



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

"Efficacy and safety of biological treatments of Multiple Sclerosis"

Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação

Andreia Lopes Alves

Relatório de Estágio para a obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientadora: Prof^ª. Doutora Olga Maria Marques Lourenço

Covilhã, outubro de 2013

Acabei por descobrir sozinha o que sentia em relação ao meu Deus e a lidar à minha maneira com o diagnóstico de EM. No que me diz respeito, não merecia tê-la e não tinha sido enviada por Deus para me castigar nem para me testar, como algumas pessoas sugeriam. Tenho EM porque sim. O meu verdadeiro teste como cristã será a forma como escolherei lidar com ela.

Não acredito que a oração possa curar-me, mas pode fornecer-me os meios para lidar e a força de fé para continuar. Foi esse o acordo que fiz com Deus. Não culpo Deus, nunca culpei. Senti-me zangada com a incapacidade para lidar com a vida por vezes, mas acho que é mais saudável parar de perguntar “Porquê eu?” Por vezes até tenho pensado que a pergunta será sim:” E porque não eu?”

Anna Healey

Agradecimentos

Agradeço desde já à minha orientadora Professora Doutora Olga Lourenço pela dedicação, compreensão, paciência e constante motivação que me foi transmitindo ao longo do trabalho.

Agradeço também ao Dr. António Martins e restante equipa da Farmácia Pereira Martins por me terem recebido como parte integrante da equipa de trabalho, pelo apoio e compreensão constantes durante o período de estágio.

Para as minhas meninas do 3º. Direito vai um agradecimento especial por durante estes anos terem sido muitas vezes o meu apoio e o meu pedaço de loucura saudável.

À Juliana, Carmen, Sílvia e Ângela obrigada por estarem por perto e por me ajudarem quando mais precisei.

Ana e Diana, simplesmente obrigada por tudo o que são para mim.

Quero agradecer ao Grupo de Jovens Comunidade Tau por mais do que meus amigos serem meus irmãos.

Mãe, Pai e Mana. Obrigada por serem a minha rocha firme e acreditarem em mim, por vezes mais do que eu própria.

Muito obrigada a todos que se vão cruzando comigo e que de algum modo me vão tornando quem sou hoje.

Resumo

O presente relatório consiste em duas partes: a primeira parte diz respeito ao trabalho de Investigação, enquanto a segunda parte se refere ao Estágio Curricular em Farmácia Comunitária.

No primeiro capítulo é discutido o trabalho de investigação, intitulado de “Efficacy and Safety of Biological Treatments in Multiple Sclerosis”.

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crónica, inflamatória e desmielinizante caracterizada pela formação da chamada “placa de desmielinização” na matéria branca no Sistema Nervoso Central. A placa desmielinizante tem origem na rutura da Barreira Hematoencefálica, seguida de edema tecidual, como consequência da libertação de mediadores de inflamação e proteases pelas células. Esta doença está também associada a neurodegeneração progressiva o que leva a que possa ser vista como uma doença constituída por duas fases: uma primeira fase precoce e inflamatória e uma fase neurodegenerativa tardia.

No entanto, apesar de esta visão ser tradicionalmente aceite, a Esclerose Múltipla não segue um padrão fixo de evolução e difere de pessoa para pessoa e no mesmo indivíduo, o que tem tornado a procura de uma única solução terapêutica ideal para tratar a EM impossível. Apesar disto, os frequentes avanços na compreensão da patofisiologia da EM resultaram no desenvolvimento de uma abordagem em várias fases, abrangendo a gestão dos sintomas neurológicos, o tratamento dos surtos quando estes ocorrem, a prevenção da sua ocorrência e da acumulação gradual de incapacidade. As Terapêuticas Modificadoras da Doença vieram mudar o paradigma do tratamento da Esclerose Múltipla, através da sua capacidade para prevenir a ocorrência de novos surtos e para modificar o padrão evolutivo da doença. Apesar de tudo, estas moléculas são pouco efetivas, mas abriram caminho para a investigação de novas moléculas mais efetivas ou com um melhor perfil de administração, de entre as quais se encontram autorizadas apenas algumas delas, como o Natalizumab ou o Fingolimod. Relativamente a estas terapêuticas recentes e emergentes, não existe experiência a longo prazo e os efeitos adversos não estão, ainda, bem identificados. No futuro, para prevenir os efeitos da incapacidade resultante da progressão da doença o desenvolvimento de terapêuticas neuroprotetoras será imperativo.

O objetivo deste estudo foi rever a segurança e efetividade dos novos tratamentos biológicos e emergentes utilizados na Esclerose Múltipla. As novas moléculas que estão atualmente em desenvolvimento nas diferentes fases de ensaios clínicos foram, também, revistas.

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed para artigos publicados em Inglês entre 2009 e Junho de 2013. Os termos utilizados na pesquisa foram “Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting/drug therapy” e limitou-se a “Journal Article”, “Randomized Controlled Trial”, “Case Reports” ou “Clinical Trial” e estudos conduzidos em Humanos, e 64 foram

incluídos na presente revisão. As bases de dados da European Medicines Agency (EMA) e da United States Food and Drug Administration (FDA) também foram consultadas.

O segundo capítulo diz respeito à minha experiência no estágio curricular em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Pereira Martins, localizada em Torres Novas, entre 4 de fevereiro e 2 de julho de 2013. Este estágio permitiu-me compreender o papel importante que farmacêutico tem na sociedade.

Palavras-chave

Esclerose Múltipla; Surto-Remissão; Inflamação; Neurodegeneração; Terapia Modificadora da Doença; Terapia de Primeira-Linha; Terapia de Segunda-Linha; Eficácia; Segurança; Terapias Emergentes

Abstract

This report consists of two parts: one related to the Research Project and the second related to the Internship in Community Pharmacy.

In the first chapter it is discussed the research work entitled “Efficacy and Safety of Biological Treatments of Multiple Sclerosis”.

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, demyelinating disease associated with progressive neurodegeneration which can be seen as a two phase disease: one early acute inflammatory phase and a delayed neurodegenerative phase. However, over time, MS doesn't follow a fixed pattern and may differ from person to person or even individually which makes it impossible to find an ideal option to treat it. However, advances in the understanding of MS pathogenesis yielded a multistep approach, comprising management of neurological symptoms, treatment of acute relapses, as they occur, and preventing their occurrence and gradual disability accumulation. Disease Modifying Therapy changed the paradigm of MS treatment, allowing the prevention of new disease activity and the modification of disease course. However, these first entities used in MS treatment are poorly effective, but made way to the investigation of new molecules. Concerning these recent and emerging therapies there is no long-term experience and the adverse events are not already well known.

The aim of this study was to review the effectiveness and safety of the new and emerging biological treatments used in Multiple Sclerosis. The new molecules which are currently in development in clinical trials at different phases were also reviewed.

We conducted a literature search in the Pubmed database database for articles published in English between 2009 and June 2013. The search terms were “Multiple Sclerosis, Relapsing - Remitting/drug therapy” limited to “Journal Article”, “Randomized Controlled Trial”, “Case Reports” or “Clinical Trial” and to studies in Humans, and 64 were included in the present review. The databases the European Medicines Agency (EMA) and the United States Food and Drug Administration (FDA) were also consulted.

The second Chapter is related to my internship in Community Pharmacy, performed in Farmácia Pereira Martins, in Torres Novas, between February 4 and July 2, 2013. This internship allowed me to understand the important role of the Pharmacist has in society.

Keywords

Multiple Sclerosis; Relapsing-Remitting; Inflammation; Neurodegeneration; Disease-Modifying Therapy; First-line Therapy; Second-Line Therapy; Efficacy; Safety; Emergent Therapies

Índice

Chapter I- Efficacy and safety of biological treatments of Multiple Sclerosis.....	1
1. Introduction	1
1.1 Multiple Sclerosis etiology.....	1
1.2 Clinical course of Multiple sclerosis.....	1
1.3 MS as a two-phase disease: Inflammation vs. Neurodegeneration.....	2
1.4 MS Anti-inflammatory therapeutics.....	4
1.4.1 Treatment of MS relapses	5
1.4.2 Disease- modifying agents	5
2. Objective	7
3. Methods.....	8
4. Results and Discussion.....	9
4.1 Approved Monoclonal Antibodies.....	10
4.1.1 Natalizumab (Tysabri®).....	10
4.1.2 Alemtuzumab (Lemtrada®).....	12
4.2 Approved Oral Agents.....	13
4.2.1 Fingolimod (Gylenya®).....	13
4.2.1 Teriflunamide (Aubagio®).....	14
4.2.3 Dimethyl Fumarate - BG12 (Tecfidera®).....	14
4.3 Emergent MS Therapies under investigation	21
5. Conclusion.....	23
6. References.....	23
Capítulo II - Estágio curricular em Farmácia Comunitária.....	31
1. Introdução.....	31
2. Caracterização e Organização da Farmácia.....	31
2.1 Localização e espaço físico da farmácia.....	32
2.2 Recursos Humanos	34
2.3 Sistema informático.....	35
3. Informação e documentação científica.....	36

4.	Aprovisionamento e armazenamento dos medicamentos.....	37
4.1	Gestão de <i>stocks</i>	37
4.2	Receção de encomendas.....	38
4.3	Armazenamento.....	40
4.4	Controlo dos prazos de validade.....	41
5.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento.....	41
5.1	Farmacovigilância	42
5.2	Reencaminhamento de Medicamentos Fora de Uso (VALORMED).....	43
6.	Dispensa de Medicamentos	43
6.1	Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)	43
6.1.1	Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos.....	46
6.1.2	Regimes de Participação	47
6.1.3	Dispensa de produtos destinados ao autocontrolo da Diabetes <i>mellitu</i>	48
6.2.	Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)	48
7.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	50
7.1.	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	51
7.2.	Produtos dietéticos para alimentação especial	51
7.3.	Produtos dietéticos infantis	52
7.4.	Fitoterapia e suplementos nutricionais	52
7.5.	Medicamentos de uso veterinário	52
7.6	Dispositivos médicos.....	53
8.	Outros Cuidados de Saúde Prestados	53
8.1	Medição de Parâmetros Antropométricos.....	54
8.2	Medição da Pressão Arterial.....	54
8.3.	Medição de Glicémia Capilar	56
8.4.	Medição do Colesterol Total e dos Triglicéridos	57
8.5.	Consultas de Nutrição	57
9.	Preparação de Medicamentos	58
9.1.	Preparação de Medicamentos Manipulados	58
9.2.	Preparações Extemporâneas	59
10.	Faturação e conferência de receituário	59
11.	Conclusão	60

12. Bibliografia.....	61
Anexos.....	64
Anexo I- Modelo de Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos dirigido aos Profissionais de Saúde	64
Anexo II- Receita Médica Renovável prescrita por via eletrónica (prescrição e guia de tratamento).....	66
Anexo III- Receita Médica Manual.....	67

Lista de Tabelas

Chapter I - Efficacy and safety of biological treatments of Multiple Sclerosis

Table 1 - First-line disease-modifying agents.

Table 2 - Exclusion Criteria.

Table 3 - Second-line MS disease Modifying treatments approved by FDA and EMA.

Table 4 - Summary of RRMS Second-line approved Therapies Characteristics.

Table 5 - Emergent not approved RRMS Therapies (FDA and EMA).

Capítulo II - Estágio curricular em Farmácia Comunitária

Tabela 1 - Valores de referência para o IMC.

Tabela 2 - Classificação da Pressão Arterial em adultos

Tabela 3 - Valores de Referência para a Glicémia

Tabela 4 - Valores de Referência para o colesterol total e triglicéridos

Lista de Acrónimos

AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ANF	Associação Nacional de Farmácias
ARR	Annual Relapse Rate
BBB	Blood- Brain Barrier
B-CLL	B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia
BPF	Boas Práticas de Farmácia Comunitária
CEDIME	Centro de Informação Sobre Medicamentos
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CNP	Código Nacional de Produto
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica
CNS	Central Nervous System
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral da Saúde
DHO-DH	Dihydroorotate Dehydrogenase Enzyme
DL	Decreto de Lei
DMT	Disease-modifying therapy
DT	Diretor Técnico
EBV	Epstein-Barr virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drugs Administration
GA	Glatiramer Acetate
HHV-6	Human herpes-virus 6
IAR	Infusion Associated Reactions
IFN- γ	Interferon- γ
IM	Intramuscular
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
INF- β	Beta-interferon
ITP	Immune Thrombocytopenic Purpura
IV	Intravenous
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
JCV	John Cunningham Virus
LFA-1	Lymphocyte function-associated antigen 1
MAb	Humanized Recombinant Monoclonal Antibody
MAG	Myelin-associated glycoprotein
MBP	Myelin Basic Protein
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMP	Matrix Metalloproteases
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MRI	Magnetic Resonance Imaging
MS	Multiple Sclerosis
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NO	Nitric Oxide
NOGO	Neurite Outgrowth Inhibitor
Nrf2	Nuclear factor-erythroid 2 p45 subunit-related factor 2
OM-gp	Oligodendrocyte-Myelin Glycoprotein
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
PPMS	Primary progressive MS
PRM	Problemas Relacionados com os Medicamentos
PRMS	Progressive Relapsing MS
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações adversas medicamentosas
RCM	Resumo das Características do Medicamentos
RR	Relapsing Rate
RRMS	Relapsing remitting MS
SC	Subcutaneous
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Secondary progressive MS
T _H	CD4+ Helper T cells
T _{H1}	CD4+ Type 1 Helper T cells
T _{H2}	CD4+ Type 2 Helper T cells
TNF- α	Tumor Necrosis Factor α
UDINFAR	União dos Farmacêuticos de Portugal
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VLA-4	Integrin α 4 β 1 (Very Late Antigen-4)

Chapter I- Efficacy and safety of biological treatments of Multiple Sclerosis

5. Introduction

In a simplified approach, Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, demyelinating disease, characterized by the formation of focal desmyelinated plaques in the white matter of the central nervous system associated with progressive neurodegeneration caused by an autoimmune response to self-antigens, in individuals genetically susceptible. The chronic inflammation present in MS can be seen as an inflammatory process not properly resolved, although the reason why it happens remains unknown [1-3].

1.1 Multiple Sclerosis etiology

Although the etiology of MS remains unclear, MS is the most common demyelinating disease affecting young adults, with a higher prevalence in females than men, with a mean age at onset of 30 years, approximately. Caucasians are more frequently affected and the great incidence of MS tends to occur at latitude extremes, both in northern and southern hemispheres, what could be explained partially with the decrease of sunlight exposure with latitude [4-7].

Genetic factors are also associated with MS susceptibility. Human leukocyte antigen (HLA) region of chromosome 6p21, with the alleles for certain Major Histocompatibility Complex (MHC) class II genes (HLA-DR and HLA-DQ), was identified as the strongest genetic risk factors in MS [5, 7].

In addition, epidemiological studies show that environmental factors, as economic level, pollution, and exposure to infectious agents, for instance, may act as triggers. Viruses, mainly those presenting neurotropism and tendency to origin latent infections, are good candidates to play a role in MS etiology. Human herpes-virus 6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV) are those which have deserved more studies [4, 8].

1.2 Clinical course of Multiple sclerosis

MS usually evolves following clinical patterns. According to clinical criteria and MS natural course, there are four classic forms of MS: Relapsing Remitting MS, (RRMS), Secondary Progressive MS (SPMS), Primary Progressive MS (PPMS) and Progressive Relapsing MS (PRMS).

RRMS is the most frequent form (85%-90%) and it is characterized by a relapse-onset with subacute changes in neurological functions, followed by complete or partial recovery of function. Over time, typically 10 to 20 years from onset, recovering after each relapse can be less marked, with irreversible progression of clinical disability, leading to SPMS. Approximately 10-25% of patients have PPMS, presenting progression and accumulation of impairment from onset. Some patients with PPMS could have relapses during progression and are referred to as Progressive relapsing MS [2, 4-5].

1.3 MS as a two-phase disease: Inflammation vs. Neurodegeneration

MS can be seen as a two phase disease: one early acute inflammatory phase caused by an autoimmune attack and a delayed neurodegenerative phase.

In the Inflammatory phase, inflammatory components predominate and exacerbations are followed by remission. Adaptive and Innate Immunity contribute simultaneously for this inflammation and for the maintenance of homeostasis and self-protection. [4].

The MS characteristic lesion is the demyelinating plaque with astrocytic gliosis and relative axons conservation, located in the CNS white matter. Optic nerves (25%), white matter of the periventricular regions, brain stem/cerebellum (20%) and spinal cord (50%) are the main targets and the myelin sheath and the oligodendrocyte (the myelinating cell) are the most affected structures [5, 8-9]. Axons are also attacked, even from the earliest stage of inflammation [4, 10].

It's held that the inflammatory plaque in MS has origin on a breach in the blood-brain barrier (BBB). The rupture of the BBB is followed by tissue edema, as consequence of the release of mediators/proteases by the cells. Demyelinated areas are characterized by inflammatory infiltrates containing myelin specific T cells and a multiplicity of proinflammatory molecules, oxygen and nitrogen radicals. B cells secrete antibodies to myelin components, non-specific effector mononuclear cells and complement factors [2-4, 8].

The physiopathology of Multiple Sclerosis is influenced by environmental factors. Early in life, genetically susceptible individuals are exposed to an environmental agent, which promotes the arising of auto-reactive T-cells, mainly CD4⁺ T helper lymphocytes (T_H) exhibiting a pro-inflammatory phenotype (T_H1). After a latent period, these auto-reactive T cells are reactivated by a systemic trigger (e.g. viral infection), adhere to the BBB by adhesion molecules and cross through it. From this broad family, α4β1 integrin (VLA-4) and its receptor (VCAM-1) seem to play a major role in MS, promoting leukocyte vascular adhesion Together, adhesion molecules and chemokines (chemoattractants cytokines) recruit other inflammatory cells into the lesion (such as mast cells) and induce macrophages, microglial cells and astrocytes to produce NO and osteopontin. Chemokines and their receptors play a major role in the recruitment of leucocytes and induce and activate the leukocyte adhesion molecules.

Those allow adhesion to endothelium and the development of a “chemotactic concentration gradient”, enabling layer passage. [4-5, 7].

Osteopontin, in turn, induces T_H1 cytokines and decreases T_H2 levels. T_H1 cytokines may worsen MS while T_H2 may be helpful in decreasing damage, since those lymphocytes produce immunoregulatory cytokines (e.g.IL-10) with anti-inflammatory properties [7-8].

To reach the CNS, activated lymphocytes are aided by matrix metalloproteases (MMPs), enzymes involved in the degradation of the extracellular matrix and in the proteolytic destruction of myelin on MS pathology. Gelatinase A (MMP2) and Gelatinase B (MMP9) are critical in the barrier crossing-over.

When re-exposed to their auto-antigen, auto-reactive T cells trigger a cell-mediated inflammatory reaction leading to the production of pro-inflammatory cytokines, which activate local microglia, astrocytes and endothelial cells. Those, in turn, are responsible for the production of other pro-inflammatory cytokines such as interferon γ (INF- γ) and tumor necrosis factor α (TNF- α). Pro-inflammatory cytokines may act in the pathogenesis of MS directly injuring the oligodendrocytes and myelin sheet or activating other pathways of immune response [4, 6-7].

These factors cause the over-expression of vascular cell adhesion molecules (VCAM) on endothelium and the expression of MHC-II molecules. Together with auto-antibodies and complement activation, induce macrophages to phagocyte myelin sheet and are responsible for oligodendrocytes death, demyelination and axonal damage, impairing normal electrical conduction along the axon. If the lesion causes clinical symptoms or not depends on its location, size, as well as the affected neuronal pathway integrity. Symptoms remission is related to early ability to withhold inflammation, with channel redistribution and remyelination. However, axonal loss tends to accumulate with consecutive injuries and regeneration becomes more rare and difficult. This constant dichotomy between damage and repair seems to establish MS progression [5, 7, 11].

In the neurodegenerative stage, there is evidence of widespread axon loss, impaired myelin repair, atrophy of the brain and the spinal cord and progressive neurologic disability, resulting from continuous axonal loss, caused by persistent demyelination. Relapse and remissions are virtually nonexistent. However, it was believed that axons were preserved from MS harmful mechanisms. Presence of classical active demyelinating plaque is rare, although these lesions still present with evidence of a slower rate of continuous demyelination [1, 5, 7-8, 10].

The mechanisms responsible for this phase remain unknown. However, chronic diffuse inflammation, glial scar, changes in the location and function of ion channels (sodium and calcium) axonal regeneration difficulties and radical mediated mitochondrial injury caused by over-expression of NO and oxygen radicals contribute to. The excitotoxic action of Glutamate (excitatory neurotransmitter) in oligodendrocytes and neurons is a discussed hypothesis. AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) receptors are activated by glutamate released by lymphocytes, brain microglia and macrophages during inflammation.

Glutamate receptor mediated-calcium influx may cause necrotic damage in oligodendrocytes and axons. Blockage of AMPA receptors has a protective influence in oligodendrocytes and axons against damage [1, 4, 7, 11].

During axonal regeneration, when remyelination is complete, the so called “shadow plaque” may be present, with low density myelin. At this phase, especially in advanced stages of disease, remyelination occurs, but it is limited. The regenerative ability of the axons in the presence of three inhibitor proteins, Neurite Outgrowth Inhibitor (NOGO), Myelin-associated glycoprotein (MAG) and Oligodendrocyte-Myelin Glycoprotein (OM-gp), can be seriously impaired [11-12].

There is a key difference between clinical outcomes in the inflammatory phase and the chronic degenerative phase: in the first one, damages triggered by inflammation and demyelination are mainly reversible. The capacity to repair axonal conduction through demyelinated areas and alternative neuronal routes compensating the axonal loss are maintained. In the degenerative phase, axonal injury and functional loss seem to be permanent and to accumulate, leading to permanent deficits.

Despite this traditional view showing MS as an autoimmune CD4+ T helper (TH) mediated disease, evidence indicates that its pathology is much more complex. Histopathological findings and failure of immunosuppressive and immunomodulatory treatments in cases where MS reaches the progressive stage, could be an evidence that mechanisms other than the immune attack might be involved in the evolution and maintenance of progressive stage [1, 4, 6, 12]. Demyelination occurs not only in the white matter but also in gray matter, as well as injury in the normal-appearing white matter.

Over time, MS doesn't follow a fixed pattern and may differ from person to person or even individually what can be a sign that mechanisms of tissue damage are heterogeneous between individuals and stage dependent. As such, MS as a two-stage disease is only conceptual [1, 5, 10].

In the future, development of neuroprotective therapies for MS will be imperative to prevent the effects of long-term disability as a result of progressive disease and to slow disease progression [5].

1.4 MS Anti-inflammatory therapeutics

MS is a complex and heterogenic disease and there is not an ideal option to treat it. However, advances in the knowledge of MS pathogenesis yielded a targeted and multistep approach [13]. Patients' daily quality of life is a priority in MS treatment, so that neurologic symptoms managed when they occur and acute relapses treated as fast as possible to reduce its duration and severity. Ideally, there should be complete recovery after relapses. As important as to treat relapses, is preventing their occurrence and to slow disability accumulation.

Finally, to reverse disability, agents that repair previous white matter damage can be used [13].

1.4.1 Treatment of MS relapses

When a relapse occurs, there are two different approaches to deal with it: aggressively, using corticosteroids, or conservatively, with support care. The circumstances likely to be treated aggressively are those that cause emotional anxiety, as blindness or loss of bladder control, or those that invoke strong disability, as incapacity to walk.

Corticosteroids are used in MS treatment due to their potent anti-inflammatory and immunosuppressive effects and to their capacity to stabilize BBB permeability, during MS inflammatory stage. Methylprednisolone is the most common corticosteroid used in MS acute relapses treatment and it is administered as an intravenous (IV) bolus of 500 to 1000 mg/d for 3 to 5 days, and can be followed by an oral taper of oral prednisolone to avoid the abrupt withdraw of steroids [13].

1.4.2 Disease- modifying agents

In 1993, when the first disease-modifying therapy (DMT) was approved, the MS treatment paradigm changed, from the managing of acute exacerbations to prevention of new disease activity and modification of disease course. However, these agents are only partially effective reducing relapses and, often, MS follows its activity course [14].

MS therapy is based on immune-modulating and immunosuppressive treatments, whose approval was obtained on the basis of multiple clinical trials, where effectiveness and safety concerns are measured and considered [15]. Disease-modifying treatments are classified into two groups, according to risk profiles: first-line treatments (Table 1) and second-line treatments (Table 3).

First-line treatments have well-established side effects and risk profiles. Currently, beta-interferon (IFN- β) and Glatiramer Acetate (GA) are the only approved treatments as first-line options in RRMS (Table 1). Second-line treatments are used when first-line agents are unable to stabilize disease progression with ongoing relapses. Duration of clinical use is short, side effects and risks may be significant and their profiles are not properly established, comparatively to first-line treatments [13-14, 16].

The first DMT approved to treat MS by the Food and Drug Administration (FDA) was INF-B-1b (Betaferon[®]), in 1993. The precise mechanism of action of interferons is not fully understood, but is based on their anti-inflammatory activity. They are all produced through recombinant DNA techniques. In terms of efficacy, all three IFN preparations have shown to be equivalent. The flu-like side effects observed after interferon's injections, headache, fever, chills and

myalgia, are transitory and tend to be less aggressive over time and to resolve completely after 3 months. They can be mitigated with premedication with paracetamol or ibuprofen and injecting before bedtime can improve its tolerability. Patients who suffer from severe depression or have suicidal thoughts should not use INF- β , because it might cause or worsen depression [13-14, 16].

Glatiramer Acetate (Copaxone[®]), also known as copolymer-1, is a random mixture of synthetic polypeptides of various lengths, composed by four amino acids: tyrosine, lysine, glutamic acid and alanine, thought to occur in abundance in native Myelin Basic Protein (MBP). Although the mechanism of action remains unknown, it is believed that GA may act as an altered peptide ligand, inducing energy in T cells or promoting a TH2, non-inflammatory differentiation, rather than a TH1 differentiation. Copaxone[®] seems to be more appropriated than interferons, in cases of uncontrolled depression [13-14].

Table 1: First-line disease-modifying agents [5, 13-14].

Drug	Trade name	Dosage	Adm. Route	Frequency	Suggested Mechanism of action	Adverse effects	MS forms applications
INF- β Ia	Rebif [®]	44 or 22 μ g	SC	3 times/week	Decreases antigen presentation by MHC II phagocytes; decreases production of matrix metalloproteinases (MMP); inhibits T-cell passage across BBB; inhibits local T- cell proliferation; inhibits adhesion; causes shift from T _h 1 to T _h 2 cells.	Flu-like illness, injection site reactions (redness, tenderness, swelling and rarely skin necrosis), lymphopenia, liver enzymes elevations	RRMS
	Avonex [®]	30 μ g	IM	once /week		Flu-like illness, lymphopenia, liver enzymes elevations	RRMS
INF- β Ib	Betaferon [®] Extavia [®]	250 μ g	SC	Alternate days		Flu-like illness, injection site reactions (redness, tenderness, swelling and rarely skin necrosis) lymphopenia, liver enzymes elevations	RRMS and ambulatory patients with SPMS

Glatiramer Acetate	Copaxone®	20 µg	SC	Daily	Increases regulatory T cells; suppresses inflammatory cytokines ; decreases antigen presentation	Injection site reactions (focal lipoatrophy, in long-term administration), transient skin reactions, transient anxiety, facial flushing and tightness of the chest (rare)	RRMS
--------------------	-----------	-------	----	-------	--	---	------

Both treatments have similar efficacies reducing the MS relapse rate by one third, delaying short-term progression and significantly decreasing Magnetic Resonance Imaging (MRI) activity.

However, there are some differences between them: Avonex® (IM) has fewer injection site reactions, compared to the SC injected agents, and has once a week administration. On the other hand, Rebif® is available in two different dosages and Copaxone® has fewer side effects and is generally well tolerated.

Natalizumab is rarely used as a first-line treatment and only in patients with high disease activity.

This diversity shows the importance to involve MS patients in treatment choice, selecting the one that might be more suitable, considering their lifestyle and personal preferences [5, 13-14, 17].

The development of the anti-inflammatory molecules used as first-line therapies was a remarkable step in the MS treatment. However, first-line agents are poorly effective, with a mean reduction in Annual Relapse Rate (ARR) of 30%. Yet, they opened the way to the investigation of new molecules. Ideally these new drugs should be more effective, easier to administrate (oral regimen preferentially), with less adverse events and safer or at least with the same safety profile.

There is not a long-term experience with these drugs and the adverse events are not well known. Thereby, more than convenience and efficacy, neurologists pay attention to safety and tolerability profiles to select the best therapeutic option, for each patient [14, 18-19].

6. Objective

The aim of this study was to review the effectiveness and safety of the new and emerging biological treatments used in Multiple Sclerosis and also to review the new molecules that are currently under development.

7. Methods

We performed a literature search in the Pubmed database for articles published in English between 2009 and June 2013. The search terms were “Multiple Sclerosis, Relapsing - Remitting/drug therapy” limited to “Journal Article”, “Randomized Controlled Trial”, “Case Reports” or “Clinical Trial” and to studies in Humans.

The resulting papers were examined and some excluded according to previously defined exclusion criteria (Table 2).

The reference list of publications obtained through the initial search was checked for further citations of relevance and some related citations were also included (n=20).

The FDA and EMA databases were consulted to collect information about approved MS therapeutics and about molecules in development or involved in clinical trials.

Table 2: Exclusion Criteria.

Exclusion Criteria
1. Publication type “Review”
2. Publication type “Meta analysis”
3. Publication type “Letter”
4. Publication type “Practice Guidelines”
5. Publication type “Comment”
6. Publication type “Comparative study”
7. Studies about anti-inflammatory agents, including interferons and Glatiramer acetate
8. Studies including corticoids
9. Economic or cost-effectiveness studies
10. Studies about therapeutic adherence
11. Studies about treatment decision-making
12. MRI studies
13. Studies about symptomatic or no pharmacological treatments related to MS
14. Studies not directly related to MS treatment but associated with MS disease
15. Studies focusing in Quality of life

8. Results and Discussion

Using the Pubmed database search, 571 articles were obtained. After applying the exclusion criteria, 444 articles were excluded, leaving 127 articles to be analyzed. From those we could not obtain the full text of 46. After content analysis, 37 articles were excluded based on lack of significance (Figure 1).

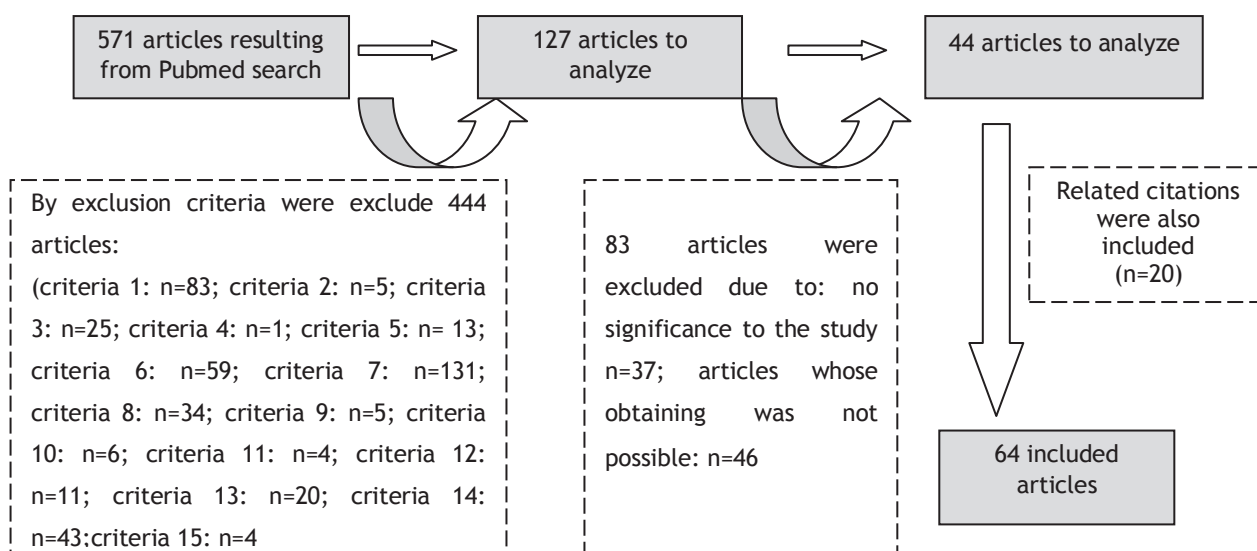


Figure 1: articles' criteria selection diagram.

The disease-modifying treatments currently approved as second-line therapies by EMA and FDA are shown in Table 3 and their characteristics resumed in Table 4.

Mitroxantrone (Novantrone[®]) was approved for SPMS, Progressive Relapsing MS, worsening RRMS and patients with a history of rapid progression, due to its immunosuppressive effects in important MS pathology processes. It's also used as an antineoplastic agent for acute myeloid leukemia and for hormone-refractory prostate cancer. According to safety concerns related to serious side effects, toxicity and treatment-associated malignancy, it is reserved only for later lines in MS treatment [17, 20].

Table 3: Second-line MS disease Modifying treatments approved by FDA and EMA. [65,66]

Medication	EMA	FDA
Natalizumab (Tysabri [®])	Authorized (27/06/2006); under additional monitoring	Authorized in 11/2004; Withdrawn in 02/2005; Relicensed in 06/2006 (after revision of prescription guidelines and application of a surveillance program, monitoring its safety)

Fingolimod (Gylenia®)	Authorized (17/03/2011); Under additional monitoring	Authorized (21/09/2010)
Teriflunomide (Aubagio®)	Authorized (26/08/2013)	Authorized (12/09/2012)
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Authorized (12/09/2013) under additional monitoring	Not Approved
Dymethyl Fumarate (Tecfidera®)	Not authorized (Initial authorisation); CHMP Positive opinion recommending the granting of a marketing authorisation (21/03/2013); pending a decision by EC.	Authorized (27/03/2013)

Abbreviations: FDA, U.S. Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency; CHMP, Committee on Human Medicinal Products; EC, European Commission.

4.1 Approved Monoclonal Antibodies

8.1.1 Natalizumab (Tysabri®)

Natalizumab is a Humanized Recombinant Monoclonal Antibody (MAb) anti- $\alpha 4$ chain of $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) and $\alpha 4\beta 7$ integrin receptors, located on lymphocyte surface. Natalizumab prevents the adhesion of lymphocytes and monocytes to the vascular endothelium and blocks its entry into the CNS [21-22].

It was the first adhesion molecule antagonist used in clinical practice as a MS treatment.

Due to its capacity to reduce inflammation and oedema, Natalizumab improves disability status in patients previously treated with other DMTs and showing a high level of disease activity [23].

Efficacy and safety of Tysabri® at two years were evaluated based in two randomised, double-blind, placebo controlled, phase III clinical trials: AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in RR-MS) and SENTINEL (Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination with Avonex® [IFNB-1a] in Patients with RR-MS) [24].

In the AFFIRM study [25], Tysabri® was evaluated as monotherapy whereas in the SENTINEL trial [26] was evaluated as add-on therapy to Avonex®. In the AFFIRM study, 627 patients received Natalizumab and 315 patients received placebo. There were no meaningful differences in baseline features between the two groups. The inclusion criteria was a baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 0.0 to 5.0, one or more relapses within the

prior 12 months and MRI lesions related to MS. The primary endpoints were the rate of clinical relapses at 1 year and progression of disability (measured by EDSS) at 2 years.

At two years, Natalizumab was shown to reduce annualized relapse rate by 68% and sustained progression of disability by 42%, when compared with placebo.

Over two years, it has shown a reduction in the accumulation or increase of new hyperintense lesions detected in T2 by 83% and a reduction of 92% in lesions detected by gadolinium-enhanced MRI scanning, compared with placebo. Actually, 57% of patients treated with Natalizumab showed no new or enlarging T2- hyperintense lesions, compared with 15% of the placebo-treated group.

In the SENTINEL study [26], Avonex[®] pre-medicated patients who had disease breakthroughs received the combination of Avonex[®] (IM once-weekly) with Natalizumab (IV once-monthly) or once-monthly placebo. This therapy association showed clinical superiority outcomes comparing to placebo, with an ARR reduction by 55% and in the risk of sustained disability by 24%, at two years.

After revising the 1-year data of these two phase III clinical trials, Natalizumab was approved, in 2004. However, during the SENTINEL study in February 2005, Natalizumab was voluntarily withdrawn when 3 cases of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) were discovered. Two of them occurred in the SENTINEL trial which was suspended, while the third occurred in a study using Natalizumab for Crohn's disease [24, 27]. PML is a rare but serious life-threatening demyelinating opportunistic infection, affecting CNS. It thought to be caused by the reactivation of John Cunningham Virus (JCV) and it's usually associated with severe immunosuppression [28-32]. For new approval, Natalizumab passed by a rigorous safety analysis, where more than 3000 patients treated with Natalizumab were studied. The analysis found no new cases of PML and in June 2006 FDA and EMA granted Natalizumab reintroduction approval, under a revised labelling and a risk management plan based in pharmacovigilance [24]. It was restricted to monotherapy and as second-line agent or as first-line, in high and refractory disease. It is effective after insufficient response to other DMT treatment and its efficacy as second-line agent seems to be comparable with the results of AFFIRM and SENTINEL as first-line therapy [31-32].

PML risk is stratified according to three risk factors: having positive test for anti-JC virus antibodies, the use of immunosuppressants in the past and increasing duration of Natalizumab treatment. The risk of PML increases after 24 months of treatment, so patients must provide new informed consent if they want to continue on Natalizumab beyond 2 years.

The risk is lowest for patients who are negative for JC virus antibodies (about 0.09 cases or less per 1000 patients) and the risk is highest among patients presenting simultaneously all three risk factors, with an estimated incidence of 11.1 cases per 1000 patients treated.

Apart from these three risk factors, it's important to considerate other patient's features, as MS severity, previous experience on disease-modifying drugs, and the safety profiles and efficacy of other therapeutic options to evaluate whether is appropriate to consider Natalizumab therapy [27, 31, 33-34].

The discontinuation of Natalizumab has been associated with a rapid resumption of disease activity to pretreatment level, known as Immune reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). There must be considered strategies to minimize the risk of IRIS after discontinuation [35-36].

8.1.2 Alemtuzumab (Lemtrada®)

Alemtuzumab is a humanized monoclonal antibody, targeting directly cell surface CD52 glycoprotein, found predominantly on T and B lymphocytes and monocytes. When Alemtuzumab binds to CD52 protein it induces complement and cell-mediated lysis with rapid and long-lasting depletion of CD4+ and CD8+ T cells, B cells, NK cells and monocytes from the circulation within one hour. The repopulation of lymphocytes and return to baseline levels are much slower. Alemtuzumab was previously approved as MabCampath for the treatment of B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) and the main difference between MabCampath and Lemtrada® is the posology and maximum cumulative doses (maximum cumulative dose in MS treatment is much lower: 96 mg administered in two cycles 12 months apart, against 1100 mg in a dose escalation scheme within 12 weeks in B-CLL) [37-39].

In the phase II CAMMS223 trial [39], 334 previously untreated patients, with early RRMS, received either SC IFN-β1a (44µg three times per week) or two doses of annual intravenous Alemtuzumab (at a dose of either 12 mg or 24 mg per day) for 36 months. Alemtuzumab was suspended early in September 2005, related to Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) development in three patients, while IFN-β1a treatment continued throughout the study. One of these patients who developed ITP died from a cerebral haemorrhage, what raised the issue of using a drug with potentially serious adverse effects in young adults who have little disability. Comparing to IFN-β1a, Alemtuzumab reduced the risk of sustained disability by 71% and reduced the risk of disability at 3 months of 64%. The risk of relapse (ARR) was reduced by 74% with Alemtuzumab and was observed a significant reduction in brain volume loss, too [67,68].

The two-year phase III CARE MS-I trial [40] was designed to determinate the efficacy and safety of Alemtuzumab in early, active untreated RRMS. Alemtuzumab reduced relapse rate (RR) in 55%, compared to IFN-β1a and 78% of patients on Alemtuzumab were relapse-free, compared to the interferon beta 1a group (59%). 8% of patients in Alemtuzumab group had sustained accumulation of disability, compared with 11% of patients in IFN-β1a group.

The CARE MS-II study [41], measured efficacy and safety of Alemtuzumab compared with IFN-β1a in patients with relapse, despite previous first-line treatment. The study concluded that Alemtuzumab could be used to reduce relapse rates and sustained accumulation of disability, in first-line refractory RRMS. It is thought that this improvement in disability is associated with neuroprotection [42].

Although these positive results are encouraging, risk management strategies for early identification of main adverse effects of secondary autoimmunity after Alemtuzumab are

mandatory. The most common adverse effects observed after Alemtuzumab are infusion reactions (headache, rash, fever, nausea and chills)[40-41]. In addition, there were other reported adverse effects associated to Alemtuzumab as Anti-Glomerular Basement Membrane Disease (anti-GBM disease, Goodpasture's Syndrome) [43] or Immune Thrombocytopenia [44].

4.2 Approved Oral Agents

4.2.1 Fingolimod (Gylenya[®])

Fingolimod was the first oral agent approved for MS treatment by the FDA in 2010 and the EMA in 2011. It was approved as a first-line agent in the United States and as a second-line treatment for very active MS in Europe. Fingolimod-phosphate is an analogue of Sphingosine 1-Phosphate (S1P). When interacting with Sphingosine 1-Phosphate Receptor (S1P-R), Fingolimod interferes with the passage of CD4⁺ and CD8⁺ T cells and B cells between lymphoid organs and peripheral blood circulation. It leads to a reduction of these cells in the periphery and its recruitment into sites of inflammation [45-47].

The efficacy and safety of Fingolimod was evaluated in two phase III studies: FREEDOMS [48] and TRANSFORMS [49].

In the FREEDOMS [48] study, RRMS patients received placebo or either 0,5 mg or 1,25 mg of oral Fingolimod once daily over 24 months. Compared to placebo, Fingolimod reduced the ARR in 54% to 60% and reduced the risk of disability progression, in both Fingolimod groups. Fingolimod also decreased the number of Gd⁺ lesions, the number of new or enlarging T2 lesions and the brain volume loss, compared to placebo.

TRANSFORMS [49] trial compared Fingolimod with IFN-β1a (Avonex[®]): patients received either 0,5 mg or 1,25 mg of oral Fingolimod or IFN-β1a IM once a week. Compared to IFN-β1a, Fingolimod showed an ARR reduction range of 38-52% and showed superior efficacy of Fingolimod over IFN-β1a IM. In a randomised extension of the TRANSFORMS study [50], Fingolimod outcomes in patients continuously treated for 2 years were improved, compared with patients switched from IFN-β1a to Fingolimod.

Fingolimod is associated with an increased infection risk. During the TRANSFORMS trial two deaths by infection occurred, both in the 1,25 mg Fingolimod group: one by disseminated primary varicella zoster and the other by herpes simplex encephalitis. Other adverse effects are presented in Table 4. In a study involving healthy volunteers, Fingolimod effects on heart rate didn't increase in magnitude with continued treatment, but did not return to pretreatment levels [51]. Fingolimod has an attractive administration route, however, due to its adverse effects, non compliance and discontinuation must be monitored [52]. It is a plausible alternative for patients with an inadequate response to other DMTs or in cases of intolerance to side effects. Patients receiving other DMT with evidence of efficacy in disease control and tolerability have no indication to change to Fingolimod [47, 49, 52]. Monitoring of peripheral blood Complete Blood Count (CBC) values for six months after therapy initiation,

monitoring of bilirubin and liver enzyme activity and Electrocardiogram (ECG) testing are recommended [53].

4.2.1 Teriflunamide (Aubagio®)

Teriflunomide is the active metabolite of Leflunomide, used in Rheumatoid Arthritis treatment. It reversibly inhibits the mitochondrial enzyme dihydroorotate- dehydrogenase (DHO-DH), crucial for de novo pyrimidine synthesis; as a consequence, it reduces the T-lymphocytes proliferation [16, 19, 54].

The TEMSO study [54] was designed to evaluate the efficacy and safety of Teriflunomide in reducing the frequency of relapses and progression of physical disability in RRMS patients. In this study, patients received once-daily placebo or Teriflunomide, at doses of 7mg or 14mg. Teriflunomide reduced the primary endpoint (ARR) at both doses with relative reductions of 31,2% and 31,5%, respectively. Teriflunomide superiority compared to placebo was confirmed on a range of endpoints measured by MRI, as the suppression of active inflammatory lesions. Compared to placebo, the treatment with Teriflunomide significantly reduced rates of clinical relapse and the risk of progression, in the 14mg dose.

According to a long-term follow-up study [55], oral Teriflunomide was well tolerated in patients with up to 8,5 years of exposure. The disability progression, ARRs and MRI remained low, giving evidence that the effects of Teriflunomide reported before are maintained over long-term periods.

As means to ensure the safety of Teriflunomide, additional pharmacovigilance activities and risk minimization measures must be put into action [69,70].

4.2.3 Dimethyl Fumarate - BG12 (Tecfidera®)

Dimethyl Fumarate and its active metabolite (methyl hydrogen Fumarate) are thought to have immunomodulatory and neuroprotective effects, due to activation of Nrf2 (Nuclear factor-erythroid 2 p45 subunit related factor 2) pathway. This route is involved in the cellular response to oxidative stress and its activation leads to the expression of antioxidative pathways, protecting against neuronal death and damage. Dimethyl fumarate reduces the inflammatory gene expression of proinflammatory cytokines and chemokines and enhances anti-inflammatory expression. Dimethyl Fumarate has been used as an antipsoriasis agent [16, 19, 56].

In two phase III trials (DEFINE and CONFIRM) Dimethyl Fumarate reduced efficiently the relapse rate in patients with RRMS. The twice daily dose of 240 mg (480 mg, in total) gave the best results, with no evidence of enhancement in efficacy for 240 mg three times daily. Its safety profile was similar in both DEFINE and CONFIRM studies [56-57]: flushing and gastrointestinal disorders were the most common adverse effects observed during these

studies. There was no association between Dimethyl Fumarate and an increased risk of opportunistic infections, serious infections or malignancy [71,72].

According to its unique mechanism of action and to its good safety pattern, Dimethyl Fumarate is seen as a good candidate to treatment combinations with other DMTs in RRMS and due to its neuroprotective effects, it may be an option to progressive forms of MS, in the future [56].

Table 4: Summary of RRMS Second-line approved Therapies Characteristics.

Therapy	Route / Dosage / frequency	Mechanism of action	Therapeutic indications	Adverse Events	Efficacy	Ongoing trials in RRMS (clinicaltrials.gov)	Ref
Natalizumab (Tysabri [®])	IV infusion; 300mg ; every 4 weeks	Monoclonal antibody antagonist of the $\alpha 4$ chain of $\alpha 4 \beta 1$ and $\alpha 4 \beta 7$ lymphocyte integrins; prevents the adhesion of lymphocytes and monocytes to the vascular endothelium and blocks its entry into the CNS; may modulate inflammation by preventing the lymphocytes binding to fibronectin and osteopontin	Rapidly evolving RRMS; 2 nd -line after failure of 1 st line agents; patients unable to tolerate other therapies (FDA).	Increased PML risks; increased risk of pneumonia, urinary tract infections; infusion reaction (headache is the most common); hypersensitivity reactions.	AFFIRM [25] and SENTINEL [26] studies	Natalizumab De-escalation to Interferon-beta-1b in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NCT01701856) Phase IV; KEFINE (NCT01405820) Phase II; CogMS (NCT01658384) Phase IV; iTOP (NCT01943526); STRATA (NCT00297232) Phase 3; PK and PD Study of Natalizumab in Pediatric Subjects With RRMS (NCT01884935) Phase I; TYGRIS (NCT00477113); TOP (NCT00493298); TYGRIS - ROW (NCT00483847); COSTAN (NCT01706107); STRATIFY-2 (NCT0101070836);	[21-22, 25-26]

<p>Alemtuzumab (Lemtrada®)</p>	<p>IV infusion by 2 treatment courses: Initial - 12 mg/day for 5 consecutive days (60 mg total dose) ; 2nd, 12 mg/day for 3 consecutive days (36 mg total dose) administered 12 months after the initial treatment course;</p> <p>premedication with Methylprednisolone immediately prior to LEMTRADA on each of the first 3 days of any treatment course (to minimize cytokine-mediated side effects)</p>	<p>Humanized mAb targeting CD52; when binds to CD52 provokes complement and cell-mediated lysis with rapid depletion of CD4+ and CD8+ T cells, B cells, NK cells and monocytes.</p>	<p>RRMS (Adults); previously used in the treatment of various leukemias</p>	<p>Hypersensitivity reactions (most common); upper respiratory infections</p> <p>tract infection; urinary tract infection; recurrent oral herpes, lymphopenia, leukopenia</p> <p>thyroid autoimmunity; Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP); Infusion Associated Reactions (IAR) as headache, pyrexia, fatigue, nausea, urticaria; Goodpasture's syndrome; possible malignancies</p>	<p>CAMMS223 Trial [39] (Phase II), CARE MS-I [40] (Phase III) and CARE MS-II [41] (Phase III)</p>	<p>An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab (NCT00930553) Phase III; CAMA-2 (NCT01333358) Phase III; iCAMMS-IS I ((NCT01307332) Phase III Note: Drug of intervention is MabCampath-1h;</p>	<p>[37-40] [67, 68]</p>
--------------------------------	---	---	---	---	---	--	-------------------------

<p>Fingolimod (Gylenya[®])</p>	<p>Oral; 0,5 mg; daily</p>	<p>Sphingosine-1-phosphate receptor (S1P-R) modulator; interferes with the passage of CD4⁺ and CD8⁺ T cells and B cells between lymphoid organs and blood; Possibility of contribute to CNS neuroprotection and remyelination</p>	<p>RRMS</p>	<p>Cardiovascular effects like slowing of the heart rate (Bradycardia), atrioventricular conduction block during initiation, hypertension; elevations in liver-enzymes; lymphopenia; lower respiratory tract infections; Herpes virus infections; macular edema; possible cancers (e.g skin cancer)</p>	<p>FREEDOMS [48] (PHASE III) and TRANSFORM MS[49] (Phase III)</p>	<p>Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (NCT01201356) Phase III; Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis (NCT01892722) Phase III; Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NCT01497262) Phase III; EARLIMS (NCT01498887) Phase 4; FingoHRV (NCT01704183); PASSAGE (NCT01442194); EPOC (NCT01317004) Phase IV; Cognition (NCT01333501) Phase IV; PREFERMS (NCT01623596) Phase IV; START (NCT01585298) Phase IV; MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (NCT01633112) Phase IV;</p>	<p>[45, 47-49, 58-60]</p>
---	--------------------------------	---	-------------	---	---	--	---------------------------

<p>Teriflunomide (Aubagio®)</p>	<p>Oral; 14 mg; daily</p>	<p>Mitochondrial enzyme dihydroorotate dehydrogenase Inhibitor; inhibits <i>de novo</i> synthesis of pyrimidine, which reduces the proliferation, activation and function of T and B cells in response to autoantigens.</p>	<p>RRMS</p>	<p>Nausea, Diarrhea, dyspepsia, alopecia, skin rashes, paresthesia, neutropenia, acne; hypertension, increased liver enzymes, headache, urinary tract infection, arthralgia, myalgia, weight loss.</p>	<p>TEMSO [54] (Phase III) and TOWER (Phase III- NCT00751881)</p>	<p>TOWER (NCT00751881) Phase III; TENERE (NCT00883337) Phase III; Long Term Safety and Efficacy of Teriflunomide (HMR1726) in Multiple Sclerosis With Relapses (NCT00228163) Phase II; TERI-DYNAMIC (NCT01863888) Phase III; Long Term Safety and Efficacy Study of Teriflunomide 7 mg or 14 mg in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (NCT00803049) Phase III; TOPIC (NCT00622700) Phase III.</p>	<p>[16, 54-55] [69, 70]</p>
<p>Dymethyl Fumarate (Tecfidera®)</p>	<p>Oral; Starting dose: 120 mg twice a day, orally, for 7 days; Maintenance dose after 7 days: 240 mg twice a day.</p>	<p>Second generation fumaric acid; directly target Nrf2 (Nuclear factor-erythroid 2 p45 subunit-related factor 2); modulates the immune system and activates antioxidative pathways; attenuates oxidative-stress mediated damage- may be neuroprotective;</p>	<p>RRMS</p>	<p>Decreases lymphocyte counts (Lymphopenia); flushing (e.g., warmth, redness, itching, and/or burning sensation); abdominal pain, diarrhea, nausea; dose-related elevation in liver enzymes</p>	<p>DEFINE (Phase III) and CONFIRM [57] (Phase III)</p>	<p>PROTEC (NCT01930708) Phase IV; MANAGE (NCT01873417) Phase IV; RESPOND (NCT01903291); An Efficacy and Safety Study of BG00012 in Asian Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (NCT01838668) Phase 3; Long-Term Safety and Efficacy Study of Oral BG00012 Monotherapy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (NCT00835770) Phase III; TEC-GISTRY (NCT01911767)</p>	<p>[56-57] [71, 72]</p>

REFINE= Exploratory Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). CogMS=Cognitive Evolution in Tysabri Treated Multiple Sclerosis Patients. iTOP=Ireland TYSABRI® (Natalizumab) Observational Program. STRATA=Natalizumab Re-Initiation of Dosing. TYGRIS: TYSABRI® Global Observational Program in Safety. TOP= Tysabri Observational Program. TYGRIS - ROW=TYSABRI® Global Observational Program in Safety - Rest of World. CONSTAN= Study of Tysabri in Early Relapsing Remitting Multiple Sclerosis in Anti-JCV Antibody Negative Patients. STRATIFY-2= JCV Antibody Program in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Receiving or Considering Treatment With Tysabri. CAMMS223= A Phase II, Randomized, Open-Label, Three-Arm Study Comparing Low- and High Dose Alemtuzumab and High-Dose Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. CARE MS- I= Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study One. CARE MS-II= Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two. CAMA-2= Evaluating Alemtuzumab as a Treatment in Stabilizing Neurocognitive Function In Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients. iCAMMS-IST= Advanced MRI Measures of Repair in Alemtuzumab Treated Patients. EARLiMS= Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy. FingoHRV= Effect of Fingolimod on the Cardiac Autonomic Regulation in Patients With Multiple Sclerosis. PASSAGE =Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies. EPOC= Patients With RRMS: Candidates for MS Therapy Change. Cognition= Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms. PREFERMS= Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. START= Study to Validate Telemetric ECG Systems for First Dose Administration of Fingolimod. TOWER= An Efficacy Study of Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. TENERE= A Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. TERI-DYNAMIC= Effect of Teriflunomide on Immune Cell Subsets in the Blood of Patients With Multiple Sclerosis. TOPIC= Phase III Study With Teriflunomide Versus Placebo in Patients With First Clinical Symptom of Multiple Sclerosis. PROTEC= A Study Evaluating the Effectiveness of Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) on Multiple Sclerosis (MS) Disease Activity and Patient-Reported Outcomes. MANAGE= Phase 4 GI Tolerability Study of DMF in Patients With Relapsing Forms of MS in the US. RESPOND= Effectiveness of DMF and Its Impact on PROs in Suboptimal GA Responders With RMS. TEC-GISTRY= Tecfidera (Dimethyl Fumarate) Pregnancy Exposure Registry. FREEDOMS=FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis. TRANSFORMS= Trial Assessing Injectable Interferon Vs FTY720 Oral in RRMS. TEMSO= Study of Teriflunomide in Reducing the Frequency of Relapses and Accumulation of Disability in Patients With Multiple Sclerosis. CONFIRM= Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. DEFINE= Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.

4.3 Emergent MS Therapies under investigation

The identification and development of new potential MS therapies that may offer a new approach to MS treatment is nowadays a concern and so it is an effort to improve efficacy, safety and convenience of MS disease modifying therapies. However, many of these new molecules have worrying safety and tolerability profiles and some of them can lead to serious and potentially life-threatening adverse events. Some of the emergent MS therapies that are not approved by FDA and EMA are resumed in the Table 5.

Table 5: Emergent not approved RRMS Therapies (FDA and EMA).

Drug	Mechanism of action	Approved Therapeutic Indications	Ongoing trials in RRMS (clinicaltrials.gov)	Ref.
Daclizumab (IV)	Monoclonal antibody against CD25 in the T cells surface; inhibits the proliferation of activated Tcells	Prevention of renal allograft rejections	DECIDE (NCT01064401) Phase III; Safety and Efficacy Extension Study of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) to Treat Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (NCT01051349) Phase II;	[18, 58-59]
Laquinimod (Oral)	Second-generation quinolone-3- carboxide; promotes shift from Th1 to Th2 profile; Reduces inflammatory cell infiltrates in the CNS; decreases demyelination; prevents axonal loss	Any approved indication	A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Effect of Daily Oral Laquinimod 0.6 mg on Disease Course in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (NCT01047319) Phase III; CONCERTO (NCT01707992) Phase III; A Study To Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability and Effect on Disease Course (NCT00988052) Phase III; An Open Label Extension of the LAQ/5062 and LAQ/5063 Studies to Assess the Long Term Safety and Tolerability of Laquinimod 0.6mg in RRMS Patients	[60]

			(NCT00745615) Phase II;	
Cladribine (Oral)	Synthetic purine nucleoside analogue; penetrates the CNS and interacts with cells both in the peripheral circulation and the CNS; its accumulation in lymphocytes disturbs DNA synthesis and repair mechanisms, leading to lymphocyte and depletion and longlasting lymphopenia; associated with immunosuppression	Treatment of several autoimmune disorders; first-line treatment for hairy cell leukaemia	PREMIERE (NCT01013350)	[16, 19, 61-63]
Rituximab (IV)	CD20 chimeric IgG1 monoclonal antibody; decreases pro-inflammatory B cells activity	Treatment of non-Hodgkins lymphoma ; Rheumatoid Arthritis	GATEWAY II (NCT01569451) Phase II.	[16, 18]
Ocrelizumab (IV)	Humanized CD20 monoclonal antibody; decreases pro-inflammatory B cells activity	No longer used in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus (SLE), due to lethal opportunistic infections in patients treated with high doses of Ocrelizumab after methotrexate exposure	A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (NCT01247324) Phase III; A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (NCT01412333) Phase III; A Study of the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (NCT00676715) Phase II.	[18, 64]

DECIDE= Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process Versus Interferon B 1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. CONCERTO= The Efficacy and Safety and Tolerability of Laquinimod in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). PREMIERE= Prospective Observational Long-term Safety Registry of Multiple Sclerosis Patients Who Have Participated in Cladribine Clinical Trials. GATEWAY II=Comparison of Rituximab Induction Therapy Followed by Glatiramer Acetate

5. Conclusion

Multiple Sclerosis is a CNS chronic demyelinating disease primarily characterized by an immune process, attacking and destroying myelin. This conceptualisation of MS as an immune and inflammatory disease let clinicians to believe that, once inflammation was resolved, the disease could be controlled. The first MS treatment approach aimed the resolution of inflammation, managing acute relapses as they occur. With the first DMT approval, the MS treatment paradigm changed from just only the treatment of acute exacerbations to their prevention and disease course modification. However, those are only partially effective and the disease continues its course aggressively. In these cases, there are other more effective therapeutic options. The tendency is to switch the therapeutics to the second-line agent Natalizumab and it must be done as early as possible, while the patient's incapacity isn't significant. Despite the favourable efficacy profile, the safety and tolerability of new MS modifying agents must be carefully considered by clinicians, supported by patient's opinion and preferences, to enhance their compliance. It's clear that there is lack of safety evaluations and there is no long-term experience in these drugs and the adverse events are not already well known. Thereby, it's crucial to define safety profiles for the new and emerging therapies and, more than convenience and efficacy, neurologists must pay attention to safety and tolerability profiles to select the best therapeutic option, since some of them may be harmful or even life threatening.

In the future, development of safer and neuroprotective therapies for MS will be imperative to prevent the effects of long-term disability as a result of progressive disease and to slow down disease progression.

6. References

1. Lassmann, H., W. Bruck, and C.F. Lucchinetti, *The immunopathology of multiple sclerosis: an overview*. Brain Pathol, 2007. 17(2): p. 210-8.
2. Nylander, A. and D.A. Hafler, *Multiple sclerosis*. The Journal of Clinical Investigation, 2012. 122(4): p. 1180-1188.
3. Martino, G., et al., *Inflammation in multiple sclerosis: the good, the bad, and the complex*. The Lancet Neurology, 2002. 1(8): p. 499-509.

4. Sospedra M Fau - Martin, R. and R. Martin, *Immunology of multiple sclerosis*. (0732-0582 (Print)).
5. Rejdak, K., S. Jackson, and G. Giovannoni, *Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians*. British Medical Bulletin, 2010. **95**(1): p. 79-104.
6. Hemmer B Fau - Archelos, J.J., H.-P. Archelos Jj Fau - Hartung, and H.P. Hartung, *New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis*. (1471-003X (Print)).
7. Steinman, L., *Multiple sclerosis: a two-stage disease*. (1529-2908 (Print)).
8. Frohman, E.M., M.K. Racke, and C.S. Raine, *Multiple Sclerosis – The Plaque and Its Pathogenesis*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(9): p. 942-955.
9. Hafler, D.A., *Multiple sclerosis*. The Journal of Clinical Investigation, 2004. **113**(6): p. 788-794.
10. Irani, D.N., *Immunological mechanisms in multiple sclerosis*. Clinical and Applied Immunology Reviews, 2005. **5**(4): p. 257-269.
11. Frohman, E.M., et al., *Characterizing the mechanisms of progression in multiple sclerosis: Evidence and new hypotheses for future directions*. Archives of Neurology, 2005. **62**(9): p. 1345-1356.
12. Trapp, B.D., et al., *Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(5): p. 278-285.
13. MacLean, H. and M. Freedman, *Immunologic therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis*. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2001. **1**(3): p. 277-285.
14. Derwenskus, J., *Current Disease-Modifying Treatment of Multiple Sclerosis*. Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine, 2011. **78**(2): p. 161-175.
15. Clerico, M., et al., *The therapy of multiple sclerosis with immune-modulating or immunosuppressive drug: A critical evaluation based upon evidence based parameters and published systematic reviews*. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2008. **110**(9): p. 878-885.
16. Morris, K. and C. Yiannikas, *Treatment Update in Multiple Sclerosis*. Current Allergy and Asthma Reports, 2012. **12**(3): p. 246-254.

17. Hartung, H.-P., et al., *Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis*. Expert Review of Neurotherapeutics, 2011. **11**(3): p. 351-362.
18. Saidha, S., C. Eckstein, and P.A. Calabresi, *New and emerging disease modifying therapies for multiple sclerosis*. Ann N Y Acad Sci, 2012. **1247**: p. 117-37.
19. Killestein, J., R.A. Rudick, and C.H. Polman, *Oral treatment for multiple sclerosis*. The Lancet Neurology, 2011. **10**(11): p. 1026-1034.
20. Wundes, A., et al., *Mitoxantrone for worsening multiple sclerosis: Tolerability, toxicity, adherence and efficacy in the clinical setting*. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2010. **112**(10): p. 876-882.
21. Ramos-Cejudo, J., et al., *Treatment with Natalizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients Induces Changes in Inflammatory Mechanism*. Journal of Clinical Immunology, 2011. **31**(4): p. 623-631.
22. Stüve, O. and J.L. Bennett, *Pharmacological Properties, Toxicology and Scientific Rationale for the use of Natalizumab (Tysabri®) in Inflammatory Diseases*. CNS Drug Reviews, 2007. **13**(1): p. 79-95.
23. Belachew, S., et al., *Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis*. European Journal of Neurology, 2011. **18**(2): p. 240-245.
24. Iaffaldano, P., M. D'Onghia, and M. Trojano, *Safety profile of Tysabri: international risk management plan*. Neurological Sciences, 2009. **30**(0): p. 159-162.
25. Polman, C.H., et al., *A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(9): p. 899-910.
26. Rudick, R.A., et al., *Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(9): p. 911-923.
27. Bloomgren, G., et al., *Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(20): p. 1870-1880.
28. Lindå, H., et al., *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Monotherapy*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(11): p. 1081-1087.

29. Chen, Y., et al., *Asymptomatic Reactivation of JC Virus in Patients Treated with Natalizumab*. *New England Journal of Medicine*, 2009. **361**(11): p. 1067-1074.
30. Bozic, C., et al., *Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: Baseline results of STRATIFY-1*. *Annals of Neurology*, 2011. **70**(5): p. 742-750.
31. Putzki, N., et al., *Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries*. *European Journal of Neurology*, 2010. **17**(1): p. 31-37.
32. Putzki, N., et al., *Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis*. *European Journal of Neurology*, 2009. **16**(3): p. 424-426.
33. Weinstock-Guttman, B., et al., *Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS*. *Journal of Neurology*, 2012. **259**(5): p. 898-905.
34. O'Connor, P.W., *Natalizumab risk stratification: role of a two- step anti-JCV antibody assay*. (0317-1671 (Print)).
35. Miravalle, A., R. Jensen, and R. Kinkel, *Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy*. *Archives of Neurology*, 2011. **68**(2): p. 186-191.
36. Schröder, A., et al., *Successful management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution syndrome in a patient with multiple sclerosis*. *Archives of Neurology*, 2010. **67**(11): p. 1391-1394.
37. Klotz, L., S.G. Meuth, and H. Wiendl, *Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis—A focus on alemtuzumab*. *Clinical Immunology*, 2012. **142**(1): p. 25-30.
38. Coles, A.J., et al., *Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes*. *The Lancet Neurology*, 2011. **10**(4): p. 338-348.
39. *Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2008. **359**(17): p. 1786-1801.

40. Cohen, J.A., 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*. **380**(9856): p. 1819-1828.
41. Coles, A.J., et al., *Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial*. *The Lancet*. **380**(9856): p. 1829-1839.
42. Jones, J.L., et al., *Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis is associated with neuroprotective autoimmunity*. *Brain*, 2010. **133**(8): p. 2232-2247.
43. Meyer, D., et al., *Case report of anti-glomerular basement membrane disease following alemtuzumab treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2013. **2**(1): p. 60-63.
44. Cuker, A., et al., *A distinctive form of immune thrombocytopenia in a phase 2 study of alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Blood*, 2011. **118**(24): p. 6299-6305.
45. Mehling, M., L. Kappos, and T. Derfuss, *Fingolimod for Multiple Sclerosis: Mechanism of Action, Clinical Outcomes, and Future Directions*. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2011. **11**(5): p. 492-497.
46. Mathur, A., et al., *Fingolimod (FTY720): First approved oral therapy for multiple sclerosis*. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2011. **2**(1): p. 49-51.
47. Cohen, J.A. and J. Chun, *Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis*. *Annals of Neurology*, 2011. **69**(5): p. 759-777.
48. Kappos, L., et al., *A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2010. **362**(5): p. 387-401.
49. Cohen, J.A., et al., *Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2010. **362**(5): p. 402-415.
50. Khatri, B., et al., *Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study*. *The Lancet Neurology*, 2011. **10**(6): p. 520-529.

51. Schmourer, R., S. Hariry, and O. David, *Placebo-controlled study of the effects of fingolimod on cardiac rate and rhythm and pulmonary function in healthy volunteers*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2012. **68**(4): p. 355-362.
52. Ontaneda, D., et al., *Early tolerability and safety of fingolimod in clinical practice*. Journal of the Neurological Sciences, 2012. **323**(1-2): p. 167-172.
53. Maciejek Z Fau - Wojcik-Draczkowska, H., et al., *Evaluation of efficacy, safety and tolerability of fingolimod in patients with the relapsing form of multiple sclerosis - 12-month observation. A preliminary report*. (0028-3843 (Print)).
54. O'Connor, P., et al., *Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(14): p. 1293-1303.
55. Confavreux, C., et al., *Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years*. Multiple Sclerosis Journal, 2012. **18**(9): p. 1278-1289.
56. Linker, R. and R. Gold, *Dimethyl Fumarate for Treatment of Multiple Sclerosis: Mechanism of Action, Effectiveness, and Side Effects*. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2013. **13**(11): p. 1-7.
57. Fox, R.J., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2012. **367**(12): p. 1087-97.
58. Hao, J., et al., *Interleukin-2/interleukin-2 antibody therapy induces target organ natural killer cells that inhibit central nervous system inflammation*. Annals of Neurology, 2011. **69**(4): p. 721-734.
59. Martin, R., *Anti-CD25 (daclizumab) monoclonal antibody therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Clinical Immunology, 2012. **142**(1): p. 9-14.
60. Comi, G., et al., *Placebo-Controlled Trial of Oral Laquinimod for Multiple Sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(11): p. 1000-1009.
61. Giovannoni, G., et al., *A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(5): p. 416-426.
62. Warnke, C., et al., *Cladribine as a therapeutic option in multiple sclerosis*. Clinical Immunology, 2012. **142**(1): p. 68-75.

63. Giovannoni, G., et al., *Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: A post-hoc and subgroup analysis*. *The Lancet Neurology*, 2011. 10(4): p. 329-337.
64. Kappos, L., et al., *Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial*. *The Lancet*. 378(9805): p. 1779-1787.
65. Food and Drug Administration. [cited 2013 October 13]. Available from: <http://www.fda.gov>
66. European public assessment reports. European Medicines Agency. [cited 2013 October 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=Diseases.Immune+System+Diseases.Autoimmune+Diseases.Autoimmune+Diseases+of+the+Nervous+System.Demyelinating+Autoimmune+Diseases%2C+CNS&treeNumber=¤tCategory=Multiple+Sclerosis&searchGenericType=generics
67. Lemtrada: EPAR - Summary for the public. European Medicines Agency. [Cited 2013 October 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003718/WC500150523.pdf
68. Summary of Product Characteristics. Lemtrada. European Medicines Agency. [Cited 2013 October 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf
69. Public Assessment Report. Teriflunamide (Aubagio). European Medicines Agency. [Cited 2013 October 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf
70. Summary of Product Characteristics. Teriflunamide (Aubagio). European Medicines Agency. [Cited 2013 October 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf

71. Full Prescribing Information. Dimethyl Fumarate (Tecfidera). Food and Drug Administration. [Cited 2013 October 13]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204063lbl.pdf.

72. Tecfidera. [Cited 2013 October 13]. Available from: http://www.biogenidec.com/therapies_tecfidera.aspx?ID=13012

Capítulo II - Estágio curricular em Farmácia Comunitária

7. Introdução

A Farmácia Comunitária apresenta-se hoje em dia como um espaço privilegiado de prestação de cuidados saúde pela proximidade às populações, sendo o Farmacêutico um dos principais intervenientes tanto na prevenção da doença como na promoção da saúde. Deste modo, deve manter os seus conhecimentos em constante atualização para fazer face a todos os desafios inerentes ao fato de contactar com pessoas, todas elas diferentes, com problemas diferentes e formas de pensar e agir diferentes, devendo ter a capacidade também de se adaptar constantemente às situações com que se depara no dia-a-dia, aplicando na prática os seus conhecimentos adquiridos.

O meu estágio foi realizado na Farmácia Pereira Martins em Torres Novas, no período de 4 de fevereiro a 2 de julho num total de 800 horas, sob a supervisão do Dr. António Martins, Diretor Técnico (DT) e proprietário, bem como dos restantes elementos da equipa que trabalham na farmácia.

Durante o estágio tive a oportunidade de colocar em prática alguns ensinamentos teóricos dados nas aulas acerca do medicamento e com a equipa de trabalho presente na farmácia fui entendendo o real papel do farmacêutico na interação medicamento-utente, compreendendo que é no terreno, no contato com as diversas realidades, que se tem a noção da profissão como um todo, com toda a vertente de relação socioprofissional inerente.

O objetivo do presente relatório é descrever as atividades desenvolvidas no decorrer do estágio, caracterizando não só o funcionamento da farmácia mas também o papel do Farmacêutico como especialista do medicamento e como agente promotor de saúde pública.

O relatório foi elaborado tendo em conta as Boas Práticas de Farmácia Comunitária (BPF) e a legislação vigente.

8. Caracterização e Organização da Farmácia

A Farmácia Pereira Martins existe desde 1986, situando-se inicialmente numa aldeia do concelho de Torres Novas, Pedrógão, tendo mudado as instalações para a localização atual em 2009. A Direção Técnica é da responsabilidade do Dr. António Augusto Pereira Martins, que além de DT é também o proprietário.

8.1 Localização e espaço físico da farmácia

Situando-se na Urbanização da Quinta da Silvã em Torres Novas, a Farmácia Pereira Martins encontra-se num local com facilidade de estacionamento, assim como dispõe de facilidade de acesso para pessoas com dificuldades de locomoção. Para além das escadas de acesso, dispõe de um acesso alternativo composto por uma rampa, garantindo “a acessibilidade à farmácia de todos os potenciais utentes, incluindo crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência”. [1].

Para que a farmácia seja facilmente identificada e visível, na fachada do edifício estão inscritas sobre um fundo verde as palavras “Farmácia Pereira Martins” e possui uma cruz verde que se encontra iluminada nas noites em que a farmácia se encontra de serviço permanente e por baixo a inscrição “Farmácias Portuguesas”, da qual faz parte. Existe também uma placa onde estão inscritos o nome da Farmácia e o nome do DT e a informação referente ao horário de funcionamento e à escala de serviço permanente das farmácias na área do município e a respetiva morada encontra-se afixada também. Possui ainda um postigo de atendimento e a campainha para as noites em que se encontra de serviço permanente. No interior dispõe de câmaras de vigilância com gravação de imagem, assim como alarme contra incêndio e extintores.

A fachada da farmácia assim como a zona exterior encontram-se limpas e em ótimas condições de conservação. Existe uma montra principal onde são expostos alguns produtos que quer por serem amplamente publicitados, lançamentos recentes ou por apresentarem sazonalidade, merecem destaque.

A Farmácia Pereira Martins dispõe de instalações amplas e com uma ótima iluminação, pois toda a fachada é envidraçada e o ambiente no interior da farmácia é calmo e profissional, de forma a criar as condições ótimas necessárias para a comunicação com os utentes, encontrando-se adequadamente ventilada e equipada com aparelhos de ar condicionado.

O espaço físico da farmácia divide-se em 2 pisos: a zona de atendimento e de espera da farmácia, onde se encontra também o gabinete de atendimento personalizado e existem as instalações sanitárias no considerado “primeiro andar” e, na cave, funciona o armazém, o arquivo, os escritórios e o laboratório.

Na zona de atendimento e espera existem três balcões, todos eles equipados com computador e impressora para as receitas médicas, dispositivo de leitura ótica, terminal de multibanco e caixa registadora. Nas gavetas existentes nos balcões são guardadas as receitas já processadas ainda por conferir até atingir as 30 unidades e completar um lote, sendo mais tarde conferidas e corrigidas, caso seja necessário.

Este espaço é amplo e organiza-se em áreas específicas, sendo que à esquerda dos balcões se encontram os produtos de dermocosmética, nomeadamente de cuidados capilares, corpo e rosto e à direita as áreas de cuidados do bebé, pré-mamã e infantil. Existem ainda gavetas inferiores a estas áreas onde são armazenados alguns produtos com menor rotatividade ou menos apelativos, como repelentes de insetos e alguns produtos de podologia, por exemplo.

É também na zona de atendimento que se encontra o contentor da VALORMED, entidade responsável pela gestão de resíduos de embalagens e de medicamentos fora de uso entregues nas farmácias. É da competência dos profissionais da farmácia prestar informação aos utentes acerca deste programa, incentivando a sua participação ativa e sensibilizando-os para o impacto negativo que estes resíduos podem ter a nível ambiental e na saúde pública, assim como garantir o seu correto encaminhamento para a reciclagem [26].

Existe também uma balança que, através dos dados recolhidos do “peso” e altura do utente, permite fazer o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) tendo também associado um medidor de Pressão Arterial, enquanto a balança para os bebés se encontra no Gabinete de Atendimento Personalizado.

Por detrás dos balcões encontram-se produtos de alta rotatividade e visibilidade, nomeadamente referentes à higiene bucodentária, suplementos alimentares, alguns medicamentos não sujeitos a receita médica, como pastilhas para a garganta, antigripais, antipiréticos e outros produtos como compressas, adesivos, termómetros, entre outros, sendo que alguns destes (destacando-se os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)) se encontram expostos à vista dos utentes mas não ao seu alcance. De forma a garantir um diálogo em privado e confidencial com os utentes quando solicitado, existe um Gabinete de Atendimento Individualizado anexo à zona de atendimento, onde também são realizadas as determinações de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a determinação de colesterol total, triglicéridos e controlo da glicémica capilar. A medição da Pressão Arterial também pode ser realizada gratuitamente neste espaço, existindo um esfigmomanómetro digital de braço para o efeito.

Dispõe ainda de instalações sanitárias, devidamente identificadas.

Na zona posterior ao espaço de atendimento ao público existe uma área de armazenamento composto por gavetas deslizantes, onde são armazenados os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), assim como alguns dispositivos médicos. Nesta zona também se encontram armazenados os produtos de frigorífico, que devem ser mantidos abaixo dos 8°C.

No piso -1, situa-se o armazém, onde são arrumados em prateleiras e por ordem alfabética todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos que não podem ser colocados na zona de armazenamento superior por falta de espaço ou pelo fato das embalagens serem demasiado volumosas assim como também são armazenados produtos sazonais ou material utilizado para a elaboração das montras; é neste local que se procede à receção das encomendas e, como tal, existe um computador ligado a um aparelho de leitura ótica e impressora de códigos de barras. A impressora fiscal, que regista todas as vendas efetuadas na farmácia, também se encontra neste local.

Na secretária existente no armazém existe um arquivador onde as faturas diárias são colocadas provisoriamente de acordo com o fornecedor e mais tarde são transferidas para outro arquivador no escritório.

O escritório, equipado com impressora-multifunções e *fax*, é o local onde se trata do trabalho administrativo de gestão e contabilidade da farmácia assim como são arquivados documentos

de faturação, notas de devolução e os originais das faturas enviadas pelos fornecedores. A documentação pertencente à biblioteca da farmácia encontra-se permanentemente disponível para consulta neste espaço. Existe um outro escritório onde decorrem as consultas de nutrição e educação alimentar.

Os documentos referentes ao controlo dos psicotrópicos e estupefacientes, certificados de calibração dos instrumentos, boletins de análise das matérias-primas, registos da temperatura do frigorífico e documentos de anos anteriores são arquivados numa outra sala especial para o efeito.

O laboratório situa-se também neste piso e encontra-se devidamente equipado com todo o material obrigatório por lei [2]. Possui ainda um extintor de dióxido de carbono (CO₂) e extrator de gases. Os arquivadores com o registo dos movimentos das matérias-primas, o *Regime de Preços dos Manipulados* e as Fichas de Preparação de Manipulados, assim como o *Formulário Galénico Português (2001 e 2007)* e a *Farmacopeia Portuguesa 9.0 e 9.8* estão arrumados também no laboratório de forma a facilitar a sua consulta quando necessário. Os reagentes encontram-se devidamente acondicionados num armário e todas as superfícies são lisas e facilmente laváveis.

8.2 Recursos Humanos

Os Recursos Humanos da Farmácia Pereira Martins são constituídos pelo Dr. António Martins, Farmacêutico, DT e proprietário, Dra. Raquel Martins (Farmacêutica Adjunta), Dra. Carina Dias (Farmacêutica), D. Conceição Martins (Ajudante Técnica de Farmácia), D. Cidália Gameiro (Ajudante Técnica de Farmácia) e Dra. Paula Martins (Nutricionista). É da competência dos Farmacêuticos promover o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança, sendo que a sua principal responsabilidade é para com a saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral. [1]

Enquanto profissionais de saúde, os Farmacêuticos têm a responsabilidade de promover o uso racional dos medicamentos, proceder à monitorização dos doentes, assim como exercer outras atividades no contexto dos Cuidados Farmacêuticos, assegurando sempre a máxima qualidade nos serviços que prestam à comunidade. Para isto, devem manter-se sempre informados a nível científico, ético e legal, sendo que este modelo de formação continuada trata-se de uma obrigação profissional, assim como devem supervisionar, verificar e avaliar as tarefas que são legadas no pessoal de apoio, devendo intervir sempre que necessário e garantir que estes possuem formação atualizada para as tarefas desempenhadas [1].

Da exclusiva responsabilidade dos Farmacêuticos constam o contato com outros profissionais de saúde, o controlo de psicotrópicos e estupefacientes, a cedência de medicamentos, o seguimento Farmacoterapêutico, o contato com os Centros de informação dos medicamentos, a gestão da formação dos seus colaboradores e a gestão das reclamações [1].

Em relação ao DT, este tem o dever de assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia, deve garantir que os utentes recebem informação adequada acerca

da utilização dos medicamentos, promovendo sempre o uso racional do medicamento. Deve garantir que os MSRM apenas são dispensados sem que os utentes possuam receita em casos considerados de força maior e apenas quando devidamente justificados [3]. Deve também garantir que os medicamentos se encontram em bom estado de conservação assim como garantir que o seu aprovisionamento é suficiente, para além de que deve zelar para que a farmácia se encontre nas condições adequadas de segurança e higiene e que as regras constantes no Código Deontológico e da profissão farmacêutica na legislação que a rege sejam cumpridas [1,3].

Na ausência do DT cabe ao Farmacêutico Adjunto assumir as suas responsabilidades, assim como deve também coadjuva-lo nas suas tarefas, a par dos técnicos e ajudantes técnicos de farmácia.

Todos os funcionários estão devidamente identificados com um cartão que possui o nome e o título profissional correspondente e todos estão cientes de quais são as suas tarefas específicas a desempenhar. No entanto, tratando-se de uma farmácia dita de “familiar”, a gestão dos recursos humanos é feita de forma bastante simples, baseada na cooperação entre todos e na compreensão de que a saúde do utente está sempre acima de qualquer outro interesse.

8.3 Sistema informático

A Farmácia Pereira Martins, durante o período em que decorreu o meu estágio, possuía o sistema informático SIFARMA Clássico da Associação Nacional de Farmácias (ANF), responsável pela manutenção e atualizações informáticas realizadas via *modem*, sendo que aquando terminou o meu estágio, se encontrava para breve a implementação do sistema SIFARMA 2000. Este sistema com que tive contato é bastante prático, cómodo e de fácil manuseamento, o que permite não só uma melhor gestão e organização dos *stocks*, uma vez que permite controlar a entrada e saída dos produtos de forma eficiente com atualização imediata, mas também permite controlar a rotatividade dos produtos existentes na farmácia, aceder à ficha de cada produto e a informações atualizadas referentes à sua segurança e posologia, ver o historial de vendas, determinar qual o stock máximo e mínimo pretendido para cada produto ou medicamento, permite o controlo dos prazos de validade, entre outras funcionalidades, sofrendo atualizações constantes, via *modem*.

Também permite a criação de fichas de individuais dos utentes da farmácia, geralmente os considerados “habituais”, efetuar vendas a crédito, que ficam associadas à ficha do utente, assim como a realização de vendas suspensas. Estas últimas também são normalmente efetuadas aos clientes assíduos da farmácia, sendo que estes ficam responsáveis por trazer mais tarde a respetiva receita médica, pagando o medicamento “por inteiro” e recebendo o montante correspondente à participação na altura da regularização da venda através da entrega da receita médica.

Desta forma, o sistema informático é uma grande mais-valia facilitando todos os procedimentos burocráticos tanto do atendimento, receção e envio de encomendas e faturação o que deixa os farmacêuticos e restantes profissionais com uma maior disponibilidade para prestar os cuidados de saúde e o aconselhamento correto aos utentes. Para além do SIFARMA, a farmácia dispõe de ligação à Internet que possibilita a consulta com rapidez de informação referente à prática farmacêutica, assim como consultar rapidamente por exemplo a página do INFARMED para esclarecimento de alguma dúvida que possa surgir, ou consultar os Resumos das Características do Medicamentos (RCMs).

9. Informação e documentação científica

As Farmácias deverão dispor de uma biblioteca atualizada e em constante atualização, de forma a poder suprir as necessidades crescentes dos utentes por informações acerca dos medicamentos e dispositivos médicos, assim como acerca de certas patologias com que os Farmacêuticos vão sendo confrontados no dia-a-dia na farmácia [1,3]. A farmácia tornou-se num local por excelência onde os utentes procuram esclarecer as suas dúvidas, nomeadamente acerca da posologia, forma de administração, indicações e contra- indicações, dúvidas estas para os quais os Farmacêuticos deverão estar devidamente preparados. Desta forma, na Farmácia Pereira Martins, para além de acesso à Internet que permite fazer pesquisas rapidamente acerca de determinados assuntos, existe uma biblioteca em constante atualização, de onde constam não só as publicações obrigatórias, mas também outras facultativas. No momento da dispensa são consideradas como fontes obrigatórias de informação o *Prontuário Terapêutico* e o RCM [1] sendo que a *Farmacopeia Portuguesa* também se considera como obrigatória na biblioteca da farmácia, em edição em papel, formato eletrónico ou *online* [3,32].

Para além destas publicações possui o *Simpósio Terapêutico* (edições LV, LVI e LVII), o *Manual de Medicamentos Não Prescritos (Aconselhamento Farmacêutico)* composto por 2 volumes, o *Manual de Antibióticos Antibacterianos, Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos, Formulário Galénico Português, Regimento Geral de Preços e Manipulados, Direito Farmacêutico, Boas Práticas de Farmácia, A Farmácia no Mundo Pré-Clássico e nas Culturas Tradicionais, Dicionário Médico*, e outras publicações, tais como circulares normativas do INFARMED e ANF, protocolos de aconselhamento farmacêutico e publicações de carácter periódico como a *Revista Mundo Farmacêutico, Farmacêutico News, Revista Farmácia Distribuição* e a *Revista Farmácias Portuguesas*.

Também se encontram à disposição Centros de Informação e Documentação, que permitem aceder de forma rápida e prática a informação acerca dos medicamentos, tais como o Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos e o Centro de Informação Sobre Medicamentos (CEDIME), da ANF.

10. Aprovisionamento e armazenamento dos medicamentos

10.1 Gestão de *stocks*

A gestão de *stocks* é feita através do sistema informático (SIFARMA). Nas fichas do produto, são definidos os *stocks* mínimo e máximo desse produto existente na farmácia, sendo que, assim que este atinge o nível abaixo do *stock* mínimo é enviado automaticamente pelo sistema para a proposta de encomenda. Desta forma, garante-se a manutenção dos *stocks* e evita-se a ocorrência de ruturas, assim como permite que haja uma gestão mais eficiente e sustentável dos recursos, evitando-se desperdícios em relação a produtos que acabam por não ser vendidos. Na gestão dos *stocks* deve-se ter em atenção os prazos de validade dos produtos, sendo que se à partida é do conhecimento que determinado produto possui por natureza um prazo de validade relativamente curto (por exemplo no caso do óleo de amêndoas doces ou outros óleos ou líquidos) os pedidos são normalmente feitos de acordo com as necessidades diárias e não em quantidade.

Desta forma, a atividade de gerir os *stocks* da farmácia não é estanque e quem está responsável por efetuar as encomendas pode adequar os pedidos às necessidades assim como aos consumos. No caso de produtos que apresentem sazonalidade, por exemplo, o número de unidades adquiridas durante esse período ou quando se procede à preparação da época pode ser bastante superior ao que foi definido como *stock* máximo predefinido, assim como no caso de medicamentos que já não têm saída e caíram em desuso ou que são pedidos pontualmente podem ser retirados das propostas de encomenda, através da colocação da quantidade mínima e máxima no valor zero. Também é possível aceder à proposta de encomenda diretamente e retirar por algum motivo os produtos que foram aí colocados automaticamente pelo SIFARMA.

Desta forma, é muito importante a confirmação e a aprovação da encomenda final antes de esta ser transmitida ao fornecedor pretendido.

Para além de todos estes fatores já apresentados, a gestão de *stocks* também deve ter em consideração o perfil dos utentes da Farmácia e quais as suas necessidades, a localização da farmácia, os dias em que a farmácia está de serviço permanente, a capacidade física de armazenamento, os hábitos de prescrição médica observados e a publicidade nos meios de comunicação [1].

A Farmácia Pereira Martins trabalha preferencialmente com armazenistas, uma vez que desta forma é possível adquirir a um preço mais competitivo os medicamentos e produtos, sendo que o preferencial é a OCP Portugal, seguido da UDINFAR (União dos Farmacêuticos de Portugal) e da Plural.

O principal critério de preferência relaciona-se com a proximidade do armazém à farmácia (a OCP possui um armazém em Torres Novas). Outros critérios para a escolha de um em detrimento de outro são as condições de entrega, as bonificações e os preços praticados por cada um. A compra direta aos laboratórios também é uma opção, especialmente quando as

condições comerciais oferecidas são benéficas, se se encomenda em quantidade ou quando determinado produto se encontra esgotado ao nível dos armazenistas habituais.

Para além da transmissão da encomenda por *modem* para o fornecedor, também podem ser feitos pedidos por telefone, no caso de produtos que não estão disponíveis naquele momento na farmácia ou que são mais difíceis de obter e para os quais se pretende uma entrega mais rápida, tendo a vantagem de que se pode ser logo informado se o produto se encontra esgotado, “sob consulta” ou disponível, podendo até ter alguma garantia de para quando fica agendada a entrega na farmácia, o que nos dias que correm começa a ganhar alguma importância.

10.2 Receção de encomendas

Durante o meu estágio na Farmácia Pereira Martins o primeiro contato que tive com os medicamentos e outros produtos de saúde foi ao nível do aprovisionamento e armazenamento. Desta forma, pude não só através da receção das encomendas e arrumação saber onde procurar cada produto mas também contactar com as diversas formas farmacêuticas existentes, associar cada nome ao local em que estariam arrumadas, o que facilitou depois bastante a fase de atendimento. Para além disto, pude ter a real percepção da importância que uma correta receção de uma encomenda e o seu correto armazenamento têm no dia-a-dia de uma farmácia. Sendo assim, durante todo o período em que decorreu o meu estágio, normalmente era eu que tratava da receção das encomendas e da arrumação dos produtos que chegavam durante o período em que me encontrava na farmácia.

Os produtos são normalmente enviados pelos armazenistas acondicionados em contentores de plástico, as chamadas “banheiras” e vêm sempre acompanhados da respetiva fatura e duplicado, assim como de guia de transporte. Caso se tratem de produtos de frio, estes contentores são normalmente de cor diferente e as embalagens vêm acondicionadas com acumuladores de frio, de forma a garantir que durante o processo as condições de preservação e a integridade do produto são mantidas. Por este motivo, devem ser os primeiros produtos a serem rececionados, para que sejam armazenados o mais rápido possível no frigorífico.

As faturas encontram-se devidamente identificadas, constando o nome, morada, número de contribuinte da Farmácia assim como do fornecedor, número de fatura, data e local de carga e de descarga. Relativamente aos produtos, estes estão identificados de acordo com o nome comercial, Código Nacional de Produto (CNP), dosagem e tamanho da caixa, forma farmacêutica, Preço de Venda ao Público (PVP), (se se tratar de produtos em que o preço não é estabelecido na farmácia), preço de custo para a farmácia e também o valor referente de Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) a que é sujeito.

A receção das encomendas é feita também utilizando o sistema SIFARMA, através da leitura dos códigos de barras das embalagens ou respetivo CNP. Para cada produto são conferidos a integridade da embalagem, o prazo de validade e o PVP constante na embalagem.

Deve ter-se em atenção se o prazo constante na embalagem que se está a dar entrada é mais curto do que o prazo de validade constante no sistema e caso seja, alterar a data, para que o prazo constante no sistema seja o referente à embalagem que possui o prazo mais curto. Para além disso, caso o *stock* se encontre a zero, deve-se alterar para o prazo mais curto referente às embalagens desse mesmo produto na encomenda a rececionar.

Em relação à conferência do PVP impresso nas embalagens este ponto é bastante importante, tendo em conta que nos últimos tempos tem-se assistido a uma flutuação frequente dos preços dos produtos, devendo ter-se especial atenção para que o preço que é cobrado aos utentes não seja superior ao que se encontra impresso na cartonagem. Para isso, deve-se confrontar o PVP das embalagens com o valor constante na fatura, de forma a detetar possíveis erros de faturação. Em relação aos MSRM, os preços constantes nas embalagens (PVP) devem coincidir com o que vem estipulado oficialmente, uma vez que estes medicamentos possuem margem de lucro fixo, igual para todas as farmácias [4].

Já no caso dos medicamentos de venda livre e no caso dos produtos de dermocosmética, higiene, puericultura, dispositivos médicos, produtos de fitoterapia, ou uso veterinário e uma vez que não se encontram marcados com PVP, aplica-se uma margem de lucro estipulada pela própria farmácia de acordo com o IVA a que o produto está sujeito (6 ou 23%), e o PVP dos produtos é calculado através da multiplicação do preço de custo por um fator dependente do IVA aplicado. [5].

Outro ponto a que se deve ter atenção é à existência de bonificações ou seja, verificar se existem embalagens de oferta que venham junto com determinado número de embalagens encomendadas desse mesmo produto, pois estas devem entrar no sistema como bónus.

No caso de a encomenda ter sido feita pelo telefone, antes de se proceder à sua receção, é necessário criá-la, no código referente ao armazenista para o qual foi feito o pedido e aprová-la, para que fique disponível para ser rececionada.

Caso se detete algum erro durante a conferência das encomendas é feito uma reclamação ao fornecedor, emitindo-se uma nota de devolução nos casos em que a validade seja demasiado curta (3 meses antes do final do prazo devem ser retirados e não devem ser aceites), em que as embalagens não se encontrem em condições para que possam ser dispensadas aos utentes, em que o produto recebido não seja o pedido ou se vier em quantidades superiores ao que foi pedido, assim como no caso em que os medicamentos em questão foram retirados do mercado pela Entidade reguladora (INFARMED).

Em todos estes casos as embalagens devem ser devolvidas e o assunto resolvido quer através da troca de produto ou através da emissão de notas de crédito pelos fornecedores.

Nos casos em que o erro acontece ao nível de PVP mal marcado, ou seja, em que o produto tenha sido faturado a um preço mais elevado que o impresso na embalagem é emitida uma nota de crédito, para que seja solicitada a devolução da diferença.

No caso da receção de Benzodiazepinas e de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, para além da fatura, vêm acompanhados de uma requisição em duplicado. Na Farmácia Pereira Martins, no caso de se tratar de benzodiazepinas, escreve-se o número entrada

atribuído pelo sistema no documento e à frente as iniciais “TN”, de Torres Novas. No caso de se tratar de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, antes do número de entrada, escreve-se as iniciais “PSI” e após esse número então as iniciais “TN”. Ambas as vias são carimbadas e assinadas pelo DT, sendo que o original é arquivado na farmácia (durante três anos) e o duplicado é enviado para o fornecedor.

Após a conferência das faturas, estas são arquivadas em pasta própria.

10.3 Armazenamento

O armazenamento dos produtos é também uma etapa crítica, na medida em que, se for feito de forma correta, permite não só uma melhor gestão do espaço como também permite diminuir o tempo que o profissional despende na procura do produto aquando a dispensa ao utente.

Na Farmácia Pereira Martins existem diversos locais de armazenamento de acordo com a forma farmacêutica, características, condições especiais de conservação ou via de administração, principalmente. Assim temos os comprimidos e cápsulas orais, que são arrumados em gavetas por ordem alfabética, independentemente se se trata de medicamento genérico (por Denominação Comum Internacional (DCI)) ou de medicamento ético, pomadas e cremes, gotas, colírios e pomadas oftálmicas, supositórios e enemas, saquetas, ampolas, aerossóis, loções e soluções cutâneas e xaropes. Também existem gavetas específicas para os produtos de uso veterinário, transdérmicos, injetáveis, ginecológicos, higiene e protocolo da diabetes.

Os medicamentos são todos arrumados por ordem alfabética por DCI ou nome comercial e encontram-se organizados de acordo com a dosagem e com o número de unidades por embalagem (dosagens menores e embalagens contendo menos unidades à frente). Segue-se também o princípio de que os primeiros a sair são aqueles cuja validade expira mais rapidamente, ou seja, o princípio do *first expired first out* conseguindo-se um controlo mais efetivo dos prazos de validade.

Em relação aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes encontram-se arrumados também segundo esta organização, não se encontrando separados dos restantes.

No frigorífico, equipado com termohigrómetro, são armazenados os produtos que requerem temperaturas especiais de armazenamento, como insulinas, alguns colírios e vacinas, por exemplo, devendo a temperatura situar-se entre os 2-8°C.

Existe também um termohigrómetro no armazém, registando os valores de temperatura e de humidade relativa, sendo os dados recolhidos periodicamente. No que diz respeito ao armazenamento, segundo as BPF, “as condições de iluminação, temperatura e humidade devem respeitar as exigências específicas dos medicamentos, de outros produtos farmacêuticos, químicos, matérias-primas e materiais de embalagem”[1].

Produtos como leites, papas, chupetas, produtos que apresentem sazonalidade, suplementos alimentares, elixires, material ortopédico, produtos de dermocosmética, fitoterapia ou

higiene oral, por exemplo, encontram-se arrumados em prateleiras na zona de atendimento, sendo que alguns se encontram também arrumados em gavetas inferiores, como referido anteriormente.

10.4 Controlo dos prazos de validade

Manter um controlo adequado dos prazos de validade é imperativo para garantir que não só a qualidade e eficácia dos medicamentos e produtos mas também a sua segurança. Deste modo, para além do controlo efetuado aquando a receção como explicitado anteriormente, todos os meses é impresso um documento onde consta uma lista de todos os produtos existentes na farmácia cuja validade expira nos próximos três meses. Estes produtos devem ser retirados se ainda se encontrarem na farmácia e separados dos restantes nas zonas de armazenamento e o prazo de validade deve ser atualizado de acordo com a validade mais curta que figura em *stock* depois destes serem retirados.

Estes produtos são então enviados ao fornecedor com a respetiva nota de devolução com a justificação referente ao prazo de validade.

11. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

A farmácia, mais do que nunca, é um espaço de saúde, cada vez mais direcionada para o utente e para as suas exigências, apresentando o Farmacêutico um papel preponderante na relação do utente com o medicamento, devendo os interesses com a saúde do utente e o seu bem-estar ser a sua principal preocupação. É apenas deste modo que o Farmacêutico é reconhecido como um profissional credível, confiável e disponível para esclarecer qualquer tipo de dúvidas que os utentes possam apresentar, através de uma relação de confiança e de proximidade, sem julgar mas também sem desculpabilizar o utente quando se depara com um qualquer problema no uso correto e racional da medicação.

Deve ter-se o cuidado de prestar ao utente toda a informação de forma clara e correta tendo, não obstante, o cuidado de adequar a linguagem e a terminologia de acordo com os conhecimentos e com a situação clínica dos utentes (nas faixas etárias mais elevadas observam-se muitos casos de perda de capacidade auditiva), devendo também ter alguma sensibilidade para com alguns casos específicos. Ter o cuidado de por exemplo, quando questionados acerca de “para que é este medicamento?” pelo próprio utente por vezes não referir a doença, mas sim o efeito pretendido com a sua toma, uma vez que muitas vezes se tratam de patologias com uma carga psicológica elevada e muitas vezes o próprio utente pode não ter sido informado acerca da sua condição clínica de forma adequada, ou quando se denota que o utente se encontra confuso não o confundir ainda mais.

Também deve-se ter presente que a maioria da população que recorre aos serviços das farmácias (a Farmácia Pereira Martins é um exemplo disso mesmo) trata-se de uma população

maioritariamente idosa e polimedicada, tornando-se o Farmacêutico muitas vezes não apenas um profissional de saúde em quem confiam mas também alguém que assumem como alguém capaz de os ouvir e de lhes prestar alguma atenção, visto muitos se encontrarem sozinhos muito tempo sem ninguém com quem conversar.

A forma como a informação é prestada ao utente e como o atendimento é conduzido acaba por ter uma grande influência ao nível da aceitação e da adesão à terapêutica, mesmo quando se trata de medicamentos prescritos pelo médico, pois pude constatar que o utente sente-se muitas vezes mais seguro após confrontar o Farmacêutico com as suas dúvidas ou saber a sua opinião acerca do tratamento que vai iniciar.

De acordo com o manual “*Medicamentos Não Prescritos- Aconselhamento Farmacêutico*” [30], os utentes na sua generalidade pretendem informações acerca do nome do medicamento, da sua finalidade e duração do tratamento, o que fazer no caso de haver uma omissão de dose, quando e como tomar o medicamento, os seus efeitos secundários potenciais e o que fazer quando estes ocorrem, quando devem tomar precauções especiais com as tomas, nomeadamente ao nível da condução ou quando ocorrem interações, por exemplo com o álcool ou com os contraceptivos orais. Para além disso, é também essencial fornecer informação clara acerca do correto armazenamento dos medicamentos (exposição à luz, calor e humidade ou no caso de medicamentos que devem ser armazenados no frigorífico), assim como acerca dos prazos de validade após abertura, como por exemplo no caso de alguns colírios.

Cabe ao farmacêutico certificar-se de que o utente no ato da dispensa do medicamento, se encontra totalmente esclarecido devendo sempre que possível e que ache necessário, reforçar o que é dito oralmente através do registo por escrito nas embalagens dessa mesma informação. Desta forma o Farmacêutico para além do seu estilo individual próprio da personalidade de cada um deve adotar uma atitude que transpareça inteligência, credibilidade, que o demonstre digno de confiança e seguro dos seus conhecimentos, sem que esta atitude seja de afastamento para com os utentes, mas sim de colocar os seus “trunfos” ao serviço da comunidade e da saúde dos utentes.

5.1 Farmacovigilância

Os Farmacêuticos, assim como todos os profissionais de saúde, devem tomar parte ativa na notificação de suspeita de reações adversas medicamentosas (RAM). Como parte integrante do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), têm a obrigação de recolher, registar e notificar acerca de qualquer reação adversa ao medicamento, interação ou efeito indesejável. Deste modo, sempre que estas situações sejam detetadas, deve ser preenchida a denominada “Notificação de Reações Adversas” (Anexo I), e enviada ao Departamento de Farmacovigilância do INFARMED. Estas podem ser enviadas por correio (modelo próprio em anexo), por fax, *e-mail* ou por telefone o mais rapidamente possível, nunca devendo ultrapassar os 15 dias [4].

Durante o período de estágio não tive oportunidade de assistir a nenhuma notificação de reações adversas, apesar de me ter sido explicado o procedimento que se deve adotar.

5.2 Reencaminhamento de Medicamentos Fora de Uso (VALORMED)

Como referido anteriormente, o Farmacêutico possui um papel muito importante também no que diz respeito à correta gestão dos resíduos de medicamentos e embalagens fora de uso, devendo incentivar a participação dos utentes no programa VALORMED, promovendo a sustentabilidade não só económica mas também ambiental através da educação dos utentes para os perigos para a saúde pública deste tipo de resíduos.

Assim, cada vez que os contentores atingem a sua capacidade máxima, estes são selados e é preenchido um impresso com o nome da farmácia, e o peso do contentor. O responsável pela selagem do contentor assina este impresso e coloca o nome do armazenista responsável pela recolha, sendo que quando o contentor é recolhido é preenchida a data da recolha e é entregue o duplicado à farmácia e os contentores são direcionados para reciclagem.

12. Dispensa de Medicamentos

“A cedência de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos” [1].

É da responsabilidade do farmacêutico avaliar a medicação aquando a dispensa de forma a poder identificar possíveis Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRMs), assim como faz parte das suas competências interpretar e validar as prescrições com que se depara, contactando se necessário o prescritor sempre que detete eventuais PRMs ou que surjam dúvidas no que diz respeito à prescrição. Deve também fornecer toda a informação pertinente e necessária para que se verifique um uso seguro e eficaz dos medicamentos por parte dos utentes, de acordo com as suas necessidades individuais.

Os medicamentos, tendo em conta o tipo de dispensa ao público, são classificados em MSRM e MNSRM [4].

6.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

De acordo com o Decreto de lei nº 176/2006 de 30 de agosto [4], os MSRM são medicamentos que podem constituir um risco para a saúde, quer quando utilizados para o fim a que se destinam mas sem vigilância médica, quer quando usados para um fim diferente daqueles a que se destinam, são medicamentos cuja composição contenha substâncias ou preparações à base de substâncias cuja atividade ou perfil de reações adversas não sejam completamente

conhecidos e aqueles cuja administração é feita por via parentérica. Deste modo, torna-se fundamental a existência de um controlo mais rigoroso sobre estes medicamentos, sendo que a sua cedência só pode ser feita mediante receita médica. O Farmacêutico deve estar atento e ter espírito crítico na interpretação da prescrição, tendo em conta as necessidades individuais dos utentes ao nível da terapêutica mas também de forma a promover a sustentabilidade económica.

No entanto, admite-se a cedência de um MSRM em caso de urgência e excecionalmente [1,3], desde que o farmacêutico tenha conhecimento do perfil farmacoterapêutico do utente e depois de uma avaliação crítica da situação, sendo efetuada uma venda suspensa na condição de o utente trazer a receita médica mais tarde.

Durante as primeiras semanas de estágio, em que ainda não fazia o chamado aviamento e ficava ao balcão ao lado dos farmacêuticos a observar, também analisei as receitas que já tinham sido aviadas, fazendo a simulação do aviamento. Assim, pude familiarizar-me com os procedimentos e conhecer todos os campos que constituem as receitas médicas, assim como conferir as receitas que constituíam um lote (eram depois novamente conferidas por um dos farmacêuticos) para saber o que deveria procurar e a que deveria tomar atenção quando fosse a minha vez de atender ao público. Este exercício de procurar os medicamentos e simular o atendimento revelou-se muito importante, pois de cada vez que errava e era chamada à atenção por isso (o mais comum era ao nível do número de unidades por caixa ou das dosagens), fui ficando mais consciente da importância de verificar todos os campos da receita. Para além disso, também me ajudou bastante a conhecer alguns dos nomes comerciais dos medicamentos prescritos por DCI tendo também de recorrer por vezes ao *Prontuário Terapêutico* para saber de que medicamento se tratava.

Deste modo, quando se recebe uma receita médica, é necessário verificar o número de receita, identificar o doente, o médico responsável pela prescrição, o local de prescrição e a entidade responsável pela comparticipação (representados na receita pela letra “R” para utentes pensionistas abrangidos pelo regime especial de comparticipação ou “O, para os utentes abrangidos por outro regime especial de comparticipação devidamente identificado pelo respetivo diploma legal, quando aplicável), a data da prescrição e a validade (de trinta dias, no caso das receitas normais não renováveis ou seis meses, no caso de receitas renováveis) e verificar se a receita foi devidamente assinada pelo médico, de forma a verificar a autenticidade da receita. De acordo com o novo modelo de receitas médicas (ANEXO II e III) também se deve verificar a assinatura do utente relativamente à pretensão de exercer o direito de opção, apesar de a sua ausência não constituir um motivo de recusa do aviamento da receita [8,29].

As receitas médicas devem ser informatizadas e apenas podem ser aceites manuscritas quando devidamente justificadas, justificação essa que deve estar identificada na receita, sendo estas exceções “Falência do sistema informático”, “Inadaptação do prescriptor”, “Prescrição ao domicílio” e outras situações em que haja até ao máximo de 40 receitas por mês [7,8]. Para além disso, deverá ter obrigatoriamente a vinheta identificadora do médico

prescritor e, nas unidades do Serviço Nacional de Saúde (SNS), no caso de se tratar de uma receita relativa a um utente que beneficie do regime especial, a vinheta de identificação da unidade de saúde deverá ser verde. Não são permitidas mais do que uma via para receitas manuais e são válidas por trinta dias seguidos, após data de emissão. Qualquer rasura, utilização de canetas diferentes ou prescrição a lápis constituem motivos válidos para que as receitas não sejam comparticipadas [7].

Após estas verificações, deve-se ter atenção ao corpo da receita, podendo ser prescritas quatro embalagens de medicamentos por receita, sendo que apenas podem ser, no máximo, duas embalagens do mesmo medicamento, a não ser que se trate de medicamentos de dose unitária, em que podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento.

A prescrição deve ser feita por DCI, apresentando também informação referente à dosagem, à forma farmacêutica e dimensão da embalagem. Os medicamentos também vêm acompanhados de um código- Código Nacional para a Prescrição Eletrónica (CNPEM)- que agrupa num código de barras as características do medicamento referidas anteriormente [7], o que significa que medicamentos que contenham o mesmo CNPEM podem ser dispensados nessa receita podendo de entre estes, esclarecer o utente sobre os mais baratos e dispensá-los.

Em relação às dosagens e tamanho das embalagens, no caso de não haver informação acerca desses campos, devem ser sempre cedidas as dosagens mais baixas disponíveis ou as embalagens mais pequenas [7].

Durante o período de estágio deram-se diversas modificações no que diz respeito à dispensa de MSRM, nomeadamente a extinção de alguns regimes especiais de comparticipação (que passaram a fazer parte do regime de comparticipação do SNS) [15] e a introdução do novo modelo de receitas médicas, que entrou em vigor a 1 de abril [29].

Na fase de dispensa em si, o Farmacêutico deve tomar uma atitude crítica relativamente à prescrição, tendo em conta o problema de saúde e a medicação prescrita para o mesmo, devendo mesmo interrogar o utente acerca do problema de saúde, se é a primeira vez que vai fazer a medicação ou se se trata de medicação habitual, de forma a poder também identificar alguns problemas de utilização dos medicamentos, como confusão com outra medicação que faça em simultâneo, problema bastante comum como pode constatar durante o estágio.

Deve-se verificar novamente os prazos de validade, o estado das embalagens e o PVP marcado e a receita é então processada informaticamente, tomando atenção ao organismo de comparticipação e à existência de portarias.

Os medicamentos são prescritos por DCI, sendo que o utente pode escolher de entre o medicamento de marca ou genérico, desde que estes tenham o mesmo CNPEM, ou seja mesmo DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem, e pertençam ao mesmo grupo homogéneo, exercendo o seu direito de opção, assumindo a diferença de preço através da sua assinatura na receita em local apropriado. Os medicamentos pertencem ao mesmo Grupo Homogéneo se possuírem “a mesma composição qualitativa e quantitativa em

substâncias ativas, dosagem e via de administração, com a mesma forma farmacêutica ou com formas farmacêuticas equivalentes, no qual se inclua pelo menos um medicamento genérico existente no mercado” [9].

A dispensa por nome comercial é permitida nos casos em que não exista nenhum similar ou no caso em que não existe medicamento genérico similar participado, sendo que deve estar sozinho na receita [7], ou seja, se constar mais do que outro medicamento na receita a dispensa é feita como se se tratasse de uma prescrição por DCI ou no caso de constar na receita uma justificação técnica pelo prescritor. Existem três alíneas de exceção, sendo:

- Alínea a)- Medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito. Nesta alínea figuram, de acordo com a Deliberação nº 70/CD/2012 [10], a Ciclosporina, a Levotiroxina sódica e o Tacrolímus.
- Alínea b)- Reação adversa prévia.
- Alínea c)- Continuidade de tratamento superior a 28 dias.

Contrariamente à alínea a) e b), em que apenas podem ser dispensados os medicamentos que constam da receita desde que não constem desta outros medicamentos, no caso da alínea c) o utente pode optar por um medicamento que seja similar ao prescrito, desde que apresentem um preço inferior [7].

Depois de finalizada a venda, os códigos de barras referentes aos medicamentos participados são impressos no verso da receita e o utente assina, assim como é colocado o carimbo da farmácia e o farmacêutico responsável pela dispensa também assina.

A guia de tratamento é entregue ao utente e são-lhe prestadas informações acerca da posologia, duração de tratamento e informações adicionais relativas a precauções especiais, reações adversas e contra-indicações. Como referido anteriormente, a informação oral deve ser reforçada com a escrita e o farmacêutico deve sempre certificar-se de que não existem dúvidas quando o utente abandona a farmácia.

6.1.1 Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

A dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos exige uma atenção especial e segue algumas especificações, de forma a combater o tráfico de drogas e a utilização ilícita destas substâncias, devido às suas características farmacoterapêuticas. A legislação referente a estes medicamentos especiais encontra-se no Decreto de Lei (DL) n.º 15/93, de 22 de janeiro [11] e é regulamentado pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro [12]. As listas de substâncias consideradas como psicotrópicas e estupefacientes encontram-se atualizadas na Lei n.º 13/2012, de 26 de março [13].

São prescritos isoladamente, devendo as receitas eletrónicas estar identificadas com “RE” (receita especial) e não podem conter outros medicamentos, sendo as únicas características visíveis que as tornam diferentes dos restantes tipos de receita médica, ao contrário do que se verificava anteriormente à prescrição eletrónica, em que a prescrição era feita em impresso próprio amarelo e autocopiativo.

O sistema informático, ao reconhecer um medicamento como psicotrópico ou estupefaciente, gera automaticamente um campo em que é obrigatório o preenchimento da informação relativa ao doente (nome, sexo, morada), médico prescriptor mas também relativa ao adquirente, nomeadamente o nome, número e data do bilhete de identidade, carta de condução ou cartão de cidadão e idade. É emitida uma cópia que se anexa ao documento impresso na venda e são arquivados em conjunto na farmácia por um período de três anos e o original é enviado para o Centro de Conferência de Fatura. A farmácia tem depois de enviar ao INFARMED a listagem de todas as receitas de psicotrópicos ou estupefacientes até ao dia 8 do segundo mês a seguir à dispensa e, no caso das receitas manuais, uma cópia até ao dia 8 do mês a seguir à dispensa [7]. É ainda necessário proceder ao envio ao INFARMED do registo de entradas e saídas destes medicamentos até ao dia 15 de cada mês, assim como no final do ano um balanço das entradas e saídas até ao dia 31 de janeiro.

6.1.2 Regimes de Participação

A participação de MSRM permite que uma percentagem (ou a totalidade) do custo dos medicamentos possa ser suportada por determinada entidade, sendo que os encargos do utente com esses medicamentos apenas a diferença entre o preço total e a participação atribuída. Após a conferência do receituário por parte das entidades responsáveis, é devolvido à farmácia o valor correspondente à participação.

Na Farmácia Pereira Martins, a maioria dos medicamentos são participados pelo SNS mas também existe regimes de complementaridade, em que o utente beneficia da participação de duas entidades diferentes, por exemplo no caso do SÂVIDA/EDP. Nestes casos, deve-se tirar uma cópia à receita, para que a cópia siga para o regime de complementaridade, uma vez que a participação é suportada não só pelo Estado mas também por esse regime e o número de beneficiário da entidade de complementaridade deve ser também devidamente preenchido.

No regime geral de participação o Estado paga uma percentagem do PVP dos medicamentos de acordo com a sua classificação farmacoterapêutica, agrupando-os em quatro escalões (A,B,C,D), por ordem decrescente de percentagem de participação [7,27].

Quanto ao Regime Especial de Participação temos os pensionistas do regime especial e também certas patologias crónicas, como a Doença de Alzheimer (Despacho nº13020/2011, de 20/09) [33], Paramiloidose (Despacho 4521/2001 (2ª série), de 31/01/2001) [34], Psoríase (Lei n.º 6/2010, de 07/05) [35], Lúpus, Hemofilia e Hemoglobinopatias (Despacho 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5) [36], entre outras, todos regidos por diplomas legais que estabelecem a participação [37]. Deste modo, o médico tem de mencionar o respetivo Despacho ou Portaria para que o utente possa beneficiar deste regime especial de participação [27].

Os medicamentos manipulados também fazem parte da lista de comparticipações especiais por parte do SNS. Quando prescritos devem sê-lo isoladamente. Estes medicamentos são comparticipados a 30% do seu preço para os preparados oficinais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Português e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis presentes no anexo do Despacho n.º18694/2010, 18 de novembro [14].

Durante o período do meu estágio, houve algumas alterações ao nível dos organismos de comparticipação. Assim, a partir do dia 1 de abril de 2013, o pagamento das comparticipações relativas a beneficiários da Direção-geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Funções Públicas (ADSE), da Assistência na Doença aos Militares das Forças Armadas (ADM), do Sistema de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública (SAD PSP) e do Sistema de Assistência na Doença da Guarda Nacional Republicana (SAD GNR) passaram a ser encargo do SNS, tendo sido todos estes organismos extintos, passando a ser processados no código 01, correspondente ao SNS [15].

6.1.3 Dispensa de produtos destinados ao autocontrolo da Diabetes *mellitus*

Devido ao fato da diabetes *mellitus* ser uma doença que apresenta uma elevada prevalência, foram criados protocolos de comparticipação para alguns produtos utilizados no autocontrolo da glicémia capilar. A comparticipação do Estado ao nível do custo de aquisição é de 85% do PVP das tiras-teste e de 100% do PVP das agulhas, seringas e lancetas dos utentes que façam parte do SNS e subsistemas públicos [16].

Estes produtos têm de ser prescritos isoladamente, ou seja, as receitas não podem conter outros medicamentos ou produtos. Em relação a outros aspetos, como o número de embalagens por receita, as regras são as mesmas que para outros medicamentos. As insulinas ficam fora deste protocolo.

6.2. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Consideram-se MNSRM as especialidades farmacêuticas que podem ser adquiridas sem receita médica, ou seja, medicamentos de venda livre, que se destinam ao tratamento, alívio ou prevenção de sintomas ou síndromes menores, que à partida não exijam cuidados médicos e que possuem na sua constituição substâncias reconhecidas como úteis e seguras, ou, por outras palavras, são os medicamentos que não se enquadram nas condições que definem um MSRM, segundo o Decreto de lei nº 176/2006 de 30 de agosto [4]. A lista encontra-se no *site* do INFARMED e é atualizada regularmente [18].

A cedência de MNSRM pode ser feita nas farmácias em regime de automedicação ou em casos de indicação farmacêutica [1].

Mais do que nunca, o utente vê a automedicação como uma opção vantajosa, na medida em que poderá evitar não só idas repetitivas ao centro de saúde, mas também poupar tempo em deslocações e evitar faltar ao emprego.

No entanto, cabe ao farmacêutico o papel de evitar uma automedicação irresponsável, desde que cumpra os requisitos presentes no Despacho nº17690/2007, de 23 de julho [17], em que a automedicação é definida como a “utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”, sendo que neste documento em anexo, se encontram discriminadas de forma detalhada as situações passíveis de ser alvo de automedicação, organizadas de acordo com os vários sistemas do organismo, como por exemplo tratamento de sintomatologia associada a estados gripais e constipações, dores musculares ligeiras a moderadas, contração de emergência, entre outras.

No que diz respeito à indicação farmacêutica, esta é definida como “ato profissional pelo qual o farmacêutico se responsabiliza pela seleção de um medicamento não sujeito a receita médica e/ou indicação de medidas não farmacológicas, com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de saúde de carácter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente” [1] ocorrendo quando um utente se dirige à farmácia procurando um medicamento sem saber qual adquirir e solicita ajuda.

Neste caso a comunicação é fundamental, para que seja recolhida informação o mais fidedigna possível acerca da condição que despoletou a procura do serviço e será a partir desta informação recolhida que o farmacêutico assumirá a responsabilidade do processo de avaliação do problema de saúde como sendo menor, podendo o farmacêutico tomar a decisão de indicar uma opção terapêutica para esse problema ou oferecer outros serviços de cuidados farmacêuticos ou mesmo fazer o seu encaminhamento para o médico ou outro profissional de saúde, se achar pertinente. Ao dispensar o medicamento, tal como quando se trata de MSRM, o Farmacêutico deve informar o utente acerca das precauções de utilização, posologia, modo de administração, reações adversas ou efeitos secundários passíveis de ocorrer.

Por exemplo, no caso de um utente se apresentar na farmácia pedindo um medicamento “para parar a tosse”, é imperativo identificar o tipo de tosse que se trata, se é produtiva ou seca e saber qual poderá ser a sua causa (tosse alérgica, tabagismo ou mesmo de origem iatrogénica, pela utilização de Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs), por exemplo) assim como se o utente é asmático [30].

Assim, antes de ceder algum medicamento, procurava identificar o tipo de tosse perguntando “Há quanto tempo tem tosse?”; “E trata-se de uma tosse seca ou com expetoração?”; “Toma alguma medicação?”. A verdade é que a maioria das vezes, após perguntar se a tosse era seca ou produtiva a resposta inicial muitas vezes era de que se tratava de tosse seca, mas após algumas perguntas chegava-se à conclusão de que se tratava de tosse produtiva.

No alívio da tosse, a terapêutica não farmacológica torna-se extremamente importante, envolvendo a hidratação. Nos casos de tosse produtiva era aconselhado um expetorante mucolítico, associado à ingestão de líquidos, por exemplo de Bromexina (sem açúcar, sendo adequada para diabéticos) como Bisolvon Linctus® criança e Bisolvon Linctus® adulto e nos casos de tosse seca o Dextrometorfano (Bisoltussin® tosse seca), que é não estupefaciente e apresenta menos efeitos secundários que a codeína, que pode provocar depressão respiratória. Note-se que as situações em que se deve considerar a supressão do reflexo da tosse são apenas aquelas quando se trata de uma tosse não produtiva e seca que interfira com o sono, tosse que entre em ciclo de irritação brônquica que induza ataques sucessivos ou que seja perigosa para o doente por outros motivos [30].

Ao nível da dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica por vezes tive algumas dúvidas e dificuldades em selecionar o medicamento certo de acordo com a informação disponibilizada pelo utente, pois tinha um certo receio de que não fosse aquela a melhor opção, mas com o tempo e com a ajuda da equipa da Farmácia Pereira Martins fui ganhando um maior à-vontade nesta área.

Nestes processos é muito importante saber para quem se destina o medicamento cedido, sendo que há populações especiais que requerem cuidados, como grávidas ou mulheres a amamentar, crianças, idosos (maioritariamente polimedicados) e doentes crónicos, devendo a dispensa ser feita de forma criteriosa e limitada ou mesmo ser desaconselhada.

7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Para além dos medicamentos, existe uma grande variedade de outros produtos de saúde ao dispor do utente. Tal como os medicamentos, devem ser alvo de uma dispensa responsável acompanhada de um aconselhamento adequado de forma a promover o uso correto destes produtos. Os produtos disponíveis na farmácia vão desde produtos de dermocosmética, medicamentos de uso veterinário, produtos de fitoterapia, dispositivos médicos, produtos de alimentação especial, entre outros, devendo o Farmacêutico conhecer estes produtos adequadamente para poder prestar o devido aconselhamento.

Durante o meu estágio, foi nesta área que tive mais dificuldades em poder dar algum tipo de aconselhamento, tendo de recorrer, a maior parte das vezes, à ajuda da equipa da Farmácia Pereira Martins. Penso que isto se deveu ao fato de ser uma realidade para a qual não somos preparados durante as aulas no decorrer do Mestrado Integrado sendo abordadas apenas no contexto de disciplinas opcionais, nomeadamente medicamentos de uso veterinário ou fitoterapia. Para além disso, a grande variedade de marcas e preparações para os mais variados fins ao nível da dermocosmética tornam também mais complicado o conhecimento deste “mundo”, dificuldades essas que fui tentando ultrapassar muitas vezes através da leitura dos ditos catálogos de cada uma das marcas existentes na farmácia e na observação da dispensa destes produtos por parte da restante equipa da Farmácia Pereira Martins.

7.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Hoje em dia, assiste-se a um aumento da preocupação com a aparência física, o que faz da dermocosmética uma área em franca expansão na farmácia comunitária, com a vantagem de que a utilização destes produtos pode ser orientada por um farmacêutico, o que para o utente é importante, pois confere a estes produtos uma melhor fiabilidade na aquisição.

No entanto, estes produtos não se destinam apenas a fins estéticos sendo também alvo de prescrições por parte dos médicos, para determinados tratamentos dermatológicos.

O farmacêutico deve estar preparado para conseguir diferenciar entre um vulgo problema estético e um problema mais grave que implique a consulta de um médico, quando confrontado com estes casos.

Na Farmácia Pereira Martins existe uma grande variedade destes produtos, nomeadamente, produtos de higiene íntima e corporal, produtos capilares, produtos de cuidados específicos para grávidas e bebés, produtos solares, de cuidados de unhas, pés e mãos, higiene oral, linhas de cuidado de rosto e cuidado corporal, sendo diversas as marcas disponíveis (Aderma[®], La Roche-Posay[®], Uriage[®] Ducray[®], Klorane[®], Vichy[®], Mustela[®], Barral[®], D'Aveia[®], Avène[®] entre outras) o que garante ao utente uma grande multiplicidade de escolha.

Aquando a dispensa destes produtos é importante identificar o tipo de pele do utente (oleosa, seca, acneica ou com tendência à atopia) para que lhe seja prestado um correto aconselhamento e a garantir a sua satisfação quando adquire este tipo de produtos na farmácia.

Para além disso, o utente deverá receber todas as informações necessárias acerca da forma correta de aplicação destes produtos, sobre a duração do tratamento se for caso disso, assim como acerca de alguma advertência que os produtos possam apresentar.

Todos estes produtos são alvo de legislação própria, diferente da dos medicamentos, que regulamenta não só as substâncias que podem fazer parte destes produtos mas também o seu uso e dispensa.

7.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Existem determinadas patologias (doença celíaca ou fenilcetonúria, por exemplo) que exigem uma ingestão controlada de determinados constituintes dos alimentos estando disponíveis, para estas condições, produtos que pela sua constituição se distinguem claramente dos alimentos comuns [28].

Alguns destes medicamentos são comparticipados na totalidade pelo SNS, desde que sejam prescritos em determinadas unidades de saúde [7], encontrando-se a lista dos produtos comparticipados discriminada no *site* da Direção Geral da Saúde (DGS).

7.3. Produtos dietéticos infantis

Deste grupo fazem parte, essencialmente, leites e papas e biberões de frutas ou purés.

Na Farmácia Pereira Martins podem-se encontrar leites para lactentes (0-6 meses), leites de transição (6-12 meses) e leites de crescimento (12-36 meses). Existem ainda os leites que se destinam a algumas disfunções, como os hipoalergénicos e anti-regurgitantes. De salientar que o farmacêutico, para além das instruções de preparação do leite (vêm nas embalagens de acordo com cada leite) deve alertar para a necessidade de esterilização das tetinas e biberons utilizados.

Em relação às papas, estas são divididas em lácteas ou não- lácteas, consoante se são preparadas com ou sem leite, respetivamente. As papas disponíveis adequadas a partir dos 4 meses não possuem glúten, enquanto as a partir dos 6 meses já incluem este constituinte.

7.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais

Hoje em dia assiste-se a uma grande procura por produtos naturais para diversos fins, tais como emagrecimento, desconforto gastrointestinal, cansaço físico e mental, entre outros. Desta forma as pessoas esperam evitar a toma de produtos químicos e de síntese, muitas vezes não tendo a real perceção dos efeitos adversos e interações que estes podem apresentar, cabendo mais uma vez ao Farmacêutico prestar as devidas informações e aconselhamento acerca destes.

Na Farmácia Pereira Martins os produtos de fitoterapia dispensados são maioritariamente utilizados para o tratamento de desequilíbrios intestinais e emagrecimento. Estes produtos encontram-se sobre diversas apresentações, nomeadamente cápsulas, comprimidos, tisanas e ampolas. Também são dispensados diversos suplementos vitamínicos, com vista a manter a boa forma intelectual e física dos utentes que os procuram.

7.5. Medicamentos de uso veterinário

Na Farmácia Pereira Martins, os medicamentos mais vendidos são os destinados a animais de companhia (cães e gatos), nomeadamente desparasitantes de uso interno e externo, assim como pílulas anticoncepcionais ou coleiras antiparasitárias.

Quando se cede este tipo de produtos há que ter em atenção o porte e a idade do animal, de forma a proceder a um aconselhamento adequado acerca da sua utilização, assim como se deve dar aconselhamento adequado acerca das suas condições de armazenamento e de administração.

Estes produtos não são comparticipados, o que significa que os custos com a sua aquisição são totalmente suportados pelo utente.

Existem ainda algumas situações em que aparecem prescrições por médicos veterinários de medicamentos de uso humano, estando a dose ajustada ao animal em causa.

7.6 Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos não são considerados medicamentos e englobam um grupo próprio, uma vez que os seus mecanismos de atuação não se traduzem em ações de caráter farmacológico, metabólico ou imunológico, ao contrário dos medicamentos [22].

Encontram-se divididos em quatro classes de risco [22]: Dispositivos de classe I (baixo risco); Dispositivos médicos de classe IIa (médio risco); Dispositivos médicos de classe IIb (médio risco); Dispositivos médicos de classe III (alto risco). Na Farmácia Pereira Martins existem diversos dispositivos médicos abarcando todas as classes por exemplo, fraldas, seringas, ligaduras, gases e pensos estéreis, testes de gravidez, preservativos, medidores de tensão arterial e de glicémia, artigos de puericultura como biberões, chupetas e tetinas, produtos ortopédicos como meias de compressão ou descanso, algálias, produtos de higiene oral, como escovas de dentes, entre outros.

8. Outros Cuidados de Saúde Prestados

Para além da cedência de medicamentos e de outros produtos de saúde, na Farmácia Pereira Martins são oferecidos diversos serviços de determinação de parâmetros biológicos e fisiológicos, indicadores fidedignos para a avaliação do estado de saúde e para a monitorização e controlo da terapêutica instituída ao utente.

Desta forma, na Farmácia Pereira Martins são efetuadas a determinação da glicémia, do colesterol total e triglicéridos, medição da pressão arterial, determinação do “peso”, altura e IMC, tendo eu tido a oportunidade de determinar o IMC e de proceder à medição da pressão arterial de diversos utentes e de observar a determinação do colesterol total, procedimento que nunca tinha realizado (nem observado) durante a realização dos Laboratórios de Competências no decorrer do Mestrado Integrado, ao contrário da medição da pressão arterial e da glicémia capilar.

Estes serviços são efetuados no Gabinete de Atendimento Personalizado, onde são garantidas as condições de privacidade e confidencialidade do utente. Os aparelhos utilizados encontram-se devidamente calibrados e validados e antes de se realizar qualquer teste tem-se o cuidado de explicar o procedimento que se vai operar e de fazer as perguntas que achar pertinentes para o teste a efetuar (por exemplo, ter o cuidado de perguntar se o utente se encontra em jejum antes da determinação dos parâmetros bioquímicos ou se fumou, fez esforços ou bebeu café antes da determinação dos valores da Pressão arterial) despistando logo à partida possíveis fatores que possam influenciar os resultados obtidos.

Nos casos em que é necessário uma picada no dedo para a obtenção de sangue para as medições, é importante garantir as condições totais de segurança, como a lavagem das mãos e desinfecção do dedo antes da picada sendo que o material utilizado deve ser descartado nos contentores existentes para o efeito.

Após as medições os resultados são registados num cartão que é entregue ao utente, com o seu nome, a data da medição, os valores e o nome da farmácia.

Existem também consultas de nutrição ao dispor dos utentes.

8.1 Medição de Parâmetros Antropométricos

A Farmácia Pereira Martins possui uma balança que, através da medição da altura e do peso do utente, calcula o seu IMC. A determinação do IMC é importante na medida em que é um marcador da gordura corporal, permitindo através deste valor classificar um estado de falta de peso, de peso ideal ou de obesidade, considerada como um grande flagelo da sociedade atual. É calculado pela divisão do peso (em Kg), pela altura² (em metros), apresentando como referência os valores apresentados na tabela 1 [23].

Tabela 1: Valores de referência para o IMC [23].

Classificação	Valores de referência de IMC (Kg/m ²)
Falta de Peso	<18,5
Peso Normal	18,5-24,9
Excesso de Peso	25,0-29,9
Obesidade Grau I	30,0-34,9
Obesidade Grau II	35,0-39,9
Obesidade Grau III (Mórbida)	>40

8.2 Medição da Pressão Arterial

Em Portugal, o fator de risco para as doenças cardiovasculares mais prevalente é a Hipertensão Arterial, afetando 42% da população. Como tal, a sua avaliação, diagnóstico e classificação devem seguir um processo criterioso e rigoroso. É importante ter presente que as doenças cardiovasculares (doenças cérebro vasculares, doença isquémica cardíaca e outras doenças do aparelho circulatório) são responsáveis por 32% dos óbitos registados na população portuguesa, o que as tornam a principal causa de morte em Portugal [24].

O Farmacêutico, sendo o profissional de saúde mais próximo do utente, adquire um papel muito importante no aconselhamento e vigilância continuada desta condição, tendo a responsabilidade de alertar o utente para a importância da adoção de um estilo de vida mais saudável ou mesmo encaminhar o utente para consultar um médico, caso seja pertinente. Deve também alertar os utentes para o fato de que a interrupção da terapêutica, mesmo que

pontual, pode contribuir para um agravamento da sua situação clínica, assim como para o fato de se tratar de uma doença crónica e, por isso, necessitar de terapêutica e vigilância continuada.

A monitorização da Pressão Arterial é o serviço mais requisitado na Farmácia Pereira Martins, realizado por diversos motivos, desde utentes apresentando mal-estar ou tonturas a hipertensos que se encontram a fazer medicação anti-hipertensora e por esse fato pretendem monitorizar os seus valores. É um serviço gratuito, realizado utilizando um esfigmomanómetro digital de braço, que apresenta os valores referentes à pressão sistólica, pressão diastólica e a frequência cardíaca.

Antes da medição, o utente é convidado a sentar-se e a descansar por 5 minutos, durante os quais podem ser feitas algumas perguntas referentes ao seu estilo de vida, se toma medicação anti-hipertensora e se sim se o faz de forma correta ou se consumiu estimulantes (por exemplo café) ou fumou na última hora. Durante a medição o utente não deve mexer-se nem falar. Após a medição podem ser colocadas novas perguntas ao utente, como se costuma ter os valores da pressão arterial alterados ou se toma algum tipo de medicação, se costuma confeccionar os alimentos com muito sal, por exemplo, adequando o aconselhamento de acordo com os resultados obtidos.

Para adultos com 18 ou mais anos de idade não medicados com anti-hipertensores e que não apresentem nenhum processo patológico agudo concomitante, a classificação da Pressão Arterial apresenta-se resumida na Tabela 2, de acordo com o Algoritmo clínico/árvore de decisão presente em [24].

Tabela 2: Classificação da Pressão Arterial em adultos [24].

Categoria	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)		Pressão Arterial Diastólica (mmHg)
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal- Alta	130-139	e/ou	85-89
HTA grau I	140-159	e/ou	90-99
HTA grau II	160-179	e/ou	100-109
HTA grau III	≥180	e/ou	≥110

Hipertensão Sistólica Isolada	≥140	e	<90
-------------------------------	------	---	-----

8.3. Medição de Glicémia Capilar

A *Diabetes Mellitus* é uma doença crónica de consequências graves e o seu controlo passa por uma monitorização da glicémia o mais rigorosa possível.

Os utentes dirigem-se à Farmácia Pereira Martins não só para medirem a glicémia mas também procurando esclarecimentos acerca do funcionamento dos glucómetros que lhes são cedidos gratuitamente, devendo todo o pessoal estar devidamente preparado e apto para prestar qualquer esclarecimento acerca do seu funcionamento.

Para a determinação do glicémia capilar é utilizada uma lanceta descartável para a punção capilar e a gota de sangue é colocada na tira de teste (tendo o cuidado de não “esmagar” a gota) e aguarda-se que o aparelho faça a leitura.

É importante saber se o utente se encontra ou não em jejum, pois os valores obtidos serão diferentes em cada situação. A determinação pode ser feita em jejum, no intervalo pós-prandial (uma a duas horas após o início de uma refeição) ou casualmente (qualquer hora do dia, independentemente da hora da última refeição). No entanto, para que a medição seja mais rigorosa é preferível que a determinação seja feita em jejum.

Os valores de glicémia deverão encontrar-se dentro dos seguintes valores de referência [23]:

Tabela 3: Valores de Referência para a Glicémia [23]

	Valores de Referência (mg/dL)	Valores associados ao Diagnóstico de <i>Diabetes Mellitus</i> (mg/dL)
Glicémia em Jejum	<110	≥126
Glicémia Pós-Prandial	<140	≥200

Caso um utente que não tenha um diagnóstico prévio de diabetes apresente valores superiores aos normais, devem-se fazer novas medições para confirmação e se estes se mantiverem então devem ser orientados para o médico. Se o utente for diabético, ou seja, se tiver já o diagnóstico confirmado, e apresentar valores de glicémia superiores ao normal, este deve ser alertado para adotar ou reforçar alguns cuidados para atingir o controlo da doença, como realizar uma prática de exercício físico regular, alimentação rica em fibras e baixa em hidratos de carbono e lípidos, assim como alertá-lo para uma correta adesão à terapêutica e consultar regularmente o seu médico.

Quando se executam estas medições é importante que se explique o significado dos valores de forma a não criar situações de pânico mas também sem desculpabilizar o utente, caso este

não siga os conselhos dados ou a terapêutica como deveria para que estes compreendam que são os principais responsáveis por manterem a sua doença o mais controlada possível.

8.4. Medição do Colesterol Total e dos Triglicéridos

Níveis elevados de colesterol e de triglicéridos constituem sérios fatores de risco para as doenças cardiovasculares. Estes níveis podem ser alterados devido a uma dieta incorreta, hábitos tabágicos, sedentarismo ou fatores hereditários [23].

Os procedimentos para a determinação são muito semelhantes aos realizados para a determinação da glicémia, mas o aparelho, as tiras e o tempo de procedimento são diferentes, assim como a gota de sangue necessária para a determinação do colesterol e triglicéridos deverá ser maior do que a para a determinação da glicémia. O aparelho é o mesmo para a determinação do colesterol total e dos triglicéridos mas as tiras-teste são distintas. Apesar das medições do colesterol serem feitas preferencialmente em jejum para que se obtenham resultados mais rigorosos, estas podem ser efetuadas a qualquer hora do dia, visto que a ingestão de alimentos não influencia significativamente os níveis, enquanto no caso dos triglicéridos os valores no plasma sofrem variações ao longo do dia, sendo afetados pela ingestão de alimentos, recomendando-se que a determinação deste parâmetro seja feita após 12h de jejum.

Os valores de referência para o colesterol e para os triglicéridos encontram-se na tabela 4 [23].

Tabela 4: Valores de Referência para o colesterol total e triglicéridos [23].

Parâmetro	Valores de Referência (mg/dL)
Colesterol total	<190
Triglicéridos	<150

8.5. Consultas de Nutrição

Na Farmácia Pereira Martins os utentes têm à disposição consultas de nutrição realizadas por uma Nutricionista. As consultas têm lugar num gabinete próprio, garantindo todas as condições de privacidade. Nas consultas são realizadas medições antropométricas e é feito um seguimento individualizado para cada utente, de acordo com as expectativas do utente, tendo sempre o cuidado de estabelecer metas e objetivos realistas, para que haja uma verdadeira mudança ao nível dos hábitos alimentares e de exercício e os resultados surjam naturalmente e possam ser mantidos no tempo.

No decorrer das consultas por vezes são aconselhados pela Nutricionista alguns suplementos alimentares, o que reduz os riscos de utilização dos mesmos sem aconselhamento por

especialista, visto que se trata de uma profissional com conhecimento na área, o que se torna uma mais-valia para os utentes.

9. Preparação de Medicamentos

9.1. Preparação de Medicamentos Manipulados

Com o desenvolvimento da Indústria Farmacêutica são cada vez menos as preparações de manipulados realizadas na Farmácia Comunitária existindo apenas em alguns casos pontuais, por exemplo na área da dermatologia ou da pediatria. No entanto, as farmácias deverão estar devidamente equipadas com um laboratório que reúna todas as condições necessárias para a preparação de manipulados e é neste que ocorre não só a preparação mas também o seu acondicionamento, rotulagem e controlo.

A regulamentação da preparação de medicamentos manipulados é feita de acordo com legislação própria e a sua realização de acordo com o especificado nas BPF [1] e com o especificado nas Boas Práticas de Preparação de Manipulados [38].

No período de estágio na Farmácia Pereira Martins não tive a oportunidade de acompanhar a preparação de nenhum manipulado, no entanto pude constatar que na Farmácia Pereira Martins o laboratório se encontra de acordo com o explicitado na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro [2] possuindo todo o material de existência obrigatória, assim como se encontram neste espaço disponível para consulta o Formulário Galénico Português e a Farmacopeia Portuguesa, essenciais para a preparação dos medicamentos manipulados. De salientar que todas as matérias-primas utilizadas na sua preparação devem vir acompanhadas por um boletim analítico e que, sempre que uma matéria-prima é utilizada, deve ser feito o registo do seu movimento, ou seja, na ficha do produto, registar a quantidade que foi utilizada na realização do manipulado.

As receitas contendo manipulados são iguais às normais, mas os medicamentos devem vir isolados numa receita individual e as listas de medicamentos manipulados comparticipados pelo SNS são os presentes na Farmacopeia Portuguesa, no Formulário Galénico Português ou em anexo no despacho nº 18694/2010, de 18 de novembro [14].

Após a preparação do manipulado é necessário fazer o preenchimento do rótulo assim como algumas verificações que garantam a qualidade do manipulado preparado, incluindo, no mínimo, a verificação dos caracteres organoléticos, sendo conveniente também efetuar alguns ensaios não destrutivos, de acordo com a forma farmacêutica em questão, devendo satisfazer os requisitos estabelecidos na monografia genérica da Farmacopeia Portuguesa [38]. Os resultados são registados na ficha de preparação do medicamento manipulado, juntamente com outras informações, nomeadamente a denominação do medicamento manipulado, as substâncias utilizadas e o lote, a descrição do modo de preparação, dados do utente e do médico prescriptor, prazo de validade e condições de conservação, rubrica de

quem preparou e de quem supervisionou a preparação, cálculo do PVP e o número de lote referente à preparação de medicamentos manipulados na farmácia [1,38]. Após ser preenchida, a ficha de preparação do manipulado é arquivada na farmácia por um período mínimo de três anos [38].

Em relação ao rótulo, este deve indicar explicitamente o nome do utente, caso se se trate de uma fórmula magistral), fórmula do medicamento manipulado prescrito pelo médico, o número de lote atribuído ao medicamento manipulado, as condições de conservação do medicamento preparado, instruções especiais para a utilização do manipulado (“agite antes de usar”, “uso externo” sob fundo vermelho, por exemplo), via de administração, posologia, assim como a identificação da farmácia e do DT [38].

9.2. Preparações Extemporâneas

Existem alguns medicamentos, como suspensões orais de alguns antibióticos que, devido ao seu curto prazo de validade após reconstituição são preparados na hora no ato da dispensa.

Na Farmácia Pereira Martins tive a oportunidade de preparar algumas suspensões, reconstituindo-as com água destilada. Para que sejam preparados de forma correta deve ter-se o cuidado de soltar o pó das paredes do frasco antes de adicionar a água, para que se torne miscível e não fique agarrado às paredes aquando a junção da água para perfazer o volume certo. Também não se deve adicionar logo o volume completo de água, para que a reconstituição seja mais fácil e os dois componentes, água e pó, sejam mais facilmente miscíveis. Após a preparação o utente deve ser alertado para o prazo de validade da preparação e para as condições de conservação, visto que algumas necessitam de frigorífico e outras devem ser conservadas a temperatura ambiente e para a necessidade de agitar a suspensão antes de utilizar.

10. Faturação e conferência de receituário

Para que as farmácias sejam restituídas do valor da comparticipação das receitas médicas é necessário que o receituário esteja correto, como referido anteriormente.

Assim, após as receitas serem carimbadas, rubricadas pelo responsável pelo aviamento e datadas procede-se à sua conferência para garantir que não houve nenhum equívoco e, caso tenha havido, este possa ser corrigido o mais rapidamente possível, contactando-se o utente ou o médico prescritor, se for necessário.

Na Farmácia Pereira Martins os procedimentos referentes à faturação são todos terminados no último dia do mês referente e estão a cargo principalmente da D. Conceição Martins, que me explicou quais eram os procedimentos que realiza no que diz respeito à faturação.

Aquando o aviamento é atribuído automaticamente pelo SIFARMA um número a cada receita e um determinado número de lote, de acordo com a entidade de comparticipação em causa.

Posteriormente, as receitas são organizadas por entidade participante e por lotes, que contêm trinta receitas cada um (apenas o último lote pode estar incompleto) e são novamente conferidas de forma a garantir que a percentagem de erros é diminuída [25].

Quando um lote está completo imprime-se o verbete de identificação do lote, que contém o nome e código da farmácia, mês e ano correspondentes, número sequencial do lote, número de receitas que constituem o lote, o valor correspondente ao PVP, aos encargos do utente e o valor participado pelo respetivo organismo, sendo discriminado, em todos os casos, para cada receita e para o total do lote [25]. Após conferência dos valores o documento é carimbado e anexado às receitas que constituem o lote. Enquanto estive na Farmácia Pereira Martins tive a oportunidade de proceder à conferência destes valores, durante os períodos em que o movimento na farmácia era menor.

Após o fecho dos lotes, no final de cada mês, emite-se uma Relação Resumo dos lotes para cada um dos organismos e também a fatura mensal de medicamentos em que está discriminado o que cada entidade tem de restituir à farmácia em relação às participações. As receitas relativas ao SNS são enviadas até ao dia 5 do mês seguinte para o Centro de Conferência de Faturas da Maia, juntamente com os verbetes de identificação de lote, a Relação Resumo dos lotes e a Fatura Mensal, em duplicado. O receituário é então conferido pelo Centro de Conferência de Faturas e, caso não se verifiquem irregularidades, a farmácia recebe pela ANF o valor respeitante à participação [25].

No caso de outras entidades participantes, a ANF serve como intermediário, devendo os documentos respetivos ser enviados até dia 10 do mês seguinte.

Também se imprime um documento comprovativo da entrega do receituário do mês (em duplicado) que segue junto com os lotes para a ANF.

Nos casos em que tenham sido detetados erros na conferência, o Centro de Conferência de Faturas devolve as receitas à farmácia, juntamente com a devida justificação e todos os documentos relativos ao lote a que correspondem os erros. Após serem corrigidas e conferidas estas receitas podem entrar na faturação do mês seguinte [25].

11. Conclusão

O meu estágio em Farmácia Comunitária foi um período de aprendizagem muito gratificante onde, no seio da equipa que compõe a Farmácia Pereira Martins, pude crescer e aprender diariamente, tanto como futura profissional como a nível pessoal. Foi um desafio compreender as complexidades do contato com o público e ir ultrapassando alguns receios, dúvidas e inseguranças, enquanto ia aos poucos ganhando segurança e um maior à-vontade na relação com os utentes, realidade com a qual não temos contacto durante a faculdade.

O estágio permitiu-me compreender uma dimensão diferente do que é ser Farmacêutica e das responsabilidades que advêm deste fato que vão muito para além da simples dispensa de medicamentos, englobando antes uma panóplia de outros fatores como a empatia, ou a

relação de confiança e cumplicidade com o utente, que nos torna, nesse aspeto, profissionais privilegiados no contato com o utente, informando-os e advertindo-os acerca do uso dos medicamentos, na dinamização de programas de educação para a saúde, no seguimento e monitorização de doenças através da realização dos testes bioquímicos, sendo a premissa de que o maior compromisso dos Farmacêuticos é para com o utente uma realidade irrefutável. Ao longo dos meses de estágio pude também entender a logística por detrás do funcionamento de uma farmácia, assim como prestar no atendimento alguns conselhos no que diz respeito à automedicação, tentando sempre que a informação transmitida fosse mais correta possível, aprendendo muito também enquanto observava o trabalho da restante equipa.

Acabo este estágio com a consciência de que a minha formação está longe de estar acabada, que ainda há um longo caminho a percorrer. Estou hoje consciente de que ser Farmacêutica é sinónimo de dedicação a 100%, é reinventar-se todos os dias, é adaptar-se às circunstâncias e um caminho de constante aprendizagem para responder às dúvidas e aos desafios que vão surgindo todos os dias, sempre consciente de que as necessidades do utente são a nossa prioridade sempre.

12. Bibliografia

1. *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*, Conselho Nacional de Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos, 3ª Edição, 2009.
2. Deliberação nº 1500/2004, de 7 de dezembro. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante
3. Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
4. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento.
5. Decreto-Lei nº134/2005, de 16 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
6. Decreto-Lei n.º 48 547/1968, de 27 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
7. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/20130117_NORMAS_DISPENSA_vFinal.pdf. Consultado a 15 de maio de 2013

8. Portaria nº137-A/2012 de 11 de maio. Diário da República, 1ª Série, nº 92 de 11 de maio de 2012.
9. Decreto-lei nº270/2002, de 2 de dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
10. Deliberação nº 070/CD/2012, de 2 de maio. Lista de substâncias ativas com margem ou índice terapêutico estreito.
11. Decreto-Lei nº15/93 de 22 de janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
12. Despacho Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
13. Lei n.º 13/2012, de 26 de março. Altera pela décima nona vez o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, que aprova o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, acrescentando a mefedrona e o tapentadol às tabelas que lhe são anexas.
14. Despacho nº18694/2010, de 18 de novembro. Diário da República, 2ª Série, nº242, de 18 de novembro de 2010.
15. Circular Normativa nº13/2013 de 28 de março. Administração Central do Sistema de Saúde.
16. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/PROGRAMA_CONTROLO_DIABETES_MELLITUS. Consultado em 20 de junho de 2013.
17. Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
18. Lista de MNSRM. Disponível em: http://www.infarmed.pt/pt/comparticipacao_medicamentos/lista_mnsrm/lista_mnsrm.php. Consultado a 20 de junho de 2013.
19. Decreto-lei nº189/2008, de 24 de setembro. Diário da República, 1ª Série, nº185 de 24 de setembro de 2008.
20. Decreto-Lei nº314/2009, de 28 de outubro. Diário da República, 1ª Série, nº209 de 28 de outubro de 2009
21. Despacho nº4326/2008, de 19 de fevereiro. Diário da República, 2ª Série, nº35, de 19 de fevereiro de 2008
22. Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho. Diário da República, 1.ª série. N.º 115 de 17 de junho de 2009.
23. Wells, B.G. and DiPiro J.P., *Pharmacotherapy Handbook*. 7th Edition, 2008. New York. McGraw Hill Inc.
24. Norma 020/2011, de 28 de setembro. Direção Geral de Saúde. Atualizada a 19 de março de 2013.


25. Portaria 193/2011, de 13 de maio. Diário da República, 1ª Série, nº93 de 13 de maio de 2011.
26. Valormed. Disponível em:
http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=96. Consultado a 11 de maio 2013
27. Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de maio. Diário da República, 1ª Série, nº93 de 13 de maio de 2010
28. Decreto-lei nº227/99, de 22 de junho. Diário da República I Série-A, nº143, de 22 de junho de 1999.
29. Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro. Diário da República, 2.ª série, n.º 238, de 10 de dezembro de 2012
30. Soares, M. Augusta, *Medicamentos Não Prescritos. Aconselhamento Farmacêutico*, 2ª edição, Publicações Farmácia Portuguesa, 2002, Lisboa.
31. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada.
32. Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de outubro. Determina quais os documentos de que a farmácia deve dispor bem como a configuração do símbolo "cruz verde".
33. Despacho nº13020/2011, de 20 de setembro. Diário da República, 2.ª série, N.º 188 de 29 de setembro de 2011
34. Despacho n.º 4521/2001, de 31 de janeiro. Diário da República, 2.ª série, n.º 54, de 5 de março de 2001
35. Lei n.º 6/2010, de 7 de maio. Diário da República, 1.ª série, N.º 89, de 7 de maio de 2010
36. Despacho n.º 11 387-A/2003, de 23 de maio. Diário da República, 2.ª série, n.º 133, 1.º Suplemento, de 9 de junho de 2003
37. Regimes especiais de participação. Disponível em:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Oficina. Consultado a 28 de agosto de 2013.
38. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.

Anexos

Anexo I- Modelo de Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos dirigido aos Profissionais de Saúde

GOVERNO DE PORTUGAL MINISTÉRIO DA SAÚDE		SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos Profissionais de Saúde			infarmed Associação Nacional de Profissionais de Saúde	
Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa					CONFIDENCIAL	
A. Reação adversa a medicamento (RAM)						
Descrição	Data início ¹	Data fim	Duração RAM ao < 1 dia			
	__/__/__	__/__/__	h	mn		
	__/__/__	__/__/__	h	mn		
	__/__/__	__/__/__	h	mn		
	__/__/__	__/__/__	h	mn		
Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação) ² grave? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, porque considera grave? <input type="checkbox"/> Resultou em morte ____/____/____ <input type="checkbox"/> Resultou em incapacidade significativa (especifique em F) <input type="checkbox"/> Colocou a vida em risco <input type="checkbox"/> Causou anomalias congénitas <input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou internamento <input type="checkbox"/> Outra ³ (especifique em F)						
Tratamento da reação adversa:						
B. Medicamento(s) suspeito(s)						
Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#1						
#2						
O medicamento foi suspenso devido à reação <input type="checkbox"/> A reação melhorou após suspensão <input type="checkbox"/> Ou manteve-se <input type="checkbox"/> Houve redução da posologia (especifique em F) <input type="checkbox"/> Suspeita de interação ⁴ entre medicamentos (especificar em F) <input type="checkbox"/> O mesmo fármaco foi reintroduzido <input type="checkbox"/> Ocorreu reação adversa idêntica aquando da reintrodução <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores a outros fármacos <input type="checkbox"/>						
Considera a relação casual: <input type="checkbox"/> Definitiva (certa) <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável						
C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)						
Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim	
#3						
#4						
#5						
#6						
#7						
D. Doente						
Iniciais do nome _____		<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	Peso _____ Kg	Altura _____ cm		
Data de nascimento ____/____/____		Quilidade à data da ocorrência da(s) RAM(s) _____				
Como evoluiu doente em relação à(s) RAM(s)?						
<input type="checkbox"/> Cura <input type="checkbox"/> Em recuperação <input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação <input type="checkbox"/> Morte sem relação com a reação <input type="checkbox"/> Cura com sequelas <input type="checkbox"/> Desconhecida <input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a reação						
E. Profissional de saúde						
Nome _____						
Profissão _____			Especialidade _____			
Local de trabalho _____						
Contactos ⁵ <input type="checkbox"/> Telefone/Telemóvel _____ <input type="checkbox"/> e-mail _____						
Data ____/____/____		Assinatura _____				
v.1/2010		v.1/11				

Anexo II- Receita Médica Renovável prescrita por via eletrónica (prescrição e guia de tratamento)

Receta Médica N.º		Guia de tratamento para o utente	
 (representação em código de barras e caracteres)		(representação em código de barras e caracteres)	
Utilizador: (N.º do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R.C. Entidade Responsável: N.º de Boletim: (representação em código de barras e caracteres)	Local de Prescrição Prescritor: _____ Telex: _____ Utilizador: _____ Código Acesso: _____ Código Direto opção _____ Informação sobre a natureza do medicamento (se for o caso) DCI (nome, design, forma farmacéutica, embalagem, posologia) N.º		
(N.º do código profissional em código de barras e caracteres do médico ou dentista) (Nome profissional) Especialidade: _____ Telex: _____	(Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres)		
DCI (nome, design, forma farmacéutica, embalagem, posologia) N.º		N.º Externos Identificação Única	
1) _____ 2) _____ 3) _____ 4) _____		1) _____ 2) _____ 3) _____ 4) _____	
Unidade: 30 dias Data: aa-aa-mm-dd		Prescrição em vigor a partir de: _____ <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (selecione a opção)	
Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos: • Consulte «Pesquisa Medicamentos» no site do INFARMED (www.infarmed.pt); • Contacte a Linha de Medicamentos 800 222 444 (Dias úteis: 09:00-13:00 e 14:00-17:00); • Fale com o seu médico ou farmacêutico.		Data: aa-aa-mm-dd	
Processado por computador - software versão - empresa		Processado por computador - software versão - empresa	

(*) Incluir informação relativa a encargos do utente de acordo com o tipo de prescrição realizada:

- a) Prescrição é realizada por denominação comum internacional: «Esta prescrição custa-lhe, no máximo, € m.n.n., a não ser que opte por um medicamento mais caro»;
- b) Prescrição é realizada ao abrigo da alínea c) do n.º 3 do artigo 6.º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio: «Este medicamento custa-lhe, no máximo, € m.n.n., podendo optar por um mais barato»;
- c) Nas restantes situações, quando aplicável: «Este medicamento custa-lhe, no máximo, € m.n.n.».

Anexo III- Receita Médica Manual



REPUBLICA PORTUGAL
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Receita Médica Nº



*9999999999999999999999

Nome: Nº de Utilizador: Telefone: Estado-Residência: Nº de Identidade:		RECEITA MANUAL Crição legal: <input type="checkbox"/> de 7ª série informática <input type="checkbox"/> de 7ª série papel <input type="checkbox"/> de 7ª série de 2005 <input type="checkbox"/> de 7ª série de 2006
Vinheta do Prescritor	Especialidade: Telefone:	Vinheta do Local de Prescrição
Nº: 0-01 Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem Nº: Estêncil		
1 Prescrição		
2 Prescrição		
3 Prescrição		
4 Prescrição		
Validade: 30 dias Assinatura do Prescritor Date: ____/____/____ <small>(assinatura)</small>		Pretendo exercer desta prescrição: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <small>(assinatura do Utilizador)</small>

Reg. nº 800/Galena/0201-GA