



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Marta Carvalho Amaro

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Patrícia Dias e Dr. Artur Pereira e Monografia intitulada “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento de cancros hematológicos” sob orientação do Professor Doutor Francisco Batel Marques, referente à unidade curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

Marta Carvalho Amaro

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Patrícia Dias e Dr. Artur Pereira e Monografia intitulada “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento de cancros hematológicos” sob orientação do Professor Doutor Francisco Batel Marques, referente à unidade curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Agosto de 2023

## Declaração

Eu, Marta Carvalho Amaro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2018301966, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento de cancros hematológicos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 28 de Agosto de 2023



Marta Carvalho Amaro

## Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à minha família, à minha mãe, à minha irmã, ao meu pai e aos meus avós pelo suporte e motivação insubstituível que me foi dado durante todo o meu percurso académico.

Quero agradecer ao meu Ricardo por toda a confiança depositada em mim e por todo o incentivo e motivação que me deu durante estes anos, sem ti teria sido muito mais difícil alcançar esta meta, o meu sincero obrigada.

Um agradecimento ao Professor Doutor Francisco Batel Marques pela sua orientação e disponibilidade para me ajudar durante todo este processo de elaboração da Monografia.

Um agradecimento também ao Professor Doutor Carlos Alves pela sua ajuda e disponibilidade.

Um agradecimento à Doutora Patrícia Dias pela sua amabilidade, amizade, paciência, disponibilidade e por todos os conhecimentos que me transmitiu durante o meu estágio. Um agradecimento à equipa da farmácia do hospital de Chaves pela integração e pela disponibilidade de todos em ajudar.

Um agradecimento ao Doutor Artur Pereira pelos seus conselhos, paciência, disponibilidade, ensinamentos e por todos os conhecimentos que me transmitiu durante todo o meu estágio. Um agradecimento à equipa da farmácia Chaves pela integração e pela disponibilidade em ajudar.

Por último quero deixar um agradecimento à Ju, primeiramente por existir na minha vida e ter tornado este percurso mais leve e fácil de fazer. Segundamente por ser a pessoa incrível que é, por ser minha amiga, companheira de viagem e por todas as forças que me deu. Obrigada, Ju.

# Índice

<b>Parte 1- Relatório de estágio em farmácia hospitalar .....</b>	<b>7</b>
Abreviaturas.....	8
Introdução .....	9
Análise SWOT.....	10
Ambiente interno.....	10
Forças .....	10
Fraquezas .....	12
Ambiente externo.....	13
Oportunidades .....	13
Ameaças.....	14
Considerações finais.....	15
<b>Parte 2- Relatório de estágio em farmácia comunitária .....</b>	<b>17</b>
Abreviaturas.....	18
Introdução .....	19
Análise SWOT.....	20
Ambiente interno.....	20
Forças .....	20
Fraquezas .....	22
Ambiente externo.....	23
Oportunidades .....	23
Ameaças.....	24
Considerações finais.....	25
Casos Práticos .....	26
<b>Parte 3- Monografia: Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de medicamentos usados no tratamento de cancros hematológicos.....</b>	<b>29</b>
Resumo.....	30
Abstract.....	31
Abreviaturas.....	32
Introdução .....	34
Cancro.....	34
Tumor, neoplasia e cancro.....	35
Como se desenvolve o cancro? .....	35
Cancros hematológicos.....	36
Leucemia .....	36

Linfoma.....	36
Linfoma de Hodgkin.....	37
Linfoma não Hodgkin .....	37
Mieloma Múltiplo .....	37
Avaliação de Tecnologias de Saúde .....	37
Sistema de Avaliação de Tecnologias de Saúde.....	38
Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde e Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde .....	39
Processo.....	39
Avaliação terapêutica .....	41
Operacionalização da avaliação .....	41
Metodologia geral .....	42
Avaliação económica.....	43
Análise dos relatórios de avaliação de financiamento público .....	44
Conclusão .....	49
Anexos.....	50
Bibliografia .....	56

# Parte I

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

---

UNIDADE HOSPITALAR DE CHAVES

ORIENTADO PELA DRA. PATRÍCIA DIAS

## **Abreviaturas**

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**CFT** – Comissão de Farmácia e Terapêutica

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

**FHNM** – Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento

**LASA** – *Look-Alike Sound-Alike*

**NP EN ISO 9001:2015** – Norma Portuguesa EN ISO 9001:2015

**SGQ** – Sistema de Gestão de Qualidade

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**UHC** – Unidade Hospitalar de Chaves

## Introdução

O estágio curricular está incluído no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, lecionado na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. O presente relatório tem por base o estágio que realizei nos serviços farmacêuticos do hospital de Chaves com a duração de 7 semanas e 2 dias, sob orientação da responsável de serviço Dra. Patrícia Dias. O hospital de Chaves pertence ao Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro<sup>1</sup> e está localizado no concelho de Chaves. Serve uma população de 37 623 pessoas<sup>2</sup> porém a sede CHTMAD localiza-se em Vila Real, que possui algumas especialidades e serviços que não existem no hospital de Chaves.

As instalações do serviço de farmácia do hospital de Chaves são compostas por uma zona de receção de encomendas com acesso ao exterior, locais de armazenamento de medicamentos (produtos inflamáveis são armazenados em sala própria fora das instalações; produtos que necessitam refrigeração são armazenados em câmaras frigoríficas com sensores de temperatura ligados a um sistema que registra todas as temperaturas e aciona um alarme caso exista algum problema), uma sala dedicada à distribuição unitária com um Kardex e um tubo de aspiração ligado aos vários serviços que entrega medicação urgente, uma sala de preparação de manipulados, uma receção e balcão para a dispensa de medicamentos em regime ambulatorio. O serviço possui uma sala de reuniões e arquivo de documentação, uma mini biblioteca, uma sala de descanso, os gabinetes dos farmacêuticos e administrativo e instalações sanitárias.

Embora não fosse obrigatório realizar estágio na área hospitalar, decidi que seria uma ótima escolha para ampliar os meus conhecimentos na área e ter uma maior percepção do trabalho de um farmacêutico numa farmácia hospitalar.

O relatório está baseado numa análise SWOT onde referenciei todas as forças, fraquezas, ameaças e oportunidades com que me deparei durante a realização do meu estágio e achei relevante o suficiente para referenciar. Houve vários aspetos que não referenciei, como o uso da dose unitária, entre outros, porque são pontos em comum com todos os hospitais que tornariam a análise mais generalizada e não tão específica do hospital de Chaves.

## **Análise SWOT**

A análise SWOT é uma ferramenta estratégica usada na área dos negócios para avaliar como uma organização se compara à concorrência, mas pode ser utilizada para qualquer tipo de análise de cenário pois permite identificar áreas de melhoria, de oportunidade e de risco<sup>3</sup>. A análise SWOT é uma ótima ferramenta para identificar oportunidades de melhoria e divide-se em duas categorias, ambiente interno e externo, que se relacionam entre si<sup>3</sup>. Ao identificar as forças, fraquezas, ameaças e oportunidades, é possível ter uma visão mais clara do ambiente de trabalho e das áreas que precisam ser melhoradas ou exploradas.

### **Ambiente interno**

#### **A) Forças**

##### **1) Farmácia regida pelo Sistema de Gestão de Qualidade**

A farmácia da UHC tem uma Política de Qualidade implementada através do SGQ. Este sistema está adaptado aos requisitos da NP EN ISO 9001:2015. Esta norma, na sua versão portuguesa, é internacionalmente reconhecida e especifica requisitos para Sistemas de Gestão da Qualidade. Desta forma, a farmácia tem um manual da qualidade que permitiu sistematizar processos e procedimentos, minimizando possíveis erros, entre outros. Durante o meu estágio tive a oportunidade de ler o manual da qualidade e aprender mais sobre segurança e os procedimentos realizados na farmácia.

##### **2) Registo de erros**

Para promover a qualidade e segurança do doente sempre que ocorre um erro relacionado com a medicação procede-se ao preenchimento de uma ficha de registo de erros (anexo 1). Todos os meses é feito o levantamento dessas fichas que são agrupadas num resumo (anexo 2), juntamente com as medidas a tomar para evitar esses erros.

##### **3) Hospital com projeto para acreditação pela Joint Commission International**

A Joint Commission é uma organização independente, sem fins lucrativos<sup>4</sup>, sendo considerada das mais importantes no Norte da América<sup>4 5</sup>. Esta organização identifica, mede

e partilha as melhores práticas relacionadas com a qualidade e segurança do paciente, sendo a segurança do paciente uma prioridade<sup>4 5</sup>. O programa de acreditação foi desenvolvido por expertos internacionais<sup>4</sup> e define objetivos uniformes para estruturas, processos e resultados das várias organizações de saúde<sup>5</sup>.

O hospital de Chaves tem um projeto a decorrer com o objetivo de ser acreditado por esta comissão, mostrando o desejo de melhoria contínua e de demonstrar a qualidade e segurança dos processos e procedimentos, ferramentas que aumentaram o grau de aprendizagem em todas as etapas do meu estágio.

#### **4) Simpatia da equipa**

A equipa da farmácia hospitalar era composta pela responsável do serviço, a Dra. Patrícia Dias (responsável também por orientar o meu estágio), por duas farmacêuticas, Liliana Fernandes e Joana Rodrigues, por quatro técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, Xavier Costa, Joana Coelho, Natália Cruz e Daniela Pereira, dois assistentes operacionais, Fernando Pereira e Lúcia Saraiva e uma assistente técnica, Marta Pereira. Desde o primeiro dia a equipa foi extremamente calorosa e atenciosa comigo, sempre prestável e paciente, o que permitiu uma integração rápida num bom ambiente de aprendizagem. Sempre que necessitei de apoio ou tinha alguma dúvida toda a equipa esteve disposta a ajudar-me, o que permitiu um maior desempenho no meu estágio.

#### **5) Contacto com o doente**

A dispensa de medicamentos em regime ambulatorio permitiu-me estar em contacto com os doentes, aprimorando a interação interpessoal mas também aprofundando o meu conhecimento sobre os medicamentos de uso exclusivo hospitalar. O contacto com o doente permite fazer um acompanhamento terapêutico, avaliar a sua adesão à terapêutica e verificar se existiram reações adversas.

#### **6) Organização do estágio**

A organização do estágio foi crucial para maximizar o pouco tempo disponível na farmácia do hospital. A minha orientadora, Dra. Patrícia, fez um trabalho extraordinário na divisão do tempo pelas secções correspondentes da farmácia do hospital de Chaves. Permitiu passagem

por diversas áreas como o armazenamento de medicamentos, a dose unitária, passagem pela sala onde estavam armazenados os estupefacientes e os psicotrópicos (fechados num cofre e a que apenas os farmacêuticos têm acesso), dispensa de medicamentos no ambulatório, contacto com Pyxis™, distribuição de citotóxicos, entre outras.

## **7) Gestão do stock**

Realizei várias tarefas relacionadas com a gestão do stock que me permitiram adquirir e interligar vários conhecimentos. Das tarefas que executei saliento a verificação dos prazos de validade. Fui capaz de me familiarizar com os medicamentos disponíveis e compreender que esta tarefa tem um elevado grau de importância pois garante a segurança e qualidade dos medicamentos que todos os dias são administrados aos doentes. Também fiquei responsável pela troca dos autocolantes LASA, após a leitura da norma nº 020/2014 (anexo 3) e da lista identificadora dos LASA disponíveis (anexo 4) na UHC.

## **8) Comissão de Farmácia e Terapêutica**

A seleção da terapêutica é feita com base no formulário hospitalar nacional do medicamento. Se o médico quiser optar por um medicamento que não se encontre nesse formulário (“off label”), mas que tenha AIM válida no nosso país, precisa de uma autorização do diretor de serviço e da CFT.

A Dra. Patrícia é membro da CFT o que me possibilitou observar documentos pertencentes à CFT, dos quais um pedido de introdução de um medicamento à Adenda Hospitalar do FHNM (anexo 5) e um pedido de uso “off label” (anexo 6).

## **B) Fraquezas**

### **1) Pouca elaboração de manipulados**

A maioria dos manipulados são preparados no hospital de Vila Real, sendo poucos o que ainda são preparados na UHC . Desta forma não me foi possível aprofundar os meus conhecimentos sobre elaboração de manipulados. No meu estágio tive acesso à ficha de preparação de Solutio de Alúmen 1%, pude ler com atenção e analisar os dados necessários para o preenchimento da ficha de preparação.

## **2) Inexistência de ensaios clínicos**

Os ensaios clínicos do CHTMAD são concretizados no hospital de Vila Real, tendo sido o meu estágio realizado no hospital de Chaves não tive oportunidade de aprender mais sobre esta área da farmácia hospitalar.

## **3) Duração do estágio**

Apesar do meu estágio ter sido dividido eficientemente e de ter tido passagem por todas as áreas importantes da farmácia do hospital sinto que a pouca duração do estágio não permitiu ganhar autonomia em todas as secções em que estive presente.

## **Ambiente externo**

### **A) Oportunidades**

#### **1) Contacto com medicamentos de uso exclusivo hospitalar**

O estágio em farmácia hospitalar deu-me a possibilidade de estar em contacto com medicamentos de uso exclusivo hospitalar que não iria ter acesso no meu estágio em farmácia comunitária. Considero uma mais-valia porque pude aprofundar os meus conhecimentos relacionados com esses medicamentos, tido sentido alguma dificuldade com alguns deles (citotóxicos) por não serem muito abordados durante o curso.

#### **2) Seguimento farmacoterapêutico dos doentes**

Toda a medicação prescrita aos doentes internados necessita de uma validação prévia por parte de um farmacêutico responsável. Durante o estágio assisti à validação dessa prescrição que é realizada individualmente, por cama e utente, sendo este processo extremamente importante no seguimento terapêutico dos doentes. Realizei trabalhos práticos de seguimento da terapêutica em alguns doentes que considerei muito vantajoso para aplicar e aprofundar os meus conhecimentos, evitar interações medicamentosas e aumentar a segurança do doente.

### **3) Hospital de dia oncológico**

A UHC está capacitada com um hospital de dia oncológico que administra, aos doentes de Chaves, citotóxicos vindos do hospital de Vila Real. A prescrição é enviada por mail para o serviço da farmácia e validada pelo farmacêutico responsável, que atentamente confere se não existem erros nos protocolos. Quando a medicação dos ciclos chega à farmácia rapidamente é feita uma visita ao hospital de dia, o farmacêutico efetua a verificação da medicação através da leitura dos protocolos e das etiquetas dos medicamentos, sendo depois cedidos para administração. Todas as semanas acompanhei a minha orientadora neste circuito, o que me permitiu aprofundar os meus conhecimentos sobre citotóxicos e medicamentos usados em oncologia (antieméticos, inibidores hormonais, etc.).

### **4) Circuito de estupefacientes e psicotrópicos**

Os estupefacientes e os citotóxicos têm um circuito especial e diferente do resto dos medicamentos. Estão acondicionados num cofre e armário com fechadura dupla e necessitam de uma requisição especial antes de serem cedidos, ficando o pedido e a cedência devidamente registados. A requisição é feita por serviço clínico e através do preenchimento do anexo X modelo nº 1509 (anexo 7). Durante o meu estágio pude acompanhar todo o circuito especial dos estupefacientes e psicotrópicos, desde a requisição à dispensa.

## **B) Ameaças**

### **1) Elevado trabalho administrativo**

O trabalho administrativo necessário no serviço da farmácia ocupa a maior parte do tempo dos farmacêuticos. A dispensa dos medicamentos e os restantes serviços da farmácia hospitalar têm uma carga administrativa pesada que retira tempo aos farmacêuticos. Tempo esse que podia ser utilizado para funções mais importantes como o seguimento da terapêutica dos utentes, que acaba por ser posto para último plano devido à falta de tempo disponível pelos farmacêuticos.

## **2) Requisição da medicação ao hospital de Vila Real**

Quase toda a medicação usada na UHC precisa de ser requisitada e encomendada ao hospital de Vila Real através do sistema disponível, sendo muito poucos os fornecedores que são diretos. É feita uma transferência no sistema, subtraindo a quantidade indicada, do inventário do hospital de Vila Real e entrando no inventário do hospital de Chaves. Um dos problemas deste método é que podem ocorrer erros no preenchimento da transferência e por consequente passa a haver erros no stock da farmácia. Para além disso, provoca rutura nos stocks pois nem sempre enviam o que foi encomendado ou enviam numa quantidade muito pequena, tal como aconteceu com a azitromicina, pondo em risco a continuidade e segurança da terapêutica dos doentes.

## **3) Não existir reconciliação da medicação**

A reconciliação da medicação é um processo extremamente importante, principalmente num país envelhecido como o nosso e com um consumo de medicamentos e taxa de polimedicação altíssimos<sup>6</sup>. A elevada prevalência de erros relacionados com medicamentos podia ser diminuída se fosse conciliada e analisada a medicação habitual do doente com a do internamento<sup>6</sup>. Seria uma mais-valia para o hospital de Chaves implementar este método para aumentar a eficácia e segurança do plano terapêutico, passando também por contratar mais farmacêuticos.

## **Considerações finais**

O estágio em farmácia hospitalar foi uma experiência enriquecedora para o meu desenvolvimento profissional como estudante de Ciências Farmacêuticas. Tive a oportunidade de vivenciar de perto o trabalho de um farmacêutico no ambiente hospitalar, o que me permitiu adquirir conhecimentos práticos e teóricos essenciais para a minha formação. Pude observar e participar de diversas atividades, aprender sobre a organização dos processos internos da farmácia hospitalar. Além disso, a interação com a equipa de profissionais de saúde foi extremamente enriquecedora, permitindo-me compreender a importância do trabalho em equipa e da colaboração interdisciplinar na promoção da saúde e no cuidado aos doentes. Por fim, gostaria de expressar a minha gratidão à Dra. Patrícia pela sua orientação e suporte ao longo de todo o estágio. O estágio na farmácia do Hospital de Chaves foi uma experiência

enriquecedora que me proporcionou um maior entendimento da prática farmacêutica no contexto hospitalar.

# Parte 2

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

---

FARMÁCIA CHAVES

ORIENTADO PELO DR. ARTUR PEREIRA

## **Abreviaturas**

**INFARMED** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

**MNSRM** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**PIM** – Preparação Individualizada da Medicação

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## Introdução

Em Portugal existem farmacêuticos desde 1449<sup>7</sup>. Em muitas regiões do território nacional, as farmácias desempenham um papel crucial ao serem a única estrutura de saúde disponível para prestar cuidados de proximidade<sup>7</sup>.

Os farmacêuticos têm o conhecimento necessário para avaliar os sintomas e recomendar o tratamento adequado, seja por meio da dispensa de medicamentos ou do aconselhamento sobre o uso correto dos mesmos. Além disso, também podem fornecer informações sobre medidas preventivas e hábitos de vida saudáveis, contribuindo para a promoção da saúde e prevenção de doenças<sup>7</sup>. É importante reconhecer e valorizar o papel dos farmacêuticos pois são os profissionais capazes de oferecer suporte e assistência em situações de saúde menores.

Durante os anos de estudo do curso, os estudantes de farmácia têm a oportunidade de adquirir uma base sólida de conhecimentos teóricos sobre os medicamentos, a fisiologia humana, a farmacologia, entre outros temas relevantes. No entanto, é no estágio em farmácia comunitária que esses conhecimentos são colocados em prática e aprimorados. Além disso, o estágio em farmácia comunitária também permite aos estudantes entender melhor a importância do trabalho em equipa, o relacionamento com os utentes e a responsabilidade ética e legal inerente à profissão farmacêutica.

O presente relatório tem por base o estágio que realizei em farmácia comunitária, na Farmácia Chaves, com a duração de 19 semanas e 2 dias, sob orientação do diretor técnico Dr. Artur Pereira.

A farmácia Chaves está localizada no concelho de Chaves, distrito de Vila Real. A equipa é formada pelo diretor técnico, uma farmacêutica adjunta e duas técnicas de farmácia. As instalações *backoffice* da farmácia são compostas por uma zona de receção de encomendas com acesso ao exterior, locais de armazenamento de medicamentos (produtos que necessitam refrigeração são armazenados num frigorífico), um robô que armazena e dispensa os medicamentos, um escritório, um laboratório e instalações sanitárias. A parte frontal da farmácia dispõe de quatro balcões de atendimento e um gabinete.

O relatório está baseado numa análise SWOT no contexto do estágio em farmácia comunitária. A análise foi aplicada para avaliar os aspetos positivos e negativos da experiência, bem como as oportunidades e desafios que surgiram ao longo do período de estágio. No fim do relatório estão descritos cinco casos práticos com que me deparei durante o atendimento

ao balcão. Os casos representam situações reais que exigiram da minha parte aplicação de conhecimentos técnicos, habilidades de comunicação e capacidade de resolver problemas.

## **Análise SWOT**

A análise SWOT é uma ferramenta estratégica usada na área dos negócios para avaliar como uma organização se compara à concorrência, mas pode ser utilizada para qualquer tipo de análise de cenário pois permite identificar áreas de melhoria, de oportunidade e de risco<sup>3</sup>. A análise SWOT é uma ótima ferramenta para identificar oportunidades de melhoria e divide-se em duas categorias, ambiente interno e externo, que se relacionam entre si<sup>3</sup>. Ao identificar as forças, fraquezas, ameaças e oportunidades, é possível ter uma visão mais clara do ambiente de trabalho e das áreas que precisam ser melhoradas ou exploradas.

### **Ambiente interno**

#### **A) Forças**

##### **1) Atendimento ao público**

Durante o atendimento ao público, tive a oportunidade de aplicar todo o conhecimento adquirido ao longo dos anos no curso de MICF. Numa primeira fase, acompanhei os farmacêuticos, porém apenas com o propósito de observar e compreender o funcionamento do programa informático, o Sifarma2000®. Posteriormente, comecei a atender sempre com a supervisão de um farmacêutico e, na fase final, adquiri a liberdade para atender sozinha, aumentando assim a confiança necessária para estar ao balcão. Atender o público foi extremamente esclarecedor porque permitiu compreender a dinâmica entre o farmacêutico e o cliente, assim como compreender as necessidades dos utentes na farmácia. No atendimento ao público pude perceber o impacto significativo dos MNSRM na vida das pessoas, uma realidade que desconhecia.

A posição atrás do balcão de atendimento possibilitou-me aprimorar a comunicação com os utentes. Foi possível compreender a importância do diálogo com o utente, a fim de entender as suas queixas da melhor forma possível e oferecer o aconselhamento adequado.

## **2) Localização e instalações**

A farmácia Chaves está localizada estrategicamente na entrada de Chaves, o que a torna privilegiada, uma vez que todas as pessoas que entram na cidade deparam-se com a farmácia. Além disso, a farmácia dispõe de um estacionamento, o que é uma vantagem adicional para os utentes. As instalações da farmácia são novas, espaçosas e bem equipadas.

Estes fatores combinados fazem com que a população que frequenta a farmácia seja heterogênea, embora a maioria sejam idosos. É necessário adaptar o discurso e o atendimento de acordo com as necessidades da pessoa que temos à frente. Adaptar o nosso discurso e abordagem aos diferentes utentes é essencial para garantir que eles compreendem as informações fornecidas e possam tomar decisões informadas. A diversidade de atendimentos torna o trabalho diário mais desafiador, mas também mais gratificante, pois temos a oportunidade de ajudar e impactar positivamente a vida de uma variedade de pessoas.

## **3) Biblioteca**

Nas instalações da farmácia, havia prateleiras que funcionavam como uma biblioteca pessoal da farmácia. Antes de iniciar o atendimento ao balcão tive a oportunidade de ler o prontuário terapêutico, a farmacopeia portuguesa e dois livros sobre aconselhamento farmacêutico. A leitura desses livros foi extremamente útil para adquirir mais conhecimento, relembrar e consolidar conceitos e procedimentos e ganhar confiança nos aconselhamentos que realizei.

## **4) Robô dispensador**

A farmácia Chaves possui um robô que armazena e faz a dispensa dos medicamentos. O robô permite otimizar o tempo de atendimento e aliviar a carga de trabalho, já que este arruma os medicamentos sozinho. Para além de não cometer erros na dispensa do medicamento, dispensa sempre o que está mais próximo de expirar.

## **5) Elaboração de PIM**

A farmácia de Chaves fornece um serviço muito importante, a preparação individualizada da medicação. Consiste na utilização de caixas dispensadoras que permitem guardar a

medicação do utente referente a uma semana. Este serviço promove o uso correto e seguro dos medicamentos, evitando a não adesão não intencional por parte do doente. Durante o estágio auxiliei o meu orientador na preparação de vários blisters PIM, o que se tornou uma mais-valia na minha aprendizagem.

## **B) Fraquezas**

### **1) Desuso da elaboração de manipulados**

Com a industrialização dos medicamentos, a prática de elaboração de manipulados caiu em desuso nas farmácias comunitárias. Apesar de ter tido contato com prescrições de medicamentos manipulados, o alto custo das matérias-primas e a baixa demanda desse tipo de medicamentos, fazem com que as farmácias optem por encomendar os manipulados a farmácias maiores que forneçam esse serviço. Dessa forma, tive pouca experiência nessa área, limitando-se principalmente à preparação de antibióticos comuns, onde apenas é necessário adicionar água.

### **2) Receitas manuais**

Durante o meu estágio enfrentei dificuldades na leitura das receitas manuais, encontrando principalmente dificuldade em compreender o que estava escrito pelo médico. A proporção entre receitas eletrônicas e manuais é bastante desigual, sendo poucas as receitas manuais que chegam à farmácia.

### **3) Fraca formação em produtos MNSRM**

Os MNSRM representam uma grande parte das vendas nas farmácias. Os suplementos alimentares, produtos de puericultura, ortopedia e dermocosméticos são altamente procurados pelos clientes, sendo necessário um conhecimento aprofundado nessas áreas para fornecer o melhor aconselhamento possível. Apesar desses assuntos serem abordados no curso de MICF, fiquei com a sensação de que o conhecimento adquirido na faculdade não era suficiente para aconselhar os utentes. Durante o atendimento e aconselhamento de MNSRM precisei de recorrer inúmeras vezes à ajuda dos meus colegas.

## **Ambiente externo**

### **A) Oportunidades**

#### **1) Formações**

À medida que novas tecnologias de saúde continuam a ser descobertas e introduzidas nas farmácias, a formação contínua torna-se cada vez mais essencial para os farmacêuticos. Manter-se atualizado e preparado para lidar com o dia-a-dia e o contato direto com os doentes requer um compromisso constante com a aprendizagem e o aprimoramento das habilidades. Através da formação contínua, os farmacêuticos podem garantir que estão capacitados para utilizar e aproveitar ao máximo as tecnologias de saúde disponíveis, proporcionando um atendimento de qualidade e eficaz aos utentes.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar de uma formação presencial sobre produtos ortopédicos, o que contribuiu significativamente para o aprofundamento dos poucos conhecimentos que possuía nessa área. Além disso, explorei o site "Emforma", pertencente à Angelini Pharma, onde pude assistir a uma variedade de formações que se revelaram extremamente úteis no atendimento ao balcão da farmácia.

#### **2) Contacto com marcas**

Durante o meu estágio fui exposta a um amplo leque de produtos e marcas disponíveis no mercado. Foi uma experiência enriquecedora, pois tive a oportunidade de explorar, conhecer e familiarizar-me com diversas marcas, como a Apivita e a Papillon. Esse contacto foi extremamente valioso para mim, pois permitiu aprender e expandir o meu conhecimento sobre uma ampla gama de marcas e produtos.

#### **3) Gestão de uma farmácia**

Além do contato direto com o público, desempenhei as tarefas de *backoffice* típicas de uma farmácia comunitária. Realizei a gestão e verificação dos stocks, incluindo a verificação dos prazos de validade dos produtos. Também fui responsável por realizar e receber encomendas, lidar com devoluções e regularizações, além de conferir o receituário. Estas foram as principais

tarefas que realizei de *backoffice*, contribuindo para o funcionamento eficiente e organizado da farmácia.

Esta experiência proporcionou uma visão abrangente sobre as diferentes responsabilidades e procedimentos envolvidos na gestão de uma farmácia, permitiu consolidar e aprofundar os meus conhecimentos.

#### **4) Medição de parâmetros bioquímicos**

A disponibilidade deste tipo de serviço na farmácia proporciona uma experiência positiva para os utentes, fortalecendo o vínculo entre eles e a farmácia. Durante o estágio tive algumas oportunidades de efetuar medições de pressão arterial e fornecer o aconselhamento adequado. Esta interação direta permitiu que eu ajudasse os utentes a monitorizar a sua saúde e oferecesse orientações relevantes no cuidado contínuo.

Através destes serviços, a farmácia demonstra o compromisso da farmácia em fornecer serviços personalizados e do interesse da saúde pública. Esta abordagem centrada no utente é essencial para fortalecer o relacionamento com os mesmos e promover a fidelidade à farmácia.

#### **5) Controlo de psicotrópicos**

A cedência de psicotrópicos está sujeita a um controlo especial por parte da autoridade competente, o INFARMED, devido à venda ilegal e ao consumo recreativo. Para a dispensa é necessário realizar um registo eletrónico que inclui a identificação do paciente ou do seu representante, a prescrição médica, a farmácia, o medicamento e a data da dispensa<sup>8</sup>. Esses dados são impressos e anexados a uma cópia da receita e são armazenados por um período de 3 anos<sup>8</sup>. Sempre sob supervisão, tive a oportunidade de realizar a dispensa de psicotrópicos e preencher o registo eletrónico.

### **B) Ameaças**

#### **1) Locais de venda MNSRM**

A permissão de venda de MNSRM fora das farmácias tornou o mercado muito mais competitivo. Espaços de venda em grandes superfícies possuem maior poder de compra e costumam praticar preços de venda ao público mais acessíveis do que os praticados pelas farmácias.

No entanto, é importante ressaltar que, muitas vezes, os funcionários desses estabelecimentos não estão adequadamente preparados para fornecer o atendimento necessário. Isso pode resultar num aconselhamento inadequado e no uso incorreto dos medicamentos. É fundamental que os utentes tenham acesso a um atendimento de qualidade, com profissionais devidamente capacitados para fornecer orientações corretas sobre o uso dos medicamentos. Isto garante a segurança e a eficácia do tratamento, além de promover a saúde e o bem-estar dos utentes. As farmácias desempenham um papel importante nesse especto, pois possuem profissionais farmacêuticos qualificados. Este aspeto pode ser um diferencial importante para as farmácias, mesmo num mercado altamente competitivo.

## **2) Medicamentos esgotados**

Ao longo do estágio foram vários os medicamentos que tiveram rutura de stock, nomeadamente Ovestin, Ozempic, Trulicity. Apesar de muitas vezes o problema estar relacionado a questões de produção e distribuição, o uso e a procura descontrolada de injetáveis usados no tratamento da diabetes, para fins estéticos e de emagrecimento, provocou uma rutura com efeitos na saúde pública, pois aqueles que realmente necessitavam desses medicamentos ficaram sem acesso a eles.

Foi necessária uma atenção constante e uma coordenação eficiente para suprir as demandas dos utentes e assegurar o acesso contínuo aos medicamentos que estavam esgotados. Considero esta situação uma ameaça, não só para os utentes que se demonstravam bastante frustrados mas também para os meus colegas que ficavam com sensação de impotência. É fundamental que as autoridades trabalhem para mitigar estes cenários e garantir o acesso contínuo as medicamentos.

## **Considerações finais**

A farmácia Chaves proporcionou-me um ambiente de aprendizagem dinâmico e desafiador, onde pude enfrentar os desafios reais do dia-a-dia de uma farmácia comunitária.

Fui envolvida em diversas tarefas, como a dispensa de medicamentos, receção de encomendas, a orientação dos utentes e o acompanhamento das suas terapias. Estas experiências práticas foram fundamentais para aprimorar as minhas habilidades e me tornar mais confiante na aplicação dos conhecimentos farmacêuticos.

No geral, o estágio na farmácia Chaves foi uma experiência enriquecedora que me permitiu consolidar e aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos anos de estudo.

Foi uma oportunidade de colocar em prática tudo o que aprendi ao longo dos anos e de me preparar para me tornar uma profissional farmacêutica competente e comprometida com o cuidado dos doentes.

## **Casos Práticos**

### Caso prático I

Utente do sexo masculino, 82 anos de idade, apresentava como queixa uma tosse produtiva, principalmente à noite, que estava a interferir com o seu sono. Além disso, o utente era diabético e já tinha utilizado o medicamento Bisolnatural, mas não obteve alívio dos sintomas. Ele descreveu que a expetoração era amarelada, possível indicador de infeção bacteriana. Diante da queixa apresentada pelo doente, sugeri que ele procurasse um médico para uma avaliação mais detalhada e um diagnóstico preciso, porém mostrou resistência em buscar atendimento médico imediato. Posto isto, aconselhei o medicamento Pulmiben Lisina 1500 mg, que contém uma combinação de substâncias ativas com ação expetorante e mucolítica, adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias<sup>9</sup>. Esta medicação ajuda a fluidificar a expetoração, facilitando a sua eliminação e alivia a tosse<sup>9</sup>. Além disso, sugeri o uso de uma vitamina C, que pode fortalecer o sistema imunológico e auxiliar na recuperação do trato respiratório. Como medidas não farmacológicas recomendei uma elevada ingestão de líquidos e que evitasse ambientes com fumo ou poluição do ar.

Informei o doente que em caso de agravamento dos sintomas ou o não melhoramento após 5 dias, era recomendado a ida ao médico.

## Caso prático 2

Utente do sexo feminino, 22 anos de idade, apresentava eritema solar pelo corpo todo. Ela relatava desconforto e dores associadas à queimadura solar. Diante das queixas apresentadas pela utente. Foi aconselhado o uso tópico da Calmidine Emulsão, um produto com propriedades calmantes e hidratantes, que pode auxiliar na redução do eritema e no alívio do desconforto causado pela queimadura solar. Aconselhei também água Termal da Uriage que possui propriedades suavizantes, calmantes e hidratantes para a pele<sup>10</sup>. A água Termal da Uriage reduz a virulência e promove o restauro da barreira da pele<sup>10</sup>. Para o alívio das dores associadas à queimadura solar, sugeri o uso de paracetamol em SOS. Como medidas farmacológicas recomendei que a utente adotasse medidas de proteção solar adequadas, evitando exposição ao sol nas horas de maior calor, usar roupas de proteção e aplicar filtro solar com fator de proteção adequado.

## Caso prático 3

Utente do sexo feminino, 35 anos de idade, apresentava escamas brancas no interior da boca, especialmente no lábio inferior. Relatou também inchaço na boca e dor associada. Com base nos sintomas apresentados suspeitei de candidíase oral. Pedi para inspecionar a boca e consegui ver as escamas brancas associadas a um pequeno edema. Aconselhei o uso de Mycostatin em ampolas, que contém nistatina, um antifúngico eficaz contra *Candida albicans*, o fungo causador da candidíase oral. Sugeri o uso de um colutório de lavagem, o Oroben, que ajuda na limpeza e desinfecção da boca, informei que pode ser utilizado também na higiene oral diária. Instrui a utente a manter uma boa higiene bucal, escovando os dentes pelo menos três vezes ao dia e usar fio dental regularmente e a lavar as mãos para impedir a propagação. Informei que em caso de agravamento dos sintomas ou o não melhoramento dos mesmos passado uma semana seria indicado uma visita ao médico.

## Caso prático 4

Utente do sexo feminino, 56 anos de idade, estava a enfrentar dificuldades para dormir. Pediu-me um suplemento que pudesse ajudá-la a adormecer, mas que não cause habituação, ou seja, não causasse dependência ou necessidade de aumentar a dose ao longo do tempo. Aconselhei o uso de ZzzQuil Naturals Melatonina, que é um suplemento que contém melatonina em doses adequadas para auxiliar na indução do sono. A melatonina é geralmente

considerada segura e não causa habituação. Como medidas não farmacológicas recomendei uma rotina regular de sono, evitar o uso de dispositivos eletrónicos antes de dormir, criar um ambiente propício para o sono (com temperatura adequada, luzes baixas e ruídos mínimos) e evitar estimulantes, como cafeína, álcool e refeições pesadas antes de dormir.

### Caso prático 5

Utente do sexo masculino, 41 anos, pediu um laxante pois ia realizar um exame de colonoscopia. Aconselhei o uso de Citrafleet como preparador para o exame. O Citrafleet é um laxante utilizado como preparador para exames de colonoscopia, ajuda a esvaziar o intestino e garantir uma visão clara do cólon durante o procedimento. Expliquei que a toma se procede diluindo uma saqueta na noite anterior ao procedimento e a segunda saqueta na manhã do dia do procedimento, diluir o conteúdo da saqueta em 250 mL de água e beber todo o conteúdo do copo, após um período de 10 minutos seguintes à administração de cada saqueta reconstituída, é recomendado beber aproximadamente 1.5 a 2 litros de água no espaço de 2 horas. Foi alertado para fazer uma dieta pobre em fibras, evitando determinados alimentos como frutas, legumes e verduras, cereais com casca e sementes nos dias anteriores e no dia anterior ao exame não pode ingerir alimentos sólidos, apenas líquidos claros.

# Parte 3

## Monografia

Caracterização dos processos de avaliação terapêutica de  
medicamentos usados no tratamento de cancros  
hematológicos

ORIENTADA PELO DR. FRANCISCO BATEL MARQUES

## Resumo

A incidência do diagnóstico de cancro tem vindo a aumentar consideravelmente, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. Neste contexto, é essencial otimizar a utilização dos recursos disponíveis para o Sistema Nacional de Saúde (SNS) <sup>11</sup>. Em Portugal, a Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) é realizada desde 1999 para processos de comparticipação e desde 2007 para processos de avaliação prévia de medicamentos <sup>12</sup>. A ATS desempenha um papel fundamental ao fornecer aos profissionais de saúde acesso a informações baseadas na melhor evidência científica disponível, permitindo-lhes orientar e fundamentar processos de escolha e decisão <sup>12</sup>. Em 2015, foi criado o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS), que expandiu a avaliação para outras tecnologias de saúde, como os dispositivos médicos <sup>12</sup>. Além disso, o SiNATS determinou que o valor das tecnologias deve ser avaliado ao longo de seu ciclo de vida, não apenas no momento de sua introdução no mercado <sup>12</sup>. A ATS consiste numa avaliação sistemática de uma ampla gama de evidências científicas e não científicas, incluindo aspetos como segurança, eficácia, efetividade, custo e relação custo-efetividade <sup>12</sup>. Essa abordagem visa fornecer uma visão abrangente e fundamentada sobre a utilização de tecnologias de saúde, incluindo medicamentos, no contexto do tratamento de cancros hematológicos <sup>12</sup>. O objetivo desta monografia é caracterizar os processos de avaliação terapêutica de medicamentos utilizados no tratamento de cancros hematológicos. O trabalho inclui uma breve descrição do cancro em geral e dos cancros hematológicos em particular, bem como uma explicação detalhada do processo de Avaliação de Tecnologias de Saúde. Além disso, é realizada uma caracterização teórica e uma análise de relatórios públicos de avaliação, com um período de pesquisa entre 13/05/2020 e 31/12/2022, com o intuito de compreender a avaliação terapêutica de medicamentos no contexto dos cancros hematológicos. Em suma, a Avaliação de Tecnologias de Saúde desempenha um papel crucial na tomada de decisões relacionadas ao uso de medicamentos no tratamento de cancros hematológicos.

Palavras-chaves: Avaliação terapêutica; Avaliação farmacoterapêutica; Avaliação de Tecnologias de Saúde; Relatório público de avaliação; ATS; SiNATS; Valor terapêutico acrescentado.

## **Abstract**

The incidence of cancer diagnosis has been increasing considerably, affecting millions of people worldwide. In this context, it is essential to optimize the utilization of available resources for the National Health System (NHS) <sup>11</sup>. In Portugal, Health Technology Assessment (HTA) has been conducted since 1999 for reimbursement processes and since 2007 for prior evaluation of medications<sup>12</sup>. HTA plays a fundamental role in providing healthcare professionals with access to information based on the best available scientific evidence, enabling them to guide and support decision-making processes<sup>12</sup>. In 2015, the National Health Technology Assessment System (SiNATS) was created, expanding the evaluation to other health technologies, such as medical devices<sup>12</sup>. Additionally, SiNATS determined that the value of technologies should be assessed throughout their lifecycle, not just at the time of market introduction<sup>12</sup>. HTA consists of a systematic evaluation of a wide range of scientific and non-scientific evidence, including aspects such as safety, efficacy, effectiveness, cost, and cost-effectiveness<sup>12</sup>. This approach aims to provide a comprehensive and evidence-based understanding of the utilization of health technologies, including medications, in the context of hematological cancers treatment. The objective of this monograph is to characterize the therapeutic evaluation processes of medications used in the treatment of hematological cancers. The work includes a brief description of cancer in general and hematological cancers in particular, as well as a detailed explanation of the Health Technology Assessment process. Additionally, a theoretical characterization and analysis of public assessment reports are conducted, covering the period between 13/05/2020 and 31/12/2022, with the aim of understanding the therapeutic evaluation of medications in the context of hematological cancers. In summary, Health Technology Assessment plays a crucial role in decision-making related to the use of medications in the treatment of hematological cancers.

**Keywords:** Therapeutic evaluation; Pharmacotherapeutic evaluation; Health Technology Assessment; Public evaluation report; HTA; SiNATS.

## **Abreviaturas**

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**ATS** – Avaliação de Tecnologias de Saúde

**CATS** – Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde

**CTD** – Ciclofosfamida/talidomida/dexametasona

**DATS** – Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde

**DCI** – Denominação Comum Internacional

**GRADE** – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

**HTA** – *Health Technology Assessment*

**IAHTA** – *International Association of Health Technology Assessment Agencies*

**INFARMED** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

**LMA** – Leucemia Mieloide Aguda

**LPA** – Leucemia Promielocítica Aguda

**MPR-R** – Lenalidomida/melfalano/prednisona + lenalidomida em manutenção

**MPT** – Melfalano/prednisona/talidomida

**MPT-T** – Melfalano/talidomida/prednisona + talidomida em manutenção

**NMA** – Meta-análise em rede

**RCM** – Resumo de Características do Medicamento

**Rd 18** – Lenalidomida/dexametasona – tratamento durante 18 meses

**Rd contínuo** – Lenalidomida/dexametasona – tratamento até progressão da doença

**RON** – Registo Oncológico Nacional

**SiNATS** – Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**VD** – Bortezomib/dexametasona

**VMP** – Bortezomib/melfalano/prednisona

**VTA** – Valor Terapêutico Acrescentado

**VTD** – Bortezomib/talidomida/dexametasona

**VTP** – Bortezomib/talidomida/prednisona

## **Introdução**

As alterações sociais e económicas que têm sido visíveis em Portugal desde o século passado representam nos dias de hoje uma porção bastante significativa da despesa do país, principalmente no sector da saúde<sup>13</sup>. O envelhecimento e o aumento da prevalência de doenças crónicas, como o cancro, na população portuguesa levaram a uma maior necessidade de recursos do sistema de saúde, sendo imperativo uma utilização racional dos recursos disponíveis<sup>13</sup>.

Com o avançar do tempo houve uma inovação terapêutica e tecnológica baseada nas melhores práticas e na sustentabilidade dos sistemas de saúde<sup>11</sup>. Visto que a “novas tecnologias podem estar associadas diferentes ganhos de eficácia e segurança às já existentes, a custos iguais ou diferentes”<sup>11</sup>, foi criada a Avaliação de Tecnologias de Saúde, com um papel fundamental de proporcionar aos profissionais de saúde acesso a informação baseada na melhor evidência científica disponível, para que possam orientar e fundamentar os seus processos de escolha e decisão<sup>11</sup>.

A elaboração desta monografia tem por objetivo caracterizar os processos de Avaliação Terapêutica de Medicamentos utilizados no tratamento de cancros hematológicos através da caracterização teórica e da análise (período de pesquisa dos relatórios: 13/05/2020 e até 31/12/2022) e comparação de relatórios de avaliação de financiamento público de medicamentos usados no esquema terapêutico destes cancros.

## **Cancro**

O diagnóstico de um cancro está cada vez mais presente na vida de milhões de pessoas. O aumento da esperança média de vida, estilos de vida cada vez menos saudáveis e uma maior exposição a agentes carcinogénicos estão a proporcionar um aumento nos números de cancros por todo o mundo<sup>14</sup>, inclusive em Portugal.

A pirâmide etária portuguesa apresenta uma base reduzida, característica de países desenvolvidos, e que mostra a tendência de envelhecimento da população. Por consequente, a prevalência do cancro tem vindo a aumentar<sup>15</sup>. Segundo o RON, em 2019 o número de casos diagnosticados foi 57.878, um aumento de 19,3% face a 2010<sup>15</sup>.

O cancro é uma proliferação anormal das células. O corpo humano é composto por triliões de células que no seu ciclo normal de vida crescem, dividem-se para formar novas

células, envelhecem, morrem e são substituídas<sup>16</sup>. Contudo às vezes este processo fica desregulado e devido às alterações genéticas que as células sofreram (mutações, entre outras) estas tornam-se irregulares e crescem de forma descontrolada, mesmo que o organismo não necessite delas (ao mesmo tempo as células velhas não sofrem apoptose)<sup>16</sup>. Este conjunto de células extra formam neoplasias, que podem ser malignas/cancerígenas ou benignas<sup>16</sup>.

## **Tumor, neoplasia e cancro**

Muitas vezes utilizamos os termos tumor, neoplasia e cancro como sinónimos, porém têm definições diferentes<sup>16</sup>. Quando falamos em tumor esta palavra refere-se ao efeito de massa causado pela acumulação e aumento de um tecido ou região, não é só provocado por uma multiplicação descontrolada de células, pode ser também provocado por processos inflamatórios ou pelo aumento de líquidos<sup>16</sup>. Já a neoplasia é a palavra utilizada para caracterizar a massa anormal gerada pela multiplicação descontrolada das células, que como referi anteriormente pode ser maligna ou benigna. A palavra cancro é usada para definir apenas as neoplasias malignas<sup>16</sup>.

As neoplasias podem ser sólidas ou líquidas. As neoplasias sólidas podem ter origem em tecidos que não possuem líquidos, nos ossos ou nos tecidos moles. As neoplasias líquidas são originadas no sangue ou na medula óssea<sup>16</sup>.

As neoplasias malignas podem se espalhar e invadir tecidos próximos, viajar para outros lugares do corpo e formar novos tumores ao qual damos o nome de metástases. A maior parte dos cancros formam tumores sólidos com exceção, por exemplo, dos cancros hematológicos<sup>17</sup>.

As neoplasias benignas podem crescer em volume, mas não se espalham para os tecidos vizinhos nem formam metástases. Raramente põem a vida das pessoas em risco e quando são removidas não costumam voltar a crescer<sup>17</sup>.

## **Como se desenvolve o cancro?**

Sabe-se que existe uma relação entre o aparecimento do cancro e a genética dos indivíduos. Alterações genéticas são provocadas por erros nas divisões celulares ou por hereditariedade parental, mas também podem ser provocadas por fatores externos<sup>18</sup>. Apesar de o cancro não ser transmitido pelos pais aos filhos, pode ser herdada uma alteração genética que aumente o risco de desenvolver cancro se a mesma estiver presente nas células do óvulo

ou do esperma. Por consequente, herdar uma mutação relacionada com cancro não significa que o individuo terá obrigatoriamente cancro, significa que a probabilidade de desenvolver cancro fica aumentada<sup>18</sup>. Dos fatores externos é de salientar o envelhecimento, estilos de vida, tabagismo, certos tipos de vírus, a exposição à radiação e a exposição a substâncias químicas como amianto ou o benzeno<sup>19</sup>.

## **Cancros hematológicos**

Os cancros hematológicos são causados por uma disfunção no crescimento e comportamento celular. As neoplasias malignas hematológicas podem ter origem nas células do sangue ou nas células do sistema imunológico de que o sangue faz parte<sup>20</sup>. A composição do sistema imunológico é variada e inclui linfócitos, neutrófilos e plasmócitos<sup>20</sup>.

Normalmente, os glóbulos brancos são gerados para substituir os antigos, mas nalguns casos existe uma produção excessiva na medula óssea que provoca aparecimento de diferentes tipos de cancros no sangue.

Os principais cancros hematológicos são a Leucemia, o Linfoma e o Mieloma Múltiplo<sup>21</sup>.

## **Leucemia**

As leucemias têm origem na medula óssea, mais propriamente no tecido hematopoiético, e não formam tumores sólidos<sup>16</sup>. É uma doença tumoral maligna, da medula óssea, atingindo mais frequentemente os precursores dos glóbulos brancos<sup>22</sup>. Os níveis baixos de células sanguíneas prejudicam a oxigenação dos tecidos, o controlo de hemorragias e o combate a infeções<sup>23 24</sup>. A leucemia pode ser classificada como aguda ou crónica e de acordo com a sua proveniência pode estar subdividida em linfóide ou mielóide<sup>22</sup>.

## **Linfoma**

O linfoma começa nos linfócitos (células T ou células B), que fazem parte do sistema imunitário<sup>25</sup>. Os linfócitos anormais acumulam-se nos gânglios linfáticos e nos vasos linfáticos, bem como em outros órgãos do corpo, dado que os linfócitos circulam por todo o organismo<sup>25 26</sup>. Os linfomas dividem-se em dois grupos, os linfomas de Hodgkin e os linfomas não-Hodgkin<sup>26</sup>.

## **Linfoma de Hodgkin**

O linfoma de Hodgkin caracteriza-se por uma multiplicação descontrolada dos linfócitos<sup>27</sup> no sistema linfático<sup>28</sup>. Normalmente o crescimento das células anormais inicia-se nos gânglios linfáticos ou na medula óssea, com tendência a propagar-se para outros órgãos<sup>27</sup> visto que existe tecido linfático em todos os órgãos<sup>28</sup>.

## **Linfoma não Hodgkin**

O linfoma pode ser classificado como indolente, tem um crescimento lento, ou pode ser agressivo e ter um crescimento rápido<sup>29</sup>. Existem dezenas de tipos de linfoma não Hodgkin que estão relacionados com a zona do gânglio onde ocorre a transformação maligna do linfócito<sup>29</sup>.

De acordo com o local em que se encontram as células e das zonas que estão a ser afetadas o linfoma não-Hodgkin pode ser dividido em 4 estádios<sup>30</sup>.

## **Mieloma múltiplo**

O mieloma múltiplo é uma doença rara que resulta da multiplicação descontrolada dos plasmócitos que passam a produzir proteínas anormais (imunoglobulina monoclonal)<sup>31 32 33</sup>. Em Portugal é a segunda neoplasia hematológica mais frequente<sup>33</sup>.

As células normais são substituídas pelos plasmócitos anormais, afetando primeiramente o osso sob a forma de lesões líticas<sup>33</sup>. Provocam anemia, insuficiência renal e infeções que se repetem<sup>31 32 33</sup>. As dores nos ossos são intensas e prolongadas, deixando alguns doentes com ações limitadas, obrigando-os a ficar dependentes de terceiros para as atividades do dia-a-dia<sup>33</sup>. Estes doentes utilizam muitos recursos de saúde, não só pela doença, mas também devido às suas complicações<sup>33</sup>.

## **Avaliação de Tecnologias de Saúde**

As bases tecnológicas na saúde aumentaram drasticamente ao longo dos últimos anos<sup>11</sup>. A constatação de que a “novas tecnologias podem associar diferentes ganhos de efetividade às já existentes, a custos iguais ou diferentes”<sup>11</sup> impulsionou o início da Avaliação de Tecnologias de Saúde. O volume de informação era virtualmente impossível de assimilar por

todos os profissionais<sup>11</sup>. A criação da ATS surgiu também pela necessidade de tornar transparente e responsabilizável a utilização dos impostos e de fundamentar as decisões que os profissionais de saúde tomam, face às escassez e possibilidade de utilização alternativa dos recursos disponíveis<sup>11</sup>.

A Avaliação de Tecnologias de Saúde é realizada em Portugal desde 1999 para processos de comparticipação e desde 2007 para processos de avaliação prévia dos medicamentos<sup>12</sup>. Serve principalmente para apoiar a decisão de utilização e financiamento das tecnologias de saúde no SNS<sup>12</sup>. Os processos de comparticipação por parte do Estado necessitam de uma detalhada avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica para conseguir garantir racionalidade na comparticipação e aquisição das tecnologias de saúde<sup>12</sup>.

A ATS é uma avaliação sistemática de “um leque de evidência científica e não científica” de forma que a utilização pelos profissionais de saúde dos recursos disponíveis na saúde seja otimizada, ou seja, é uma “avaliação sistemática das propriedades, efeitos e outros impactos das tecnologias de saúde”<sup>11</sup>. A evidência científica inclui, normalmente, segurança, eficácia, efetividade, custo e relações custo/efetividade<sup>11</sup>. A ATS pesquisa também “as implicações legais, éticas e organizacionais da implementação de dada tecnologia, bem como as consequências macroeconómicas associadas como, por exemplo, orçamentação, gestão de custos de oportunidade, regulação, transferência de tecnologia, entre outros”<sup>11</sup>.

## **Sistema de Avaliação de Tecnologias de Saúde**

Em 2015 foi criado o SiNATS que adicionou outras tecnologias de saúde, como os dispositivos médicos, à Avaliação de Tecnologias de Saúde e determinou que o valor das tecnologias deve ser apurado “ao longo do seu ciclo de vida e não apenas no momento da sua introdução no mercado”<sup>12</sup>. O SiNATS é constituído pelo conjunto de entidades e meios que procedem à Avaliação de Tecnologias de Saúde e da respetiva utilização, cabendo a sua gestão ao INFARMED<sup>12</sup>.

Este sistema tem “o objetivo de dotar o Serviço Nacional de Saúde de um instrumento que permita<sup>12</sup>:

- maximizar os ganhos em saúde e a qualidade de vida dos cidadãos;

- garantir a sua sustentabilidade e a utilização eficiente dos recursos públicos em saúde;
- monitorizar a utilização e a efetividade das tecnologias;
- reduzir desperdícios e ineficiências;
- promover e premiar o desenvolvimento de inovação relevante,
- promover o acesso equitativo às tecnologias de saúde." <sup>12</sup>

## **Direção de Avaliação de tecnologias de Saúde e Comissão de Avaliação de tecnologias de Saúde**

A Avaliação das Tecnologias de Saúde é realizada pela Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde em conjunto com a Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) <sup>12 34 35</sup>. A CATS é um organismo independente consultivo do INFARMED, uma comissão composta por “um vasto conjunto de peritos de natureza multifacetada que possam vir a ser chamados a intervir com a sua perícia nestes processos”<sup>36</sup>, à qual compete “emitir pareceres e recomendações, apreciar estudos de avaliação económica e propor medidas adequadas aos interesses da saúde pública e do Serviço Nacional de Saúde relativamente a tecnologias de saúde”<sup>21</sup>. Esta comissão foi criada no âmbito do SiNATS e articula com a DATS na avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica dos processos de participação e avaliação prévia hospitalar no âmbito da Avaliação Terapêutica e Económica<sup>34</sup>.

### **Processo**

Os organismos de ATS devem decidir qual o tipo de informação que é importante para os responsáveis pela tomada de decisões sobre uma tecnologia e como irão reunir essa informação. Para a condução de ATS existem recomendações internacionais, nomeadamente as produzidas pela *International Association of Health Technology Assessment Agencies (IAHTA)* <sup>11</sup>.

O processo da ATS compreende, de modo sintético, os seguintes passos, mas nem todos os organismos realizam todas estas fases, e não são forçosamente realizadas de forma linear<sup>11</sup>:

1. Identificação dos tópicos de avaliação;
2. Determinação do objetivo ou questões da avaliação;

3. Recolha da evidência científica relevante disponível;
4. Recolha de novas evidências científicas;
5. Análise e interpretação da evidência e da sua qualidade;
6. Integração/síntese da evidência
  - a. Farmacoterapêutica,
  - b. Farmacoeconómica;
7. Formulação de resultados, conclusões e de recomendações;
8. Divulgação e disseminação dos resultados, conclusões e das recomendações;
9. Monitorização do impacto;
10. Proposta de revisão para atualização da documentação produzida. <sup>11</sup>

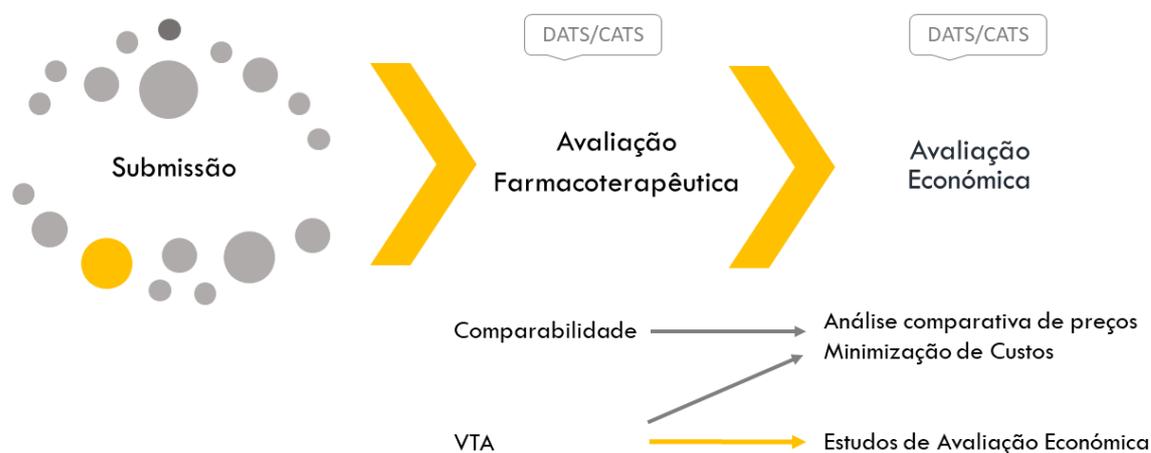


Figura 1. Parte inicial do Processo de Avaliação de Tecnologias de Saúde<sup>12</sup>

A ATS envolve vários passos, mas baseia-se principalmente na avaliação do valor terapêutico e na avaliação económica associados à utilização de uma tecnologia de saúde.

A informação é recolhida e agrupada nos Relatórios de Avaliação de Financiamento Público. Estes relatórios são emitidos para novos medicamentos que tenham sido alvo de avaliação para efeitos de financiamento publico pelo SNS, no âmbito do SiNATS.

### **Avaliação terapêutica**

A avaliação terapêutica de um medicamento avalia a segurança, eficácia e efetividade, baseando-se sempre na melhor evidencia científica disponível no momento. O valor terapêutico de um medicamento deve ser determinado face a, pelo menos, um comparador, sendo a escolha deste um passo crítico na avaliação<sup>13</sup>.

A avaliação terapêutica é objeto de parecer/deliberação da CATS caso se trate de um medicamento cuja DCI ou indicação terapêutica ainda não esteja comparticipada ou com autorização de utilização na área da saúde, sempre que seja solicitado pelos serviços do INFARMED<sup>37</sup>.

A informação mais robusta do ponto de vista metodológico provém de revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos controlados e aleatorizados, que na maioria dos casos é a única informação disponível para medicamentos que foram introduzidos recentemente no mercado. Porém estes estudos têm algumas limitações pela dificuldade de identificar reações adversas raras ou longos tempos de latência. A avaliação terapêutica deve integrar, se assim se permitir, resultados vindo de outros estudos (metodologicamente válidos), que incluam dados do mundo real (ex. estudos observacionais, ensaios experimentais pragmáticos) para permitir avaliar a segurança e a efetividade<sup>13</sup>.

A avaliação terapêutica conclui então se há equivalência terapêutica, ou seja, se a relação benefício/risco é sobreponível ao comparador, ou se há valor terapêutico acrescentado, associado a ganhos de segurança, eficácia ou efetividade em relação ao comparador<sup>13</sup>.

### **Operacionalização da Avaliação**

O Grupo de Avaliação deve enviar a Comissão Executiva da CATS uma proposta para uma avaliação que contenha os seguintes elementos<sup>13</sup>:

1. Medidas de eficácia terapêutica e segurança (*outcomes*);
2. Subpopulações/sub-indicações a analisar (se aplicável);

### 3. Medicamento comparador ou medicamentos comparadores a utilizar.

O comparador escolhido deve ser um medicamento usado habitualmente na prática clínica e tem de estar validado para a respetiva indicação/população com evidência científica em relação à segurança e eficácia. A dosagem e o intervalo de administração devem estar de acordo com o RCM e caso exista mais do que um medicamento elegível deve ser selecionado o que tiver menor custo. Para além destes elementos, o medicamento tem de estar já financiado, comercializado e com os respetivos consumos registados. <sup>13</sup>

## Metodologia Geral

O Grupo de Avaliação avalia os efeitos intencionais e não-intencionais sobre medidas de eficácia terapêutica e segurança de uma intervenção. Baseiam as suas avaliações utilizando estudos com suficiente certeza dos resultados, sendo da responsabilidade da empresa titular da AIM a submissão dos processos para avaliação. É necessário que toda a evidência seja relevante pois se não apresentarem a qualidade necessária pode ser considerado que não existe evidencia disponível que prove os benefícios ou danos na intervenção<sup>38</sup>.

Deve existir uma definição prévia de quais as medidas de eficácia e segurança que vão ser utilizadas na avaliação, sendo utilizadas as que sejam relevantes para o doente. Para esse fim a recomendação de medidas é<sup>38</sup>:

1. Medidas de eficácia (ex. mortalidade, morbilidade, efeito clínico);
2. Expetativa de vida;
3. Qualidade de vida relacionada com a saúde;
4. Duração média da doença;
5. Medidas de segurança (afeitos adversos);
6. Outras medidas (ex. hospitalizações) <sup>38</sup>

Também podem ser usadas medidas de eficácia terapêutica sub-rogada caso estas tenham sido validadas previamente. Considera-se sub-rogado quando tenta prever um feito terapêutico, não representando diretamente nenhuma medida de benefício para o doente. <sup>38</sup>

As comparações entre medicamentos podem ser diferenciadas entre diretas e indiretas. A comparação direta é uma comparação *head-to-head* de dois medicamentos ou a combinação de múltiplos estudos *head-to-head* que gera uma estimativa combinada (meta-análise) da eficácia relativa. Por vezes podem não existir dados suficientes e ser necessário recorrer a uma comparação indireta, que é a estimativa da eficácia relativa na ausência de

estudos *head-to-head*, situação em que é necessário utilizar métodos de comparação de múltiplos tratamentos.<sup>38</sup>

O Grupo de Avaliação tem de ser capaz de dar informação se a evidência que existe prova os benefícios ou danos do medicamento, ao Conselho Diretivo do INFARMED. Sempre que for possível a avaliação terapêutica deve ser feita em subpopulações de doentes.<sup>38</sup>

Deve ser feita uma análise de qualidade de evidência para cada *outcome* individualmente, de acordo com a metodologia do GRADE, de forma a qualificar a certeza dos resultados. O GRADE é composto por quatro níveis de qualidade da evidência: alta, moderada, baixa e muito baixa. Na avaliação inicial os estudos aleatorizados começam como evidência de alta qualidade, mas esta classificação inicial pode ser reduzida devido a cinco fatores: risco de viés, imprecisão, inconsistência, evidência indireta e viés de publicação.<sup>38</sup>

As conclusões obtidas para cada *outcome* são sumarizadas numa avaliação única final, em que a classificação atribuída à qualidade de evidencia global corresponde ao *outcome* crítico com o nível de confiança mais baixo<sup>38</sup>.

No fim é feita a determinação do valor terapêutico acrescentado baseada na análise científica dos dados disponíveis, tendo em conta a qualidade dos *outcomes* e o risco relativo/*hazard ratio* e um intervalo de confiança de 95%. O grau de certeza dos resultados pode classificar-se como “prova” se existir uma elevada certeza dos resultados (quando a qualidade da evidência é alta), “indicativo” se existir moderada certeza de resultados (quando a qualidade da evidência é moderada), “sugestivo” se existir uma baixa certeza de resultados (quando a qualidade da evidência é baixa) ou situações em que não existem dados suficientes ou a qualidade da evidência é muito baixa em que não é atribuída classificação.<sup>38</sup> A extensão do valor terapêutico acrescentado tem de ser classificada da seguinte forma<sup>38</sup>:

- Valor terapêutico acrescentado maior
- Valor terapêutico acrescentado moderado
- Valor terapêutico acrescentado menor
- Valor terapêutico acrescentado não quantificável.<sup>38</sup>

### **Avaliação económica**

O estudo da avaliação económica só é feito quando se identifica um valor terapêutico acrescido do medicamento face ao comparador, se existir desvantagem terapêutica o processo

de ATS dá-se por concluído e não se realiza o estudo. Este estudo geralmente é uma análise de aspetos microeconómicos, tais como, custos, preços e encargos individuais e podem considerar três tipos de custos: diretos, indiretos e intangíveis. Os custos intangíveis são difíceis de quantificar e por isso normalmente não são considerados.<sup>13</sup>

O estudo da avaliação económica pode ser dividido em quatro classificações consoante a técnica de análise realizada, que são as seguintes: análise de minimização de custos, análise de custo-efetividade, análise de custo-utilidade e análise de custo-benefício.<sup>13</sup>

## **Análise dos relatórios de avaliação de financiamento público**

### **Darzalex**

Um dos medicamentos que escolhi para análise do relatório foi o DARZALEX, Daratumumab em DCI. No RCM está descrito que o Darzalex está indicado em associação com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomib, melfalano e prednisona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais, tendo outras indicações<sup>39</sup>. A indicação terapêutica proposta para financiamento foi a associação com lenalidomida e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente, não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais, o que correspondeu à indicação presente no RCM<sup>33</sup>.

Os comparadores para a avaliação farmacoterapêutica foram selecionados apenas para uma subpopulação, a da indicação terapêutica proposta para financiamento e foram os seguintes: Bortezomib/Melfalano/Prednisona e o Melfalano/Prednisona/Talidomida. Estes comparadores são sobreponíveis aos vários comparadores usados nos estudos submetidos. Nos estudos foram usados os seguintes comparadores: VMP, MPT, MPR-R, Rd contínuo (tratamento até progressão da doença), Rd 18 (tratamento durante 18 meses), CTD, VTP, VD, VTD, MPT-T.<sup>33</sup>

Os estudos submetidos para avaliação pelo Titular da AIM incluíam um ensaio MAYA (ensaio clínico de fase III aleatorizado, open-label, controlado que comparou Daratumumab/Lenalidomida/Dexametasona com Lenalidomida/Dexametasona) e uma revisão sistemática e meta-análise em rede realizada pelo Titular da AIM. O ensaio MAYA foi excluído por não fornecer dados comparativos com os comparadores selecionados na matriz de avaliação inicial e a revisão e a meta-análise foram usadas na avaliação. Primeiro foi realizada

uma revisão sistemática usando diversas bases de dados como *PubMed*, *the American Society of Hematology*, *American Society of Clinical Oncology*, entre outras, em que o desenho dos estudos era ensaios clínicos aleatorizados. Posteriormente foi feita uma análise estatística através da comparação indireta usando meta-análise em rede.<sup>33</sup>

As medidas de avaliação eleitas pela CATS e as usadas nos estudos estão representadas na tabela seguinte, tal como uma avaliação da sua sobreposição ou não:

Tabela I- Medidas de avaliação de benefício e dano (outcomes) usadas no relatório do Darzalex

Medidas de avaliação definidas pelas CATS	Medidas de avaliação definidas nos estudos	Sobreponíveis?
Sobrevivência global (9)	Sobrevivência global	SIM
Sobrevivência livre de progressão (6)	Sobrevivência livre de progressão	SIM
Sobrevivência livre de progressão (segunda) (6)	Taxa de resposta completa ou melhor	NÃO
Taxa de resposta (5)	Taxa de resposta Global	NÃO
Avaliação da qualidade de vida (9)	-	-
Nº de efeitos adversos (6)	-	-
Taxa de reações de grau 3 e 4 (7)	Neutropenia grau 3-4	SIM
	Anemia grau 3-4	
	Trombocitopenia grau 3-4	
	Pneumonia grau 3-4	
Mortalidade relacionada com o tratamento (9)	-	-
Taxa de abandono do estudo por toxicidade (8)	Descontinuação por eventos adversos	SIM
Segundas neoplasias (8)	-	-

Os *outcomes* definidos pelas CATS dividiram-se entre importantes e críticos, segundo uma classificação de 5 a 9, evidenciada entre parêntesis na tabela. Uma pontuação entre 9 e 7 classifica o *outcome* como crítico, uma pontuação abaixo de 7 classifica o *outcome* como importante.<sup>33</sup> As medidas de resultado classificadas como críticas são valorizadas no sentido

de robustecer ou fragilizar as conclusões sobre superioridade, mas não são usadas, por si só, para determinar a existência ou não de superioridade.<sup>37</sup>

Posteriormente, os estudos foram avaliados pela Comissão e sucedeu a avaliação de evidência por *outcome* individual. No seguimento foi analisada a qualidade da evidência submetida em que o risco de viés dos ensaios incluídos na meta-análise em rede foi avaliado de acordo com a *Cochrane's Risk of bias tool* pelo Titular de AIM e se verificou que a comparação com MPT está mais próxima na rede de evidência, havendo mais confiança nesta comparação do que face a VMP.<sup>33</sup>

A CATS procedeu à avaliação e comentários da evidência submetida, em que concluiu que “a evidência relevante para a avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial de avaliação é a meta-análise em rede submetida pelo Titular”.<sup>33</sup>

O valor terapêutico acrescentado determinou-se pela análise do benefício adicional de daratumumab na indicação através do estudo da evidência relevante da meta-análise em rede submetida com os comparadores definidos na matriz inicial de avaliação. Tal como dito anteriormente, a comparação com MPT está mais próxima na rede de evidência, havendo mais confiança nesta comparação do que face a VMP. A NMA sugeriu que Darzalex tem valor terapêutico acrescentado moderado face a MPT e valor terapêutico acrescentado menor (menor) face a VMP.<sup>33</sup>

Estas conclusões basearam-se em diversos factos, tais como a eficácia de Daratumumab/Lenalidomida/Dexametasona ser superior aos comparadores na Sobrevivência Global (*outcome* crítico), a descontinuação por efeitos adversos e a incidência de anemia grau 3-4 (*outcomes* críticos) foram estatisticamente inferiores em relação ao comparador MPT e insignificantes em relação ao comparador VMP.<sup>33</sup>

A avaliação económica foi delineada com um modelo de custo-efetividade do Daratumumab/Lenalidomida/Dexametasona (D-Rd) em comparação com MPT e VMP. Através de negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.<sup>33</sup>

Ponderando os resultados das avaliações terapêutica e económica, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença, admitiu-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.<sup>33</sup>

## Mylotarg

O outro medicamento que escolhi para análise do relatório foi o MYLOTARG, Gemtuzumab ozogamicina em DCI. No RCM está descrito que o Mylotarg está indicado em associação com Daunorrubicina e Citarabina para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 15 anos com leucemia mieloide aguda positiva para CD33, de novo e não tratados previamente, com exceção de leucemia promielocítica aguda<sup>40</sup>. A indicação terapêutica proposta para financiamento foi a associação com Daunorrubicina e Citarabina para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 15 anos com LMA positiva para CD33, de novo e não tratados previamente, com exceção de LPA, sendo igual à indicação presente no RCM.<sup>41</sup>

O comparador para a avaliação farmacoterapêutica foi selecionado apenas para uma subpopulação, a da indicação terapêutica proposta para financiamento e foi o seguinte: quimioterapia com Daunorubicina e Citarabina. Em relação ao estudo, o comparador utilizado foi o mesmo, a quimioterapia com Daunorubicina e Citarabina.<sup>41</sup>

Os estudos submetidos para avaliação pelo Titular da AIM incluíam um Estudo ALFA-0701 e uma meta-análise de Hill *et al*, que acabou por ser excluída da análise por incluir estudos com dosagens não aprovadas para a indicação em avaliação. O Estudo ALFA-0701 é um ensaio aleatorizado de fase 3, aberto, multicêntrico, que tinha o objetivo de avaliar o efeito da associação de Gemtuzumab ozogamicina à quimioterapia de indução em indivíduos previamente não tratados com LMA.<sup>41</sup>

As medidas de avaliação eleitas pela CATS e as usadas nos estudos estão representadas na tabela seguinte, tal como uma avaliação da sua sobreposição ou não:

Tabela 2- Medidas de avaliação de benefício e dano (outcomes) usadas no relatório do Mylotarg:

Medidas de avaliação definidas pelas CATS	Medidas de avaliação definidas nos estudos	Sobreponíveis?
Sobrevivência global	Sobrevida global	SIM
Sobrevivência livre de progressão	Sobrevida livre de recidiva	SIM
Taxa de respostas completas	Taxa de remissão completa	SIM

Avaliação da qualidade de vida	-	-
Taxa de reações adversas	Segurança	NÃO
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	-	
Mortalidade relacionada com o tratamento	-	-
Taxa de abandono do estudo por toxicidade	Descontinuação por eventos adversos	SIM

\*A sobrevida é o tempo de vida após um limite, geralmente o diagnóstico de uma doença terminal<sup>42</sup>.

Os *outcomes* definidos pelas CATS dividiram-se entre importantes e críticos, evidenciados entre parêntesis na tabela<sup>41</sup>.

Posteriormente, os estudos foram avaliados pela Comissão e sucedeu a avaliação de evidência por *outcome* individual, tal como no relatório do Darzalex. No seguimento foi analisada a qualidade da evidência submetida. Através do uso da *Cochrane's Risk of bias tool* o risco de viés do ensaio ALFA-07012 foi considerado alto, tendo sido realizada também uma avaliação da qualidade da evidência segundo o GRADE, presente no anexo 8.<sup>41</sup>

A CATS procedeu à avaliação e comentários da evidência submetida, em que relatou a existência de indicação de superioridade do Gemtuzumab ozogamicina face ao comparador, mas como o ensaio ALFA-0701 foi classificado como alto risco de viés a confiança nas conclusões diminuiu consideravelmente.<sup>41</sup>

Em relação ao valor terapêutico acrescentado, concluiu-se que existia indicação de VTA menor do Gemtuzumab ozogamicina face à alternativa comparadora. Tal aconteceu porque foi indicativo de evidência de benefício adicional de Gemtuzumab ozogamicina relativamente à sobrevida global e sobrevida livre de eventos, o Gemtuzumab ozogamicina apresentou um perfil de segurança desfavorável em relação à alternativa comparadora e não havia dados referentes à qualidade de vida, total de eventos adversos ou abandono da terapêutica por eventos adversos.<sup>41</sup>

A avaliação económica foi delineada com um modelo de custo-efetividade, o modelo foi de tipo Markov, em que a medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade.<sup>41</sup>

Ponderando os resultados das avaliações terapêutica e económica, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença, admitiu-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, depois de negociadas melhores condições para o SNS.<sup>41</sup>

## **Conclusão**

A avaliação de tecnologias de saúde surgiu como uma necessidade provocada pelo aumento da oferta tecnológica, um volume de informações impossível de assimilar por todos os profissionais, aliada à necessidade de tornar transparente e responsabilizável a utilização dos impostos e de fundamentar as decisões que os profissionais de saúde tomam<sup>11</sup>. A avaliação terapêutica é uma parte muito crucial da avaliação de tecnologias de saúde pois permite avaliar a segurança, eficácia e efetividade do medicamento. Juntamente com a avaliação económica, possibilita a gestão mais transparente, racional e eficiente dos recursos do SNS, maximizando os ganhos em saúde e a qualidade de vida dos cidadãos.

De forma geral, os relatórios que analisei têm uma estrutura homogénea, sendo de salientar que a qualidade da evidência nos relatórios foi avaliada de forma variável, aplicando metodologia GRADE no relatório do Mylotarg, mas o mesmo não se verificou no relatório do Darzalex. Em ambos os estudos apenas se utilizou uma subpopulação para o comparador selecionado, o que pode ter sido benéfico para minimização de erros visto que “as análises de subgrupos possuem limitações metodológicas importantes e frequentemente não cumprem os critérios metodológicos necessários, levando a resultados erróneos”. Os *outcomes* selecionados pela CATS são maioritariamente relacionados com a parte clínica, sendo pouco avaliada a qualidade de vida dos doentes.

É importante a homogeneização dos processos e da informação no relatório para facilitar a sua interpretação pois novas tecnologias são descobertas todos os dias, aumentando a necessidade de perfeição do método de avaliação de tecnologias de saúde<sup>37</sup>.

# Anexos

## Anexo I

**REGISTO DE ERROS DE MEDICAÇÃO**  
(Apresenta para tratamento administrativo, após ocorrer no ambiente de saúde)

Data notificação: 14/12/2022  
Data da ocorrência: 14/12/2022

Quem notifica: Enfermeiro   
Farmacêutico   
Médico   
Outro

**Tipo de Evento**

<b>1. Prescrição</b>		
a) Dose/frequência incorreta	e) Contra indicação	l) Falta de justificação clínica/vida-formulário
b) Duplicação	f) Dose errada	m) Nome/interacção/efeito incorretos
c) Ingrediente	g) Falta de data	n) Dose/intervalo/frequência de administração
d) Medicamento incorreto	h) Prescrição verbal não registada	o) Outros
<b>2. Transcrição/Validação</b>		
a) Dose errada	h) Dose errada	l) Registo no processo errado
b) Frequência errada	i) Dose errada	m) Outros
c) Horário errado	j) Prescrição verbal mal compreendida	
d) Medicamento errado	k) Prescrição não transcrita	
<b>3. Preparação/Dispensa</b>		
a) Medicamento errado	d) Avaria na extrusão	g) Frequência errada
b) Quantidade errada	e) Dose errada	h) Prescrição não reconhecida/alterada
c) Rotulagem inadequada/inefel	f) Horário errado	i) Outros
<b>4. Conservação/preparação/administração</b>		
a) Dose errada	e) Dose errada	h) Auto-medicação
b) Incompatibilidade de fármacos	f) Horário errado	i) Armazenamento incorreto (p/origem, luz)
c) Medicamento adulterado	g) Medicamento errado	j) Condição
d) Preparação incorreta	h) Via errada	k) Outros

Informação adicional (especificar medicamentos): *Prescrição de Paracetamol, a única prescrição emitida como antiémbico*

Identificação do Evento	
Tipo de erro	Resultado
A	Condições que podiam evitar erro
B	Ocorreu um erro mas a medicação não chegou ao doente
C	Ocorreu um erro que chegou ao doente

ERROS DO TIPO C OBRIGAM A IMEDIATA AVALIAÇÃO CLÍNICA DO DOENTE E AO PREENCHIMENTO DO IMP-CHTMAD nº04.01 - AVALIAÇÃO DO ERRO DE MEDICAÇÃO

41

## Anexo 2

  
**REGISTO E ANÁLISE DE ERROS DE MEDICAÇÃO**  
dezembro de 2022

No âmbito do registo e análise de erros da medicação do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro – Unidade de Chaves, verificou-se o total de 4 erros, notificados pelos Serviços Farmacêuticos, Medicina Interna 1 e 2 e Cirurgia Geral.

**QUANTIFICAÇÃO DO ERRO:**

	N.º de Erros	Serviço
Prescrição	1	Hospital de dia de Nefrologia
Transcrição/Validação		
Conservação/Preparação/Administração		
Preparação / Dispensa	3	Serviços farmacêuticos
<b>Total de erros</b>	<b>4</b>	<b>100%</b>

#### QUANTIFICAÇÃO DO ERRO POR IDENTIFICAÇÃO DO EVENTO:

Tipo de erro e resultado:

A	Circunstâncias que poderiam causar erros	1	-
B	Ocorreu um erro mas a medicação não chegou ao doente	3	-
C	Ocorreu um erro que chegou ao doente	-	-
<b>Total de erros</b>		<b>4</b>	

#### AVALIAÇÃO/ESTRATÉGIAS:

Conforme registos, foram reportados 3 erros, de Preparação /Dispensa, ocorridos nos Serviços Farmacêuticos, e reportados pelos serviços de medicina interna 1 e 2 e cirurgia geral: comprimidos de pantoprazol 20 mg rotulados como atorvastatina 10 mg. Foi inspecionada a gaveta do kardex que contém o pantoprazol para rastrear todos os comprimidos com rotulagem incorreta. Foi também verificado o stock dos **psysse** dos serviços clínicos. Este erro foi analisado em reunião de serviço.

Foi também reportado 1 erro de Prescrição: prescrito em receita para domicílio (hospital de dia de nefrologia) carbonato de cálcio com a posologia 1500 + 1000 mg por dia e, em observações, menção a 1500 + 500 mg por dia – foi contactada a médica prescritora e esclarecida a situação (as observações muitas vezes são de prescrições anteriores e, por lapso, não são corrigidas quando se atualiza a receita).

Chaves, 11 de janeiro de 2023.

A gestora do erro,  
Patrícia Dias.

## Anexo 3



**DGS**  
desde 1899  
Direção-Geral da Saúde

### NORMA I

da Direção-Geral da Saúde

Francisco Henriques  
Moura George

NÚMERO: 020/2014  
DATA: 30/12/2014  
ATUALIZAÇÃO: 14/12/2015

ASSUNTO: Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes  
PALAVRAS-CHAVE: Segurança do doente; segurança na medicação; medicamentos LASA  
PARA: Instituições prestadoras de cuidados de saúde do Sistema de Saúde  
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde emite, por proposta do Departamento da Qualidade na Saúde, na área da qualidade organizacional, a seguinte Norma:

1. As instituições prestadoras de cuidados de saúde, através das direções clínicas, das comissões da qualidade e segurança, dos médicos, dos enfermeiros, dos farmacêuticos, dos técnicos de farmácia e dos assistentes operacionais, são responsáveis por implementar práticas seguras no que respeita aos medicamentos com nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhantes, designados por medicamentos LASA<sup>1</sup>, nomeadamente:
  - a) Elaborar e divulgar, internamente, a lista de medicamentos LASA, ajustada aos que são utilizados na instituição (**anexo I**).
  - b) Rever a lista interna de medicamentos LASA, pelo menos anualmente.
  - c) Garantir que os profissionais conhecem a lista de medicamentos LASA da instituição, o seu propósito e a importância para a redução de incidentes relacionados com a medicação.
  - d) Considerar alternativas na aquisição de medicamentos que evitem, sempre que possível, adicionar medicamentos LASA à lista interna da instituição.
    - i. Quando tal não for possível, após a sua introdução, proceder à revisão da lista.
  - e) Proceder à parametrização de alertas, para os medicamentos LASA, nas aplicações informáticas.
  - f) Desenvolver estratégias ao nível do armazenamento dos medicamentos LASA, na farmácia e nos restantes serviços/unidades da instituição, inclusive nos equipamentos semiautomatizados, que garantam a sua separação física e a sua correta identificação, designadamente através de:
    - i. Armazenamento separado;
    - ii. Sinalização com utilização de cores, negrito ou grafismo diferente.
  - g) Desenvolver estratégias e implementar medidas de diferenciação dos medicamentos LASA na sua identificação escrita, incluindo a rotulagem, através de:
    - i. Alteração do grafismo na denominação aplicando o método de inserção de letras maiúsculas (**anexo II**);
    - ii. Utilização de cores, negrito ou outros.

<sup>1</sup> Os medicamentos com nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhante, são conhecidos na literatura internacional por medicamentos Look-Alike, Sound-Alike (LASA).

Norma nº 020/2014 de 30/12/2014 atualizada a 14/12/2015 1/8

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-015 Lisboa - Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: +351 21 843 05 30 | E-mail: gerdgs@dgs.pt | www.dgs.pt

## Anexo 4

	<b>Anexo 2 - Lista de Medicamentos LASA do CHTMAD</b>	Revisão: 00
		Data: Junho 2022

A presente lista apenas teve em consideração medicamentos com ortografia semelhante ou denominação foneticamente similar, em termos da sua Denominação Comum Internacional. Não foram considerados os nomes comerciais dos medicamentos nem os medicamentos com aspeto semelhante.

A lista de medicamentos LASA pretende minimizar o risco de ocorrências relacionadas com a medicação, com recurso ao método de inserção de letras maiúsculas. Assim, recorre à inserção seletiva de letras maiúsculas nas denominações de medicamentos. Este formato, fora de comum, atua como um alerta, promovendo a diferenciação.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABCiximab</li> <li>• Aciclovir <i>Oral e IV</i></li> <li>• ácido fólico</li> <li>• ácido fólico</li> <li>• aDRENalina <i>IV</i></li> <li>• Alferantilo <i>Oral</i></li> <li>• alPURInol <i>Oral</i></li> <li>• amioDAROna/amLodIPina <i>Oral IV</i></li> <li>• amTRIPtina <i>Oral</i></li> <li>• anfotericina B</li> <li>• anfotericina B LIPOSSÓMICA</li> <li>• aTROPina <i>IV</i></li> <li>• azaCITIDina</li> <li>• azaTIOPRina <i>Oral</i></li> <li>• BETAmetasona</li> <li>• BEVACizumab</li> <li>• BUPIvacina <i>IV</i></li> <li>• caLIGRIol <i>Oral</i></li> <li>• CARBAMazepina <i>Oral</i></li> <li>• CARBOplatina</li> <li>• caRVEDilol <i>Oral</i></li> <li>• CaLEXINA</li> <li>• CaZOLINA <i>Antibiótico</i></li> <li>• CaEPIMA</li> <li>• CaOTAXIMA <i>Antibiótico</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CaOXITINA <i>Antibiótico</i></li> <li>• CaTAZIDINA <i>Antibiótico</i></li> <li>• CaTRIAxONA <i>Antibiótico</i></li> <li>• CETUximab/INFliximab/RTUximab</li> <li>• cicloFOSFAMIDA <i>antibiótico asséptico</i></li> <li>• cicloSPORINA</li> <li>• CIPROfloxacina <i>Oral Antibiótico</i></li> <li>• CISplatina/OXALplatina</li> <li>• cilalopram</li> <li>• clARITROMicina <i>Oral Antibiótico</i></li> <li>• clomPRAMINA <i>Oral</i></li> <li>• CLONazepam <i>antibiótico</i></li> <li>• cloNIDina <i>Oral</i></li> <li>• cloroDIAZEPÓXIDO <i>Oral (C)</i></li> <li>• cloroPROMAZina/clomFENO</li> <li>• cloroPROMAZina</li> <li>• CLOROQUina</li> <li>• Clotriazol/Coletriazol</li> <li>• cloZAPina <i>Oral</i></li> <li>• DASAinib</li> <li>• DAUNOrubicina</li> <li>• DEXAmetasona <i>antibiótico</i></li> <li>• Disazepam/LORazepam/OXazepam <i>antibiótico</i></li> <li>• DOBUTamina <i>IV</i></li> <li>• DOCEtaxel</li> <li>• DOPamina <i>IV</i></li> </ul>
--	---

Elaborado por:	Revisão por:	Aprovado em CA:	Data:	Nº de pág.
			04/06/2022	1/2

CHTMAD  
CHTMAD  
CHTMAD

## Anexo 5

Comissão de Farmácia e Terapêutica	
Pedido de Introdução de um medicamento à Adenda Hospitalar do FHNM	
Substância(s) Activa(s)	Lorlatinib
Nome do medicamento	Lorviqua
Dosagem	25 e 100 mg
Forma farmacêutica	Comprimidos revestidos
Via de administração	Oral
Apresentação	Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lorlatinib.
Indicações Terapêuticas propostas	Lorviqua em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a ALK cuja doença progridiu após alectinib ou crizotinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (TKI) do ALK ou crizotinib, pelo menos, outro TKI do ALK
As indicações constam do Resumo das Características do Medicamento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Critérios de prescrição	<input checked="" type="checkbox"/> Uso geral <input type="checkbox"/> (Anexar protocolo)
	<input type="checkbox"/> Uso mediante justificação clínica
	Até progresso ou toxicidade inaceitável
Posologia e duração do tratamento	
Custo unitário por dose administrada	Fármaco com Relatório de Avaliação de Financiamento Público desde dezembro de 2021
Previsão do número de tratamentos anuais	
Terapêutica actualmente utilizada com a mesma indicação	Não há

CHTMAD

Referências bibliográficas que apresentem evidência científica que suportem a introdução:	
1. Solomon BJ, et al. N Engl J Med. 2014;371:2167-2177.	
2. Bessa, B. et al. Presented at the 54th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), June 1-5, 2016, Chicago, IL.	
3. Guidelines ESMO NCCN 2022	
4. NCCN Lungcancer	
5. Camidge, R et al. Present at the European Society for Medical Oncology 2019 Congress (ESMO), 27 September- 01 October 2019, Barcelona, Spain	
6. Adaptado de: Galinor JF, et al. Cancer Discov.2016	
Identificação do Serviço: Pneumologia	Data: 5/1/2023
Assinatura do Director de Serviço	
	

CHTMAD

## Anexo 6

CHTMAD  
Serviço de Medicina Interna

Ex.ma Srª Diretora da Farmácia / Srª Presidente do CA,

Sigo na minha consulta a Srª Dª Sandra Cristina Barreira Morais processo nº 3007437, com Bronquiectasias Não Fibrose Quística que tem isolamento de Pseudomonas aeruginosa na expectoração. Dado ser um agente resistente, com grande capacidade de aquisição de resistências e de destruição parenquimatosa tem, de acordo com as guidelines internacionais, indicação para tentativa de erradicação. Tem já várias resistências e é o terceiro internamento por agudização para tentar erradicar a bactéria.

Por esse motivo peço autorização para tentativa de erradicação com antibioterapia inalada, nomeadamente com Colobreathe. Esta terapêutica deve ser feita de 12 em 12 horas durante 3 meses.

Grata pela atenção dispensada.

Com os melhores cumprimentos,

A Internista  
Cristiana Sousa

Chaves, 11 de janeiro 2023



CHTMAD



## Anexo 8

*Avaliação da qualidade da evidência segundo o GRADE.*

<i>Outcomes</i>	<i>Comparação indireta</i>	<i>Imprecisão</i>	<i>Inconsistência</i>	<i>Qualidade</i>	<i>Classificação outcomes</i>	<i>Nº estudos</i>
Sobrevida global	Não	Não	NA	Moderada <sup>1</sup>	crítico	1
Sobrevida livre de progressão	Não	Não	NA	Baixa <sup>2</sup>	importante	1
Taxa de resposta	Não	Sim	NA	Muito baixa	importante	1
Eventos adversos graves	Não	Sim	NA	Muito baixa <sup>3</sup>	crítico	1

*Legenda: <sup>1</sup> - risco de viés elevado - outcome objetivo ; <sup>2</sup> - risco de viés elevado - outcome subjetivo; <sup>3</sup> - eventos raros.*

## Bibliografia

1. SNS - **Instituição** [Consult. 28 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.chtmad.min-saude.pt/instituicao/>.
2. ADRAT - **Censos 2021 - Resultados preliminares (3 ago. 2021)** [Consult. 28 jul. 2023]. Disponível em: <https://adrat.pt/2021/08/03/censos-2021-divulgacao-dos-resultados-preliminares/>.
3. TEOLI, D.; SANVICTORES, T.; AN, J. - SWOT Analysis. Treasure Island
4. HOSPITAL CASCAIS DR JOSÉ DE ALMEIDA - **Joint Commission International** [Consult. 11 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.hospitaldecascais.pt/hospital/qualidade-seguranca/joint-commission-international>.
5. JOINT COMISSION INTERNATIONAL - **Who are we** [Consult. 10 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.jointcommissioninternational.org/who-we-are/>.
6. SANTOS, Ana Paula; DOMINGOS, Sónia - Reconciliação da medicação: um conceito aplicado ao hospital, mar. 2013.
7. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - A Farmácia Comunitária. [Consult. 19 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
8. INFARMED - Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, 31 mar. 2023.
9. INFARMED - Folheto informativo: Pulmiben Lisina 1500 mg, 12 fev. 2015.
10. URIAGE - **Água termal de Uriage** [Consult. 1 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.uriage.pt/a-agua-de-uriage>.
11. MARQUES, Francisco Batel - Avaliação de tecnologias de saúde: perspectiva geral, 2008.
11. INFARMED - **Avaliação de tecnologias de saúde** [Consult. 25 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-de-saude>.
13. ALVES, Carlos; MENDES, Diogo; MARQUES, FRANCISCO BATEL - O papel da avaliação económica na seleção dos medicamentos, 2019.
14. DN/LUSA - Novos casos de cancro em Portugal correspondem a dois terços dos nascimentos anuais. (3 fev. 2023). . [Consult. 13 fev. 2023]. Disponível em: <https://www.dn.pt/sociedade/novos-casos-de-cancro-em-portugal-correspondem-a-dois-tercos-dos-nascimentos-anuais--15774066.html>.
15. INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DO PORTO FRANCISCO GENTIL - **Registo oncológico nacional de todos os tumores na população residente em Portugal, em 2019**. Porto
16. SNS 24 - **Doenças-oncologicas/cancro/#o-que-e-o-cancro** [Consult. 8 fev. 2023]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/cancro/#o-que-e-o-cancro>.
17. LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO - **O que é o cancro?** [Consult. 8 fev. 2023]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/o-que-e-o-cancro/>.
18. LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO - **Genética** [Consult. 13 fev. 2023]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/genetica/>.
19. LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO - **Factores de risco** [Consult. 22 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/factores-de-risco/>.
20. MARIZ, José Mário - Cancros do sangue: que avanços e inovações? (15 set. 2021). . [Consult. 13 fev. 2023]. Disponível em: <https://www.dn.pt/opiniao/cancros-do-sangue-que-avancos-e-inovacoes--14125389.html>.
21. APLL - **Doenças do sangue** [Consult. 21 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.apll.org/doencas-e-tratamentos/doencas-do-sangue/>.

22. APCL - **Leucemias** [Consult. 21 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.apcl.pt/pt/doencas-do-sangue/leucemias>.
23. APCL - **Leucemias crónicas** [Consult. 21 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.apcl.pt/pt/doencas-do-sangue/leucemias/leucemias-cronicas>.
24. APCL - **Leucemias agudas** [Consult. 21 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.apcl.pt/pt/doencas-do-sangue/leucemias/leucemias-agudas>.
25. APCL - **Linfoma** [Consult. 22 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.apcl.pt/pt/doencas-do-sangue/linfoma>.
26. APLL - **Linfoma não Hodgkin** [Consult. 22 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.apll.org/linfoma-nao-hodgkin/>.
27. APLL - **Linfoma de Hodgkin** [Consult. 22 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.apll.org/linfoma-de-hodgkin/>.
28. APCL - **Linfoma de Hodgkin** [Consult. 22 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.apcl.pt/pt/doencas-do-sangue/linfoma/linfoma-de-hodgkin>.
29. APCL - **Linfoma não Hodgkin** [Consult. 22 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.apcl.pt/pt/doencas-do-sangue/linfoma/linfoma-nao-hodgkin>.
30. LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO - **Estadiamento** [Consult. 22 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/linfoma-nao-hodgkin-estadiamento>.
31. APLL - **Mieloma múltiplo** [Consult. 23 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.apll.org/mieloma-multiplo-2/>.
32. APCL - **Mieloma múltiplo** [Consult. 23 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.apcl.pt/pt/doencas-do-sangue/mieloma-multiplo>.
33. INFARMED; DATS - Relatório público de avaliação- Darzalex, 12 abr. 2022.
34. INFARMED - **Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde** [Consult. 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-tecnologias-de-saude>.
35. INFARMED - **Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS)** [Consult. 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dats>.
36. SNS - **CATS com reforço de peritos** [Consult. 25 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/09/22/cats-com-reforco-de-peritos/>.
37. VINHAIS, J. *et al.* - Metodologia de avaliação farmacoterapêutica, Versão 3.0. Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde, 2021.
38. CATS - Metodologia para Avaliação Farmacoterapêutica Versão 2.0, 23 nov. 2016.
39. INFARMED - Resumo das características do medicamento-Darzalex.
40. INFARMED - Resumo das características do medicamento-Mylotarg, [s.d.].
41. INFARMED; DATS - Relatório público de avaliação- Mylotarg, 29 jul. 2020.
41. PRIBERAM - **Sobrevida** [Consult. 5 mai. 2023]. Disponível em: <https://dicionario.priberam.org/sobrevida>.