



Alice João Fernandes Barbosa Veloso de Barros

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do Risco de medicamentos Citotóxicos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, do Dra. Maria Helena Basto, da Dra. Marta Raposo Marcelino e do Professor Doutor André Pereira apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Alice João Fernandes Barbosa Veloso de Barros

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do Risco Ambiental de medicamentos Citotóxicos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Maria Helena Bastos, da Dra. Marta Raposo Marcelino, e do Professor Doutor André Pereira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Alice João Barbosa Barros, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2012116415, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do Risco Ambiental de medicamentos Citotóxicos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 15 de Setembro de 2017.



(Alice João Barbosa Barros)

“Cada Um

Cada um cumpre o destino que lhe cumpre,

E deseja o destino que deseja;

Nem cumpre o que deseja,

Nem deseja o que cumpre.

Como as pedras na orla dos canteiros

O Fado nos dispões, e ali ficamos;

Que a Sorte nos fez postos

Onde houremos de sê-lo.

Não tenhamos melhor conhecimento

Do que nos coube que de que nos coube.

Compramos o que somos.

Nada mais nos é dado.”

Ricardo Reis

Agradecimento

Quero dirigir os meus mais sinceros agradecimentos a todos os envolvidos nesta jornada no mundo académico, nomeadamente,

À incrível equipa da Direção de Avaliação do Medicamento por me ter recebi tão afavelmente e por me ter despertado a vocação para a Área de Assuntos Regulamentares.

À equipa da Farmácia Loureiro Basto.

Ao Professor Doutor André Pereira, por me ter orientado e ajudado ao longo da realização da monografia.

Aos meus pais e irmã, pela paciência que demonstram todos os dias. Ao meu irmão por ser uma base de apoio incondicional. À minha cunhada pela sua paciência.

Ao meu padrinho Luís.

Ao Jeromito, pelo amigo que é.

A Coimbra por ser uma cidade afável com os seus estudantes e por proporcionar grandes momentos.

E a todos os outros, docentes, funcionários e conhecidos um grande obrigado.

Índice Geral

Parte I – Relatório Estágio Curricular – Farmácia Loureiro Basto

LISTA DE ABREVIATURAS/ ACRÓNIMOS.....	10
1. INTRODUÇÃO	11
2. APRESENTAÇÃO DA FARMÁCIA LOUREIRO BASTO	12
3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	13
4. ANÁLISE SWOT	13
4.1. Pontos Fortes	14
4.1.1. Diversificação de doentes	14
4.1.2. Horário de estágio	15
4.1.3. “PharmaDrive”	15
4.1.4. “PharmaShop”	15
4.1.5. Equipa.....	16
4.1.6. SIFARMA 2000®	16
4.1.7. Administração de vacinas e injetáveis	17
4.1.8. Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.....	17
4.1.9. Consultas de nutrição.....	18
4.1.10. Preparações extemporâneas.....	18
4.1.11. Projeto KAIZEN	18
4.1.12. Conselheira Dermocosmética e gabinete de estética.....	19
4.1.13. Espaço de Veterinária.....	19
4.2. Pontos Fracos	20
4.2.1. Medicamentos manipulados.....	20
4.2.2. Revisão e conferência de receituário	20
4.2.3. Nenhuma acessibilidade a formações.....	20
4.3. Oportunidades	20
4.3.1. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF)	20
4.3.2. Ações de formação dadas pelos delegados propaganda médica	20
4.3.3. Receitas manuais.....	21
4.3.4. Estágios extracurriculares	21
4.3.5. <i>Marketing</i>	21
4.4. Ameaças	22
4.4.1. Estacionamento.....	22

4.4.2.	Entrega ao domicílio.....	22
4.4.3.	Produtos em falta.....	22
4.4.4.	Frequente alteração de preços dos medicamentos.....	22
4.4.5.	Parafarmácias.....	23
4.4.6.	Excesso de laboratórios farmacêuticos.....	23
5.	PERSPETIVA FUTURA.....	23
6.	BIBLIOGRAFIA.....	24

Parte II – Relatório Estágio Curricular – Relatório de Estágio Curricular – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P

	LISTA DE ABREVIATURAS/ACRÓNIMOS.....	26
1.	INTRODUÇÃO	27
2.	A AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE I.P.....	28
2.1.	Criação.....	28
2.2.	Missão	28
2.3.	Organização.....	29
3.	A DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO (DAM).....	29
3.1.	Unidade de Introdução ao Mercado (UIM) e Unidade de Manutenção do Mercado (UMM) - competências	29
4.	Autorização de Introdução ao Mercado (AIM)	30
4.1.	Tipos de procedimentos para Autorização de Introdução ao Mercado do medicamento... 30	
4.2.	<i>Common Technical Document</i> (CTD).....	31
5.	ANÁLISE SWOT	32
5.1.	Pontos Fortes	32
5.1.1.	Equipa da Direção de Avaliação do Medicamento (DAM)	32
5.1.2.	Atividades desenvolvidas	33
5.1.3.	Duração do estágio curricular	33
5.1.4.	Participação em formações internas.....	34
5.1.5.	Contacto com a Indústria Farmacêutica	34
5.2.	Pontos Fracos	34
5.2.1.	Recursos tecnológicos	34
5.2.2.	Dependência dos envolvidos (requerentes) para a progressão dos processos	34
5.3.	Oportunidade	34
5.3.1.	Possibilidade de assistir a uma reunião plenária da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM)	34

5.4.	Ameaças	35
5.4.1.	Tempo associado à gestão do processo do medicamento	35
5.4.2.	Falta de Recursos Humanos	35
6.	PERSPETIVAS FUTURAS	35
7.	BIBLIOGRAFIA	37
8.	ANEXOS	39

Parte III – Avaliação do Risco Ambiental de medicamentos Citotóxicos

LISTA DE ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS.....	41
RESUMO	42
ABSTRACT	43
1. INTRODUÇÃO	44
2. LEGISLAÇÃO.....	45
2.1. Obtenção da Autorização de Introdução ao Mercado (AIM).....	45
2.2. Avaliação do Risco Ambiental (ARA)	46
2.2.1. Diretriz para a Avaliação de Risco Ambiental de Medicamentos para Uso Humano ...	47
2.2.2. Cálculo da Concentração Ambiental Prevista (CAP), Concentração Prevista de Não-Efeito (CPNE) e Concentração Ambiental Medida (CAM)	48
3. NEOPLASIA MALIGNA - PATOLOGIA.....	50
3.1. Aumento da incidência de neoplasias malignas em Portugal.....	50
4. TRATAMENTO APLICADO EM NEOPLASIAS MALIGNAS	51
4.1. MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS	52
4.1.1. Definição.....	52
4.1.2. Caraterísticas físico-químicas	53
4.1.3. Efeitos toxicológicos.....	56
4.1.4. Evolução do consumo de medicamentos citotóxicos e imunomoduladores – encargos do SNS e quantidade de embalagens.....	56
4.1.5. Ocorrência no meio aquático	58
4.1.6. Ecotoxicidade	60
5. AVALIAÇÃO DO RISCO AMBIENTAL DE MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS	63
5.1. Cálculo Concentração Prevista de Não-Efeito (CPNE).....	63
5.2. Avaliação do Risco Ambiental (ARA)	65
6. CONCLUSÕES.....	66
7. BIBLIOGRAFIA	69
8. ANEXOS	72

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Loureiro Basto



FARMÁCIA
LOUREIRO BASTO

Estágio orientado pela Dra. Maria Helena Bastos, no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Faculdade de Farmácia da

Universidade de Coimbra

LISTA DE ABREVIATURAS/ ACRÓNIMOS

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PVF – Preços de Venda de Faturação

SWOT – Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*), Ameaças (*Threats*)

I. INTRODUÇÃO

A atividade do farmacêutico tem-se concentrado cada vez mais no bem-estar e qualidade de vida do doente e cidadão em geral, quer através de cuidados farmacêuticos personalizados quer com o maior investimento do seu tempo em ações de educação dirigidas à comunidade, no âmbito da Saúde Pública. O farmacêutico é um profissional altamente competente em farmacoterapia e nas demais áreas que rodeiam o medicamento, e em articulação com os restantes profissionais de saúde, sabe-o aconselhar, investigar, produzir e comercializar quando a necessidade assim o exige. Por estas razões, pode-se definir farmacêutico como o especialista do medicamento, tanto em terapia humana como em terapia animal, bem como um agente de saúde pública que tem como objetivo essencial a pessoa do doente ^{1;2}.

O Estágio Curricular é uma disciplina que se insere no atual plano de estudos de Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia de Coimbra. Visa a preparação do aluno de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas para o mercado de trabalho, sendo um elo de ligação fundamental entre o ensino superior e a futura vida profissional. Permite ao aluno, através de um culminar de situações benéficas e adversas, consolide os seus conhecimentos técnicos – científicos adquiridos ao longo do curso e os aplique na prática farmacêutica que é onde tem a possibilidade de contactar, pela primeira vez, com outros profissionais de saúde e doentes.

O presente relatório é realizado no âmbito do Estágio Curricular, tem como objetivo descrever e analisar experiências adquiridas e atividades desenvolvidas. De acordo com as Normas Orientadoras, todo ele aborda a frequência do estágio, adequação do curso às perspetivas profissionais futuras, integração da aprendizagem teórica e contexto simulado na prática profissional, recorrendo a uma análise SWOT. O termo SWOT é um acrónimo para *strengths, weakness, opportunities and treats*, que significam: forças, fraquezas, oportunidades e ameaças, respetivamente. Esta análise pressupõe uma análise interna que corresponde a uma enumeração dos pontos fortes e fracos do meio ambiente interno que se está a estudar, enquanto a análise externa analisa o meio envolvente que pode influenciar o funcionamento do meio interno, identificando as principais oportunidades e ameaças deste meio externo ⁷.

O estágio curricular em Farmácia Comunitária iniciou-se a 3 de abril de 2017 e teve uma duração de 4 meses, realizou-se na Farmácia Loureiro Basto (Palmeira-Braga), sob orientação da Doutora Maria Helena Basto.

Através deste relatório pretendo descrever a importância dos diferentes estabelecimentos no serviço público e comunitário, apresentando uma visão simplista da sua história, dos seus objetivos perante os cidadãos em geral, bem como contextualizar as diferentes áreas de

exercício da atividade farmacêutica no quotidiano. Desta forma, é possível enquadrar as diferentes funções que me foram atribuídas e qual o seu contexto no campo da Farmácia Comunitária. Nele também estarão incluídas observações, que considero essenciais e integrantes dos meus conhecimentos teóricos e observados na prática da frequência de estágio.

2. APRESENTAÇÃO DA FARMÁCIA LOUREIRO BASTO

A Farmácia Loureiro Basto existe desde 1981, é uma empresa Unipessoal Limitada, sendo a sua proprietária e única sócia a Doutora Maria Helena Basto.

Em 2003, devido às atuais exigências do mercado e das crescentes necessidades da comunidade a que presta serviço, esta farmácia renovou a sua imagem, com instalações maiores e mais modernizadas. Já não bastando estas novas instalações, a Dra. Maria Helena Basto optou por adotar o conceito do “*Pharmadrive.*” Atualmente, esta farmácia encontra-se localizada na única avenida de Palmeira, em Braga, junto a uma estrada nacional, perto do único Centro de Saúde da zona e conta, ainda com uma parceria com a Clínica de Palmeira. Desta forma, a proprietária, conseguiu alargar o seu já existente leque de clientes tal como os seus serviços de saúde prestados.

Esta é uma farmácia que se tenta destacar pela sua originalidade e capacidade de inovação, devido à presença de uma equipa multifuncional, organizada e que se apoia num “*atendimento de proximidade, personalizado e centrado nas necessidades dos clientes*”. Os fatores atrás mencionados tornam esta farmácia num espaço de saúde acolhedor, de confiança e de prestígio.

A sua equipa de trabalho é constituída por:

Doutora Maria Helena Basto - Diretora Técnica e proprietária;

Dra. Micaela Silva - Farmacêutica Adjunta Substituta;

Dra. Telma Cordeiro - Farmacêutica;

Dra. Lígia Costa - Farmacêutica;

Dra. Maria Helena Caseiro - Farmacêutica;

Sr. Domingos Coelho - Técnico de farmácia;

Sr. Luís Araújo - Técnico de farmácia;

Sra. Carina Machado - Técnica de farmácia;

Sra. Fátima Barbosa - Técnica de farmácia;

Dra. Vanessa - técnica de farmácia, com especialidade em dermocosmética.

3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

Nas duas primeiras semanas do estágio de farmácia comunitária estive a realizar o registo de encomendas e de devoluções de produtos farmacêutico, paralelamente fazia o controlo do seu *stock* no inventário e procedia à etiquetagem dos preços nos produtos.

Nas semanas seguintes, exerci as funções de controlo e manutenção do *stock*, na parte da manhã. Durante a tarde, exerci funções de atendimento ao balcão da farmácia, com supervisão da orientadora ou de um dos farmacêuticos, prestando cuidados farmacêuticos (aconselhamento de Medicamento Sujeito a Receita Médica (MNSRM), dispensa de Medicamento Não Sujeito a Receita Médica dispensa Exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), produtos de cosmética, dispositivos médicos e suplementos alimentares, prestação de tratamentos primários e tratamentos de queimaduras), outra das tarefas realizadas, era a monitorização da pressão arterial.

A verificação e análise de esquemas farmacoterapêuticos, era um dos requisitos obrigatórios nesta farmácia. Sempre que nos deparávamos com um doente polimedicado, assegurávamos que este estava a administrar a dose correta, a substância indicada e o medicamento correto, à hora certa.

4. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de gestão. Neste caso, irá ser utilizada como forma de avaliar o estágio em farmácia comunitária, aplicando-a como crítica ao estágio realizado e ao funcionamento da Farmácia Loureiro Basto, tendo em conta a experiência vivida ⁷. O resumo da análise SWOT referente ao estágio encontra-se em tabela (Tabela I).

Tabela 1 - Tabela SWOT

	Pontos Fortes	Pontos Fracos
Dimensão Interna	<ul style="list-style-type: none"> - Diversificação de utentes - Horário de estágio - “ParmaDrive” - “PharmaShop” - Equipa - SIFARMA 2000® - Administração de vacinas e injetáveis - Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos - Consultas de nutrição - Preparações extemporâneas - Projeto KAIZEN - Conselheira Dermocosmética e gabinete estético - Espaço de veterinária 	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos manipulados - Revisão e conferência de receituário - Nenhuma acessibilidade a formações
	Oportunidades	Ameaças
Dimensão Externa	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) - Ações de formação dadas pelos delegados médicos - Receitas manuais - Estágios extracurricular - <i>Marketing</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Estacionamento - Entregas ao domicílio - Produtos em falta -Frequente alteração de preços dos medicamentos - Parafarmácias - Excesso de laboratórios farmacêuticos

4.1. Pontos Fortes

4.1.1. Diversificação de doentes

Esta farmácia conta com o afluente de utentes de toda a região que a envolve, sendo que a população a que presta serviço, se estende para além das fronteiras da freguesia de Palmeira-Braga.

Na sua maioria, os utentes habituais e fidelizados são idosos, dado que se trata de uma região envelhecida, que necessitam regularmente do apoio desta farmácia no seu quotidiano. Nestes casos, a mais valia foi a facilidade de interação e o à vontade que pude ter enquanto os atendia. Uma vez que era estagiária, o meu tempo de atendimento era mais demorado, devido à minha falta de destreza e experiência, no entanto, estes utentes não davam relevância a este facto. Para mim estes utentes foram uma mais-valia porque tive oportunidade de lhes prestar um atendimento mais personalizado (verificar se o idoso realmente sabia tomar a medicação e qual a sua indicação terapêutica, se os medicamentos já tinham sido atualizados pelo seu médico e se a dosagem estava em conformidade, se existia possibilidade de interação com outros medicamentos), conforme as orientações da minha orientadora de estágio.

Já os utentes pontuais, eram pessoas que se encontravam de passagem, devido à proximidade desta região com Braga. O perfil destes utentes é caracterizado pela necessidade

de acesso urgente a medicamentos, ou pelo facto de estarem de férias e necessitavam de medicamentos prescritos para as suas condições médicas, a sua maioria demonstrava falta de disponibilidade sendo que nestes casos tinha de primar por um atendimento simples, eficaz e o mais breve possível, garantindo que iam satisfeitos e sem dúvidas, relativamente ao atendimento que tinha sido prestado.

Destaco o contacto que tive com a heterogeneidade de situações e com o grande afluente de utentes, porque me deram possibilidade de aprender como atuar em diversos contextos e afluência de utentes, que por vezes pode ser caótico.

4.1.2. [Horário de estágio](#)

Nesta farmácia, o horário de abertura ao público durante a semana estende-se desde as 8h até às 20h; ao Sábado, das 9h até às 19h, com uma pausa entre as 13h até às 15h. O horário de abertura ao público implica o trabalho por turnos rotativos, previamente acordados entre a equipa de trabalho antes do início de cada mês. Como estagiária, foi-me dada a possibilidade de escolher o meu horário. Em conversa com a Dra. Maria Helena Basto foi-me dada a possibilidade de percorrer todos os turnos e de trabalhar em todos os dias da semana, correspondentes ao horário de abertura ao público, podendo assim interagir com o maior número e tipo de utentes e com a restante equipa de trabalho.

4.1.3. [“PharmaDrive”](#)

A presença da plataforma “PharmaDrive” é indicada para os utentes que tenham uma exigência de medicamentos “*on the go*”, este serviço usufrui do mesmo horário de funcionamento da abertura ao público da farmácia e através dele os utentes não precisam de sair do seu carro.

Este serviço é uma vantagem para qualquer farmácia, uma vez que se evita constrangimentos de estacionamento e/ou filas de espera.

4.1.4. [“PharmaShop”](#)

Esta farmácia também dispõe de um dispensário com uma vária gama de produtos de saúde e dermocosmética, assim como dispositivos médicos, do seu lado exterior. É um serviço que se encontra acessível 24 horas durante os 7 dias da semana, sendo esta funcionalidade um ponto forte para os utentes noturnos.

4.1.5. Equipa

A equipa demonstrou ser bastante competente e organizado. O profissionalismo e a diversificação de serviços que cada membro da equipa fornece, como o controlo da dosagem e toma dos medicamentos, medição de pressão arterial, medição de glicémia, monitorização dos diabetes, sendo que estes três últimos serviços eram prestados pelos farmacêuticos bem como pelos técnicos de farmácia, o que promove a confiança e a fidelização dos utentes.

É uma equipa composta maioritariamente por jovens, bem-dispostos que sempre se mostraram disponíveis para me ajudar e esclarecer qualquer dúvida, dando-me confiança e segurança para realizar as mais diversas funções.

Todos estes fatores, juntamente com a vontade e exigência de ser melhor farmacêutica e aperfeiçoar as aptidões na área da farmácia comunitária, facilitaram a minha integração na equipa e aprendizagem, sendo estes pontos fortes a salientar.

4.1.6. SIFARMA 2000®

O Sifarma 2000® é um *software* de gestão de vendas, encomendas, devolução, faturação e inventário de todos os produtos existentes na farmácia. É uma aplicação com a capacidade de auxiliar na gestão do produto, desde a sua entrada até à sua saída, e de acordo com a sua tipologia. Para além disso, ajuda na gestão de prazos de validade, etiquetagem de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), impressão de etiquetas de prescrição o receituário e indica, também a qual fornecedor a que queremos fazer a encomenda, permite realizar atendimentos com, ou sem, receita médica assim como realizar vendas suspensas.

O grande benefício deste *software* é o de nos indicar as contra-indicações, interações medicamentosas e grupo farmacoterapêutico do medicamento, aquando a venda destes.

Na parte de estatísticas, indica quais os produtos mais vendidos, vendas por empregado, pesos dos diferentes organismos no volume de faturação, horários de maior afluência e até a sazonalidade dos produtos. Sendo benéfico para quem necessita de fazer as encomendas, pois terá uma ideia dos produtos em falta e o que deve ou não encomendar em maior quantidade naquela altura do ano.

Para além das funcionalidades referidas, existe uma que acarreta maior responsabilidade, a entrada e saída de psicotrópicos e de benzodiazepinas, dado que os medicamentos destes grupos farmacoterapêuticos requerem atenção especial.

Este programa também ajuda na gestão de clientes, uma vez que é possível criar a ficha individual de cada cliente possibilitando que num próximo atendimento, este não tenha de nos indicar novamente os seus dados para a fatura, todas as vendas são registadas na ficha do

cliente, as suas preferências de laboratórios de medicamentos, dos produtos que não se lembre do nome ficam registados e se este tem crédito.

Durante o estágio, este programa permitiu-me ter maior confiança no atendimento, uma vez que tinha acesso a toda a informação do produto (se este está contraindicado, quais as possíveis interações, reações adversas, se está disponível no mercado), possibilitando que transmitisse a informação correta de forma mais confiante.

Quando me encontrava a dar entrada de encomendas, esta tarefa era-me facilitada devido a este programa, uma vez que os Preços de Venda de Faturação (PVF) e quantidades dos produtos dos produtos que entravam tinham de estar de acordo com os da fatura.

Com estas características é possível afirmar que este *software* é versátil, completo, uma ótima ferramenta auxiliar à gestão de uma farmácia.

4.1.7. Administração de vacinas e injetáveis

Um dos serviços prestados pela Farmácia Loureiro Basto é a administração de vacinas e injetáveis, serviço prestado por um farmacêutico com as devidas qualificações em administração de injetáveis. Um serviço que dá comodidade e privacidade a doentes que estejam em tratamentos prolongados, evitando que tenham que se deslocar até um Centro de Saúde ou ao Hospital. Este serviço é realizado num gabinete individual, fazendo com que o serviço seja personalizado, cómodo e sigiloso.

4.1.8. Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

Um dos serviços com maior afluência na Farmácia Loureiro Basto é a medição e monitorização de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. Durante o estágio, foi possível realizar alguns destes serviços aos utentes que os requisitavam. Aquando da requisição do serviço, o utente era encaminhado para um gabinete privado e apetrechado com todo o equipamento necessário para a correta realização da atividade.

Procedia-se à medição dos parâmetros requeridos pelo utente ou aconselhávamos parâmetros para medição consoante os sintomas do utente. Era possível a medição de triglicéridos, pressão arterial, glicémia, colesterol total e índice de massa corporal. Após a realização das medições, sempre orientada por um farmacêutico, analisava e apresentava ao utente as conclusões sobre os resultados. Consoante os resultados aconselhava o utente a nível nutricional e sobre possíveis tratamentos que poderiam ajudar na melhoria dos seus sintomas.

O contacto com este serviço permitiu-me colocar em prática os conhecimentos adquiridos da disciplina de Bioquímica Clínica e Métodos Instrumentais de Análises.

4.1.9. Consultas de nutrição

Na Farmácia Loureiro Basto é prestado um serviço de consultas de nutrição, uma vez por semana. Este serviço é direcionado e disponibilizado para todos os utentes da farmácia, sendo praticado por uma profissional na área de nutrição. A profissional de nutrição disponibilizava exames nutricionais, conselhos e planos nutricionais das mais variadas aplicações. Dada a minha curiosidade sobre esta área, sempre que a nutricionista se disponibilizava ia colhendo mais informação sobre possíveis suplementos que poderia indicar e informação que poderia fornecer ao utente caso ele sofresse de obesidade.

4.1.10. Preparações extemporâneas

Efetuei preparações extemporâneas principalmente medicamentos na forma farmacêutica de pó para suspensão oral, neste tipo de situações é necessário a sua preparação aquando a cedência ao utente. O contacto com esta prática permitiu a que começasse a preparar estes medicamentos na melhor forma possível, usando as técnicas e cuidados necessários devido às características físico-químicas das suspensões, que me foram ensinadas pelos farmacêuticos. Aquando do atendimento esclarecia o utente sobre os cuidados a ter aquando da sua administração, a posologia indicada pelo médico, assim como o seu modo de conservação e indicação do seu prazo de validade após a abertura.

4.1.11. Projeto KAIZEN

O projeto KAIZEN é uma iniciativa que surge por parte da Glintt com parceria com a *Kaizen Institute* na tentativa de adaptar a filosofia da Kaizen. Este projeto recai na valorização de recursos, responsabilidade social e da ecoeficiência do desempenho³ na realidade da farmácia comunitária.

Este projeto consiste num contínuo auxílio na gestão de organizações e na organização dos seus funcionários. Implementando estratégias de trabalho e interações interpessoais e também de gestão que permitem baixar os custos e aumentar os lucros, e deste modo é criado valor acrescentado tanto para o cliente/utente como para a organização. Permitirá assim, criar valor económico e estratégico com pessoas motivadas a fazer cada vez melhor, construindo progressivamente uma organização melhor e mais sustentável. A finalidade é aumentar a utilidade que ela tem no meio dos seus clientes/utentes e diminuir o seu desperdício, satisfazendo os desejos de ambas as partes envolvidas³.

Este projeto é implementado através de quatro tarefas globais que se designam por níveis. É uma implementação que é praticada diariamente e sem interrupções. Os quatro níveis são os seguintes:

- Nível 1: Organização da Equipa;
- Nível 2: Organização dos Espaços;
- Nível 3: Normalização do Trabalho;
- Nível 4: Melhoria dos processos.

A implementação deste projeto permite uma maior organização e de definição de tarefas. Como cada funcionário sabe o que fazer e em que dia, há uma economia de tempo e maior rendimento.

4.1.12. Conselheira Dermocósmética e gabinete de estética

A Farmácia Loureiro Basto apresenta um serviço de dermocosmética que consiste num gabinete de estética orientado por uma técnica de farmácia e com formação adequada na área de Dermocosmética, este serviço oferece conselhos personalizados a cada cliente. Este serviço é muito perspicaz e de grande rentabilidade para a farmácia, uma vez que existe uma grande afluência de clientes à procura deste serviço.

Consoante as épocas sazonais, são fornecidas amostras e vales com serviços de estética dos produtos que estão em voga. Hoje em dia existe uma vasta gama de produtos cosméticos e com diferentes propriedades, o que dificulta o aconselhamento quando cliente questiona sobre o produto. Sempre que tinha alguma dúvida, ou até curiosidade recorria à conselheira de dermocosmética. Esta técnica de farmácia disponibilizou-se sempre a prestar esclarecimentos nas questões que tinha sobre esta área, dando ênfase ao conhecimento e formações que tinha sobre todos os produtos atuais de cosmética.

4.1.13. Espaço de Veterinária

Este serviço dispõe de todos os medicamentos de veterinária e de um apoio permanente de um médico veterinário, este estava sempre disponível para esclarecer dúvidas quanto à administração, efeito farmacoterapêutico, entre outras características do medicamento.

Este serviço obrigou-me a recorrer aos apontamentos da disciplina de Preparação de Uso Veterinário. Os quais se demonstraram um bom suporte.

4.2. Pontos Fracos

4.2.1. Medicamentos manipulados

Uma das atividades que a farmácia comunitária dispõe é a possibilidade de produzir medicamentos manipulados para um utente específico. Esta atividade não foi colocada em prática porque o laboratório da farmácia se encontrava em obras, o que não me permitiu aperfeiçoar as competências nesta área.

4.2.2. Revisão e conferência de receituário

A revisão e conferência de receituário foi uma atividade com a qual não tive oportunidade de contatar. Observava apenas como se procedia, mas os procedimentos e aspetos legais não me foram explicados.

4.2.3. Nenhuma acessibilidade a formações

Durante o estágio na Farmácia Loureiro Basto, não tive acesso a formações exteriores, o que impossibilitou de me encontrar atualizada e informada em relação ao mercado farmacêutico.

4.3. Oportunidades

4.3.1. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF)

Com a crescente crise, as pessoas tendem a procurar produtos de saúde mais baratos e no local que cumpra este requisito, atualmente são as “parafarmácias” que mais fazem concorrência às farmácias porque conseguem diminuir o preço dos produtos de saúde, o que implica que os utentes recorram com maior frequência a estes locais.

Os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de venda Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), segundo o Decreto-lei n.º 24/CD/2014⁴, veio dar a oportunidade que os medicamentos presentes na “terceira lista” apenas possam ser dispensados exclusivamente em farmácia, desde que se destinem às indicações autorizadas, além de ser benéfico para a farmácia a presença dos MNSRM-EF, o utente também beneficia com a consequente dispensa correta e com o devido aconselhamento.

4.3.2. Ações de formação dadas pelos delegados propaganda médica

Uma vez que estava a estagiar numa farmácia que procurava estar sempre na vanguarda, havia uma constante procura de produtos que fossem os mais atuais possíveis, como

consequência existia enorme gama de suplementos e produtos de dermocosmética que tinham de ser vendidos. Para dar as informações necessárias dos produtos, existiam visitas frequentes de delegados que tinham como objetivo dar formações do seu produto. Estas formações, embora não certificadas, foram de grande ajuda porque se obtinham os conhecimentos necessários para fornecer a informação necessária e conseguir vender o produto em causa.

4.3.3. Receitas manuais

As receitas que são mais frequentes, no quotidiano, são as receitas eletrónicas, como tal vai-se perdendo a habilidade e conhecimento necessário para validar as receitas manuais. Embora, as receitas manuais estejam cada vez mais em desuso, existe uma tendência para que elas não desapareçam por completo. Dado a afluência desta farmácia, pude contactar diversas vezes com este tipo de receitas, o que foi benéfico porque o funcionamento destas é um pouco diferente das receitas eletrónicas. Tem de haver o cuidado de se validar a receita em papel (constatando se a comparticipação, a assinatura do médico e a data se encontram corretos) e, posteriormente fornecer o medicamento em conformidade.

4.3.4. Estágios extracurriculares

No ano letivo de 2015, realizei um estágio extracurricular no laboratório de análises clínicas da Faculdade de Coimbra e no ano de 2016 estágio extracurricular em farmácia comunitária.

Como pude constatar estas experiências foram uma mais-valia para este estágio curricular, tudo o que tinha aprendido anteriormente foi colocado em prática, o que facilitou a minha integração nas atividades da Farmácia Loureiro Basto e economizou tempo à minha orientadora de estágio.

4.3.5. Marketing

O *Marketing* nas farmácias é uma peça fundamental, é através do *Marketing* adequado que as farmácias criam a sua imagem e conseguem promover os produtos que vendem. Uma exposição adequada de um produto num lugar certo faz toda a diferença, tal como pude constatar nesta farmácia.

Todas as semanas, um colaborador era responsável por escolher o “produto da semana”. Esta iniciativa consistia em colocar o produto escolhido com redução de preço e num lugar visível ao cliente. Esta estratégia funcionava bem porque os produtos aumentavam a sua rotação de *stock*. Além de que a farmácia promovia uma imagem de “produtos mais baratos”,

os produtos eram escolhidos conforme a época sazonal e muitas vezes evitavam-se devoluções dos mesmos.

4.4. Ameaças

4.4.1. Estacionamento

O estacionamento é uma condicionante nesta empresa, embora haja um parque para estacionar é pequeno. Quando existiam as denominadas “horas de maior afluência” de utentes, não existiam lugares de estacionamento para todos os utentes. Havendo, muitas vezes, pessoas que se iam embora.

4.4.2. Entrega ao domicílio

Embora exista um carro para se fazer entrega ao domicílio, esse serviço ainda não se encontrava disponível aquando do estágio. Existem, atualmente pessoas que apreciam esta comodidade e utentes que não podem sair de casa por diversas razões. Face à competitividade que existe hoje em dia, este é um serviço indispensável.

4.4.3. Produtos em falta

O principal serviço de uma farmácia comunitária é a cedência de produtos de saúde e dermocosmética ao público. Este serviço pode ficar comprometido devido à falta de produtos a nível do fornecedor, este tipo de ruturas também pode acontecer a nível de laboratórios quando os medicamentos, por exemplo, são fabricados por um único laboratório ou se o fabrico desse medicamento for descontinuado.

Estes acontecimentos dão origem ao descontentamento dos utentes.

4.4.4. Frequente alteração de preços dos medicamentos

Em Portugal, a maioria dos medicamentos é comparticipada pelo Estado Português, quando é o caso, o utente paga uma percentagem dos medicamentos e o Estado paga a restante percentagem à farmácia aquando do envio do receituário da farmácia.

As percentagens de comparticipações dos MSRM são revistas periodicamente, de dois em dois meses. Os titulares fazem, depois os ajustes aos preços dos medicamentos, consoante o estipulado.

O que acontece é que o utente é regularmente exposto a preços diferentes para o mesmo medicamento, num curto espaço de tempo, gerando desconfiança do utente em relação à variação do valor que tem de pagar, duvidando de quem o está a atender e da própria farmácia.

4.4.5. Parafarmácias

Na zona de Palmeira, existe uma parafarmácia perto da Farmácia Loureiro Basto. Estes estabelecimentos são uma grande ameaça para qualquer farmácia, pois praticam preços mais baixos que as farmácias, o que impossibilita a farmácia de competir com estes preços e margens praticadas. A este facto acresce a zona onde se estabelecem, que normalmente é nos centros comerciais.

4.4.6. Excesso de laboratórios farmacêuticos

Após a concretização do Decreto-Lei n.º176/2006, de 30 de Agosto onde se alteram as regras de autorização de introdução no mercado de medicamento, facilitando a comercialização de “genéricos” ⁶, fez com que as farmácias ficassem inundadas de medicamentos genéricos e conseqüentemente de vários titulares. Como tal, existe uma variedade de rotulagens de medicamentos.

Na prática o que se verifica é que o excesso de oferta gera confusão do utente em relação ao medicamento, colocando em causa a indicação do medicamento, a sua eficácia e até de quem o fornecia.

5. PERSPETIVA FUTURA

No fim deste estágio curricular, a primeira coisa que posso dizer é que escolhi a profissão que me preenche a todos os níveis. Sinal de que os anos no MICEF valeram a pena. Saliendo que os conhecimentos adquiridos no decorrer da frequência do MICEF se demonstraram, a meu ver, bastante suficientes para o início de uma carreira na área de farmácia.

O balanço deste estágio é bastante positivo, tal como é evidenciado pela elevada quantidade de pontos fortes em comparação com os pontos fracos que apresentei. Este representou sem dúvida um importante meio para a consolidação e aplicação de conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso académico, assim como para apreender novas competências.

Como pude constatar, o farmacêutico tem um papel de destaque no aconselhamento ao utente, esclarecendo as suas dúvidas e auxiliando na resolução de problemas ligados com a sua saúde.

A principal conclusão que retiro deste estágio é que o farmacêutico é um agente da saúde pública que promove a saúde

6. BIBLIOGRAFIA

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia - Áreas Profissionais** Lisboa, Portugal : Ordem dos Farmacêuticos, 2017, (atual. 2017) [Consult. 27 ago. 2017]. Disponível em: www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. Decreto-Lei n.º 288/2001. I. **Diário da República**. Lisboa, Portugal. 2001.
3. **Kaizen Institute Portugal** - [Consult. 15 ago. 2017]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/home.html>
4. SAÚDE, Ministério Da; INFARMED, I. P. - **Deliberação n.º 24/CD/2014** Lisboa, Portugal : [s.n.], (atual. 2014) [Consult. 10 ago. 2017]. Disponível http://www.infarmed.pt/documents/15786/1219391/024_CD_2014.pdf/d7e0df7b-c1f4-4ab8-a4cc-765cc215c4bb>
5. REPÚBLICA, Assembleia Da - Decreto-Lei n.º 62/2016 – Diário da República n.º 175/2016, de 12 de Setembro. Série I. **Diário da República**. Lisboa, Portugal. (2016) 944–954.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. **Diário da República Iª série**. (2006) 6297–6303.
7. RENAULT, Val - **SWOT Analysis: Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats** [Em linha] [Consult. 11 mai. 2017]. Disponível em: <http://ctb.ku.edu/en/table-ofcontents/assessment/assessing-community-needs-and-resources/swot-analysis/main>

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM ASSUNTOS REGULAMENTARES DO MEDICAMENTO

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.



Estágio orientado pela Dra. Marta Raposo Marcelino, no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

LISTA DE ABREVIATURAS/ACRÓNIMOS

AC – Autoridade Competente

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CAM – Comissão de Avaliação de Medicamentos

CEP – Certificado de Conformidade de Fabrico

CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CTD – *Common Technical Document*

DAM – Departamento de Avaliação de Medicamentos

DMF – *Drug Master File*

eCTD – *electronic Common Technical Document*

FI – Folheto Informativo

EEE – Espaço Económico Europeu

EU – União Europeia

MICF – Mestrado Integrado Ciências Farmacêuticas

PC – Procedimento Centralizado

PDC – Procedimento Descentralizado

PRM – Procedimento de Reconhecimento Mútuo

PC – Procedimento Centralizado

PN – Procedimento Nacional

RCM – Resumo de Características do Medicamento

SMUH- AIM – Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano – Submissão eletrónica de pedidos de AIM

SMUH- Alter – Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano – Submissão eletrónica de pedidos de alteração aos termos de AIM

SWOT – Pontos fortes (*Strengths*), Pontos fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*), Ameaças (*Threats*)

UMM – Unidade de Manutenção do Mercado

UIM – Unidade de Introdução ao Mercado

I. INTRODUÇÃO

O farmacêutico é um profissional de saúde com a responsabilidade de manter as suas capacidades e competências técnicas e científicas em constante atualização, devido à evolução da medicina, tecnologia circundante e ciências farmacêuticas ¹, podendo enveredar por diversas áreas tais como:

- a) Análises clínicas e genética e/ou;
- b) Assuntos regulamentares e/ou;
- c) Distribuição farmacêutica e/ou;
- d) Farmácia comunitária e/ou;
- e) Farmácia hospitalar e/ou;
- f) Indústria farmacêutica e/ou;
- g) Investigação científica.

A sua área primordial, e aquela na qual a sua preparação académica lhe aporta uma maior diferenciação face aos restantes profissionais de saúde, é a área do medicamento ^{1; 2}.

Para ter uma perceção mais alargada da realidade da profissão de um farmacêutico e aprofundar os conhecimentos adquiridos na área Assuntos Regulamentares (AR), área que sempre me suscitou curiosidade e interesse como possível saída profissional, realizei estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (abreviadamente designado por INFARMED, I.P.), de 19 de setembro de 2016 a 19 de março de 2017, no Departamento de Avaliação de Medicamentos (DAM) em duas subunidades desta direção - na Unidade de Introdução ao Mercado (UIM) e na Unidade de Manutenção de Mercado (UMM), sob a orientação da Dra. Marta Marcelino.

O Estágio Curricular insere-se no plano atual de estudos de Mestrado Integrado Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia de Coimbra, visa a preparação do aluno de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas para o mercado de trabalho, permitindo que o aluno coloque em prática todos os conhecimentos técnico-científicos que adquiriu ao longo do curso e os aplique na prática farmacêutica.

O presente relatório é realizado na sequência da disciplina de Estágio Curricular, tem como objetivos descrever e analisar a experiência adquirida ao longo destes seis meses de estágio. De acordo com as Normas Orientadoras, o relatório aborda a frequência do estágio, adequação do curso às perspetivas profissionais futuras, integração da aprendizagem teórica e contexto simulado na prática profissional.

Numa fase inicial deste relatório, é feita uma breve descrição do INFARMED I.P. e da DAM e as funções que desempenham perante a comunidade, sendo descritos alguns conceitos que

Relatório de Estágio Curricular – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Alice Barros
são essenciais e que permitirão contextualizar as tarefas atribuídas, experiências adquiridas, bem como uma reflexão crítica e retrospectiva ao estágio curricular, recorrendo uma análise SWOT (do inglês, *strengths, weakness, opportunities e treats*).

2. A AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE I.P.

2.1. Criação

Com a adesão de Portugal à Comunidade Económica Europeia, agora denominada de União Europeia (EU), surgiu a necessidade de se implementar uma Autoridade Nacional competente do Ministério da Saúde, com atribuições nos domínios da avaliação, autorização, disciplina, inspeção e controlo de produção, distribuição, comercialização e utilização de medicamentos de uso humano, incluindo os medicamentos à base de plantas e homeopáticos, e de produtos de saúde (que incluem produtos cosméticos e de higiene corporal, dispositivos médicos e dispositivos médicos para diagnóstico “in vitro”). Na sequência deste processo e pelo Decreto-Lei (DL) n.º 10/93 de 15/01, em 1993 é criada a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., abreviadamente designado por INFARMED, I.P.³

O INFARMED I.P. é um instituto público integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio, com jurisdição sobre todo o território nacional, com sede em Lisboa, sem prejuízo da colaboração dos órgãos próprios das Regiões Autónomas, de acordo com as suas atribuições^{4; 5}

2.2. Missão

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. exerce a sua atividade sob tutela e supervisão do Ministro da Saúde e tem como missão “regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública “garantindo que todos os cidadãos portugueses tenham acesso a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, eficazes, seguros e com a sua devida qualidade”³.

Enquanto entidade reguladora, o INFARMED I.P. reconhece as necessidades das entidades por si reguladas e aquando a sua prestação de serviços promove mudanças que incutem melhorias na relação entre todos⁴.

2.3. Organização

O INFARMED I.P encontra-se dividida em Conselho Diretivo, quatro órgãos consultivos e doze Direções, com funções de negócios e de suporte ⁶.

Os órgãos consultivos são: o Fiscal Único; as Comissões Técnicas Especializadas; e o Conselho Nacional de Publicidade de Medicamentos e Produtos de Saúde.

As doze direções que apresentam funções de negócio são: Direção de Avaliação do Medicamento (DAM), a Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM), Direção de Produtos de Saúde (DPS), Direção de Inspeção e Licenciamentos (DIL), Direção de Comprovação da Qualidade (DCQ), Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS), Direção de Gestão de Informação e Comunicação (DGIC) e Direção de Informação e Planeamento Estratégico (DIPE).

Constituem estruturas de suporte a Direção de Sistemas e Tecnologias de Informação (DSTI), Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais (DRHFP), Gabinete de Planeamento e Qualidade (GPQ), conforme em anexo Organograma I, em anexo em ISI (Imagens Suporte) ⁷.

O INFARMED I.P. conta com 348 colaboradores e com um conjunto de cerca de 131 peritos externos, provenientes de universidades, hospitais e centros de investigação, que participam em comissões técnicas especializadas e nos grupos científicos e técnicos externos ³.

3. A DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO (DAM)

A DAM, dirigida pela Dra. Marta Marcelino, encontra-se subdividida em quatro Unidades (Unidade de Ensaios Clínicos, Unidade de Introdução no Mercado (UIM), Unidade de Manutenção no Mercado (UMM), Unidade de Avaliação Científica) e uma subunidade orgânica de carácter transversal (a Unidade de Avaliação Científica) ⁸. A destacar a UMM e UIM, nas quais ocorreu o estágio.

3.1. Unidade de Introdução ao Mercado (UIM) e Unidade de Manutenção do Mercado (UMM) - competências

A UIM tem como objetivo assegurar todas as atividades necessárias ao registo ou à autorização de medicamentos, com vista à sua introdução no mercado, e adicionalmente assegurar atividades necessárias à autorização de utilização especial e excepcional de medicamentos e de importações paralelas ⁸.

À UMM compete assegurar as atividades necessárias à manutenção no mercado de medicamentos já registados ou autorizados, designadamente as que visem a autorização de alterações, renovações, bem como de revogação ou declaração da caducidade, de registos ou autorizações de introdução no mercado de medicamentos ⁸.

4. Autorização de Introdução ao Mercado (AIM)

Qualquer medicamento para uso humano, antes de ser comercializado na União Europeia, tem de obter uma AIM, emitida por uma Autoridade Competente (AC) ⁹ - as ACs podem ser nacionais (desde que pertencentes a um Estado Membro) ou europeia (a *European Medicines Agency* (EMA), do português Agência Europeia do Medicamento), estas são responsáveis pela avaliação do pedido de AIM. A avaliação deve assentar em critérios científicos e objetivos de qualidade, segurança e eficácia terapêutica do medicamento em questão, e promover a proteção da saúde pública ⁹.

A AIM é necessária para a comercialização de medicamentos no Espaço Económico Europeu (EEE), o seu titular tem de pertencer ao EEE e a autorização é concedida por um Estado Membro (EM), ou país da EEE, ou pela Comunidade ¹⁰.

A AIM é constituída por um certificado de autorização com detalhes relativos ao medicamento, nomeadamente a composição, cadeia de fabrico, informação da embalagem, Resumo das Características do Medicamento (RCM), um Folheto Informativo (FI) e projeto de rotulagem.

4.1. Tipos de procedimentos para Autorização de Introdução ao Mercado do medicamento

Existem 4 tipos procedimentos de AIM:

- Procedimento Centralizado (PC);
- Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM);
- Procedimento Descentralizado (PDC);
- Procedimento Nacional (PN) ¹¹.

No PC, o requerente e/ou titular submetem o pedido à EMA. A avaliação científica (qualidade, eficácia e segurança) do pedido é da responsabilidade de um Comité de Medicamentos de Uso Humano (do inglês *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP)) que emite os pareceres, positivo ou negativo, da EMA relativos ao medicamento em questão. Se a AIM for aprovado significa que fica válida em todos os Estados Membros em simultâneo ¹¹. Este tipo de procedimento pode ser de carácter obrigatório ou opcional,

Relatório de Estágio Curricular – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Alice Barros
atendendo a algumas particularidades do medicamento ¹¹. É de carácter obrigatório para medicamentos biotecnológicos, órfãos, de terapia avançada, substâncias ativas novas e com indicações em Síndrome da Imunoeficiência Adquirida, neoplasias, doenças neurodegenerativas, diabetes, doenças autoimunes e doenças virais ¹².

Para se iniciar um pedido AIM através PRM, prevê-se que o medicamento já tenha uma AIM válida num Estado-Membro de Referência (EMR). Neste procedimento, os Estados Membro Envolvidos (EME) – onde se pretende obter AIM – baseiam-se numa AIM nacional já concedida. Quando o procedimento se dá por finalizado, obtém-se uma AIM do medicamento válida nos EME ¹¹.

Quando o requerente e/ ou titular submetem pedido por PDC pressupõe-se que o pedido de AIM do medicamento seja apresentado simultaneamente no EME e EMR, não havendo obrigatoriedade de já existir uma AIM válida num EMR. Neste caso, existe uma autoridade competente pela coordenação do processo de avaliação de um país, o EMR. O *dossier* do pedido é avaliado por todos os EME, mas o EMR é que se responsabiliza pela coordenação do processo de avaliação. No final, caso haja parecer favorável, a AIM fica disponível para todos os EME.

O PN submete-se quando se quer AIM do medicamento em apenas um EM ou quando se pretende obter AIM para posterior submissão de PMR. A aprovação de AIM é da competência das Autoridades Competente de cada país. Se o procedimento for submetido em Portugal, é o INFARMED. I.P. que avalia o processo ¹¹, regendo-se pelas normas e procedimentos que compõem o sistema Europeu de regulação desta área, tal como todas as outras autoridades competentes ¹³.

4.2. Common Technical Document (CTD)

Aquando da submissão de um pedido para obter a AIM do medicamento na União Europeia, é obrigatório que o titular e/ou requerente apresentem um *dossier* do pedido. A constituição do *dossier* de AIM tem um formato específico – o *Common Technical Document* (CTD, devorante Dossier Técnico Comum) e é escrito em Inglês ¹⁴. Atualmente, na União Europeia os pedidos de AIM, assim como alterações aos termos da AIM, novos *Drug Master File* (DMF) e resposta a pedidos de elementos, têm obrigatoriamente de ser submetidos via eletrónica, através do *eCTD* (*do inglês electronic Common Technical Document*). Este *dossier* tem de incluir todas as informações e documentos relativos aos resultados de testes e ensaios realizados, do medicamento em questão ¹¹.

O CTD encontra-se organizado em 5 módulos, conforme tabela em anexo I em Imagens de Suporte (ISI Tabela 1) e em Informação Suporte.

Módulo 1: Informações Administrativas e regionais;

Módulo 2: Resumos;

Módulo 3: Qualidade;

Módulo 4: Relatórios de estudos não clínicos;

Modulo 5: Relatórios de Estudos Clínico.

5. ANÁLISE SWOT

O termo SWOT é um acrónimo para *strengths*, *weakness*, *opportunities* e *treats*, que significam: forças, fraquezas, oportunidades e ameaças, respetivamente. Esta análise pressupõe uma análise interna que corresponde a uma enumeração dos pontos fortes e fracos do meio ambiente interno que se está a estudar, enquanto a análise externa analisa o meio envolvente que pode influenciar o funcionamento do meio interno, identificando as principais oportunidades e ameaças deste meio externo ¹⁵. A utilização desta ferramenta permite expor as atividades desenvolvidas, experiências adquiridas e atividades desenvolvidas ao longo do estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., conforme tabela (Tabela 1).

Tabela 2 - Tabela SWOT

	Pontos Fortes	Pontos Fracos
Dimensão Interna	<ul style="list-style-type: none"> -Equipa da Direção de Avaliação do Medicamento - Atividades desenvolvidas - Duração do estágio curricular - Participação em formações internas - Contacto com a Indústria Farmacêutica 	<ul style="list-style-type: none"> - Recursos tecnológicos - Dependência dos envolvidos (requerentes) para a progressão dos processos
	Oportunidades	Ameaças
Dimensão Externa	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilidade de assistir a uma reunião plenária da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tempo associado à gestão do processo do medicamento - Falta de Recursos Humanos

5.1. Pontos Fortes

5.1.1. [Equipa da Direção de Avaliação do Medicamento \(DAM\)](#)

A equipa da Direção de Avaliação do Medicamento (DAM) é dirigida pela Dr.^a Marta Marcelino, com a qual contatei e trabalhei durante o estágio curricular, sendo de destacar a equipa da UMM com quem tive oportunidade conviver e de obter qualificações e

Relatório de Estágio Curricular – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Alice Barros

competências, durante 5 meses. As pessoas pertencentes a esta equipa são devidamente qualificadas, formadas em diversas áreas (Ciências Farmacêuticas, Bioquímica) e multidisciplinares. Desde o início do estágio, foi possível notar que todos os colaboradores se preocuparam em transmitir os seus conhecimentos e experiências, bem como tentar integrar-nos de imediato na equipa. Quando existiam dúvidas da nossa parte, alguém se prontificava de imediato para prestar esclarecimentos, disponibilizando apontamentos, materiais e bibliografia se necessário. O que aprendemos com estes profissionais permitiu-me consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do curso de Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas (MICF).

5.1.2. Atividades desenvolvidas

Na UIM, foram realizadas várias tarefas relacionadas com a submissão de pedidos de Autorização de Introdução ao Mercado (AIM) do medicamento por Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM), por Procedimento Nacional (PN) e por Procedimento Descentralizado, em que Portugal era Estado Membro Envolvido. A verificação e análise dos procedimentos eram realizadas, numa fase em que o processo se encontrava em finalização - a chamada fase nacional.

Era de minha competência:

- Preencher as bases de dados (GIMED e GestProc) com os dados necessários relativos ao medicamento; Analisar o *dossier* de AIM – o *Common Technical Document* (CTD) ou *electronic Common Technical Document* (eCTD);
- Confirmar todos os documentos obrigatórios no módulo I, do CTD, tais como: a Declaração da Pessoa Qualificada relativa ao cumprimento das Boas Práticas de Fabrico, fluxograma da cadeia de produção do medicamento, Certificado de Conformidade de Fabrico com a Farmacopeia Europeia (CEP), carta de acesso ao *Drug Master File* (DMF) e certificado de Boas Práticas de Fabrico;
- Tradução e/ou revisão do Resumo de Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e Rotulagem do medicamento.

Na UMM, tive a oportunidade de analisar submissões de alterações pós-AIM.

5.1.3. Duração do estágio curricular

O estágio Curricular teve a duração de 6 meses, o que permitiu adquirir alguma destreza em assuntos legislativos e regulamentares do medicamento.

5.1.4. Participação em formações internas

No início do estágio, um membro da DAM ficou responsável por nos dar formações. Inicialmente, foram abordados os tópicos de maior relevância na área de Assuntos Regulamentares: tipos de procedimentos existentes para pedidos AIM; bases legais; CTD; competências dos Estados Membros e suas funções como EME ou EMR.

Numa segunda fase, as formações basearam-se nas bases de dados e plataformas informáticas (funcionamento e funções.) disponíveis no INFARMED I.P., entre as quais GestProc, SMUH-Alter, SMUH-AIM, CTS e GIMED.

A realçar a importância destas formações, uma vez que foram essenciais para a eficaz integração nas tarefas atribuídas.

5.1.5. Contacto com a Indústria Farmacêutica

No decorrer do estágio, o contacto com a Indústria farmacêutica era frequente, o que considero um ponto forte porque devido à exigência que era colocada pelos profissionais do “outro lado”, tive de aprender a manter uma postura mais formal (em telefonema e emails), para saber lidar com os problemas e questões que me colocavam.

5.2. Pontos Fracos

5.2.1. Recursos tecnológicos

Com o decorrer do estágio, era recorrente o sistema informático não funcionar corretamente, o que afetava a eficácia e desempenho das funções atribuídas, uma vez que era uma ferramenta indispensável para o trabalho a desenvolver.

5.2.2. Dependência dos envolvidos (requerentes) para a progressão dos processos

Quando o requerente submete pedido de AIM, em várias ocasiões faltavam elementos essenciais para que o processo do medicamento fosse finalizado. É recorrente alguns dos requerentes demorarem “meses” a responder ao pedido de elementos.

5.3. Oportunidade

5.3.1. Possibilidade de assistir a uma reunião plenária da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM)

Durante o estágio, concederam-nos a oportunidade de assistir a uma audiência da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM). Esta oportunidade permitiu-me aferir a

Relatório de Estágio Curricular – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Alice Barros
função desta Comissão, a sua importância aquando da avaliação de medicamento, bem como aquando da submissão do pedido por Procedimento Nacional.

5.4. Ameaças

5.4.1. Tempo associado à gestão do processo do medicamento

Desde a submissão de um pedido AIM até à sua possível colocação no mercado, pode decorrer vários meses. A gestão é um processo moroso, implica uma avaliação de todos os elementos do CTD e análise detalhada de todo o processo do medicamento, o que coloca em causa a finalização do procedimento do medicamento.

5.4.2. Falta de Recursos Humanos

Todos os dias se verificava a entrada de novas submissões de procedimentos AIM e alterações pós-AIM, embora, notasse um grande esforço dos profissionais, notava que existia uma quantidade excessiva de trabalho que não era finalizada devido à falta de pessoal.

6. PERSPETIVAS FUTURAS

A apreciação global do estágio curricular, que decorreu na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., foi bastante positiva, uma experiência didática e compensatória, tanto a nível profissional como pessoal.

A possibilidade de me ter integrado numa equipa extremamente competente, motivada e trabalhadora, conduziu a minha experiência mais além do que o esperado. A autonomia em determinadas tarefas, a confiança transmitida pelos membros da equipa e as responsabilidades que me atribuíram, permitiu-me crescer profissionalmente.

Existiam tarefas que acarretavam maiores responsabilidades, tais como pedidos para Autorização do Mercado (AIM) por Procedimento Nacional (PC), onde tinha, na fase de nacionalização de realizar o Relatório Público de Avaliação (RPA), sob rigorosa supervisão. Posteriormente, procedia a uma revisão de textos, era um trabalho moroso.

O que mais apreciava de fazer era o preenchimento de GiMed e pesquisa dos documentos anexos no módulo I, do CTD. Estas últimas tarefas faziam com que estivesse em constante contato com normas, legislação e regulamentos, de modo que me mantinha sempre atualizada, consoante os avanços estabelecidos pelas Autoridades Competentes.

Com este estágio constatei que o plano curricular do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas (MICF) se encontra bem estruturado, os conteúdos lecionados são adequados

Relatório de Estágio Curricular – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. *Alice Barros*
ao exercício de várias funções na Área de Assuntos Regulamentares, tendo sido um bom suporte básico para o início do estágio.

Tenho como perspetiva futura exercer na Área de Assuntos Regulamentares, pois é a área que mais me realiza profissionalmente.

7. BIBLIOGRAFIA

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia - Áreas Profissionais**. Lisboa, Portugal : Ordem dos Farmacêuticos, 2017, atual. (2017) [Consult. 27 ago. 2017]. Disponível em <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>>.
2. GUTERRES, António Manuel De Oliveira- **ESTATUTO DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS: Decreto-Lei n.º 288/(2001) I. Diário da República**. Lisboa, Portugal. 2001).
3. INFARMED - **INFARMED O Futuro Preparado**. Lisboa, Portugal : Porto Editora, (2015) ISBN 978-972-0-06359-5.
4. INFARMED - **História do Infarmed** atual. (2013) [Consult. 1 ago. 2017]. Disponível: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/53_Historia_Infarmed.pdf/be867c19-51b5-4057-ae74-5a8036a13b5c>.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 128/2013 de 5 de setembro. **Diário Da República**. (2013).
6. INFARMED, I. P. - **Estrutura e organização - INFARMED, I.P.** . Lisboa, Portugal : [s.n.] [Consult. 1 ago. 2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>>
7. INFARMED, I. P. - **Organograma - INFARMED, I.P.** Lisboa, Portugal : [s.n.] [Consult. 10 ago. 2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1905196/Organograma+2017/c8343cd0-df7f-490c-84ef-15db7d43dfc2>>
8. INFARMED I.P. - **Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM) - Autorização de introdução no mercado - INFARMED, I.P.** [Consult. 13 mai. 2017]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2F&_101_assetEntryId=1211492&_101_type=content&_101_urlTitle=dam&inher>
9. EUROPEIAS, Comissão Das Comunidades - Directiva 2001/83/CE, de 25 de junho. **Jornal Oficial da União Europeia**. Bruxelas, Bélgica. 2 (2003) 46–94
10. EUROPEU, Parlamento; EUROPEIA, Conselho Da União - **DIRECTIVA 2001/83/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 6 de Novembro de 2001 Que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso**

humano, Bruxelas, Bélgica : [s.n.], atual. 2001. [Consult. 1 ago. 2017]. Disponível em: <http://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europ+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d>>.

11. EUROPEAN COMMISSION - VOLUME 2A Procedures for marketing authorisation CHAPTER I MARKETING AUTHORISATION This Chapter I Marketing Authorisation will be included in The Rules governing Medicinal Products in the European Community The Notice to Applicants Volume 2A Procedures for marketing authorisation CHAPTER I Marketing Authorisation (2002)

12. THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION - REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004. **Official Journal of the European Union**. (2004)

13. INFARMED, I. P. - **Procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado - Infarmed - INFARMED, I.P.** [Consult. 13 set. 2017]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed&_101_assetEntryId=1264607&_101_type=content>

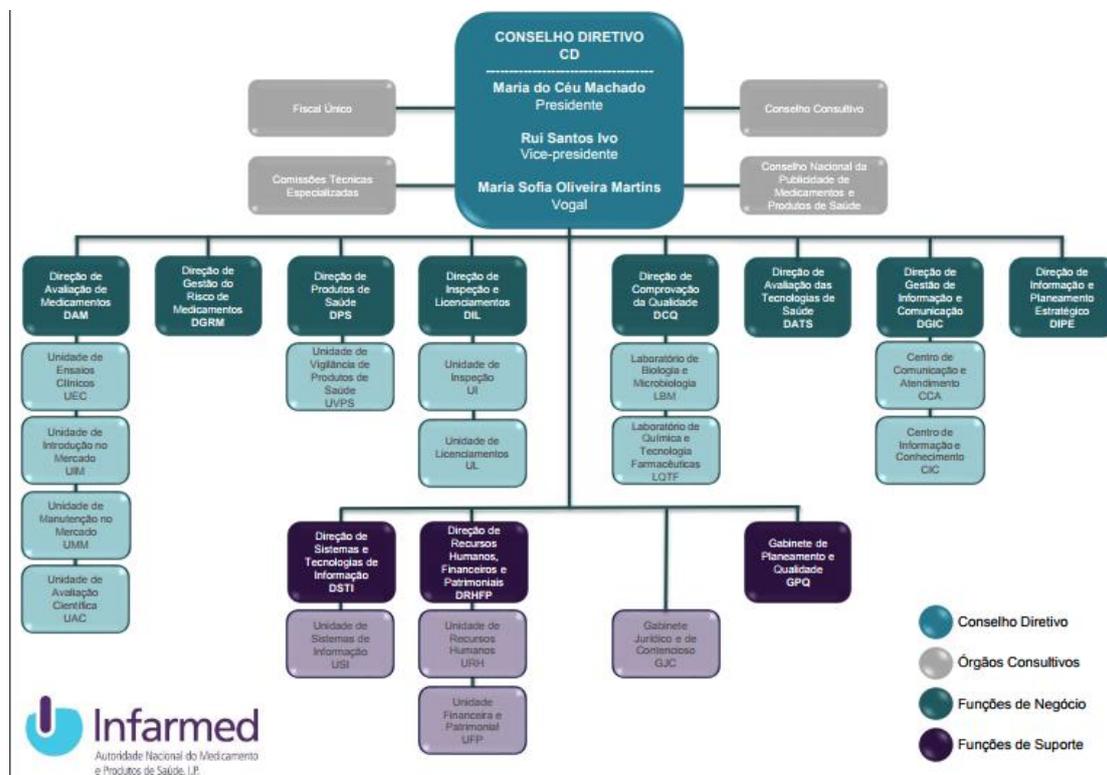
14. **CTD : ICH** -[Consult. 30 ago. 2017]. Disponível em:<http://www.ich.org/products/ctd.html>>

15. RENAULT, Val - SWOT Analysis: Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats [Consult. 11 mai. 2017]. Disponível em: <http://ctb.ku.edu/en/table-ofcontents/assessment/assessing-community-needs-and-resources/swot-analysis/main>

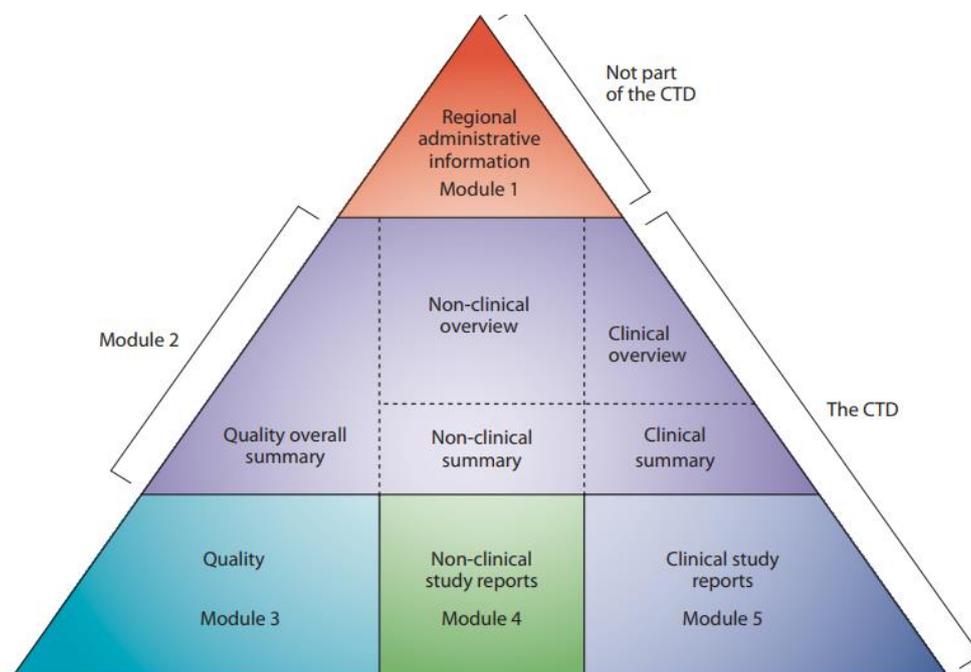
8. ANEXOS

I – Imagens Suporte, ISI

ISI Organograma 1 – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P..

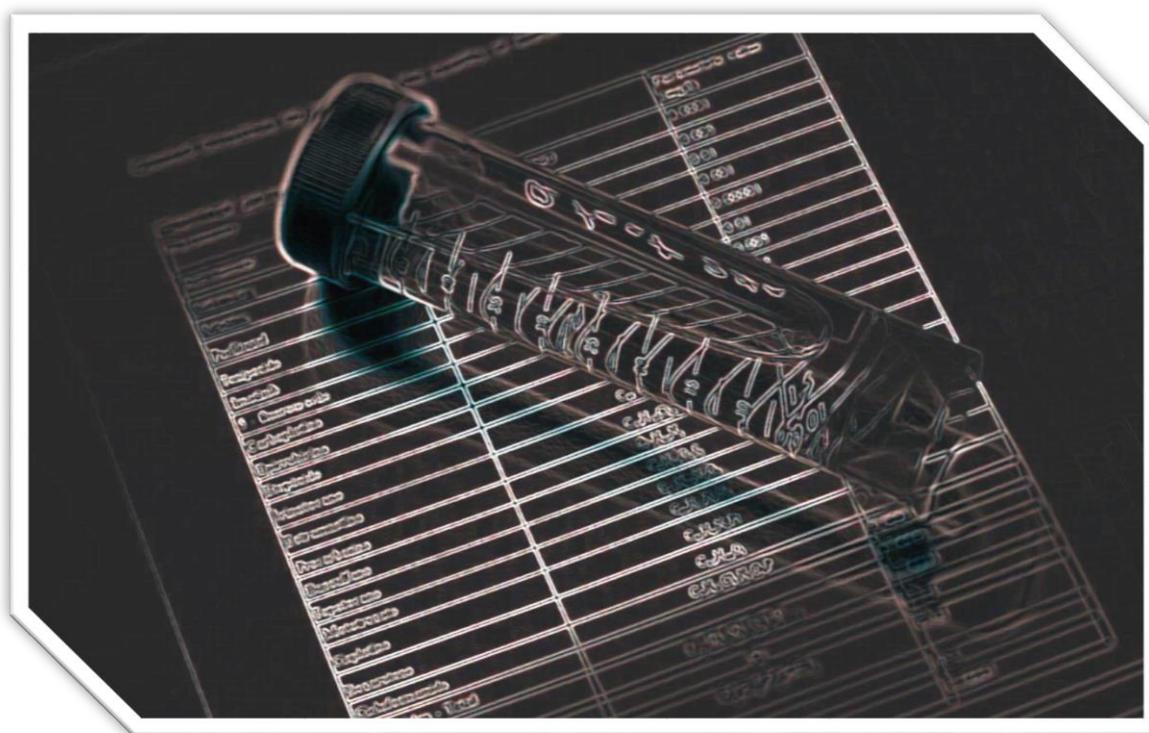


ISI Tabela - 1- Estrutura do Common Technical Document



Avaliação do Risco Ambiental de medicamentos

Citotóxicos



Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Intregado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor André Pereira e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

LISTA DE ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AIM – Autorização de Introdução ao Mercado

ARA – Avaliação do Risco Ambiental

CAM – Concentração Ambiental Medida

CAP – Concentração Ambiental Prevista

CFT – Classificação Farmacoterapêutica

CPNE – Concentração Prevista de Não-Efeito

CP – Ciclofosfamida

CTD – *Common Technical Document*

DMF – *Drug Master File*

5-FU – 5-fluorouracilo

eCTD – *electronic Common Technical Document*

EMA – Agência Europeia do Medicamento

ETAR – Estação de Tratamento de Águas Residuais

FS – Fator de Segurança

ICH – *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

INFARMED, I.P – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Instituto Português

ISO – Organização Internacional de Standardização

LOEC – *Lowest Observed Effect Concentration*

OECD – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento

QR – Quociente de Risco

NOEC – *Non Observed Effect Concentration*

SNS – Sistema Nacional de Saúde

RESUMO

Tem-se verificado que os níveis de medicamentos no meio aquático têm aumentado gradualmente com o passar dos anos, contribuindo, assim, para que a ocorrência de fármacos tenha um impacto negativo a nível ambiental.

Nesta perspetiva, e tendo em conta a conseqüente preocupação com o meio ambiente, foi efetuada uma análise bibliográfica e científica dos pontos necessários para se colocar um medicamento no mercado, especialmente à Diretriz da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) sobre a Avaliação do Risco Ambiental (ARA) para Medicamentos de Uso Humano introduzida em 2006, discriminando as normas e procedimentos necessários para a realização de um relatório da ARA, aquando da Autorização de Introdução ao Mercado de um medicamento.

Selecionaram-se 6 fármacos citotóxicos, autorizados antes de 2006, devido ao seu crescente consumo em tratamentos de neoplasias malignas, e apuraram-se as suas propriedades tóxicas e o impacto que estes podem apresentar para o meio ambiente aquático, para realizar a ARA.

A análise, através de literatura científica, permitiu a obtenção de uma variada gama de dados necessários para a ARA. A ocorrência e a influência das propriedades físico-químicas foram examinadas, conforme estipula a *guideline*. Numa segunda fase, a partir das concentrações encontradas no meio aquático de vários locais, determinou-se, para cada fármaco, as Concentrações Ambientais Medidas (CAMs). Através de quocientes de Risco (QRs), gerados pelas CAMs e por Concentração Prevista de Não-Efeito (CPNEs) (em conjunto com os fatores de segurança (FS)), foi possível fazer uma avaliação do potencial impacto ecotoxicológico que os fármacos selecionados representam para os diferentes organismos aquáticos. A Ciclofosfamida (CP) e Epirrubicina apresentaram RQs superior a 1, em alguns níveis trópicos, representando um possível impacto negativo para para o ambiente aquático.

Palavras-chave: Avaliação do Risco Ambiental; Medicamentos citotóxicos; Neoplasias malignas; Ocorrência; Toxicidade.

ABSTRACT

Over the years, it has been seen that the levels of medicines in the aquatic environment have been increasing. This has contributed to a negative impact from medicines in the aquatic environmental.

In this perspective, and taking into account the concern about the environment, it was made a bibliographic and scientific analysis of the necessary items to place a medicine in the market. Specially to the European Medicines Agency Guideline about the Environmental Risk Assessment (ERA) to the Human Use of Medicines, enforced in 2006. This guideline discriminates the standards and procedures needed to perform an ERA report, mandatory for the Marketing Authorization Holder of a medicine.

To perform the ERA, 6 cytotoxic medicines, authorized before 2006, were selected due to their growing application in malignant neoplasms treatments, their toxic properties and impact on the aquatic environment.

The analysis, made through scientific literature, allowed to obtain a varied range of data required for the ERA. The occurrence and the influence of the physico-chemical properties were examined, according to the guideline. In a second phase, from the concentration found in the aquatic environment of several places, it was determined, for each medicine, the Measured Environmental Concentrations (MEC). Through the Risk Quotients, generated by the MECs and the Predicted Non-Effect Concentration (PNEC), it was possible to make an assessment of the potential ecotoxicological impact that the selected medicines bring to the different aquatic organisms. In some trophic levels, the Cyclophosphamide and the Epirubicin registered risk quotients over 1, representing a possible negative aquatic environmental impact.

Key words: Environment Risk Assessment; Cytotoxic Medicines; Malignant Neoplasms; Occurrence; Toxicity.

I. INTRODUÇÃO

Para a Autorização de Introdução ao Mercado (AIM) de um medicamento de uso humano, na União Europeia, existem procedimentos e normas pré-estabelecidos que se devem seguir. O titular e/ou requerente do mesmo têm de apresentar estudos e relatórios que certifiquem que o medicamento é eficaz e seguro ¹. São realizados vários estudos até ao momento em que medicamento é colocado no mercado. Estes estudos dizem respeito, essencialmente à segurança, à biodisponibilidade e à eficácia; preservando sempre a dignidade e a integridade do ser humano ². É também obrigatório, desde 2006, que seja efetuada uma avaliação do risco ambiental (ARA), que analisa o risco de toxicidade para o meio ambiente ³, apesar de uma avaliação do risco ambiental negativa não impedir a comercialização de um fármaco. Esta avaliação não foi efetuada em fármacos autorizados antes de 2006, levando a um desconhecimento do impacto que estes podem ter no meio ambiente.

Estudos realizados nas últimas décadas indicam que a ocorrência de fármacos no meio ambiente compromete a qualidade da água ⁴, e, como tal, a qualidade de vida do ser humano. Para além disso, tem-se verificado que os níveis de medicamento no meio aquático têm aumentado gradualmente com o passar dos anos ⁴, apontando-se como possíveis fatores o envelhecimento da população, o aumento da densidade populacional e o consumo de medicamentos. Este aumento contribui, assim, para que a ocorrência de fármacos tenha um impacto negativo a nível ambiental.

Desta forma, e tendo em consideração a crescente preocupação com o meio ambiente, foi efetuada uma análise bibliográfica e científica dos pontos necessários para se colocar um medicamento no mercado. Verificaram-se quais os pontos cruciais para que um medicamento satisfaça os requisitos necessários sem promover um impacto negativo no meio ambiente.

Para tal, foram escolhidos, para efetuar uma ARA, os fármacos citotóxicos, também designados de antineoplásicos ou citostáticos (Ciclofosfamida (CP), Cisplatina, 5-fluorouracilo (5-FU), Etopósido, Epirrubicina e Imatinib), com base no seu consumo e na literatura científica disponível, visto que estes fármacos são reconhecidamente tóxicos e autorizados antes de 2006. Para além disso, o cancro é uma das doenças do futuro (e do presente) e o uso destes medicamentos tem aumentado consideravelmente no tratamento de alguns tipos de neoplasias malignas ou como adjuvantes da cirurgia ou da radioterapia.

2. LEGISLAÇÃO

2.1. Obtenção da Autorização de Introdução ao Mercado (AIM)

Conforme dita o artigo 6º, da diretiva 2001/83/CE, “Nenhum medicamento pode ser introduzido no mercado num Estado-Membro sem que para tal tenha sido emitida pela autoridade competente desse Estado-Membro uma Autorização de Introdução no Mercado”¹, aplicando-se esta diretiva a todos os Medicamentos de Uso Humano, com destino de introdução no mercado de um Estado-Membro¹.

Para a obtenção de uma AIM é apresentado um pedido à autoridade competente do Estado-Membro em causa ou à Agência Europeia do medicamento (EMA). A avaliação baseia-se em critérios exclusivamente científicos, objetivos, de qualidade, segurança e eficácia terapêuticas do medicamento em questão, tendo como objetivo essencial a proteção da saúde pública e excluindo quaisquer considerações de carácter económico ou outro⁵. Para facilitar a harmonização das ações de controlo efetuadas pelas autoridades locais de cada país, no registo na União Europeia de novos medicamentos, estabeleceram-se normas e protocolos para que a avaliação realizada se tornasse num processo rápido e que assegurasse a cooperação estreita entre a Comissão e os Estados-Membros⁶. Desta forma, e de maneira a que o desenvolvimento e registo dos medicamentos assente na avaliação da sua qualidade, segurança e eficácia antes da sua entrada no mercado, criou-se a *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*. Esta comissão reúne as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica, que discutem os pontos essenciais que se têm de apresentar nos ensaios científicos e os aspetos técnicos. Quando há um consenso de opiniões, são desenvolvidas “*guidelines*”⁷. A ICH salienta que estas *guidelines* devem ser implementadas pelas “*ICH Regulators*”, não sendo de carácter obrigatório⁸, mas no caso específico da chamada região-ICH (Europa, Japão e Estados Unidos da América), da qual a EMA e, conseqüentemente, Portugal fazem parte, é expectável a adoção de algumas destas *guidelines* da ICH⁸, de forma a obter-se a tão esperada harmonização a nível internacional do registo do medicamento^{1:9}.

Uma das conseqüências desta harmonização foi a criação, pela ICH, do *Common Technical Document (CTD)*: um único *dossier* da AIM¹⁰. O formato do CTD, que também está disponível em versão eletrónica (o *eCTD*), tornou-se obrigatório em novas submissões a todos os tipos de Medicamento de Uso Humano a partir de 2003 na

maioria dos Estados-Membros. Aplica-se a todos os tipos de pedido AIM, alterações aos termos AIM, novos Drug Master File (DMF) e respostas a pedidos de elemento ^{8;9}.

O CTD respeita uma estrutura definida e comum a todos os Estados-Membros, estando organizado em 5 módulos. É redigido numa única língua e obedece a requisitos regulamentares estabelecidos, tornando-se uma ferramenta vantajosa, uma vez que a informação nele contido é transparente e clara, facilitando a revisão dos dados principais e a tarefa de quem o avalia ^{10;11}, o que torna o procedimento menos moroso e mais económico para o requerente/titular.

2.2. Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

É no módulo I (Administração) do CTD, ponto I.6, que se encontra a ARA (do inglês, *Environmental Risk Assessment*). Conforme uma das indicações previstas para todos os Estados-Membros, estabelecida pela diretiva de 2001/83/EC, que mais tarde foi transposta para a legislação portuguesa pelo decreto-lei 09/2003, passou a ser obrigatório a requisição de um estudo do impacto ambiental. Este estudo é solicitado aquando da submissão de novos pedidos de AIM, através de Procedimento Centralizado, Procedimento Descentralizado e Reconhecimento Mútuo, Procedimento Nacional e na submissão de alterações do tipo II, sempre que haja um aumento da exposição ambiental do medicamento, quer por introdução de uma nova indicação ou alteração na posologia, entre outras ^{1;3;11}. Como tal, é realizado um relatório da ARA relativo ao medicamento, acompanhado, sempre que necessário, das medidas propostas para limitação de riscos, a ser apresentado, com as informações pormenorizadas e descritas na *Guideline*, na secção I.6 do módulo I do CTD ^{1; 2}.

Como tal, nos países da União Europeia, a ARA é efetuada sob a ação da EMA e conforme a *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal Products for Human Use*. Esta diretriz tem como objetivo a avaliação dos potenciais riscos ambientais de Medicamentos de Uso Humano, especificando a base jurídica e bases legais para a avaliação e descrevendo as considerações gerais e o procedimento por passos da avaliação recomendada. Deve ser apresentado um esboço do relatório da ARA, quando os riscos não podem ser excluídos. A *guideline*, também inclui considerações sobre potenciais medidas de precaução e segurança a serem tomadas, assim como recomendações para o relatório da ARA ³.

2.2.1. Diretriz para a Avaliação de Risco Ambiental de Medicamentos para Uso Humano

A avaliação do potencial risco ambiental de um medicamento de uso humano divide-se, segundo a presente “*guideline*”, em 2 fases, conforme indica gráfico de fluxo I¹², em anexo em ISI (Imagens de Suporte). A primeira fase (Fase I) estima a exposição do meio ambiente a um determinado fármaco, independentemente da sua via de administração, forma farmacêutica, metabolismo e excreção. Dependendo da sua concentração encontrada no meio ambiente e do limite de ação imposto, a avaliação pode avançar para uma segunda fase ou pode dar-se como finalizada. O avanço para a segunda fase (Fase II) também dependerá de algumas características do próprio fármaco (como log Kow maior ou igual a 4,5). Na Fase II, avalia-se o impacto do fármaco e dos seus respetivos metabolitos no meio ambiente, bem como os seus destinos possíveis. Esta fase processa-se em 2 níveis (nível A e nível B), sendo que só se passa para o nível B quando o nível A não cumpre os requisitos necessários³.

Na Fase I – Estimativa da exposição - estima-se a Concentração Ambiental Prevista (CAP) (do inglês, *Predicted Environmental Concentration*), em µg/L³. O cálculo da CAP restringe-se ao compartimento aquático, nomeadamente às águas superficiais, tendo em conta vários aspetos: a penetração geral do mercado (fator de penetração no mercado: *Fpen*); a quantidade prevista utilizada por ano distribui-se uniformemente ao longo do ano e em toda a área geográfica abrangida; a principal via de entrada do fármaco nas águas superficiais são as águas residuais; não há biodegradação ou retenção do fármaco nas estações de tratamento de águas residuais (ETARs)³.

Consoante os limites de ação descritos pela EMA, avalia-se o valor da CAP:

- Se for menor que 0,01 µg/L, e não havendo indícios de que mesmo baixas concentrações de determinado medicamento apresente risco para o meio ambiente, assume-se que não há necessidade de seguir para monitorização e avaliação de risco ambiental³;
- Se for igual ou maior a 0,01 µg/L, prossegue-se para a fase II³;
- No caso de fármacos que podem afetar a reprodução de animais vertebrados ou animais de pequeno porte, mesmo em concentrações inferiores a 0,01 µg /L, o limite de ação não é aplicável, passando estes casos diretamente para a Fase II³.

A Fase II – Destino ambiental e análise dos efeitos - inicia-se pelo nível A³.

Neste nível, a avaliação é conduzida pela evolução da razão CAP/ Concentração Prevista de Não-Efeito (CPNE)), com base em testes ambientais relevantes ("conjunto básico de dados") e na CAP³.

A CPNE define-se como a concentração abaixo da qual a exposição a uma determinada substância não causa efeitos adversos, determinando-se através dos dados de toxicidade existentes¹³.

Aquando da realização deste nível, deverão ser fornecidos todos os dados relevantes do fármaco e, se for o caso, dos seus respetivos metabolitos. Esses dados devem compreender as propriedades físico-químicas, a farmacodinâmica primária e secundária, a toxicologia, o metabolismo, a excreção, a degradação e a persistência. Adicionalmente, os testes experimentais necessários deverão ser realizados conforme as diretrizes da Comissão Europeia, Organização para a Cooperação e Desenvolvimento (OECD) e Organização Internacional de Standardização (ISO), obtendo-se dados previsíveis do impacto ambiental que o fármaco e/ou metabolitos poderão ter³.

O Nível B - Análise alargada do destino ambiental e efeitos - é realizado quando há indicação de que o fármaco tem potencial impacto ambiental, sendo necessários testes adicionais para refinar os valores de CAP e CPNE³. Como tal, deve-se realizar uma análise do destino e estudos de efeitos. De seguida, avalia-se o fármaco com a criação de um quociente de risco (QR) e avalia-se a relação entre a CAP e o CPNE; quando o QR é inferior a 1, não é esperado risco para o meio aquático¹².

2.2.2. Cálculo da Concentração Ambiental Prevista (CAP), Concentração Prevista de Não-Efeito (CPNE) e Concentração Ambiental Medida (CAM)

2.2.2.1. Concentração Ambiental Prevista (CAP)

O cálculo da CAP faz-se através da equação (Eq.1) fornecida e com os dados padrão fornecidos na *guideline*: fator de penetração é de 0,01, fator de diluição (DILUIÇÃO) é de 10 e a água residual produzida por cada habitante (ÁGUA RESIDUAL_{habi}) é de 200L. Utiliza-se também a dose máxima diária (DOSE_{máxd}) estipulada para cada medicamento para obter a CAP³.

$$(Eq. 1) \quad CAP \text{ (água superfície)} = \frac{DOSE_{máxd} * F_{pen}}{ÁGUA \text{ RESIDUAL}_{habi} * DILUIÇÃO}$$

2.2.2.2. Concentração Prevista de Não-Efeito (CPNE)

PREFERENCIALMENTE, o cálculo da CPNE baseia-se em dados de toxicidade crónica, principalmente na *No observed effect concentration* (NOEC) (em português, *Concentração de Efeito Não-Observado*)³. Para a obtenção da CPNE, utilizam-se fatores de segurança (FSs) que podem variar consoante o tipo de dados de toxicidade disponíveis. Estes FSs exprimem o grau de incerteza na extrapolação dos dados de toxicidade para o meio ambiente real³. Quando se realiza o cálculo de CPNEs em organismos não-alvo, aplica-se um FS de 10 para os valores de toxicidade crónica de (NOEC) e para a concentração de efeito observado mais baixo (LOEC)³.

Este valor de FS tem em conta os seguintes aspetos: variações de diferenças de sensibilidade inter-espécies; variabilidade intra-espécies; e dados de laboratório para extrapolação de impacto de campo³. Quando não existem valores de toxicidade crónica disponíveis na literatura, são aplicados os valores de FSs de 50 e 1000 para os valores de toxicidade aguda de LOEC e concentração letal (efetiva) para 50% da população (L(E)C50), respetivamente¹²; ¹⁴. Estudos de efeitos aquáticos foram estipulados para obtenção de dados de toxicidade a longo prazo, de maneira a determinar-se a concentração prevista sem efeito no meio aquático (CPNE). As indicações das diretrizes estipuladas indicam a realização de testes experimentais em algas, *daphnids* (invertebrados) e peixes, resultando em CPNEs que abrangem os 3 níveis tróficos¹². Estes níveis tróficos são sensíveis a uma ampla gama de poluentes aquáticos e permitem abordar os efeitos biológicos de produtos químicos em diferentes estruturas organizacionais¹⁵.

2.2.2.3. Concentrações Ambientais Medidas (CAM)

USUALMENTE, consegue-se avaliar a exposição a um fármaco e/ou seus metabolitos no meio ambiente, resultando numa vária gama de Concentrações Ambientais Medidas (CAM) (do inglês, *Measured Environmental Concentrations*), dentre as quais se seleciona a concentração mais elevada encontrada para estabelecer o pior cenário possível. A determinação desta concentração é realizada através da análise dos vários estudos de monitorização publicados¹². A metodologia analítica mais comum é a extração em fase sólida, seguida de cromatografia líquida, com deteção por espectrometria de massa. A grande diferença que reside entre a CAM e a CAP, é o facto de que a CAM apenas se consegue determinar após o consumo do medicamento, ou seja, quando já existe contaminação do meio ambiente aquático¹².

3. NEOPLASIA MALIGNA - PATOLOGIA

Os termos cancro, neoplasia maligna e tumor maligno têm o mesmo significado; o cancro é uma doença que se caracteriza pela multiplicação e propagação descontroladas, no corpo, de células anormais geradas pelas próprias células normais corporais ¹⁶. Estas células anormais, denominadas células “cancerígenas” exibem propriedades de auto-renovação idênticas às “stem cells” dos órgãos ¹⁷. As células cancerígenas manifestam, em graus variáveis, quatro características que as distinguem das células normais: proliferação descontrolada; desdiferenciação e perda da função; poder de invasão; capacidade de sofrer metástases (disseminar-se para outras partes do corpo). O aparecimento dessas características anormais é um processo complexo que se desenvolve em vários estágios, envolvendo não apenas uma alteração genética, mas também outros fatores epigenéticos (ação hormonal, co-carcinógeno e efeitos de promotores tumorais, etc) que, por si só, não produzem a doença propriamente dita, mas que aumentam a probabilidade de a mutação ou mutações genéticas resultarem em cancro ¹⁶.

O cancro é a consequência da transformação de uma célula normal em uma célula cancerígena na decorrência de uma ou mais mutações no seu colócar (Ácido Desoxirribonucleico) ADN, que podem ser herdadas ou adquiridas ¹⁶.

3.1. Aumento da incidência de neoplasias malignas em Portugal

Como revela o relatório realizado em território português, “Doenças Oncológicas em Números - 2015”, apresentado pela Direção-Geral da Saúde, a taxa de mortalidade por cancro desceu ligeiramente. Em Portugal, e em termos de comparação com outros países europeus, verifica-se que a mortalidade por doença oncológica se situa abaixo da média europeia. No entanto, a previsão realizada de 2015 a 2035 da evolução da incidência de cancro em Portugal indica uma tendência para o aumento do número de novos casos, como indica o gráfico 1, em anexo IS2 (Informação Suporte) ¹⁸.

Em Portugal, com o intuito de modificar sensivelmente o atual panorama, tem-se investido e apostado em mais programas de rastreios e maior sensibilização da população, promovendo a sua literacia e estilos de vida mais saudáveis ¹⁸. A prevenção é uma boa forma de se diminuir a incidência desta doença, no entanto, não nos podemos esquecer da genética do ser humano e do meio que o envolve. Basta um único gene que tenha sofrido uma mutação, para que aumente a predisposição do indivíduo a

desenvolver cancro ¹⁶. Infelizmente, não existem formas de se prevenir nem evitar a conjugação destes fatores. Como tal, aquando do diagnóstico de uma neoplasia maligna, a solução que resta para um doente oncológico, e para que aumente a sua capacidade de sobrevivência, é a aplicação de uma terapêutica adequada.

Dados estatísticos fornecidos pelo mesmo relatório são indicativos de que a única maneira de contrariar este aumento de incidência de cancro e, conseqüente, o aumento da taxa de mortalidade é continuando a recorrer aos tratamentos oncológicos - que até agora têm sido eficazes. Constatase, assim, que “o número de cirurgias e o de sessões de quimioterapia continuaram a aumentar, assim como as sessões de radioterapia”. Com efeito, durante o ano de 2014, houve um aumento do número de tratamentos com quimioterapia, tanto em sessões de hospital de dia como em internamento, face a sessões de radioterapia; embora no ano de 2014 exista uma muito discreta diminuição face a 2013. Todavia, numa apreciação global, existe uma tendência de procura crescente ¹⁶.

4. TRATAMENTO APLICADO EM NEOPLASIAS MALIGNAS

Os tratamentos realizados têm como objetivo a cura da doença, de forma a aumentar a esperança de vida do doente, melhorar a sua qualidade de vida e aliviar os sintomas.

Na sua generalidade as modalidades terapêuticas são realizadas pela seguinte ordem: inicialmente, é realizada a remoção do tumor através da cirurgia e/ou radioterapia; e, posteriormente, são feitos ciclos de quimioterapia com intervalos de 2 a 3 semanas, para erradicar micrometástases. Em alguns casos, há necessidade de uma terapêutica hormonal ou biológica ¹⁹.

A quimioterapia aplicada em neoplasias malignas engloba uma terapêutica que tem por base a administração de medicamentos citotóxicos e imunomoduladores ²⁰. De facto, existem 2 tipos de quimioterapia: a curativa e a paliativa, que são aplicadas em diferentes tratamentos e com diferentes objetivos ²¹. De forma a unificar os tratamentos realizados nos doentes oncológicos, em meio hospitalar e em ambulatório, existem protocolos de quimioterapia pré-definidos (ou seja, de combinações estabelecidas e adequadamente validadas destes fármacos) ²¹. Estes são colocados em prática consoante o tipo de cancro, previamente diagnosticado pelo especialista de oncologia. Por norma, e para que se obtenham efeitos sinérgicos, é feita uma combinação de fármacos ²⁰

dentro do grupo farmacoterapêutico de medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores ²¹.

4.1. MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS

4.1.1. Definição

Medicamentos citotóxicos ou citostáticos, também conhecidos como antineoplásicos, segundo a Classificação Farmacoterapêutica (CFT), pertencem ao grupo I 6 - medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores ²¹. O grupo farmacoterapêutico é dividido em várias classes, conforme o mecanismo de ação e as semelhanças químicas e estruturais. Dentre as classes existentes contam-se as seguintes: alquilantes; citotóxicos relacionados com alquilantes; antimetabolitos; inibidores da topoisomerase I; inibidores da topoisomerase II; citotóxicos que se intercalam no Ácido Desoxirribonucleico (ADN); citotóxicos que interferem com a tubulina; inibidores das tirosinacinasas; entre outros citotóxicos ²¹.

Os medicamentos citotóxicos são indicados em neoplasias malignas. Afetam, na sua maioria, apenas uma das características das células cancerígenas - o processo de divisão celular ²². São indicados no tratamento inicial como adjuvantes da cirurgia ou da radioterapia ou como paliativo dos sintomas ou meio de prolongar a vida do doente, em situações em que a cirurgia ou a radioterapia não são possíveis ou se mostraram ineficazes ²¹.

A quimioterapia das neoplasias malignas recorre, por norma, a uma combinação de fármacos. Com esta estratégia, além de haver a possibilidade de efeitos sinérgicos, consegue-se uma proporção superior de células mortas e diminuição da resistência do tumor. A conjugação de medicamentos citostáticos permite um efeito citotóxico numa população heterogénea de células neoplásicas que previnem eficazmente o desenvolvimento de clones resistentes ²¹.

Para uma seleção apropriada destes fármacos têm de se ter em conta vários princípios ²¹ e avaliar se o benefício para o doente é maior que o risco que estes medicamentos apresentam, uma vez que os medicamentos citotóxicos revelam uma elevada toxicidade, mesmo em doses mínimas, e efeitos adversos graves e toxicológicos ²¹.

A CP faz parte da classe dos alquilantes. O seu mecanismo de ação consiste na indução de alterações do ADN que interferem com a replicação celular ²¹. É vulgarmente utilizada no tratamento da leucemia linfocítica crónica, de linfomas e de tumores sólidos.

Pode ser administrada por via oral ou por via Intravenosa (IV). Para se tornar ativa, necessita de metabolização hepática ²¹.

A Cisplatina pertence aos citotóxicos relacionados com os alquilantes. É um composto contendo platina que atua como alquilantes do ADN. Tem como indicação terapêutica o tratamento de tumores sólidos. A sua administração é feita por via IV ²¹.

Como um dos representantes da classe dos antimetabolitos, temos o 5-FU. O seu mecanismo de ação relaciona-se com o comprometimento da divisão celular, uma vez que este fármaco se pode incorporar no material genético ou combinar irreversivelmente com enzimas celulares importantes para a viabilidade celular. O 5-FU é utilizado como adjuvante no tratamento dos cânceros da mama e gastrintestinais. É administrado por via oral, IV ou intraarterial. Pode ainda ser aplicado topicamente no tratamento da queratose solar ou deneoplasias superficiais da pele ²¹.

O Etopósido é um glicosídeo semi-sintético derivado do princípio ativo do podófilo (podofilotoxina). Este fármaco é indicado no tratamento de tumores testiculares e carcinoma das células pequenas do pulmão. Pode ser administrado por via oral ou por infusão IV ²¹.

A Epirrubicina, pertencente aos citotóxicos que intercalam o ADN, é um antibiótico antracíclico. Hoje em dia, este fármaco tem apresentado resultados positivos no tratamento do cancro da mama. Pode ser administrada por via IV ou por instilação vesical ²¹.

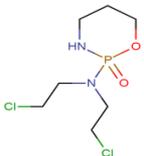
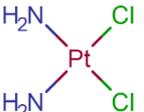
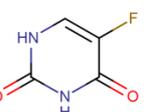
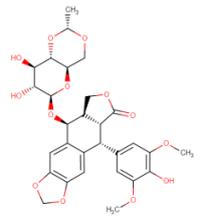
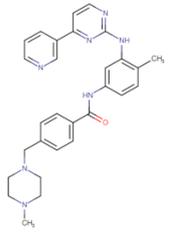
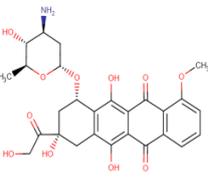
O Imatinib é um inibidor da tirosinacina da oncoproteína BCR-Abl e está indicado para o tratamento da leucemia mieloide crónica. Tem ainda sido utilizado no tratamento de tumores do estroma gastrintestinal metastáticos e/ou irresssecáveis, que expressem a tirosinacina c-kit, em doentes adultos com dermatofibrossarcoma protuberansnã resseccionáveis (DFSP) e ainda em doentes adultos com DFSP recorrente e/ou metastáticos que não são elegíveis para cirurgia ²¹.

4.1.2. Caraterísticas físico-químicas

Os parâmetros que determinam o destino e a distribuição de citotóxicos nos vários compartimentos ambientais podem, em certa medida, ser previstos a partir das suas estruturas químicas e propriedades físico-químicas, incluindo a constante de dissociação (pKa), coeficiente de partição octanol-água (Kow) e solubilidade ²³, conforme a tabela que se segue (Tabela I).

Avaliação do Risco Ambiental de medicamentos Citotóxicos

Tabela 1 - Características físico-químicas

Citostático N° CAS	Classificação Farmacoterapêutica	Fórmula molecular/ Massa molecular monoisotópica Da	Estrutura química	Solubilidade (mg/L)	pKa	log Kow
CP/ 50-18-0	16.1.1 Alquilantes	C ₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₂ P/ 260,02481966		4.00 x 10 ⁴	pKa1=0,02 ⁴ pKa=12,1	0,73 ²⁴
Cisplatina/ 15663-27-1	16.1.2 Citotóxicos relacionados com alquilantes	Cl ₂ H ₄ N ₂ Pt /296,939928001		2530	5.6	-2,19
5-FU/ 51-21-8	16.1.3 Antimetabolitos	C ₄ H ₃ FN ₂ O ₂ / 130,017855555		1.11 x 10 ⁴ (a 25°C)	pKa1 = 8.0 pKa2 = 13	-1; -0.43
Etopósido/ 33419-42-0	16.1.5 Inibidores da topoisomerase II	C ₂₉ H ₃₂ O ₁₃ / 588.18429111		58,7	9.8	0,60
Imatinib/ 152459-95-5	16.1.8 Inibidores das tirosinases	C ₂₉ H ₃₁ N ₇ O/ 493.259008649		14,6	pKa1= 12.45 pKa2= 8.27	2.89 ²⁴
Epirrubicina/ 56420-45-2	16.1.6 Citotóxicos que se intercalam no ADN	C ₂₇ H ₂₉ NO ₁₁ / 543.174060775		93	Pka1=9.53 Pka2= 8.94	0,85 e 1,85

O pKa é uma constante de equilíbrio que descreve o grau de dissociação de um composto a um determinado pH.²³ Considerando-se um pH médio de 7. Então, de acordo com os valores de todos, serão suscetíveis de se dissociar. A dissociação aumentará a sua mobilidade aquosa e, em última instância, afetará o seu destino em meio ambiental aquático²³, confirmando-se este facto através dos dados de elevada solubilidade que a maioria destes fármacos apresenta em meio aquático.

O Kow é usado para determinar a afinidade de uma determinada substância em matéria orgânica²³. Os fármacos que apresentam menores valores de log Kow são a Cisplatina com -2,9 e o 5-FU, com -1 a -0.4, sendo que são compostos polares, essencialmente a Cisplatina.

Note-se o valor de log Kow do Imatinib de 2,89. Este possui elevado log Kow, como consequência tem pouca capacidade de se distribuir na fase aquosa.

A solubilidade de um composto pode-se relacionar com o log Kow. Um valor log Kow baixo pode ser indicativo de fármaco maior solubilidade em meio aquático. Por exemplo, a Cisplatina tem o menor valor log Kow de entre os fármacos selecionados e apresenta uma solubilidade 2530 mg/L. Fazendo comparação com o Imatinib, este apresenta uma solubilidade de 14,6 e possui o maior log Kow. Assim, conclui-se que há uma possível relação entre solubilidade e log Kow.

A solubilidade mais elevada é notada na Cisplatina, de 4.00×10^4 mg/L. O 5-FU apresenta uma solubilidade de 1.11×10^4 (a 25°C). A probabilidade de encontrar estes fármacos em meio ambiente aquático será, desta forma, maior.

É também necessário ter em conta fatores farmacocinéticos como o tempo de semi-vida (t1/2) e características farmacocinético do fármaco, como a excreção. Estes fatores indicarão que quanto menor o t1/2 e maior a percentagem de excreção dos fármacos nas suas formas inalteradas, maior será a probabilidade de o fármaco ser encontrado no meio ambiente aquático.

Como tal, a Ciclofosfamida apresenta um t1/2 de 3 a 12 horas²⁵, com a percentagem de excreção na urina de 10-20% (na sua forma inalterada) e um valor de 4% é excretado na biliar (aquando administração IV)²⁵. A Cisplatina tem um t1/2 de 20 a 30 minutos (aquando das administrações 50 a 100 mg/m²)²⁵. A excreção deste fármaco na sua forma inalterada é feita pela urina. O seu metabolito, a platina, é excretada pelas fezes, mas em quantidades consideradas insignificantes²⁵. O 5-FU apresenta um t1/2 de 10 a 20 minutos; sendo a sua excreção realizada na urina, de 7% a 20%, na sua forma inalterada

em 6 horas²⁵. O Etopósido tem um t1/2 de 4 a 11 horas²⁵. A sua excreção pode ocorrer pela urina (de 44% a 66%) e pelas fezes (em percentagens iguais ou maiores que 16 %) ²⁶. O Imatinib tem t1/2 de 18 horas e o seu metabolito ativo um t1/2 de 40 horas²⁵, sendo que 81% da dose é eliminada em 7 dias - 68% da dose nas fezes e, na urina, 13% da dose²⁵. A Epirrubicina apresenta t1/2 de 3 minutos, 2,5 horas e 33 horas para a fase alfa, beta e gama, respetivamente²⁵; a epirrubicina e os seus principais metabolitos são eliminados através da excreção biliar e, em menor grau, por excreção urinária²⁵.

4.1.3. Efeitos toxicológicos

No ser humano, um dos principais efeitos dos fármacos citotóxicos ocorre a nível da divisão celular¹⁶, exercendo um efeito de citotoxicidade não só em células cancerígenas, mas também em todos os tecidos normais que se dividem rapidamente. Por conseguinte, tendem a produzir, em maior ou menor grau, os seguintes efeitos tóxicos: mielossupressão (toxicidade da medula óssea), com redução da produção de leucócitos e, portanto, resistência diminuída à infeção; cicatrização deficiente de feridas; alopecia; lesão do epitélio gastrintestinal; depressão do crescimento em crianças; esterilidade; teratogenicidade; e lesão renal. Em certas circunstâncias, os próprios agentes antineoplásicos podem ser carcinogénicos¹⁶.

De seguida são descritos, para cada fármaco selecionado, os possíveis efeitos toxicológicos para o ser humano. De facto, a CP pode induzir depressão da medula óssea, náuseas e vômitos, alopecia e afetar a fertilidade²¹; a Cisplatina exhibe como efeito frequente a depressão da medula óssea, podendo causar, por outro lado, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, náuseas e vômitos severos²¹. Os principais efeitos adversos do 5 -FU, embora não muito comuns, são a depressão da medula óssea e toxicidade gastrintestinal²¹. O etopósido pode causar alopecia, mielossupressão, náuseas, vômitos e rash cutâneo²¹. A epirrubicina pode apresentar cardiotoxicidade e, se usada concomitantemente com radioterapia, pode aumentar o seu potencial de toxicidade²¹. Por último, o Imatinib exhibe hepatotoxicidade²¹.

4.1.4. Evolução do consumo de medicamentos citotóxicos e imunomoduladores – encargos do SNS e quantidade de embalagens

Uma vez que não existem dados concretos e reais sobre a ocorrência no meio ambiente de fármacos citotóxicos em Portugal, foi realizada uma correlação de dados entre os encargos do SNS, em farmácia comunitária e em meio hospitalar, com a

quantidade (em unidades) de embalagens de medicamentos citotóxicos e imunomoduladores dispensados nestes meios. Existindo maiores encargos do SNS e maior quantidade (em unidades) de embalagens destes medicamentos a ser dispensadas, é porque existe uma tendência para o aumento de consumo destes medicamentos. Logo, existe uma maior probabilidade de contaminação do meio aquático.

Para o SNS, os encargos e despesas que se associam a cuidados de saúde e a tratamentos oncológicos têm aumentado ¹⁸. Segundo as “Estatísticas do medicamento e produtos de saúde”, disponibilizadas pelo INFARMED I.P., tanto em meio hospitalar como em farmácia comunitária, houve um aumento significativo dos encargos do SNS com os medicamentos citotóxicos e imunomoduladores, tendo havido, conseqüentemente, um aumento no número de embalagens dispensadas. Numa comparação homóloga do primeiro semestre do ano de 2014 com o ano de 2015, houve uma variação de + 4,5% nas unidades de embalagens e + 9,8% no valor de encargos do SNS, em meio hospitalar, conforme Tabela 1, em anexo ISII (Informação Suporte)¹⁸. Em farmácia comunitária, fazendo também uma comparação homóloga do primeiro semestre do ano de 2014 com o ano de 2015, houve uma variação de + 2,1% nas unidades de embalagens e + 1,3% no valor de encargos do SNS, conforme Tabela 2, em anexo ISII (Informação Suporte)¹⁸.

Estas estatísticas são indicativas de que a dispensa e conseqüente consumo de medicamentos citotóxicos e imunomoduladores, no período homólogo de 2014 e 2015, aumentaram 9,8% em custos, representando um aumento de 4,5% em quantidades de embalagens ^{18; 27}.

Uma análise realizada a dados fornecidos pelo relatório “Doenças Oncológicas em Números 2015 – Portugal”, nomeadamente ao grupo farmacoterapêutico de medicamentos citotóxicos e imunomoduladores, indica que há um aumento nas suas vendas em Portugal Continental, entre o ano de 2010 a 2014 ¹⁸, conforme se pode verificar no Tabela 3, em anexo ISII (Informação Suporte); sendo que, em 2014, segundo dados do INFARMED I.P., dos encargos acarretados pelo SNS, de 9.568.255 euros, 1.135.571 euros foram em citotóxicos. Neste mesmo ano, o número de embalagens dispensadas fez um sub-total de 428.299 unidades, das quais 64.948 unidades foram em citotóxicos ²⁷. Em 2010, os encargos totais do SNS com este grupo farmacoterapêutico (antineoplásicos e imunomoduladores) foram de 8.596.400 euros. ¹⁸

Dado o aumento gradual de tratamentos oncológicos, aumento da dispensa, tanto em meio hospitalar como em farmácia comunitária, de medicamentos citotóxicos e imunomoduladores, e conseqüente aumento de encargos do SNS com a doença oncológica, pode-se prever que haja em Portugal uma maior ocorrência no ambiente de fármacos citotóxicos e imunomoduladores. Esta correlação é realizada porque, embora os medicamentos sejam administrados em hospitais, 75% dos doentes oncológicos deixam o hospital após a sua administração e, portanto, os fármacos citotóxicos podem atingir o meio aquático via hospital ou através das águas residuais domésticas e, finalmente, através das por extenso ETARs ⁴, promovendo estes fármacos um possível risco ambiental⁴. Outro facto relevante, e que não pode se esquecido, tem a ver com o facto de as próprias ETARs dos hospitais desagüarem nas ETARs municipais.

4.1.5. Ocorrência no meio aquático

Após análise da literatura científica, obtiveram-se os resultados de ocorrência dos citotóxicos e determinaram-se as CAM (Tabela2).

Tabela 2- Ocorrência no meio aquático

Avaliação do Risco Ambiental de medicamentos Citotóxicos

Citotóxico	Matriz, local e ano	Local e ano	Descrição do local	Concentração (ng/L)	REF.	Concentração Ambiental Medida (ng/L)
Ciclofosfamida	Águas residuais municipais	Espanha, 2011	Afluentes	n.d.	28	22100
			Efluentes			
	Rio	Espanha, 2011	s.d.	<3	29	
	Águas residuais municipais	Espanha, 2012	Afluentes	<3.1-13	30	
			Efluentes	100<3.1		
	Águas residuais municipais	Espanha, 2012	Afluentes	n.d.	24	
	Águas residuais hospitalares	2012	Efluentes	1,8 - 200,7	4	
	Águas residuais municipais	2012	Afluentes	n.d. -25.5	4	
	Águas residuais hospitalares	Eslovénia, 2014	s.d.	1080-22100	15	
Águas residuais hospitalares	Espanha, 2014	s.d.	32	15		
Águas residuais municipais	Eslovénia, 2014	Efluentes	17	15		
Cisplatina (metabolito, Platina)	Águas residuais hospitalares	Eslovénia, 2014	s.d.	226-352	15	352
	Águas residuais municipais	Eslovénia, 2014	Afluentes	23-27	15	
5 - fluorouracilo	Águas residuais hospitalares	Eslovénia, 2014	s.d.	6,9	15	6.9
	Águas residuais hospitalares	Espanha, 2014	s.d.	2.1	15	
Etopósido	Rio	Espanha, 2011	s.d.	n.d.	28	406
	Águas residuais municipais	Espanha, 2011	Afluentes	15		
			Efluentes	3,4		
	Águas residuais	Espanha, 2012	Afluentes	n.d.	24	
	Águas residuais hospitalares	2012	Efluentes	n.d.-406	4	
Águas residuais municipais	2012	Afluentes	n.d.-83,0			
Epirrubicina	Rio	Espanha, 2011	s.d.	n.d.	28	24,800
	Águas residuais municipais	Espanha, 2011	Afluentes			
			Efluentes			
Águas residuais municipais	Espanha, 2012	Efluentes	n.d.-24,800	30		
Imatinib	Águas residuais municipais	Eslovénia, 2014	Afluentes	18	15	18

s.d. - sem dados
n.d. não detetável

A Ciclofosfamida, dentre os citotóxicos descritos, é a que apresenta maior quantidade de dados de ocorrência no meio aquático e concentrações mais elevadas. Estes factos talvez se expliquem devido à antiguidade deste fármaco, uma vez que foi um dos primeiros citotóxicos a ser comercializado ³¹. A CAM mais elevada para este fármaco foi de 22100 ng/L. Valor encontrado numa água residual hospitalar.

A Cisplatina e o 5-FU apresentam concentrações que variam entre 23 ng/L-352 ng/L e 2,1 ng/L-6,9 ng/L, respetivamente. As suas CAMs foram registadas em águas residuais hospitalares.

O Etopósido é frequentemente detetado pelas metodologias analíticas utilizadas, registando-se a sua ocorrência em vários compartimentos aquáticos. No entanto, os limites de quantificação destas metodologias analíticas são demasiado elevados para quantificar este fármaco em águas de superfície. A sua quantificação foi possível em águas residuais hospitalares, sendo a sua MEC de 406 ng/L.

A Epirrubicina exhibe uma concentração máxima detetável de 24800 ng/L.

O Imatinib foi detetado em águas residuais municipais. As suas concentrações eram abaixo do limite de quantificação do método (de 36 ng/L)¹⁵, assumindo-se, neste caso, para a sua CAM, metade deste limite – 18 ng/L.

Após esta análise, verifica-se que os fármacos citotóxicos selecionados são detetados frequentemente no meio aquático, e na sua maioria, em águas residuais hospitalares. A possível justificação para esta ocorrência será o aumento de tratamentos com quimioterapia à base de medicamentos citotóxicos e, posteriormente, métodos de eliminação ineficazes nas ETARs hospitalares e municipais.

4.1.6. Ecotoxicidade

Os medicamentos citotóxicos produzem potentes efeitos citotóxicos, genotóxicos, mutagénicos, carcinogénicos ou teratogénicos em vários organismos, uma vez que foram concebidos para interromper ou prevenir a proliferação celular, geralmente interferindo na síntese de ADN ⁴. Estudos prévios sobre aspetos ecotoxicológicos e genotoxicológicos de vários medicamentos citotóxicos demonstraram que, em casos como o 5-Fu, os valores de LOEC (determinados em testes de algas e bactérias) foram próximos da concentração encontrada em afluentes ⁴. Além disso, os dados experimentais que existem destes medicamentos e seus respetivos metabolitos são

limitados ou escassos ⁴. Por estas razões, este subgrupo farmacoterapêutico merece real preocupação no que concerne à sua ocorrência no ambiente.

Transpondo estes dados para uma previsão dos possíveis efeitos toxicológicos, é realizada uma avaliação ecotoxicológica, conforme estipulada pela *guideline* da EMA ³. Consoante os resultados obtidos, é possível estimar a toxicidade aguda e toxicidade crónica.

Os medicamentos em questão foram alvo de análise de literatura científica para informação referente aos valores de NOEC, LOEC e/ou L(E)C50. Os resultados são mencionados na Tabela 3.

Tabela 3- Dados de toxicidade relativos a fármacos selecionados

	Nível trópico- Alga			REF.	Nível trópico- Invertebrado			REF.
	Toxicidade aguda		Toxicidade crónica		Toxicidade aguda		Toxicidade crónica	
	LOEC (mg/L)	L(E)C50 (mg/L)	NOEC (mg/L)		LOEC (mg/L)	L(E)C50 (mg/L)	NOEC (mg/L)	
Ciclofosfamida	s.d.	>100	>100	³²	>100	n.a.	56	³²
Cisplatina	0,98	1,52	0,50	³³	s.d.	s.d.	s.d.	s.d.
	0,31	0,67	0,10	³³				
5- fluorouracilo	0,02	0,13	0,01	³³	s.d.	s.d.	s.d.	s.d.
	0,39	1,20	0,12	³³				
Etopósido	34,26	30,43	10,74	³³	s.d.	s.d.	s.d.	s.d.
	n.d.	n.d.	351,05	³³				
Epírrubicina	s.d.	s.d.	s.d.		s.d.	s.d.	s.d.	s.d.
Imatinib	1,19	2,29	0,38	³³	s.d.	s.d.	s.d.	
	4,00	5,36	3,84	³³				

s.d. – sem dados

n.d não detetável

Nesta tabela, os testes experimentais de ecotoxicidade analisados em literatura científica abordam 2 níveis trópicos: as algas e os invertebrados.

Perante os resultados obtidos, a CP apresenta uma NOEC de 56mg/L e >100mg/L, em invertebrados e algas, respetivamente. Foi o único fármaco que permitiu uma abordagem nos dois níveis trópicos. Os restantes fármacos fornecem dados para um único nível trópico – as algas.

A NOEC mais baixa da Cisplatina é de 0,10mg/L. Tendo sido observados valores de toxicidade aguda entre 0,31mg/L - 0,98mg/L para a LOEC e 0,67mg – 1,52 mg/L para a LC50.

O 5- FU, de entre os medicamentos pesquisados é o que apresenta dados de toxicidade mais preocupantes, uma vez que apresenta a NOEC mais baixa, de 0,01 mg/L.

O Etopósido tem LOEC de 34,26mg/L e L(E)C50 de 30,43mg/L, respetivamente. As suas NOECs indicam baixa toxicidade aguda, entre 10,74mg/L e 351,05mg/L.

O Imatinib, por sua vez, apresenta concentrações de 0,38mg/L e de 3,84mg/L, referentes à toxicidade crónica. A LOEC apresenta um intervalo entre 1,19mg/L e 4,00 mg/L e a EC50 mais baixa é de 2,29mg/L.

Numa perspetiva de acrescentar dados à análise da literatura, e uma vez que estes eram diminutos, foram estimados os valores de L(E)C50 através do programa ECOSAR . Valores que se encontram na Tabela4.

Tabela 4- L(E)C50 estimado pelo ECOSA

	Nível trópico- Alga	Nível trópico- Peixe	Nível trópico - Invertebrado
	L(E)C50 (mg/L)	L(E)C50 (mg/L)	L(E)C50 (mg/L)
CP	161,232 ^a	12,976 ^a	0,026 ^a
Cisplatina	s.d.	s.d.	s.d.
5- FU	0,010 ^a	590,057 ^a	2894,516 ^a
Etopósido	11624,310 ^a	1092,242 ^a	0,657 ^a
Epirrubicina	0,977 ^a	0,540 ^a	0,571 ^a
Imatinib	s.d.	s.d.	s.d.

^a Valor mais baixo de L(E)C50 estimado pelo ECOSAR

s.d. sem dados

Os parâmetros estimados nesta tabela indicam toxicidade aguda através da L(E)C50.

Por seu turno, a CP apresenta valores com L(E)C50 de 0,026mg/L, 12,976mg/L e 161,232mg/, para algas, peixes e invertebrados, respetivamente. O 5-Fu, como seria de prever após análise de literatura, apresenta a L(E)C50 mais baixa de entre os medicamentos pesquisados - 0,010mg/L. O Etopósido ronda valores entre 0,657mg/L e 11624,310mg/L; sendo que para a Epirrubicina a L(E)C50 estimada mais baixa foi de 0,540 para o peixe.

Comparando os dados de L(E)C50 mais baixos obtidos na análise de literatura científica, conforme a Tabela 3, com os respetivos valores da previsão feita com o ECOSAR (Tabela 4), nota-se que o fármaco 5-FU apresenta o menor valor de L(E)C50

nas duas determinações - para o organismo alga. Assim, este representa o fármaco com maior potencial de toxicidade para estes organismos.

Perante os dados obtidos pelo ECOSAR, prever-se-ia que o Etopósido apresentasse menor toxicidade, seguida da Ciclofosfamida para algas. No entanto, comparando os valores com a análise de literatura, este facto não se verifica.

Pode-se, então, concluir que os dados analisados através de literatura científica não foram os suficientes, havendo uma discrepância no que respeita a valores estimados pelo ECOSAR e valores obtidos em estudos experimentais de toxicidade.

5. AVALIAÇÃO DO RISCO AMBIENTAL DE MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS

5.1. Cálculo Concentração Prevista de Não-Efeito (CPNE)

Para posterior análise do risco ambiental, é necessário proceder-se ao cálculo das CPNEs para cada fármaco citotóxico e para os 3 níveis trópicos. Uma vez que a concentração de produtos farmacêuticos em água superficiais é baixa, os dados ecotoxicológicos de longo prazo são preferidos aos dados de curto prazo. No entanto, devido à falta de estudos toxicológicos a longo prazo, a abordagem generalizada é o uso de dados de estudos de curto prazo (EC50 ou LC50) para calcular CPNEs ¹².

Os cálculos são realizados consoante os dados de toxicidade obtidos anteriormente, em literatura e pelo programa ECOSAR. Os resultados estão expostos na tabela abaixo (Tabela 5).

Tabela 5- Cálculo CPNE

	NOEC/EC50/ LOEC (mg/L)	FS	CPNE (ng/L) Alga	NOEC/EC50/ LOEC (mg/L)	FS	CPNE (ng/L) Peixe	NOEC/ EC50/ LOEC (mg/L)	FS	CPNE (ng/L) Invertebrado
CP	161,232 ^{a,d}	1000	161232	12,976 ^{a,d}	1000	12976	0,026 ^{a,d}	1000	26
	100 ^{b,d}	1000	100000	s.d.	—	—	100 ^{b,c}	50	200000
	100 ^{b,e}	10	1000000	s.d.	—	—	56 ^{b,e}	10	5600000
Cisplatina	0,98 ^{b,c}	50	19600	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	0,31 ^{b,c}	50	62000	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	1,52 ^{b,d}	1000	1520	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	0,67 ^{b,d}	1000	670	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	0,50 ^{b,e}	10	50000	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	0,10 ^{b,e}	10	10000	s.d.	—	—	s.d.	—	—
5- FU	0,010 ^{a,d}	1000	10	590,057 ^{a,d}	1000	590057	2894,516 ^{a,d}	1000	2894516
	0,02 ^{b,c}	50	400	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	0,39 ^{b,c}	50	7800	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	0,13 ^{b,d}	1000	130	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	1,20 ^{b,d}	1000	1200	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	0,01 ^{b,e}	10	1000	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	0,12 ^{b,e}	10	12000	s.d.	—	—	s.d.	—	—
Etopósido	11624,310 ^{a,d}	1000	11624310	1092,242 ^{a,d}	1000	1092420	0,657 ^{a,d}	1000	657
	34,26 ^{b,c}	50	685200	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	30,43 ^{b,d}	1000	30430	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	10,74 ^{b,e}	10	1074000	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	351,05 ^{b,e}	10	35105000	s.d.	—	—	s.d.	—	—
Epirrubicina	0,977 ^{a,d}	1000	977	0,540 ^{a,d}	1000	540	0,571 ^{a,d}	1000	571
Imatinib	1,19 ^{b,c}	50	23800	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	4,00 ^{b,c}	50	80000	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	2,29 ^{b,d}	1000	2290	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	5,36 ^{b,d}	1000	5360	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	0,38 ^{b,e}	10	38000	s.d.	—	—	s.d.	—	—
	3,84 ^{b,e}	10	384000	s.d.	—	—	s.d.	—	—

^a valor mais baixo L(E)C50 estimado pelo ECOSAR

^b valor de literatura analisada (respetiva referência)

^c LOEC

^d L(E)C50

^e NOEC

A cada parâmetro de toxicidade aplicou-se o seu respetivo FS. Para as NOECs um valor de FS de 10 (toxicidade crónica), para a LOEC e L(E)C50, um valor de 50 e 1000 de FS (toxicidade aguda), respetivamente.

Com os dados da CPNE acima descritos, verifica-se que, para as algas, o 5-FU apresenta a menor CPNE de 10 ng/L, seguido da Cisplatina, com um valor de 670 ng/L; da Epirrubicina, de 977 ng/L; do Imatinib de 2290 ng/L; do Etopósido de 30430 ng/L; e, finalmente, da Ciclofosfamida, de 100000 ng/L. Consoante esta ordem, verifica-se uma toxicidade decrescente para o nível trópico – a alga.

Para os invertebrados, a Ciclofosfamida apresentou o valor da CPNE mais baixa (26 ng/L), sendo este o fármaco que apresenta maior toxicidade para este nível. Em relação ao 5-FU é o que tem maior valor de CPNE (2894516 ng/L), o que indica que apresenta menor toxicidade para os invertebrados, em relação às algas e peixes (590057 ng/L). A Epirrubicina e o Etopósido apresentam uma CPNE de 572 ng/L e 657ng/L, respetivamente.

Os valores de CPNEs para os peixes foram obtidos apenas com valores estimados do ECOSAR. Como tal, o fármaco que apresenta menor CPNE é a Epirrubicina de 540 ng/L, seguida da Ciclofosfamida (12976 ng/L), o 5-FU (590057 ng/L) e o Etopósido (1092420 ng/L).

Após análise detalhada, verifica-se o seguinte: o CPNE com valores mais baixos para as algas é de 10 ng/L, valor atribuído ao 5-FU; o CPNE com valores mais baixos para os peixes é de 540 ng/L, perante a Epirrubicina; o CPNE com menores valores para os invertebrados é de 26 ng/L, referente à Ciclofosfamida.

5.2. Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

Uma das abordagens realizadas para a ARA é a utilização das CAMs mais elevadas (simulando o pior cenário) em águas superficiais e as CPNEs mais baixas de cada fármaco, para cada nível trópico. Os QRs são gerados pelo quociente entre as MACs e as CPNEs¹² e encontram-se apresentados na Tabela 6.

Tabela 6-Concentrações ambientais medidas (simulação pior cenário) em águas superficiais. CPNEs e QRs em alga, peixe e invertebrado para os fármacos selecionados

Citotóxico	MAC (ng/L)	CPNE alga (ng/L)	QR alga (ng/L)	CPNE peixe (ng/L)	QR peixe (ng/L)	CPNE invertebrados (ng/L)	QR invertebrados (ng/L)
CP	22100 ^b	100000 ^a	0.221	12976 ^a	1.703	26 ^a	850
Cisplatina	352 ^b	670	0.525	s.d.	s.d.	s.d.	s.d.
5 – FU	6.9 ^b	10	0.69	590057	1.11*10 ⁻⁶	2894516	2.38*10 ⁻⁷
Etopósido	406 ^b	30430	0.013	1092420	3.71*10 ⁻⁵	657	0.617
Epirrubicina	24800 ^b	977	25.383	540	45.925	571	43.432
Imatinib	18 ^b	2290	7.86*10 ⁻⁴	s.d.	s.d.	s.d.	s.d.

a valor de L(E)C50 estimado pelo ECOSAR

b valor obtido de literatura científica

s.d. sem dados

A partir dos QRs resultantes, pode-se fazer uma avaliação do risco que cada fármaco apresenta para cada meio aquático analisado, assim como para os diferentes organismos aquáticos, expostos aos efluentes e afluentes analisados.

De acordo com os resultados em tabela, a CP e Epirrubicina mostraram QRs superiores a um, na faixa de 25.383 a 850, para pelo menos 2 níveis tróficos, apresentando risco ecotoxicológico para invertebrados e peixes. Aos QRs superiores ou iguais a 1, se lhes aplicarmos um fator de diluição para as águas superficiais (10), apenas a CP para peixes fica inferior a 1, verificando-se que existe uma grande possibilidade de impacto no meio aquático por parte da Epirrubicina.

Embora todos os outros QRs fossem valores inferiores a 1, poderia ser esperado um certo risco para os fármacos com um QR entre 0,1 e 1, incluindo, desta forma, a Cisplatina, o 5 – FU, o Etopósido e Imatinib, em relação a pelo menos um nível trófico.

6. CONCLUSÕES

A análise à *guideline* da EMA permitiu verificar que os procedimentos e estudos estabelecidos, não são suficientes para traduzir o que realmente acontece após Autorização de Introdução no Mercado de um medicamento.

Na fase I, quando se calcula a CAP, é aplicado um Fpen que apenas, se baseia numa penetração “geral” do fármaco no mercado. Não tendo em conta o consumo dos fármacos e, conseqüente a farmacocinética de eliminação no organismo do ser humano,

No caso específico dos fármacos citotóxicos selecionados, verifica-se que o Fpen aplicado será insuficiente para abranger o aumento do consumo futuro destes fármacos - devido ao um aumento da incidência de Neoplasias Malignas. As CAM analisadas em literatura científica e em vários compartimentos aquáticos, demonstram a ocorrência destes fármacos até 22µg/L (Ciclofosfamida). Estas CAM indicam que a CAP (de 0,01 µg/L) imposta pela *guideline* não suporta o que acontece na realidade. Uma vez que apenas o 5-FU e a Epirrubicina se encontram abaixo da CAM estabelecida, não havendo possibilidade de impacto ambiental. Indicando que os outros fármacos passariam para a fase II, pois existe possibilidade de impacto no meio.

No entanto, o mais pertinente nesta *guideline* é a nota feita quando a CAP obtida é menor que 0,01 µg/L. “o presente limite de ação baseia-se principalmente em dados de toxicidade aguda e, portanto, pode ser revisto em versões futuras da *guideline*, quando uma quantidade suficiente de estudos crónicos se encontrar disponível”. A mesma *guideline* deveria especificar limites mais apertados para algumas classes farmacoterapêuticas (CFT) de medicamentos, assim como a obrigatoriedade de estudos de ecotoxicidade para diversos meios aquáticos, assim como realização de estudos experimentais de toxicidade a longo prazo. Estipulando que determinados medicamentos deveriam passar diretamente para a fase II. Caso seria, dos medicamentos citotóxicos dadas as suas reconhecidas propriedades toxicológicas e características físico-químicas.

A análise a dados experimentais de toxicidade possibilitou demonstrar que de entre os medicamentos citotóxicos selecionados, alguns exibem potencial toxicidade para os níveis trópicos - alga, invertebrado e peixe. Prestando aí uma visão, além de potencialidade de toxicidade geral, pesquisas de métodos mais eficazes para remoção destes fármacos. Neste caso, com a determinação da CPNE conseguiu-se ter uma perspectiva da potencialidade de toxicidade para cada nível trópico e nos compartimentos aquáticos analisados. Como tal, verificou-se que para o nível trópico- alga: o 5-FU apresenta a menor CPNE de 10ng/L, a maior toxicidade, e a Ciclofosfamida menor toxicidade (com CPNE de 100000 ng/L). Os valores de CPNEs para os peixes, foram obtidos apenas com valores estimados do ECOSAR, podendo indicar alguma discrepância na análise realizada. Neste nível, o fármaco com maior CPNE é a Epirrubicina de 540 ng/L e menor CPNE o Etopósido (1092420 ng/L).

A Ciclofosfamida e Epirrubicina mostraram QRs superiores a um, na faixa de 25.383 a 850, para pelo menos para 2 níveis tróficos – invertebrados e peixes. Indicativo que estes fármacos podem representar potencial rico para o meio aquático analisado. A Cisplatina, o 5 – FU, o Etopósido e Imatinib em relação a pelo menos um nível trófico, apresentam um QR entre 0,1 e 1. O que nos indicada que estes podem representar um certo risco para o meio aquático. Mesmo aplicando o fator de diluição às concentrações obtidas nas águas residuais para obter as concentrações nas águas de superfície, o risco não é completamente eliminado.

Todos os resultados destacam a necessidade de possível revisão de alguns parâmetros da *guideline*. É necessária uma maior monitorização de estudos, assim como uma abordagem mais específica para determinados grupos farmacoterapêuticos. Assim, é demonstrado com os fármacos selecionados. Os medicamentos citotóxicos são possíveis poluentes emergentes no meio aquático.

7. BIBLIOGRAFIA

1. EUROPEU, Parlamento; EUROPEIA, Conselho Da União - **DIRECTIVA 2001/83/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 6 de Novembro de 2001 Que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano** Bruxelas, Bélgica : [s.n.], atual. (2001) [Consult. 1 ago. 2017]. Disponível em: <http://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europeu+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d>
2. EUROPEIAS, Comissão Das Comunidades - Directiva 2001/83/CE, de 25 de junho. **Jornal Oficial da União Europeia**. Bruxelas, Bélgica. 2 (2003) 46–94.
3. AGENCY, European Medicines - GUIDELINE ON THE ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT OF MEDICINAL Products for Human use. December (2006) 1–12. doi: EMEA/CHMP/SWP/4447/00
4. FERRANDO-CLIMENT, L.; RODRIGUEZ-MOZAZ, S.; BARCELÓ, D. - Development of a UPLC-MS/MS method for the determination of ten anticancer drugs in hospital and urban wastewaters, and its application for the screening of human metabolites assisted by information-dependent acquisition tool (IDA) in sewage samples. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**. ISSN 16182642. 405:18 (2013) 5937–5952
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 128/2013 de 5 de setembro. **Diário Da República**. (2013).
6. O CONSELHO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS - REGULAMENTO (CEE) Nº 2309/93 DO CONSELHO de 22 de Julho de 1993 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos. **Jornal Oficial das Comunidades Europeias**. (1993) 1–21.
7. **Mission ICH** - [Consult. 2 ago. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.ich.org/about/mission.html>>.
8. ICH - **International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Rules of Procedure of the Assembly Assembly RoPs Document History Circular (Assembly Report)** [Em linha] [Consult. 2 ago. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.ich.org>>
9. EUROPEAN COMMISSION - VOLUME 2A Procedures for marketing authorisation CHAPTER I MARKETING AUTHORISATION This Chapter I Marketing Authorisation will be included in The Rules governing Medicinal Products in the European Community The Notice to Applicants Volume 2A Procedures for marketing authorisation CHAPTER I Marketing Authorisation. 2002).
10. **CTD: ICH** - [Consult. 30 ago. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.ich.org/products/ctd.html>>.
11. **EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to**

applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use - European Commission - [Em linha] [Consult. 30 ago. 2017]. Disponível em :https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en>

12. PEREIRA, André M. P. T. *et al.* - A critical evaluation of different parameters for estimating pharmaceutical exposure seeking an improved environmental risk assessment. **Science of the Total Environment**. ISSN 18791026. 603–604:2017) 226–236. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.06.022

13. CARLSSON, C., JOHANSSON, A.K., ALVAN, G., BERGMAN, K., T. - Are Pharmaceuticals Potent Environmental Polluants? Part II: Environmental Risk Assessments of Selected Active Pharmaceutical Ingredients. **Science of the Total Environment**. (2006) 88–95.

14. MEISEL, Maria Leonor; CÉU COSTA, Maria DO; PENA, Angelina - Regulatory approach on environmental risk assessment. Risk management recommendations, reasonable and prudent alternatives. **Ecotoxicology**. ISSN 09639292. 18:8 (2009) 1176–1181

15. ISIDORI, Marina *et al.* - Chemical and toxicological characterisation of anticancer drugs in hospital and municipal wastewaters from Slovenia and Spain. **Environmental pollution (Barking, Essex: 1987)**. ISSN 1873-6424. 219:2016) 275–287. doi: 10.1016/j.envpol.2016.10.039

16. HANSEN, Rang P. *et al.* - **Farmacologia** [Em linha]. 5ª ed. [S.l.] : Elsevier, 2003 Disponível em WWW:<URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2546466/>>

17. CLARKE, Michael F. *et al.* - Cancer Stem Cells—Perspectives on Current Status and Future Directions: AACR Workshop on Cancer Stem Cells. **Cancer Research**. 66:19 (2006).

18. MIRANDA, MIRANDA; PORTUGAL, CRISTINA; NOGUEIRA, PAULO JORGE; FARINHA, CARLA SOFIA; CODTS, ANA LISETTE; SOARES, ANA PAULA SOARES; ALVES, MARIA ISABEL; MARTINS, JOSÉ; MENDANHA, SOFIA; ROSA, MATILDE; SILVA, CAROLINA; SERRA, Luís - **Doenças Oncológicas em Números – 2015** [Em linha]. Portugal : [s.n.] [Consult. 5 ago. 2017]. Disponível em:http://www.apah.pt/media/publicacoes_tecnicas_sector_saude_2/Doencas_Oncologicas.pdf>

19. LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO - **Métodos de Tratamento : Liga Portuguesa Contra o Cancro** [Consult. 31 ago. 2017]. Disponível em:<https://www.ligacontracancro.pt/metodos-de-tratamento/>

20. JOHNSON, Andrew C. *et al.* - Do cytotoxic chemotherapy drugs discharged into rivers pose a risk to the environment and human health? An overview and UK case study. **Journal of Hydrology**. ISSN 00221694. 348:1–2 (2008) 167–175.

21. RÉPUBLICA PORTUGUESA; INFARMED I.P. - **Prontuário Terapêutico online**, atual. 2012. [Consult. 1 ago. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>>

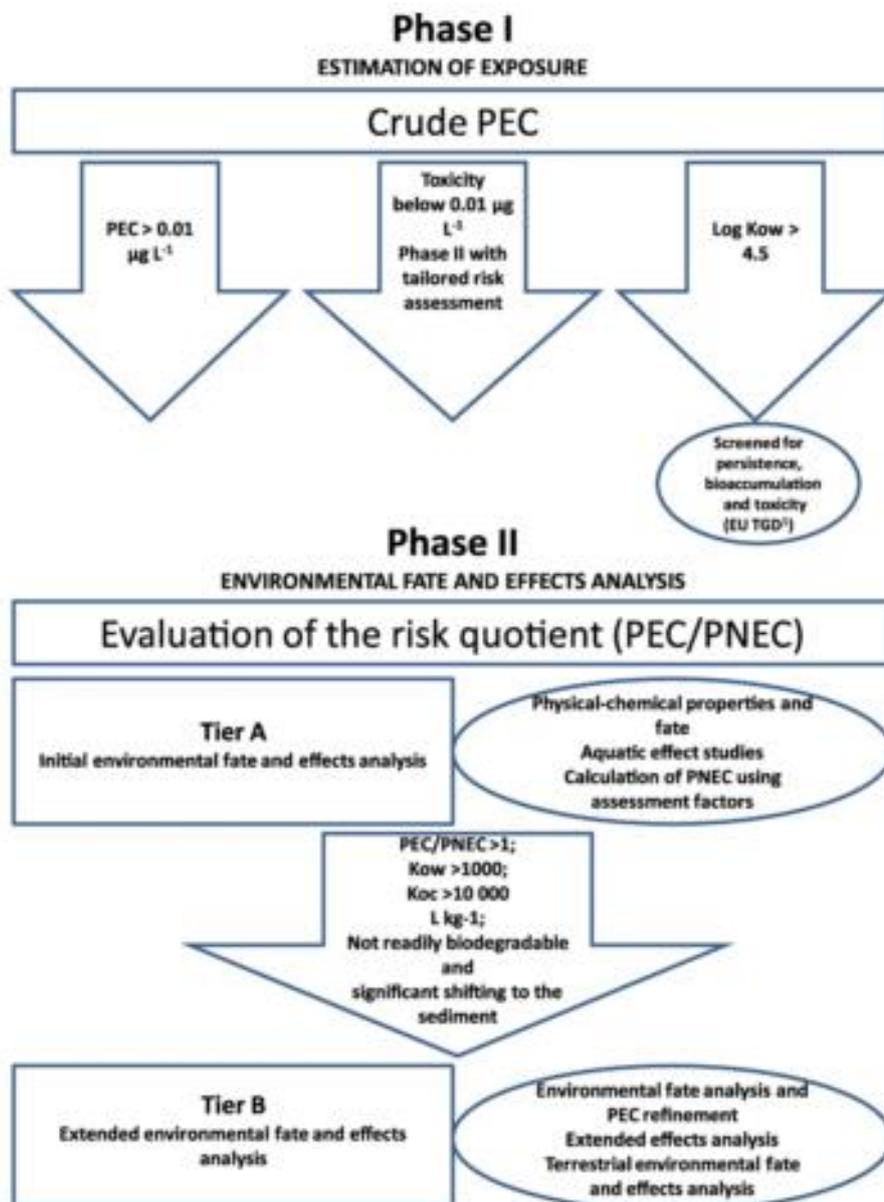
22. INFARMED, I. P. - **Prontuário terapêutico**. 11. ed. Lisboa, Portugal : ISBN, 2012

23. KOSJEK, Tina; HEATH, Ester - Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**. ISSN 01659936. 30:7 (2011) 1065–1087. doi: 10.1016/j.trac.2011.04.007
24. NEGREIRA, Noelia; LÓPEZ DE ALDA, Miren; BARCELÓ, Damià - On-line solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of 17 cytostatics and metabolites in waste, surface and ground water samples. **Journal of Chromatography A**. ISSN 00219673. 1280:2013) 64–74. doi: 10.1016/j.chroma.2013.01.031.
25. DrugBank - [s.d.]
26. GÓMEZ-CANELA, Cristian *et al.* - Occurrence of cytostatic compounds in hospital effluents and wastewaters, determined by liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**. ISSN 16182650. 406:16 (2014) 3801–3814.
27. INFARMED I.P. - **Estatísticas do medicamento e produtos de saúde** [Consult. 1 ago. 2017]. Disponível em :<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1229727/Estatística+do+medicamento+2014/988074f4-4f89-4a7c-9055-844cb88e93fd?version=1.1>>.
28. MARTÍN, Julia *et al.* - Simultaneous determination of a selected group of cytostatic drugs in water using high-performance liquid chromatography-triple-quadrupole mass spectrometry. **Journal of Separation Science**. ISSN 16159306. 34:22 (2011) 3166–3177. doi: 10.1002/jssc.201100461.
29. VALCÁRCEL, Y. *et al.* - Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. **Chemosphere**. ISSN 00456535. 84:10 (2011) 1336–1348. doi: 10.1016/j.chemosphere.2011.05.014.
30. GÓMEZ-CANELA, Cristian *et al.* - Occurrence of cyclophosphamide and epirubicin in wastewaters by direct injection analysis-liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry. **Environmental Science and Pollution Research**. ISSN 09441344. 19:8 (2012) 3210–3218
31. INFARMED, I. P. - **Pesquisa de Medicamentos** [Em linha] [Consult. 9 set. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>>
32. GRUNG, Merete *et al.* - Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline. **Ecotoxicology and environmental safety**. ISSN 1090-2414. 71:2 (2008) 328–40. doi: 10.1016/j.ecoenv.2007.10.015
33. BREZOVŠEK, Polona; ELERŠEK, Tina; FILIPIČ, Metka - Toxicities of four anti-neoplastic drugs and their binary mixtures tested on the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata* and the cyanobacterium *Synechococcus leopoliensis*. **Water Research**. ISSN 00431354. 52:2014) 168–177. doi: 10.1016/j.watres.2014.01.007.

8. ANEXOS

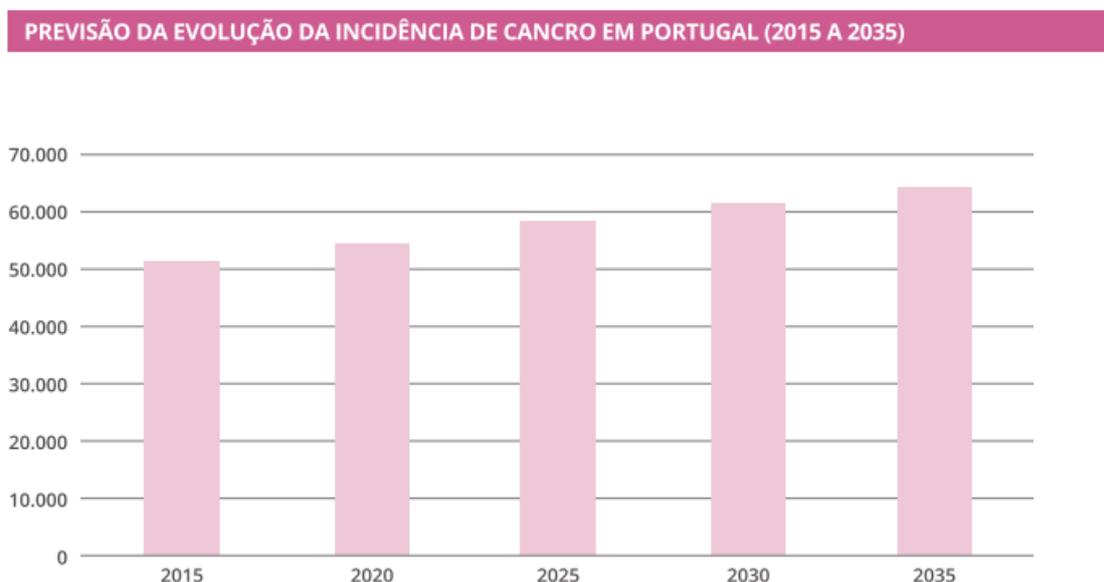
8.1. [I – Imagens de Suporte, IS1](#)

IS1 Gráfico Fluxo 1- Procedimento aplicado para a Avaliação de Risco Ambiental, conforme guideline da EMA



8.2. II – Informação de Suporte, IS2

IS2 Gráfico 1- Previsão da evolução da incidência de Cancro em Portugal (2015 a 2035)



Fonte: IARC, 2016

ISII Tabela 1- Encargos com medicamentos oncológicos do SNS, em meio hospitalar (Comparação homóloga do 1º Semestre de 2014 e 2015)

ENCARGOS DO SNS COM MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA (COMPARAÇÃO HOMÓLOGA 1º SEMESTRE DO ANO 2014 E 2015)

ENCARGOS SNS COM MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA			
	PVP	Encargos SNS	Embalagens
1.º Semestre 2014	6.060.908	4.705.141	210.258
1.º Semestre 2015	6.412.102	4.766.755	214.752
Variação Homóloga 2014/2015	+5,8%	+1,3%	+2,1%

Fonte: Estatística do medicamento/INFARMED,2015

IS2 Tabela 2- Encargos com medicamentos oncológicos do SNS, em farmácia comunitária - Comparação homóloga do 1º Semestre do ano de 2014 e 2015

**ENCARGOS COM MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS DO SNS, EM MEIO HOSPITALAR
(COMPARAÇÃO HOMÓLOGA 1º SEMESTRE DO ANO 2014 E 2015)**

ENCARGOS SNS COM MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS EM MEIO HOSPITALAR		
	Quantidades (Unidades)	Valor (Euros)
1.º Semestre 2014	16.021.070	187.170.070
1.º Semestre 2015	16.740.928	205.524.726
Varição Homóloga 2014/2015	+4,5%	+9,8%

Fonte: Estatística do medicamento/INFARMED,2015

IS2 Tabela 3- PVP, Encargos do SNS

**VENDAS DE MEDICAMENTOS NO SNS (PVP, ENCARGOS DO SNS), EM PORTUGAL CONTINENTAL
(2010 A 2014) - SUBGRUPOS DO GRUPO FARMACOTERAPÊUTICO MEDICAMENTOS
ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOMODULADORES**

Subgrupos Farmacoterapêuticos	PVP				
	2010	2011	2012	2013	2014
16.1 - Citotóxicos	802.947	1.020.919	963.531	1.288.584	1.607.682
16.2 - Hormonas e anti-hormonas	3.565.769	3.474.972	3.166.419	3.835.959	4.811.625
16.3 - Imunomoduladores	6.479.645	6.539.089	5.936.213	5.723.059	6.063.477
Subgrupos Farmacoterapêuticos	Encargos				
	2010	2011	2012	2013	2014
16.1 - Citotóxicos	576.948	736.915	697.972	925.532	1.135.571
16.2 - Hormonas e anti-hormonas	1.950.126	1.876.728	1.817.915	2.202.106	2.635.440
16.3 - Imunomoduladores	6.069.326	6.312.178	5.774.237	5.546.753	5.797.244

Fonte: Estatística do medicamento/INFARMED,2015