profissão, da qual não tinha grande conhecimento. Este estágio fez-me compreender que um farmacêutico hospitalar é um profissional de saúde multidisciplinar, capacitado para atuar sobre diversas áreas e que colabora diariamente com vários profissionais de saúde, de modo a garantir que todos os doentes têm disponível o tratamento necessário.

Os colaboradores do SF, especialmente os farmacêuticos, com quem tive o prazer de estagiar e me permitiram acompanhar o seu trabalho, garantiram que este estágio fosse uma experiência positiva e enriquecedora. O contacto com Farmácia Hospitalar mostrou-me o quão abrangente a profissão farmacêutica pode ser, abrindo possibilidades para o futuro.

A oportunidade de estagiar no SF do Hospital de Santa Luzia foi uma mais-valia no meu percurso académico, permitindo adquirir experiências que certamente serão úteis no meu percurso profissional.

Referências Bibliográficas

1. GARCÍA, M. VERDUGO, R. SOTOMAYOR PAZ, M. **Aprendizaje y aplicacion practica del modelo cmo de atencion farmaceutica para alumnos del grado en farmacia.** 2018 [Acedido a 3 de junho de 2022];1. Disponível na Internet: <https://www.sefh.es/mapex/images/aprendizaje-y-aplicacion-practica-del-modelo-cmo-de-atencion-farmaceutica-para-alumnos-del-grado-en-farmacia.pdf>
2. BAETA, C. **Estudo da implementação de um modelo de consulta farmacêutica no doente oncológico em regime ambulatorio.** Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2016 [Acedido a 10 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/42400/1/Cristina%20Baeta.pdf>
3. SECÇÃO DE NEONATOLOGIA SPP. **Protocolos de Diagnóstico e Terapêutica em Infecção Perinatal.** Angelini Farm. Porto, (2007) [Acedido a 28 de junho de 2022]. 37–49 p. Disponível na Internet: http://www.spp.pt/UserFiles/File/Infecologia_Perinatal_2007/Infecologia_Perinatal.pdf
4. **Sulfadiazina** - Resumo das características do medicamento. (2007) [Acedido a 26 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
5. **Pirimetamina** - Resumo das Características do Medicamento. (2022) [Acedido a 26 de junho de 2022]; Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
6. CSL Behring AG. **Imunoglobulina humana anti-D** (2022) [Acedido a 29 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://labeling.cslbehring.com/pi/br/rhophylac/pt/rhophylac-bula-prof-saude.pdf>
7. MARQUES GOMES, J. GONÇALVES, J. GOUVEIA BARROS, V. POSSAS MOTTA, G. **Valorização do Desempenho do Farmacêutico Hospitalar.** 2021 [Acedido a 3 de junho de 2022]; Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/estudos/valorizacao-do-desempenho-do-farmaceutico-hospitalar/>
8. GAMEIRO, L. **Consulta farmacêutica hospitalar: caracterização da comunicação clínica e informação ao doente.** Lisboa: Faculdade de Farmácia Universidade de Lisboa, 2021 [Acedido a 10 de junho de 2022]. Disponível na Internet: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/52732/1/MICF_Leonor_Gameiro.pdf

PARTE III

Monografia

**“A Efetividade do Alemtuzumab no
Tratamento da Esclerose Múltipla”**

Abreviaturas

ALM – Alemtuzumab

CNFT – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

DGS – Direção Geral de Saúde

EBV – Vírus Epstein-Barr

EDSS – *Kurtzke Expanded Disability Status Scale/ Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzle*

EM – Esclerose Múltipla

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

EMPP – Esclerose Múltipla Primária Progressiva

EMPR – Esclerose Múltipla Progressiva Recidivante

EMSP – Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

EMSR – Esclerose Múltipla Surto-Remissão

FOC – *Free-of-charge*

IFNB-I a – Interferão beta 1a

NEDA – *No Evidence of Disease Activity*

NK – *Natural Killer*

NMSS – *US National Multiple Sclerosis Society*

RM – Ressonância magnética

SCI – Síndrome Clinicamente Isolada

SNC – Sistema Nervoso Central

TMD – Tratamento Modificador de Doença

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma patologia desmielinizante que afeta o sistema nervoso central (SNC), trata-se da principal causa de incapacidade por doença neurológica não traumática no jovem adulto. Atualmente não existe terapêutica curativa para a EM, mas sim um conjunto de tratamentos que pretende atrasar a progressão da doença, diminuir a ocorrência de surtos e aliviar as manifestações da doença.

O alemtuzumab (ALM) é um anticorpo monoclonal eficaz no tratamento da Esclerose Múltipla Surto-Remissão (EMSR), o fenótipo mais comum de EM. O anticorpo leva a uma reconstrução do sistema imune, atingindo a molécula CD52, levando a eliminação de linfócitos T e B. Este tratamento está associado a efeitos adversos graves, logo a sua utilização tem de ser justificada pela eficácia ultrapassar os riscos. Ensaio clínico demonstraram a sua eficácia, levando à sua aprovação e introdução no mercado, contudo é fundamental a existência de evidências no mundo real da sua efetividade, de forma a justificar a sua utilização na prática clínica, considerando o seu perfil de segurança.

Após uma pesquisa bibliográfica no PubMed, foram selecionados 5 artigos, referentes a efetividade do alemtuzumab. Os *end-points* selecionados foram escala EDSS, para avaliar o grau de incapacidade, o número de surtos e a percentagem de doentes a atingir o estado NEDA. Após a análise dos resultados obtidos nos diferentes estudos, concluiu-se que o alemtuzumab é um medicamento efetivo, sendo uma boa opção terapêutica para doentes com EMSR, especialmente os que apresentam doença altamente ativa ou que falharam os tratamentos prévios.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla; Alemtuzumab; Efetividade; Esclerose Múltipla Surto-Remissão; Escala EDSS; NEDA

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease that affects the central nervous system (CNS) and is the leading cause of disability due to non-traumatic neurological disease in young adults. Currently, there is no cure for MS, but rather a set of treatments that aim to slow the progression of the disease, reduce the occurrence of relapses, and alleviate the manifestations of the disease.

Alemtuzumab (ALM) is a monoclonal antibody effective in treating Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), the most common MS phenotype. The antibody leads to a reconstruction of the immune system by targeting the CD52 molecule, leading to the elimination of T and B lymphocytes. This treatment is associated with serious adverse effects, so its use must be justified if its efficacy outweighs the risks. Clinical trials have demonstrated its efficacy, leading to its approval and market introduction, however, real-world evidence of its effectiveness is critical to justify its use in clinical practice, considering its safety profile.

After a literature search in PubMed, 5 articles were selected, regarding the effectiveness of alemtuzumab. The selected endpoints were EDSS scale, to assess the degree of disability, the number of relapses and the percentage of patients reaching NEDA status. After analyzing the results obtained in the different studies, it was concluded that alemtuzumab is an effective drug, being a good therapeutic option for patients with RRMS, especially those with highly active disease or who have failed previous treatments.

Keywords: Multiple sclerosis; Alemtuzumab; Effectiveness; Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; EDSS scale; NEDA

I. Introdução

A esclerose múltipla é uma doença crónica, inflamatória e neurodegenerativa do sistema nervoso central (SNC), sendo muitas vezes uma doença incapacitante, é considerada a principal causa de incapacidade neurológica não traumática em jovens adultos. Ao longo dos últimos anos, as terapêuticas disponíveis para esta patologia têm evoluído, aumentando o número de tratamentos modificadores de doença (TMD) aprovados.

Um dos TMD disponíveis atualmente é o alemtuzumab (ALM), um anticorpo monoclonal humanizado, utilizado no tratamento da Esclerose Múltipla Surto-Remissão (EMSR), que se liga ao antígeno CD52, levando à depleção dos linfócitos T e B. Este medicamento introduziu uma abordagem única no tratamento da EM, através da reconstrução do sistema imune.

A eficácia do alemtuzumab foi comprovada em 2 ensaios clínicos de fase III, CARE-MS I e CARE-MS II, em doentes que não tinham sido previamente tratados ou que o tratamento com interferões ou acetato de glatirâmero falhou. Apesar dos ensaios clínicos de fase III, terem obtido bons resultados, é importante confirmar a efetividade do medicamento, uma vez que na prática clínica, é considerado um número mais abrangente de fatores, nomeadamente as características individuais da doença, tratamentos prévios, comorbilidades dos doentes, etc.

Até à data, são poucos os estudos que comprovem a efetividade do alemtuzumab, alguns com número reduzido de doentes incluídos. Contudo, os doentes incluídos nestes estudos, já apresentam uma duração da doença superior e pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) superior, em comparação com os doentes dos ensaios clínicos de fase III.

Esta monografia pretende abordar a utilização do alemtuzumab como tratamento modificador de doença para a EMSR e analisar diferentes artigos relativos à efetividade do alemtuzumab na prática clínica, comparando os seus resultados.

2. Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica desmielinizante do sistema nervoso central (SNC), sendo considerada uma das principais causas de incapacidade neurológica, não-traumática, no jovem adulto.(1) O sistema imune provoca inflamação que conduz a danos na bainha de mielina das fibras nervosas e nas células especializadas na produção de mielina. O dano da bainha de mielina, ou das fibras nervosas, leva a alteração ou interrupção completa das mensagens dentro do SNC, provocando diferentes sintomas neurológicos, que variam de acordo com o tipo e severidade de EM, incluindo fraqueza nos membros, perda de visão, dificuldade de pensamento e cansaço extremo. (2)

2.1. Etiologia

Até aos dias de hoje a causa da EM continua desconhecida. Compreender a causa da doença é um passo fundamental para chegar a novos tratamentos mais efetivos, descobrir uma cura ou mesmo prevenir o seu desenvolvimento. Acredita-se que a doença seja desencadeada por uma combinação de múltiplos fatores, incluindo fatores imunológicos, ambientais, infecciosos e genéticos. Atualmente, de forma a identificar a causa desta doença, têm sido desenvolvidos estudos nas áreas de imunologia, genética, epidemiologia e agentes infecciosos. Embora a etiologia permaneça desconhecida, sabe-se que envolve um processo autoimune dirigido aos componentes da mielina, provocando a desmielinização e perda axonal. (2)

Vários estudos de Alberto Ascherio, e da sua equipa da *Harvard School of Public Health*, sugerem que o vírus Epstein-Barr (EBV) está envolvido no desenvolvimento da EM. Se EBV for um fator importante no aparecimento desta doença, a utilização de vacinas contra EBV pode levar à diminuição do número de casos de EM. O desenvolvimento destas vacinas já se encontra em curso, contudo é improvável conhecer a sua eficácia contra o vírus ou contra o aparecimento da doença, durante pelo menos uma década. (3)

2.2. Tipologia

Apesar da doença se desenvolver de forma diferente em cada indivíduo, é possível classificá-la, de acordo com a sua progressão ao longo do tempo.

A Síndrome Clinicamente Isolada (SCI) é caracterizada por sintomas neurológicos provocados pela inflamação e desmielinização do SNC, contudo ainda não apresenta todos os critérios necessários para diagnosticar a doença, apesar de ser um primeiro episódio clínico agudo sugestivo de doença desmielinizante. Estudos realizados em doentes com SCI,

permitiram comprovar que tratamento com interferão beta, acetato de glatirâmero e teriflunomida é capaz de atrasar o diagnóstico de EM, por atrasar um segundo evento neurológico. (4)

A forma mais comum da doença é esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) e afeta cerca de 85% dos doentes com EM. A EMSR é caracterizada por surtos claramente definidos pelo aparecimento de sintomas neurológicos novos ou agravamento dos mesmos. Estes surtos são seguidos por períodos de recuperação total ou parcial, chamados períodos de remissão, nos quais não parece haver progressão da doença. Em alguns doentes com EMSR, com o passar dos anos, o curso da doença torna-se progressivo, podendo evoluir para Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP). (5)

A Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP) é uma condição que segue a inicialmente o curso da EMSR, seguindo-se uma progressão da doença com ou sem surtos, remissões cada vez mais curtas e ocorre progressão gradual da doença, com aumento dos sintomas e do nível de incapacidade. (5)

A Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP) trata-se de uma situação de progressão da doença constante desde o início do diagnóstico, sem surtos ou remissões e com alguns períodos de estabilidade temporários, com escassa melhoria clínica de curta duração. A incapacidade evolui gradualmente, podendo estabilizar em determinada altura ou agravar-se durante meses. (4,5)

A Esclerose Múltipla Progressiva Recidivante (EMPR) é caracterizada por uma progressão desde o início, com surtos bem definidos e recuperação completa ou parcial. Durante os períodos entre os surtos ocorre uma contínua progressão da doença. (4) Apesar de continuar a ser mencionado em algumas normas, relativas ao tratamento da EM, o termo EMPR caiu em desuso por se tratar de um termo vago e que se sobrepunha a outros subtipos de EM, nomeadamente EMPP, por recomendação do Comité Consultivo de Ensaio Clínicos de EM da Sociedade Nacional de Esclerose Múltipla Norte-Americana (*US National Multiple Sclerosis Society* (NMSS)). (6)

2.3. Tratamento

Até à data não existe terapêutica curativa para a EM. A melhor forma de gerenciar esta doença é estabelecer e seguir um plano de tratamento adaptado à situação clínica do doente, do seu contexto individual, avaliação da relação benefício/ risco e de acordo com a forma clínica de EM, tendo em conta vários fatores, como tratamentos prévios, comorbilidades,

preferências do doente, adesão, etc. Perante duas alternativas terapêuticas, após avaliar o perfil de tolerabilidade e segurança do fármaco no contexto individual de cada doente, a opção mais custo-efetiva é a escolhida. (7)

Atualmente, são utilizados medicamentos para modificar o curso da doença, tratar os surtos e controlar a sintomatologia. Os surtos da EM são provocadas pela inflamação no SNC, que danifica o revestimento de mielina ao redor das fibras nervosas, interferindo com a condução dos impulsos nervosos, levando aos sintomas característicos da EM. O tratamento desta doença, inclui corticosteroides, utilizados quando ocorrem surtos, com o objetivo de controlar a inflamação aguda; imunomoduladores, que diminuem a ocorrência de surtos e terapêutica sintomática, de forma a aliviar as manifestações da doença, nomeadamente medicação para reduzir a fadiga crónica, depressão, dor e espasticidade. (7)

Os tratamentos disponíveis para a EM tem vindo a aumentar nos últimos anos, aumentando o número de TMDs (terapêuticas modificadoras de doença). Atualmente existem diferentes terapêuticas modificadoras da EM, que pretendem diminuir o número de surtos e retardar a progressão da doença. O mecanismo de ação dos fármacos modeladores da doença varia bastante, não atuando na mesma fase de progressão da EM e tendo eficácias diferentes de pessoa para pessoa.

Segundo a Norma da DGS, relativa à Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto, devem ser incluídos no tratamento da EM, através da terapêutica modificadora da doença, doentes que apresentam uma das seguintes formas clínicas de EM: Síndrome clínica isolada, surto-remissão, EMSR grave em rápida evolução, secundária progressiva com surtos ou progressiva recidivante. (4)

De acordo com as orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), a terapêutica modificadora da EM de primeira linha, segunda linha ou para escalonamento terapêutico deve ser individualizada, baseando-se na situação clínica do doente, avaliação da relação benefício/risco do medicamento e de acordo com a forma de EM, conforme o quadro abaixo:

Adultos	Síndrome clínica isolada	Surto remissão	EMSR grave em rápida evolução	Secundária progressiva c/ surtos	Progressiva recidivante
Formulações de IFN-β	1ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)		1ª linha (A, I)	
Acetato de glatirâmero	1ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)			
Fumarato de dimetilo		1ª linha (A, I)			
Teriflunomida	1ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)			
Alemtuzumab		2ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)		
Fingolimod		2ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)		
Mitoxantrona				2ª linha (A, II)	1ª linha (B, II)
Natalizumab		2ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)		
Cladribina		2ª linha (A, I)	1ª linha (A, I)		
A terapêutica de 2.ª linha com alemtuzumab, cladribina, fingolimod ou natalizumab está recomendada na EMSR com doença ativa e resposta insuficiente a pelo menos um fármaco de primeira linha.					

Figura 1- Terapêutica modificadora da esclerose múltipla de primeira linha, segunda linha ou para escalonamento. (7)

A decisão relativa a escolha do medicamento prescrito é da responsabilidade do neurologista e depende se os doentes foram previamente tratados ou não.

Em doentes não tratados previamente, alemtuzumab é uma opção no caso de doentes com EMSR ou surto-remissão grave em rápida evolução, definida como dois ou mais surtos no último ano e pelo menos uma lesão captante na ressonância magnética (RM) ou aumento da carga lesional em T2. No caso da terapêutica modificadora da EM como tratamento de segunda linha ou escalonamento terapêutico, alemtuzumab está indiciado para o tratamento de EM surto-remissão com doença ativa e resposta insuficiente a pelo menos um fármaco de primeira linha.

3. Alemtuzumab

Alemtuzumab, nome comercial Lemtrada[®], é um anticorpo monoclonal humanizado, derivado de ADN recombinante, dirigido a uma glicoproteína da superfície das células imunes, CD52, presente nos linfócitos T e B em níveis elevados e ainda nas células *natural killer* (NK), em níveis inferiores. O anticorpo monoclonal atua através da citólise celular dependente de anticorpos e lise mediada pelo complemento, após a sua ligação as CD52 dos linfócitos B e T. (8,9)

O mecanismo através do qual o alemtuzumab exerce efeitos terapêuticos na EM não está, até aos dias de hoje, totalmente esclarecido. Estudos sugerem que o efeito terapêutico será consequência dos efeitos imunomoduladores, através da eliminação e repopulação de

linfócitos, nomeadamente alterações no número e propriedades de alguns subconjuntos de células T reguladoras, havendo um aumento de linfócitos T e B de memória e ainda efeitos transitórios nos componentes de imunidade inata, neutrófilos, células NK, macrófagos. A ação do alemtuzumab, na diminuição do número de linfócitos B e T em circulação pode reduzir o risco de um surto, provocado pelos processos inflamatórios, atrasando a progressão da doença. (10)

Após cada ciclo de tratamento, o alemtuzumab esgota os linfócitos T e B em circulação, observando-se os níveis mais baixos 1 mês após um ciclo de tratamento. A repopulação de linfócitos ocorre ao longo do tempo, estando a repopulação das células B concluída normalmente após 6 meses. A contagem de linfócitos T cresce mais lentamente até atingir valores normais, geralmente não regressando ao valor inicial antes de 12 meses após o tratamento. (1) Os neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e células NK apenas são afetados transitoriamente pelo alemtuzumab. (9)

O ALM foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2013 para o tratamento de doentes com EMSR ativa, seja clínica ou imagiológica. (4) Contudo, considerando o seu perfil de segurança, com a notificação pós-comercial de novas reações adversas, por vezes fatais, as suas indicações foram posteriormente restritas e o seu uso implica o cumprimento de várias medidas de minimização do risco. (8)

Atualmente este medicamento está indicado como tratamento único modificador de doença em adultos com esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) muito ativa nos seguintes grupos de doentes:

- Doentes com doença muito ativa, apesar de concluírem um ciclo de tratamento completo e adequado com pelo menos um tratamento modificador de doença (TMD);
- Doentes com EMSR grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais surtos incapacitantes num ano e com 1 ou mais lesões captantes de gadolínio na RM cerebral ou aumento significativo na carga lesional em T2 em comparação com uma RM recente anterior.

O tratamento com alemtuzumab ocorre normalmente através de 2 ciclos. No primeiro ciclo de tratamento são administrados 12 mg/dia de ALM, por perfusão intravenosa, durante 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg). Após 12 meses do primeiro ciclo, realiza-se o segundo ciclo, no qual se administram 12 mg/dia, durante 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg). Se for necessário, podem ser incluídos 2 ciclos de tratamento adicionais, o terceiro

ou quarto ciclo, são igualmente compostos por 12mg/dia durante 3 dias consecutivos, 12 meses após o último ciclo. (9)

Para além do tratamento com alemtuzumab, a terapêutica inclui um pré-tratamento com corticosteroides, anti-histamínicos e antipiréticos. De forma profilática, os doentes recebem um agente oral anti-herpes, como 200 mg de aciclovir, duas vezes por dia, no primeiro dia de cada ciclo de tratamento, para prevenir infeção por vírus herpes, e é prolongado até 1 mês após cada ciclo de tratamento. (9)

Os doentes selecionados para tratamento com alemtuzumab devem cumprir alguns procedimentos, incluindo:

- a) Administração do alemtuzumab em centro de tratamento de EM, em regime de internamento ou hospital de dia, sob supervisão de um Neurologista com experiência em EM;
- b) Vacinação contra vírus Varicela-Zoster, em doentes com anticorpos negativos para a varicela;
- c) Administração de anti-histamínico, corticoide e antipirético antes do ciclo de alemtuzumab;
- d) Monitorização laboratorial: hemograma com plaquetas, creatinina sérica e sedimento urinário, provas de função tiroideia. (4)

3.1. Segurança

Alemtuzumab é um potente imunossupressor que provoca depleção profunda e prolongada dos linfócitos B e T. Infelizmente, este processo aumenta o risco de reações adversas como, reações associadas à infusão, infeções e doenças autoimunes secundárias, incluindo doenças da tiroide (hipertiroidismo e hipotiroidismo), trombocitopenia imune, etc.

Após a ocorrência de casos raros, mas graves, de reações adversas cardiovasculares e reações adversas do sistema imunitário, que podem ocorrer imediatamente após o tratamento ou após meses e até anos após a última administração de alemtuzumab, a EMA realizou uma revisão de segurança deste medicamento. As reações adversas cardiovasculares incluíam isquemia, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral hemorrágico, dissecação artérial cérvico-cefálica, hemorragia alvéolo-pulmonar e trombocitopenia. As reações adversas do sistema imunitário, incluíam hepatite autoimune, hemofilia A e linfocitose hemagofagocítica, uma síndrome de ativação imune, com elevada taxa de mortalidade, se não for detetada e tratada atempadamente. (11)

A revisão da EMA levou a uma maior restrição na utilização do medicamento Lemtrada®, sendo introduzidas novas contra-indicações e medidas de minimização do risco. (12)

Devido ao perfil de segurança do medicamento, a administração do mesmo deve ocorrer em ambiente hospitalar com acesso imediato a cuidados intensivos, realizado por especialista e com acesso a equipamento capaz de diagnosticar e monitorizar as reações adversas graves cardíacas, cerebrovasculares e doenças autoimunes e infeções.(12) Os doentes são monitorizados cuidadosamente e aconselhados a entrar em contacto com o seu médico no caso do aparecimento de sinais ou sintomas de reações graves após a perfusão do medicamento. Até pelo menos 48 meses após a última perfusão, os doentes são monitorizados relativamente ao aparecimento tardio de doenças autoimunes, com o conhecimento por parte do doente, que estas podem surgir mesmo após os 48 meses. (11)

O perfil de segurança do alemtuzumab é bastante variável e os efeitos adversos experienciados pelos doentes estão dependentes dos tratamentos prévios realizados e do seu impacto na resposta do sistema imune do doente. (13)

4. Efetividade

Os ensaios clínicos permitem avaliar a eficácia e segurança dos medicamentos, levando à sua aprovação e introdução no mercado, contudo são fundamentais estudos com dados relativos à prática clínica para avaliar a efetividade.

A eficácia e segurança do alemtuzumab, no tratamento da EMSR, foram previamente avaliadas em ensaios clínicos, nomeadamente, um ensaio clínico fase II (CAMMS223; identificador ClinicalTrials.gov: NCT00050778) e em dois ensaios clínicos fase III [(CARE-MS I (NCT00530348) e CARE-MS II (NCT00548405)]. (14–16) Os ensaios clínicos demonstraram eficácia superior do ALM, em relação ao IFNB-1a, em termos de redução de taxa de surtos e progressão da doença.(17) Contudo, é importante evidências da prática clínica, que comprovem esses resultados, de forma a conseguir avaliar a efetividade do medicamento, uma vez que muitos fatores não são tidos em conta nos ensaios clínicos de fase II e III. Fatores, que incluem as características individuais da doença, número de tratamentos prévios, comorbilidades dos doentes, que podem alterar a efetividade da terapêutica. (18)

Tanto nos ensaios CAMMS223 como CARE-MS I, foram recrutados doentes que não tinham sido submetidos a tratamentos prévios e no ensaio CARE-MS II, a maioria tinha apenas

falhado um TMD, logo a população de doentes envolvida nestes ensaios não representa a maioria dos doentes que recebem alemtuzumab, com doenças mais ativas, após a falha de vários TMD e níveis de incapacidade superiores. (17)

Uma das vantagens dos estudos da efetividade do ALM é considerar grupos de doentes previamente tratados com vários TMD, incluindo interferões-beta, acetato de glatirâmero, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetilo, doentes com uma duração de doença mais prolongada e pontuação média na escala EDSS superior, indicando um maior grau de incapacidade à partida, antes de receberem ALM. (13)

4.1. Metodologia

4.1.1. Pesquisa bibliográfica

De forma a recolher informação, relativa à efetividade do alemtuzumab no tratamento da EM, recorreu-se à base de dados PubMed para efetuar a pesquisa bibliográfica. As palavras-chave utilizadas foram “Alemtuzumab” e “Multiple sclerosis”, combinadas com o operador booleano “AND”, obtendo 899 correspondências. Relativamente ao tipo de artigo, os filtros aplicados foram “Ensaio Clínico, Fase IV” e “Estudo Observacional”, visto serem os relevantes para o estudo da efetividade. Em relação à data de publicação, foram selecionados os artigos publicados nos últimos 5 anos. Esta pesquisa obteve 24 resultados potencialmente relevantes.

Após a leitura do título e resumo de cada artigo, foram selecionados 5 artigos, que estudavam a efetividade do alemtuzumab e que apresentavam *end-points* em comum, de forma a ser possível comparar os resultados obtidos em cada um.

4.1.2. Extração de informação

Dos artigos selecionados foi extraída a informação relativa ao seu autor, ano da publicação, país em que foi realizado o estudo, tipo de estudo, *end-points* utilizados, número de doentes, número de ciclos de alemtuzumab concluídos, duração do estudo e os resultados obtidos.

Os *end-points* comuns utilizados nestes estudos, foram a percentagem de doentes a atingir o estado NEDA (*No Evidence of Disease Activity*), a ocorrência de surtos e a escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), para avaliar o grau de incapacidade.

A Escala EDSS, Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzle, é um método que serve para quantificar o grau de incapacidade do doente com EM, permitindo avaliar a evolução da doença ao longo do tempo. Esta escala quantifica a incapacidade em oito sistemas

funcionais (SF): funções piramidais, funções cerebelares, funções do tronco cerebral, funções sensitivas, funções vesicais, funções intestinais, funções visuais, funções mentais e outras funções. A escala apresenta uma pontuação entre 0 e 10, no qual o 0 representa exame neurológico normal e 10 morte por EM. (19)

Dois dos ensaios selecionados, definiram progressão na escala EDSS como um aumento de 1,5 pontos, se a pontuação inicial fosse 0, aumento de 1 ponto se a pontuação inicial estivesse entre 1-5,5 ou aumento de 0,5 se a pontuação inicial fosse já superior a 5,5, confirmado com 6 meses de diferença. Por outro lado, a melhoria na escala EDSS, e no grau de incapacidade, foi definida como uma diminuição de pelo menos 1 ponto na escala EDSS, mantido por 6 meses, em doentes com pontuação inicial de pelo menos 2 pontos. (17) Nos restantes ensaios, a pontuação da escala EDSS, antes e depois do tratamento com alemtuzumab, foi comparada utilizando o teste Wilcoxon. (1,13,20)

O estado NEDA (*No Evidence of Disease Activity*), é um parâmetro de medição do estado de doença livre de atividade, muito utilizado em ensaios clínicos de EM e tem sido proposta a sua utilização na prática clínica. (20) Um dos objetivos no tratamento da EMSR é atingir o estado NEDA. É comum a utilização do estado NEDA-3, um parâmetro de medição combinado, definido pelo conjunto de três fatores: a ausência de surtos clínicos, de sinais de atividade nas imagens de ressonância magnética (RM) e de progressão de incapacidade.

Outro *end-point* utilizado é a incidência de surtos, ou taxa anual de surtos, durante e após o tratamento com alemtuzumab. Os surtos da EM são provocados pela inflamação no SNC, que danifica o revestimento de mielina ao redor das fibras nervosas, interferindo com a condução dos impulsos nervosos, levando aos sintomas característicos da doença. Os surtos levam ao aparecimento de sintomas neurológicos novos ou agravamento dos existentes. Um dos estudos analisados, considerou um surto como qualquer sintoma neurológico, não associado a febre ou infeção, com duração de pelo menos 24 horas, acompanhado dos novos sinais neurológicos. (17)

4.1.3. Esquema de tratamento do Alemtuzumab

Os estudos selecionados, avaliaram a efetividade do alemtuzumab em doentes com EMSR, cumprindo o mesmo esquema de tratamento. O esquema de tratamento consiste em dois ciclos de ALM, 12mg/dia, durante 5 dias consecutivos no primeiro ciclo e passado 12 meses, um segundo ciclo de 12mg/dia, durante 3 dias consecutivos. Quando necessário podem ser considerados ciclos adicionais de ALM, realizados da mesma forma que o segundo ciclo.

Alguns estudos incluíram apenas doentes que tinham completado os dois ciclos, enquanto outros incluíram doentes ainda no primeiro ciclo de tratamento, com o tratamento completo, ou ainda doentes que necessitaram de ciclos adicionais.

A maioria dos doentes iniciaram o tratamento com alemtuzumab após a falha de um ou mais TMD, devido a efeitos adversos ou por doença altamente ativa. Iniciavam o tratamento com alemtuzumab após um período de “wash-out”, dependente do tratamento prévio realizado.

O estudo mais recente, publicado em 2022, de Bónitto, J. *et al.*, realizado na Colômbia, envolveu 23 doentes com EMSR tratados entre 2017 e 2020, que já tinham falhado pelo menos um TMD. Todos os doentes, incluídos neste estudo, receberam apenas dois ciclos de tratamento e 3 desses doentes começaram a ser seguidos logo após o primeiro ciclo. Nenhum doente recebeu mais do que dois ciclos de alemtuzumab, durante o período de seguimento médio de 22.8 meses. (1)

O estudo de Jakob, G. *et al*, avaliou os dados de 71 doentes tratados em centros de EM na Croácia e Eslovénia entre 2015 e 2018. Dos 71 doentes, 67 receberam 2 ciclos de ALM e 7 doentes necessitaram de tratamento adicional, tendo 4 recebido o terceiro ciclo de ALM, 2 substituíram a terapêutica para ocrelizumab e 1 doente recusou tratamento adicional. Todos os doentes que concluíram o esquema de tratamento foram seguidos durante uma média de 3 anos, após o início do tratamento. (18)

O estudo de di loia *et al*, recolheu dados de 35 doentes tratados com alemtuzumab desde outubro de 2014 a janeiro de 2019, num centro de EM italiano, que foram seguidos durante, pelo menos 36 meses. Este estudo incluiu doentes que receberam apenas um ciclo de tratamento e pararam devido a efeitos adversos, doentes que completaram o primeiro ciclo e se encontravam à espera para receber o segundo ciclo, doentes que concluíram os dois ciclos de tratamento e doentes programados para receber ciclos adicionais. (13)

O estudo de Frau, J. *et al*, que envolveu no total 90 doentes, incluiu 6 doentes que receberam o primeiro ciclo de alemtuzumab, no ensaio clínico CAMMS 324, 2 doentes receberam o primeiro ciclo através do programa FOC (“free of charge”), entre 2014 e 2015, e os restantes 82 receberam o tratamento, após a aprovação do alemtuzumab em Itália, entre 2015-2018. Foi necessário um ciclo adicional (terceiro ciclo) de ALM em 6 doentes, devido à ocorrência tardia de surtos ou aparecimento de novas lesões e apenas 1 doente recebeu um quarto ciclo de ALM. (20)

O estudo de Prosperini *et al.* publicado em 2018, reuniu dados de 40 doentes com EMSR, tratados em diferentes centros de EM italianos, que receberam ALM, antes da aprovação do medicamento pela agência regulatória italiana, através do programa FOC (“free of charge”), utilizado em doentes que podiam beneficiar do medicamento e não tinham outras alternativas terapêuticas. Estes doentes tinham falhado múltiplos TMD, não tinham outras opções terapêuticas e mais de metade apresentava doença altamente ativa. Nenhum dos doentes tinha sido previamente tratado com alemtuzumab ou participado em ensaios clínicos. Os doentes foram seguidos por um período médio de 36 meses. (17)

O esquema de tratamento é comum aos diferentes estudos, assim como o esquema de pré-medicação, que é mencionado em 3 estudos (Brecl Jakob *et al.*, di Ioia *et al.*, e Prosperini *et al.*). De forma a minimizar a severidade das reações adversas, todos os doentes receberam, antes de cada ciclo de alemtuzumab, pré-medicação com anti-histamínico, antipirético, como paracetamol e corticosteroide intravenoso, como metilprednisolona. Para a prevenção de infeções herpéticas, os doentes receberam 200 mg de aciclovir duas vezes ao dia, durante um mês, iniciado no dia do ciclo de ALM. (13,17,18)

Os doentes incluídos nos diferentes estudos iniciaram o mesmo esquema terapêutico e pré-medicação, contudo o número de ciclos de ALM completados variou consideravelmente entre eles, assim como o número prévio de TMD realizados e o período que foram acompanhados, após tratamento com ALM.

4.2. Resultados

Os resultados dos cinco estudos selecionados encontram-se ilustrados na tabela I.

Tabela I - Resultados dos estudos em relação à efetividade do Alemtuzumab

Autor e ano da publicação	Tipo de estudo	País	End points	Resultados
García Bónitto, J. et al. 2022	Estudo observacional, coorte retrospectivo	Colômbia	Escala EDSS	65,2% diminuiu 30,1% manteve 4,3% aumentou
Brecl Jakob, G. et al. 2021	Estudo observacional retrospectivo	Eslovênia e Croácia	NEDA-3	29,2% atingiram estado NEDA -3
			NEDA	60,3% atingiram estado NEDA (sem dados relativos lesões visíveis RM)
			Escala EDSS	27% diminuiu 56% manteve 16% aumentou
Di Iorio, M. et al. 2020	Estudo observacional	Itália	NEDA-3	66,7% atingiram estado NEDA-3
			Escala EDSS	85,7% diminuiu ou manteve
			Surtos	90,5% não teve surtos
Frau, J. et al. 2019	Estudo observacional coorte	Itália	NEDA-3	43,7% atingiram estado NEDA-3 75% atingiram o estado NEDA-3 (Se excluídos os surtos entre 1º e 2º ciclo)
			Escala EDSS	30% diminuiu 51% manteve 19% aumentou
			Surtos	75% não teve surtos
Prosperini, L. et al. 2018	Estudo observacional retrospectivo	Itália	NEDA-3	45% atingiu estado NEDA-3
			Escala EDSS	83,5% diminuiu ou manteve 17,5% aumentou
			Surtos	75% não teve surtos

4.3. Discussão

Todos os estudos avaliaram a progressão da incapacidade, recorrendo à escala EDSS, tendo obtido resultados semelhantes. Em relação a escala EDSS, o estudo com resultados menos satisfatórios foi o estudo que envolveu o maior número de doentes, 90, de Frau *et al.*, no qual 19% dos doentes aumentaram a pontuação na Escala EDSS, tendo 81% mantido ou melhorado o estado de incapacidade, comprovando a efetividade do ALM, em retardar a incapacidade dos doentes com EMSR. O estudo com melhores resultados, envolveu apenas 23 doentes, dos quais, 95,6% melhoraram ou permaneceram estáveis, durante o período de seguimento médio de 22,6 meses. Pela análise da Escala EDSS, podemos verificar que a grande maioria dos doentes mantém ou melhora o seu estado de incapacidade, após tratamento com alemtuzumab, havendo uma percentagem considerável de doentes que diminuíram a sua pontuação na escala.

Em relação a atingir o estado NEDA-3, a sua avaliação é complicada por se tratar de um parâmetro de medicação combinado, sendo necessário cumprir todos os requisitos e estarem disponíveis dados em relação a todos os parâmetros. Outro obstáculo na avaliação da efetividade utilizando este parâmetro, é que considera todos os eventos que ocorrem durante o período de seguimento, desde o início do tratamento, mesmo o tratamento não estando concluído. Considerando o estudo de Frau, J. *et al.*, 43,7% dos doentes atingiram o estado NEDA-3, contudo se excluirmos a reativação da doença, que ocorreu entre o primeiro e o segundo ciclo, o número de doentes a atingir o estado NEDA-3 aumenta para 75%. Isto demonstra que a efetividade do ALM é claramente superior após concluir os dois ciclos de ALM, sendo esse o esquema de tratamento esperado.

O mesmo acontece em relação a ocorrência de surtos, ou taxa anual de surtos. O estudo de Frau, J. *et al.* observou que 75% dos doentes não teve nenhum surto, resultado semelhante aos obtidos nos restantes estudos. Este estudo observou, no total, a ocorrência de 32 surtos, contudo 18 deles ocorreram entre o primeiro e o segundo ciclo de ALM, 12 após o segundo ciclo e 2 após um terceiro ciclo.

O número de doentes a necessitar de ciclos adicionais é também um fator indicativo da efetividade do ALM. Geralmente, os dois ciclos de ALM seriam suficientes para atingir o objetivo de atrasar a progressão da doença, contudo, se são necessários ciclos adicionais é porque, nesse doente o ALM não teve a efetividade desejada.

Para avaliar a efetividade do alemtuzumab, o mais correto será analisar os dados relativos aos doentes que completaram os dois ciclos de tratamento, uma vez ser esse o esquema terapêutico definido para este medicamento.

Sendo o objetivo do tratamento atrasar a progressão da doença, os resultados em relação à escala EDSS são positivos, uma vez que a maioria dos doentes mantém ou diminui a sua pontuação, durante o período de seguimento, após o tratamento com ALM. A percentagem de doentes a atingir o estado NEDA-3 foi satisfatória em todos os estudos, especialmente se considerarmos que a reativação da doença entre o primeiro e o segundo ciclo de ALM, também foi tida em consideração, mesmo isso significando um tratamento incompleto.

Os resultados obtidos, sugerem que o alemtuzumab é efetivo e que o tratamento com este medicamento tem um impacto benéfico na qualidade de vida dos doentes, podendo melhorar o curso da doença, diminuindo ou estabilizando o grau de incapacidade, reduzindo a ocorrência de surtos e diminuindo a progressão da doença.

5. Conclusão

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica, autoimune, incapacitante, que afeta fortemente a qualidade de vida dos doentes, para o qual ainda não existe cura. Avanços no tratamento desta doença incluem tratamentos efetivos que travem a sua progressão, como o alemtuzumab, indicado para o tratamento da Esclerose Múltipla Surto-Remissão (EMSR), o fenótipo mais comum da doença.

O alemtuzumab (ALM) é um anticorpo monoclonal altamente eficaz para o tratamento da Esclerose Múltipla Surto-Remissão (EMSR). O anticorpo permite uma reconstrução do sistema imune, atingindo a molécula CD52, levando principalmente à eliminação de linfócitos T e B. Apesar da preocupação relativa aos efeitos adversos deste medicamento, a sua elevada eficácia ultrapassa os riscos envolvidos com a sua utilização, especialmente considerando todas as medidas que foram implementadas para a sua utilização, de forma a minimizar os riscos. O perfil de segurança é bastante variável, dependendo dos tratamentos prévios que o doente realizou e o impacto que os mesmos tiveram no seu sistema imune.

Os resultados obtidos nos estudos de efetividade, sugerem que o alemtuzumab é um medicamento efetivo, sendo uma terapêutica válida em doentes com EMSR, especialmente para estabilizar a doença, prevenir a progressão de incapacidade e a ocorrência de surtos, incluindo em doentes com doença altamente ativa ou que falharam vários TMD previamente.

Referências Bibliográficas

1. BÓNITTO J.; AYALA, O. ; BOTERO, L. **Real-life evidence of treatment with alemtuzumab in patients diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis in Colombia.** Multiple Sclerosis and Related Disorders 61 (2022) ISSN 22110356, doi: 10.1016/j.msard.2022.103780
2. NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY. **What Causes MS?** [Acedido a 4 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS>
3. BJORNEVIK K, *et al.* **Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis.** Science (1979). (2022 Jan 21);375(6578):296–301. ISSN 10959203, doi:10.1126/science.abj8222
4. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE. **Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto.** (2015). [Acedido a 4 de julho de 2022] Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052012-de-04122012-png.aspx>
5. NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY. **Types of MS.** [Acedido a 4 maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS#>
6. LUBLIN, F. *et al.* **Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions.** (2014)
7. COMISSÃO NACIONAL DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA. **Utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla Vol. 4.1.** (2019 Jan) [Acedido a 15 de junho de 2022] Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/4.1+Esclerose+M%C3%BAltipla/243a322e-2473-4bcd-ba43-71a8b317beba>
8. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Lemtrada® (alemtuzumab) An overview of Lemtrada and why it is authorized in the EU** (2019)
9. **Lemtrada® - Resumo das características do medicamento** (2018) [acedido a 3 de fevereiro de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_pt.pdf
10. INFARMED. **Relatório Público de Avaliação Prévia do medicamento em meio hospitalar – Lemtrada.** (2021). [Acedido a 19 de julho de 2022] Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+de+a>

valia%C3%A7%C3%A3o+de+Lemtrada+%28alemtuzumab%29+2018/57f7a9a9-6b4d-497b-a4d3-17819aac3f80

11. SANOFI PF. **Lemtrada (alemtuzumab): Restrição da indicação, contraindicações adicionais e medidas de minimização do risco.** (2020)

12. INFARMED. **Circular Informativa - Lemtrada (alemtuzumab)– medidas de minimização de risco de efeitos indesejáveis** (2019) [Acedido a 3 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2975251/Lemtrada+%28alemtuzumab%29/c3778971-bf4d-6487-dce4-89cda1508f60>

13. DI IOIA, M. *et al.* **Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis in real-world clinical practice: A report from a single Italian center.** Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2020 Fev 1;38. ISSN 22110356, doi: 10.1016/j.msard.2019.101504

14. COLES, AJ. *et al.* **Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial.** The Lancet. 2012 Nov;380(9856):1829–39.

15. COHEN, JA. *et al.* **Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial.** The Lancet. 2012 Nov;380(9856):1819–28.

16. COLES AJ, *et al.* **Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis.** New England Journal of Medicine. 2008 Out 23;359(17):1786–801.

17. PROSPERINI, L. *et al.* **No evidence of disease activity (NEDA-3) and disability improvement after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a 36-month real-world study.** J Neurol. 2018 Dez 1;265(12):2851–60. ISSN 14321459,

18. BRECL JAKOB, *et al.* **Effectiveness and safety of alemtuzumab in the treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter, observational study.** Neurological Sciences (2021); doi: 10.1007/s10072-021-05145-x

19. KURTZKE J. **Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS).** Neurology. (1983) doi: 10.1212/WNL.33.11.1444

20. FRAU J, *et al.* **Efficacy and safety of alemtuzumab in a real-life cohort of patients with multiple sclerosis.** J Neurol. 2019; ISSN 14321459 doi: 10.1007/s00415-019-09272-6

Anexo

Anexo I – Escala Expandida do Estado de Incapacidade – EDSS.

ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE - EDSS

A Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) é um método de qualificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da esclerose múltipla ao longo do tempo. A escala EDSS quantifica as incapacidades em oito sistema funcionais (SF) ***.

ESCORE EDSS

Escore	Características	Escore Total
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral, grau 1 aceitável)	
1,0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)	
1,5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)	
2,0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
2,5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
3,0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.	
3,5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)	
4,0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
4,5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
5,0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)	
5,5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)	
6,0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
6,5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
7,0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)	
7,5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito à cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)	

Escore	Características	Escore Total
8,0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
8,5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidade e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
9	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)	
9,5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)	
10	Morte por esclerose múltipla	
TOTAL		

***** SISTEMA FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE**

Funções Piramidais

0. Normal

1. Sinais anormais sem incapacidade motora
2. Incapacidade mínima
3. Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave
4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia
5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia
6. Quadriplegia
- V. Desconhecido

Funções Cerebelares

0. Normal

1. Sinais anormais sem incapacidade
2. Ataxia discreta em qualquer membro
3. Ataxia moderada do tronco ou de membros
4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido á ataxia
- V. Desconhecido

Funções do Tronco Cerebral

0. Normal

1. Somente sinais anormais
2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve
3. Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos
4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada
5. Incapacidade de deglutir ou falar
- V. Desconhecido

Funções Sensitivas

0. Normal

1. Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros
2. Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional, e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4membros

3. Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor, e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros
 4. Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros, ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros
 5. Perda da sensibilidade de 1-2 membros; ou moderada da diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça
- V. Desconhecido

Funções Vesicais

0. Normal
 1. Sintomas urinários sem incontinência
 2. Incontinência (ou igual uma vez por semana)
 3. Incontinência (ou igual uma vez por semana)
 4. Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia
 5. Caracterização contínua
 6. Grau para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. Desconhecido

Funções intestinais

0. Normal
 1. < obstipação diária e sem incontinência
 2. Obstipação diária sem incontinência
 3. Obstipação < uma vez por semana
 4. Incontinência > uma vez por semana mas não diária
 5. Sem controle de esfíncter retal
 6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. Desconhecido

Funções Visuais

0. Normal
 1. Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30
 2. Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59
 3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99
 4. Pior olho com diminuição acentuada dos campos e AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
 5. Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
 6. Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60
- V. Desconhecido

Funções mentais

0. Normal
 1. Alterações apenas do humor
 2. Diminuição discreta da mentação
 3. Diminuição normal da mentação
 4. Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica)
 5. Demência ou grave síndrome cerebral crônica
- V. Desconhecido

Outras funções

0. Nenhuma
1. Qualquer outro achado devido à EM
2. Desconhecido

Referência:

Kurtzke. *Neurology* 1983; 33:1444-52.