



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PROGRAMAS DE EQUIVALENTES TERAPÊUTICOS NO USO
RACIONAL DO MEDICAMENTO**

Trabalho submetido por

Catarina Dias Pinto Nunes Duarte

Para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2014



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PROGRAMAS DE EQUIVALENTES TERAPÊUTICOS NO USO
RACIONAL DO MEDICAMENTO**

Trabalho submetido por

Catarina Dias Pinto Nunes Duarte

Para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Doutora Nadine Ribeiro

outubro de 2014

Agradecimentos

Em primeiro lugar, um especial e importante agradecimento à Dra. Nadine Ribeiro, pelo acompanhamento e orientação ao longo destes meses, tornando possível concluir este grande trabalho de final de curso.

Às amigas para a vida, Joanné e Carmo, com quem partilho todas as minhas tristezas, dores, desilusões, alegrias e vitórias, um enorme obrigado por todo o apoio e amizade ao longo de tantos anos. Têm um lugar muito especial no meu coração e espero que assim se mantenha para o resto da vida.

Às grandes amigas da faculdade, Lança, Carol, Sil e Peri, desejo-vos a maior sorte do mundo na conclusão desta fase tão importante nas nossas vidas. Espero continuar a acompanhar os vossos passos fora do Instituto e que o destino vos proporcione o melhor que a vida pode dar. Obrigada por se terem cruzado no meu caminho e terem proporcionado os melhores 5 anos de faculdade que qualquer estudante poderia desejar.

Por fim, o mais forte e sentido agradecimento às pessoas mais importantes da minha vida. Aos meus pais e irmã, a quem devo tudo na vida, pela segurança, força, motivação, carinho e amor durante 23 anos e, especialmente, nesta última fase tão importante enquanto estudante.

A todos vós, o meu mais sincero Obrigada!

Resumo

O uso racional do medicamento centra-se em dispensar ao doente a medicação adequada com base nas suas necessidades clínicas, com a dose correspondente baseada nos requisitos individuais, por um período de tempo adequado e ao menor custo possível.

Como principal objetivo deste trabalho, pretende-se abordar algumas estratégias para o uso racional do medicamento, como os formulários terapêuticos e os programas de equivalentes terapêuticos, e as suas aplicações em ambiente ambulatório e hospitalar. Ambas as estratégias referidas assentam na identificação de grupos de fármacos que constituam entre si alternativas terapêuticas seguras, com qualidade e com a melhor relação custo-efetividade.

Palavras-chave: Prescrição de medicamentos; Equivalentes terapêuticos; Programas de equivalentes terapêuticos; o uso racional de medicamentos.

|

Abstract

The rational use of the medication dispensing focuses on the proper medication to the patient based on their clinical needs, the corresponding dose based on the individual requirements, for a suitable period of time and at the lowest possible cost.

The main objective of this work is intended to address some strategies for the rational use of medication, such as forms and therapeutic programs of therapeutic equivalents, and their applications in ambulatory and hospital settings. Both these strategies are based on identifying groups of agents that together establish safer therapeutic alternatives, with the best quality and cost-effectiveness.

Key-words: Medicines Prescription; Therapeutic Equivalents; Therapeutic Equivalents Programs; The Rational Use of Medicines.

Índice geral

Agradecimentos	3
Resumo	5
Abstract.....	7
Índice geral	9
Índice de Figuras	11
Índice de Tabelas	13
Lista de Abreviaturas.....	15
I. Introdução.....	17
II. Desenvolvimento.....	21
1. Circuito do Medicamentos de Uso Humano: garante de utilização racional do medicamento?.....	21
1.1.1. Autorização de introdução no mercado.....	23
1.1.2. Sistema de Comparticipação do Medicamento	24
1.1.3. Valor Terapêutico Acrescentado	25
1.1.4. Utilização e consumo	27
2. Uso racional do medicamento	29
2.1. Seleção de Medicamentos	32
2.1.1. Fatores que influenciam a prescrição médica.....	32
2.1.2. Seleção de Medicamentos pelas Comissões de Farmácia e Terapêutica: – elaboração de formulários	35
2.2. Programas de Equivalentes Terapêuticos.....	41
2.2.1. Equivalentes Terapêuticos: definições e conceitos relacionados	41
2.2.2. Intercâmbio Terapêutico.....	44
2.2.3. Requisitos para a aplicação do programa de equivalentes terapêuticos	47
2.2.4. Fatores que influenciam a implementação de um programa de equivalentes terapêuticos.....	49
3. Medicamentos Genéricos e Bioequivalência: a sua inclusão em Programas de Equivalentes Terapêuticos.....	53
4. Medicamentos Biológicos, Medicamentos Biossimilares e Biossimilaridade e a sua inclusão em Programas de Equivalentes Terapêuticos	55
4.1. Medicamentos biológicos.....	55
4.2. Medicamentos biossimilares e biossimilaridade	59

4.3. Extrapolação das indicações terapêuticas de medicamentos biossimilares...	61
4.4. Consequências económicas da introdução de medicamentos biossimilares .	62
5. Aplicações dos programas de equivalentes terapêuticos.....	65
6. Papel do Farmacêutico e da Farmacovigilância Ativa nos programas de equivalentes terapêuticos.....	77
6.1. Farmacêutico Comunitário	80
6.2. Farmacêutico Hospitalar.....	80
III. Conclusão	83
IV. Bibliografia	85
Anexos.....	95

Índice de Figuras

Figura 1 - Exemplos de medidas que constam no programa de gestão de custos do medicamento. Adaptado de Rubino et al. (2008)	31
Figura 2 - Diagrama ilustrativo de estudos de bioequivalência. Adaptado de Holmes et al. (2011).....	54
Figura 3 - Comparação entre um anticorpo monoclonal e a molécula da Aspirina. Adaptado de Kozlowski et al. (2011)	56
Figura 4 - Número de produtos biológicos aprovados pela FDA e as respectivas indicações terapêuticas. Adaptado de Kozlowski et al. (2011)	58

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Exemplos de aspetos importantes na gestão de um formulário. Adaptado Tyler et al. (2008).....	39
Tabela 2 - Termos e definições relacionados com o intercâmbio terapêutico. Adaptado de Holmes et al. (2011)	41
Tabela 3 - Níveis hierárquicos baseados em estudos comparativos entre fármacos. Adaptado de Puigventós et al. (2004).....	46
Tabela 4 - Vantagens e desvantagens de um programa terapêutico. Adaptado de Hekster (2000).....	48
Tabela 5 - Principais características dos medicamentos biológicos. Adaptado de Jeske et al. (2013).....	57
Tabela 6 - Condições do PBR para a produção do respectivo PBS. Adaptado de WHO (2009)	61
Tabela 7 - Diferenças entre os medicamentos genéricos e os produtos biossimilares. Adaptado de Nandurkar et al. (2014)	62
Tabela 8 - Exemplos de medicamentos vendidos em ambulatório e respetiva alternativa terapêutica. Adaptado (Vaz et al., 2013)	65
Tabela 9 - Comparação dos custos entre a terapêutica com dalteparina e enoxaparina. Adaptado de Carson et al. (2012)	70
Tabela 10 - Exemplos de medicamentos com margem terapêutica estreita. Adaptado de Yu (2011).....	72

Lista de Abreviaturas

Ag: Antigénio

ACCP: *American College of Clinical Pharmacy*

ADME: Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

ARS: Administração Regional de Saúde

ARSLVT: Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo

ASHP: *American Society of Health-System Pharmacists*

CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica

CME: Concentração Mínima Eficaz

CMT: Concentração Mínima Tóxica

CNFT: Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

DCI: Denominação Comum Internacional

DGS: Direção-Geral de Saúde

ED50: *Median Effective Dose*

EMA: *European Medicine Agency*

EUA: Estado Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

FHNM: Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

FNM: Formulário Nacional de Medicamentos

HBPM: Heparinas de Baixo Peso Molecular

HTA: Hipertensão Arterial

INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

LD50: *Median Lethal Dose*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PBR: Produto biológico de referência

PBS: Produto biológico similar

RAM: Reação Adversa a Medicamentos

SEFH: *Sociedad Española de Farmácia Hospitalaria*

SNC: Sistema Nervoso Central

SNF: Sistema Nacional de Farmacovigilância

SNS: Serviço Nacional de Saúde

TEV: Tromboembolismo Venoso

UE: União Europeia

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

VTA: Valor Terapêutico Acrescentado

I. Introdução

A utilização de medicamentos na prática clínica sofreu um enorme incremento em resultado do envelhecimento da população, do aumento da prevalência de doenças crónicas, emergência de novas doenças e ampliação da gama de medicamentos disponíveis. Os medicamentos atualmente disponíveis são cada vez mais eficazes, mas também apresentam maiores riscos para o doente e são, certamente, bem mais dispendiosos. Esta conjuntura culminou no incremento exponencial dos gastos em saúde que atualmente se presencia.

Em 2013, com base nos dados disponibilizados pelo INFARMED, a despesa global apenas nos hospitais do SNS atingiu os 974.8 milhões de euros em medicamentos correspondendo a uma variação homóloga de -4,2% (Infarmed, 2013a). Estes números traduzem o esforço que os sistemas de cuidados de saúde a nível mundial, e também em Portugal, estão a fazer na tentativa de implementar estratégias que promovam a sua sustentabilidade.

A procura de contenção dos custos com medicamentos é uma constante, na qual o farmacêutico participa, procurando identificar estratégias que promovam o uso otimizado e racional do medicamento. Estas estratégias são variadas e passam pela modulação da atividade dos profissionais de saúde, sensibilizando-os para esta temática (Rosich, Allepuz, Alba, Benages, & Arranz, 2012). Passam ainda, e entre outras, pelo controlo da qualidade e custo da medicação, através da otimização do processo de seleção da terapêutica a disponibilizar nas instituições de saúde (Blackburn et al., 2004).

O uso racional do medicamento representa o momento em que os doentes recebem a sua medicação, com base nas suas necessidades clínicas, na dose adequada, durante o período de tempo necessário e ao custo o mais acessível possível (Rosich, Allepuz, Alba, Benages, & Arranz, 2012).

Segundo dados da OMS, mais de metade de todos os medicamentos são inadequadamente prescritos, dispensados ou vendidos e aproximadamente 50% dos doentes não os utiliza corretamente (Medeiros, Moraes, Karnikowski, & Nóbrega, 2011). Esta utilização irracional dos medicamentos, para além de causar sofrimento e mortes, desvia recursos de intervenções efetivas. O uso irracional expressa-se de

várias maneiras, como a utilização desnecessária de vários medicamentos (polimedicação); o uso excessivo de antibióticos e injectáveis; a não correta prescrição de acordo com as características do doente; e uma inadequada auto-medicação (WHO, 2010).

Apesar de muitos países terem estabelecido políticas para o uso racional do medicamento, e programas essenciais que promovem o uso correto dos mesmos, mais de metade dos doentes nos cuidados primários não recebe a terapêutica de acordo com os formulários clínicos disponíveis para as principais patologias (WHO, 2010).

O desenvolvimento de um novo medicamento é um processo longo, dispendioso e complexo (Vaz et al., 2010). Previamente à sua introdução no mercado, cada medicamento é sujeito a uma avaliação, cada vez mais exigente, relativamente à sua qualidade, segurança e eficácia.

Na União Europeia, e em Portugal, os medicamentos são maioritariamente autorizados por procedimentos de autorização centralizados, sendo a autorização de introdução no mercado (AIM) obtida válida em todos os Estados-membros, ou por procedimentos de autorização nacionais, sendo o medicamento apenas aprovado no mercado de um Estado-membro. (Vaz et al., 2010; INFARMED, 2013b). Em Portugal, estas autorizações competem à autoridade nacional para o medicamento - o INFARMED.

A obtenção da AIM pressupõe uma avaliação que é cada vez mais exigente, refletindo o avanço científico médico e farmacêutico a que atualmente se assiste. É este avanço tecnológico que permite a disponibilização de fármacos cada vez mais eficazes e complexos. Estes novos fármacos exigem um maior rigor nas condições da sua utilização, condicionando a necessidade de, uma vez disponíveis no mercado, se aplicarem mecanismos de gestão de risco, traduzidos em programas de farmacovigilância ativa. Consequentemente, o uso de cada novo medicamento deve ser considerado consoante as patologias clínicas a que se destina e com base nas alternativas terapêuticas disponíveis, deve-se ter em conta o valor terapêutico acrescentado (Decreto-Lei nº195/2006).

Atualmente, as questões relevantes acerca da utilização de medicamentos em ambulatório são de natureza diversa, incluindo questões económicas (analisando o crescimento da despesa dos medicamentos) e questões técnico-científicas (inovando a terapêutica e a necessidade crescente de atualização dos profissionais de saúde que estão envolvidos em todo o processo do medicamento desde a sua prescrição à sua

dispensa nas farmácias) (ARSLVT, 2013; Makowsky, Guirguis, Hughes, Sadowski, & Yuksel, 2013).

No âmbito dos cuidados de saúde primários e hospitalares, a seleção dos medicamentos é realizada por uma comissão multidisciplinar, designada por Comissão de Farmácia de Terapêutica, composta por profissionais de saúde como médicos e farmacêuticos (Carlos et al., 2008; Despacho n.º 8333/2014).

A seleção de medicamentos, pelas distintas comissões nos seus respetivos âmbitos, e a elaboração de formulários terapêuticos representam duas ferramentas básicas para promover uma prescrição racional de medicamentos, com base em perfis de eficácia, segurança, qualidade e custo-efetividade (Ventayol et al., 2002; Carlos et al., 2008; Rosich et al., 2012). Ambas as estratégias referidas assentam na identificação de grupos de fármacos que constituam entre si alternativas terapêuticas seguras, com qualidade e com a melhor relação custo-efetividade, isto é, assentam na identificação de equivalentes terapêuticos.

O termo “equivalente terapêutico” demonstra a semelhança entre dois medicamentos sem nunca pôr em causa a eficácia, segurança e qualidade dos mesmos para a mesma indicação terapêutica. Por isso, de forma a promover o uso racional do medicamento, esta monografia tem como objectivo explicar a importância dos programas de equivalentes terapêuticos, dando exemplos de alternativas no meio hospitalar e ambulatório.

Neste trabalho, pretende-se descrever os passos do medicamento desde a sua comercialização até ao momento da sua dispensa na farmácia ou no hospital. E, de seguida, apresentar algumas estratégias de racionalidade terapêutica: formulários terapêuticos e programas de equivalentes terapêuticos.

Relativamente aos programas de equivalentes terapêuticos, pretende-se analisar criticamente as suas vantagens e desvantagens na prática clínica e as suas aplicações, dando exemplos de alternativas terapêuticas incluídas nos diferentes grupos ou classes terapêuticas. Por fim, demonstrar a importância do papel do farmacêutico na procura de soluções farmacoterapêuticas que garantam os melhores resultados em saúde para os doentes a par da sustentabilidade do serviço nacional de saúde (SNS).

II. Desenvolvimento

1. Circuito do Medicamentos de Uso Humano: garante de utilização racional do medicamento?

O medicamento de uso humano, dado os requisitos implícitos à sua colocação no mercado, está obrigado a padrões de qualidade, segurança e eficácia, definidos pelas autoridades regulamentares de saúde nacionais e comunitárias.

É facto aceite que o desenvolvimento de medicamentos contribuiu para um grande avanço na história da ciência e, conseqüentemente, para uma melhoria da qualidade de vida da população (Medeiros et al., 2011).

1.1. Circuito do Medicamento de Uso Humano

O processo que conduz um fármaco inovador, desde a primeira etapa de investigação e desenvolvimento até à sua entrada no mercado, pode ser dividido em seis fases (figura 1).

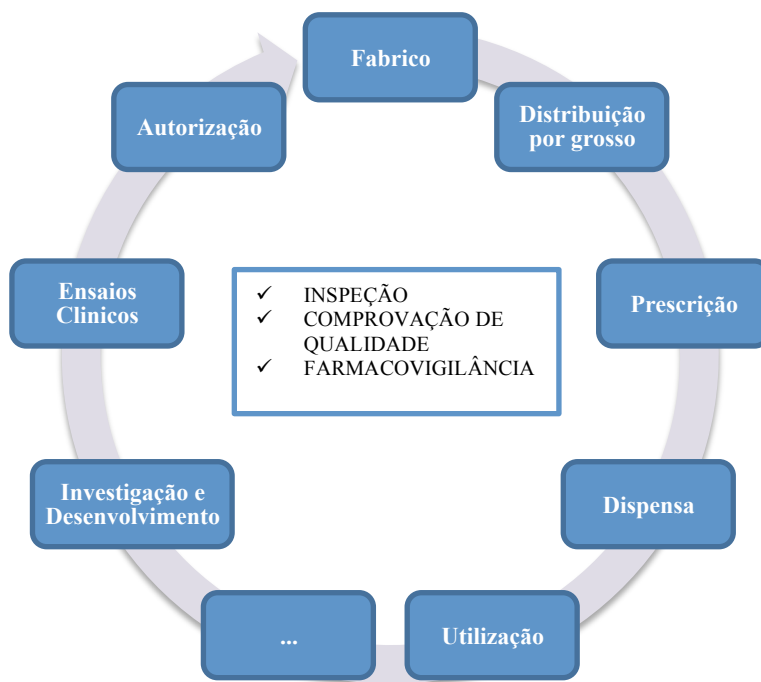


Figure 1 - Circuito do medicamento no mercado. Adaptado de INFARMED (2013b).

Cada etapa do circuito do medicamento tem como objetivo específico a demonstração da atividade terapêutica em humanos. Todo este circuito é segmentado em duas fases de avaliações, uma fase inicial técnico-científica, seguida de uma avaliação económica que culmina na comparticipação (INFARMED, 2013b).

A avaliação técnico-científica inclui as etapas de “investigação e desenvolvimento”, “ensaios clínicos” e, por fim, a “autorização de introdução no mercado (AIM)”. Esta avaliação, executada por pessoal autorizado nas áreas Farmacêutica, Pré-clínica, Clínica e de Biodisponibilidade/Bioequivalência, visa garantir que os medicamentos disponíveis no mercado e os utilizados em ensaios clínicos tenham a máxima qualidade, segurança e eficácia, baseado em critérios técnico-científicos rigorosos (INFARMED, 2013f). No final deste processo, para um medicamento ser colocado no mercado, é obrigatório que o INFARMED, I.P., ou a EMA concedam uma autorização, a AIM (INFARMED, 2013c).

A segunda fase de avaliação do medicamento, económica e comparticipação, é prévia às etapas de “fabrico” e “distribuição por grosso”. Esta fase visa fundamentar a decisão relativamente à comparticipação do Estado no preço dos medicamentos, através da verificação da mais-valia terapêutica desse medicamento relativamente às alternativas existentes (valor terapêutico), numa perspetiva custo-benefício (vantagem económica), o qual é submetido para decisão do Ministério da Saúde. São ainda definidas as condições de financiamento e prescrição de medicamentos no Sistema Nacional de Saúde, tanto para utilização em ambulatório como para utilização hospitalar, com base na avaliação de parâmetros fármaco-terapêuticos, com duas vertentes, terapêutica e económica (INFARMED, 2013e).

Durante todo o circuito, em qualquer uma das etapas, é obrigatório realizar ações de inspeção e supervisão, comprovação da qualidade e farmacovigilância. As ações de inspeção e supervisão atuam quer sobre o fabrico e importação, quer sobre a distribuição por grosso e dispensa ao público. Estas ações inserem-se no âmbito do controlo da qualidade do medicamento e das Boas Práticas Clínicas (INFARMED, 2013i). Relativamente à comprovação da qualidade do medicamento, tal como o nome indica, visa verificar a qualidade dos medicamentos, matérias-primas e produtos de saúde comercializados em Portugal (INFARMED, 2013h). Por fim, a farmacovigilância que tem como objetivo melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos, tendo como principal preocupação o utente e a Saúde Pública, na

deteção, avaliação e prevenção de reações adversas medicamentosas (INFARMED, 2013g).

1.1.1. Autorização de introdução no mercado

Em Portugal, a aprovação do medicamento segue normas e procedimentos do Sistema Europeu da avaliação do medicamento e dispositivos médicos. O Sistema Europeu compreende quatro procedimentos para a AIM do medicamento em mais do que um Estado-membro. São eles:

- Procedimento centralizado: a AIM é válida em todos os Estados-membros da UE e o pedido de AIM é gerido pela EMA. É selecionado um relator e um co-relator que realizam uma avaliação independente e no final procedem à elaboração de um relatório. Este relatório fica sujeito a posterior aprovação pelo comité científico e, com base nele, a Comissão Europeia toma uma decisão que será publicado na página oficial da Comissão Europeia (INFARMED, 2013d);
- Procedimento de Reconhecimento Mútuo: baseia-se em decisões nacionais, onde o primeiro passo é a obtenção de AIM num Estado-membro da UE, Estado-membro de referência; este Estado-membro efetua a primeira avaliação e aprova, nacionalmente, o medicamento (INFARMED, 2013d);
- Procedimento Descentralizado: utilizado apenas quando o medicamento em causa não possui AIM em nenhum Estado-membro. Embora o pedido seja submetido simultaneamente em vários Estados-membros, um deles será o Estado membro de referência (INFARMED, 2013d);
- Procedimento Nacional: este procedimento é selecionado no caso do medicamento ser apenas aprovado para a colocação no mercado de um único Estado-membro (INFARMED, 2013d).

Atualmente, utilizam-se quase em exclusivo, os procedimentos nacionais, incluindo os descentralizados e os de reconhecimento mútuo, para os medicamentos genéricos e para fármacos com substâncias ativas já conhecidas (Vaz et al., 2010).

Relativamente ao período de 2005 a 2009, dados estatísticos demonstram que, na UE, as novas substâncias ativas são aprovadas quase unicamente por procedimento centralizado (81%); para os procedimentos nacionais e/ou de reconhecimento mútuo, o valor para as substâncias ativas que são aprovadas por estes dois procedimentos é consideravelmente inferior (Vaz et al., 2010).

Atualmente a atribuição de uma AIM a medicamentos tem duas implicações importantes: a primeira é que, atualmente, a maioria das decisões relativas à introdução de medicamentos no mercado, é decidido por instâncias europeias centralizadas ou descentralizadas; a segunda implicação está relacionada com o acesso efetivo ao medicamento, definindo as autoridades nacionais, neste caso, o INFARMED, I.P., critérios e mecanismos de comparticipação dos medicamentos. Existem dois processos de avaliação económica: a avaliação da introdução de medicamentos de uso exclusivo hospitalar e a avaliação para efeitos de comparticipação de medicamentos a adquirir em ambulatório.

1.1.2. Sistema de Comparticipação do Medicamento

Com base na política do medicamento, o sistema de comparticipação do medicamento deve ser feito no sentido de estabelecer a igualdade e mais valor para todos os cidadãos.

O Decreto-Lei nº 106-A/2010, 1 de Outubro, tem um papel muito importante no sentido de assegurar que o SNS continue um sistema de acesso universal garantindo as máximas e melhores condições de saúde para toda a população. Em analogia com o Programa do XVIII Governo Constitucional, apresenta três objetivos. Numa vertente, garantir que o SNS é sustentável, gerindo a dispensa de medicamentos de forma racional e o mais eficiente possível. Por outro lado, combater a fraude e o abuso nos benefícios atribuídos pelo sistema de comparticipação de medicamentos e distribuí-los de forma a beneficiar as pessoas que mais necessitam

desses benefícios. E, por fim, adotar regras mais justas no acesso ao medicamento (Decreto-Lei n.º106-A/2010).

O cálculo do preço de referência dos medicamentos resultou numa medida de racionalização e de boa disciplina na gestão do dinheiro público. O preço de referência corresponde à média do preço dos cinco medicamentos mais baratos existentes no mercado em cada grupo homogêneo. Esta medida permite ao Estado continuar a garantir taxas de comparticipação elevadas e a continuação do acesso ao medicamento associado a taxas de comparticipação igualmente elevadas (Decreto-Lei n.º106-A/2010).

O Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, instituiu a obrigatoriedade de avaliação prévia dos novos medicamentos reservados exclusivamente a tratamentos em meio hospitalar e outros medicamentos sujeitos a receita médica restrita, quando apenas comercializados a nível hospitalar, e dos medicamentos que apesar de terem sido introduzidos nos hospitais antes da entrada em vigor do DL n.º 195/2006 (em 21/01/2007), sejam objeto de alteração quanto às suas indicações terapêuticas. A avaliação prévia é necessária para utilização destes medicamentos nos hospitais do SNS, independentemente do seu estatuto jurídico (EPE ou outros).

A decisão do INFARMED não impõe a aquisição pelos hospitais dos medicamentos em questão. Compete às Comissões de Farmácia e Terapêutica de cada instituição a emissão de parecer prévio quanto à utilização dos referidos medicamentos. A monitorização da utilização é feita pelos hospitais do SNS (através das CFT), que elaboram e divulgam junto do INFARMED relatórios anuais sobre a eficácia terapêutica, as suspeitas de reações adversas e a relação benefício-risco da respetiva utilização. O INFARMED monitoriza a execução do contrato e a utilização do medicamento (Decreto -Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro).

1.1.3. Valor Terapêutico Acrescentado

“A inclusão de medicamentos na lista de medicamentos comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde e a respetiva exclusão dependem do grau de qualidade da demonstração da evidência científica de eficácia e de efetividade para as indicações terapêuticas reclamadas, associada à verificação de uma favorável relação benefício risco, bem como do seu valor terapêutico acrescido” (Despacho nº 22651/2000).

Portugal foi o primeiro país a definir e a caracterizar o termo “Valor Terapêutico Acrescentado” (ou *acrescido*). Na perspectiva da saúde pública, o VTA é o resultado de avaliações comparativas entre duas ou mais alternativas com o objetivo de caracterizar ou identificar a inovação e diferenciar-se da novidade. O VTA pode expressar-se de várias maneiras, dependendo da situação; quando estamos perante um medicamento inovador com maior eficácia, ou com maior segurança e/ou ainda, apresenta maior conveniência do que uma alternativa terapêutica disponível (Marques, 2004; Vaz et al., 2010)

O conceito de “*inovação incremental*” que surge na consequência do termo associado ao aumento da relação custo-efetividade, calculado a partir de ensaios clínicos, não pode ser confundido com os benefícios marginais associados à inovação comercial, que na maioria das vezes não representa VTA (Vaz et al., 2010).

No campo da farmacoterapia, o valor terapêutico acrescentado surge quando, para uma indicação terapêutica específica, ainda não existem opções terapêuticas válidas, ou, no caso de já existirem, surge no sentido em que o novo medicamento, para aquela indicação terapêutica, apresenta uma eficácia/segurança/facilidade de administração superior a todas as outras alternativas disponíveis (Vaz et al., 2010; Marques, 2004).

A comercialização de um novo medicamento pode originar implicações, provocando alterações de hábitos e padrões de prescrição, modificação dos ganhos em saúde obtidos e também modificando o consumo de recursos e gestão de custos de oportunidade. O valor terapêutico acrescentado contribui para a atenuação do impacto que causa a nova comercialização e, conseqüentemente, para diminuir as implicações acima referidas (Marques, 2004)

Tal como já foi mencionado, o VTA é resultante de avaliações comparativas de eficácia, segurança e conveniência/facilidade de administração para um dada indicação clínica frente a marcadores selecionados. No entanto, para se traçar um perfil mais completo e específico de um medicamento novo, esse registo só é possível após uma exposição populacional por um período de tempo que seja suficiente para obter resultados apreciáveis (Marques, 2004).

De forma a não confundir conceitos, é importante diferenciar valor terapêutico acrescentado de efetividade comparada. Associa-se VTA se proporcionar algum tipo de vantagem ao comprador, por outro lado, efetividade comparada recai sobre avaliações e comparações a todas as alternativas terapêuticas disponíveis, tanto

farmacológicas como não-farmacológicas. Efetividade comparada inclui ainda, o conceito de eficácia, que pretende apresentar quais as intervenções mais em conta, no âmbito económico, quando o objetivo é obter resultados semelhantes (Vaz et al., 2010).

1.1.4. Utilização e consumo

A fase de utilização e consumo pode ser considerada a fase final do ciclo de vida de um medicamento, correspondendo à disponibilização ao utente. Nesta fase, quer o Infarmed, através do Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde (OMPS), quer os profissionais de saúde, organizados ou individualmente, desenvolvem um trabalho importante na monitorização do seu uso. A avaliação permanente e contínua das condições de acessibilidade e obtenção dos resultados em saúde permite verificar se os resultados esperados são atingidos.

Do exposto, poderá concluir-se que embora a relação entre a inovação nos medicamentos e ganhos de saúde esteja estabelecida de forma sólida, a relação entre a inovação advinda do uso de novos medicamentos e os custos que geram no SNS é um pouco menos óbvia. Da teoria económica deduz-se que deverá haver uma forma “ótima” de acesso aos novos medicamentos em que estes sejam utilizados gerando os benefícios líquidos (benefícios menos custos) máximos. No entanto, os processos de AIM e de avaliação prévia e comparticipação não nos garantem que os medicamentos disponíveis no mercado e suportados em parte pelo SNS sejam utilizados por forma a garantir a otimização referida. É necessário implementar processo a jusante da autoridade regulamentar que promovam o uso racional do medicamento, tema que se irá abordar em seguida.

2. Uso racional do medicamento

Atualmente, com o aumento da esperança média de vida, assiste-se ao envelhecimento gradual da população o que, conseqüentemente, conduz a um aumento da população idosa polimedicada. (Parsons et al., 2014).

Segundo o Instituto Nacional de Estatísticas, em 2050, Portugal terá 32% da população com mais de 65 anos. Com base nesta análise é necessário implementar estratégias para a utilização correta da medicação, promovendo também a adesão terapêutica do idoso (Parsons et al., 2014).

O valor do Medicamento para a Sociedade é indiscutível, traduzindo-se em inúmeros benefícios para as pessoas, para os países e sociedade em geral. O medicamento contribui para uma maior duração e com maior qualidade da vida humana e, conseqüentemente uma maior capacidade para exercer atividades produtivas em prole da sociedade e das nações. Questão relevante é saber qual o custo que a sociedade está disposta a suportar, ou tem capacidade, para ter acesso a esses imensos benefícios.

O custo dos medicamentos corresponde à maior percentagem das despesas do orçamento farmacêutico no Sistema Nacional de Saúde, onde continua a aumentar mais rapidamente que qualquer outra despesa nos cuidados de saúde. Desta forma, o encargo dos medicamentos tornou-se o maior alvo para a implementação de estratégias de gestão e de contenção de custos (Rubino et al., 2008).

Existem quatro fatores que contribuem para o aumento do valor das despesas globais dos medicamentos: o preço, a utilização, a inovação e o volume. A inflação do preço dos medicamentos contribui para um acréscimo do preço unitário dos medicamentos (“preço”) (Rubino et al., 2008). Relativamente à “utilização”, uso frequente de um determinado medicamento, vai resultar num crescimento do número de doentes que fazem o tratamento com esse medicamento (Rubino et al., 2008). A partir do momento em que estão disponíveis novas terapêuticas (“inovação”), embora tenham a mesma eficácia, as mais recentes apresentam um custo acrescido relativamente às opções terapêuticas mais antigas (Rubino et al., 2008). O último fator, “volume” representa o volume de utilização dos produtos existentes, ou seja, o aumento do número de doentes medicados com um determinado medicamento, ou o

aumento do número de dias totais da terapêutica e/ou do número de doses diárias, provoca um crescimento das despesas dos medicamentos (Schumock et al., 2014).

O memorando de entendimento, entre a CE/BCE/FMI e Portugal, define metas de redução de despesa pública em medicamentos de forma a se atingir determinados patamares do PIB. O memorando não se limita a fixar objetivos, identifica também um vasto conjunto de medidas para os concretizar, atuando sobre preços, prescrição e margens de distribuição. Também sugere medidas a implementar no sentido de permitirem a contenção de custos sem que se diminua a qualidade dos cuidados prestados. Dão como exemplo o controlo da prescrição, através da obrigatoriedade de prescrição informatizada para todos os medicamentos comparticipados, e da avaliação do perfil individual de prescrição, em volume e em valor, face às orientações técnicas e aos valores médios, com informação de retorno aos prescritores.

Em praticamente todos os hospitais e nos sistemas de saúde, existe uma grande variedade de estratégias de gestão do custo dos medicamentos, nomeadamente, abordagens simples, aplicáveis dentro duma farmácia ou então, abordagens um pouco mais complexas, exigindo um grau elevado de um planeamento estratégico e uma grande colaboração em todo o hospital (Rubino et al., 2008). Esta iniciativa de economizar custos, não deve pôr nunca em causa os préstimos necessários de forma a proporcionar um melhor atendimento possível aos doentes e, neste sentido, por vezes é justificável o acompanhamento, a avaliação da segurança e dos resultados obtidos nos projetos de gestão dos medicamentos (Rubino et al., 2008). Um aspeto importante relativamente a estas estratégias reside no facto de não deverem acarretar nenhum efeito prejudicial sobre os cuidados prestados ao doente, sendo que, frequentemente, os esforços para melhorar a qualidade do uso de medicamentos coincidem com as iniciativas de gestão de custos (Rubino et al., 2008).

É imprescindível a colaboração e a interação entre médicos de várias especialidades com o intuito de planear, priorizar e implementar as medidas de gestão dos medicamentos. Esta participação ativa dos médicos deve ser requisitada durante a elaboração do planeamento financeiro anual e devem ser, desde início, envolvidos nas iniciativas específicas na gestão de custo dos medicamentos (Rubino et al., 2008). Durante todo o processo de planeamento, os médicos devem disponibilizar informações acerca dos medicamentos, por exemplo, a utilização prévia de medicamentos que podem vir a ser medicamentos de primeira linha. Os farmacêuticos também podem beneficiar com esta oportunidade, no sentido em que atualizam os

médicos sobre as novidades na área da farmácia e as metas para o futuro (Rubino et al., 2008).

A estruturação destas *guidelines* tem um papel relevante no sentido em que estas técnicas de gestão do custo dos medicamentos são dispostas segundo uma ordem implantada pelos sistemas de saúde. A Figura 1 apresenta alguns exemplos de quais os componentes devem constar num programa de gestão do custo dos medicamentos.

No âmbito farmacêutico, as iniciativas implementadas para a redução das despesas dos medicamentos são divididas em categorias distintas: por classe, ou por grupo ou então por métodos de implementação. Estes métodos, por sua vez, são subdivididos em diferentes tipos: intercâmbio terapêutico, desenvolvimento de *guidelines* ou protocolos, sistema de formulários, e intervenções terapêuticas (quer sejam elas clínicas ou operacionais), como por exemplo, a conversão de uma nutrição parenteral para oral, o ajuste de dose em doentes com compromisso renal, restrições a certos medicamentos, reembalagem, alteração da forma farmacêutica, entre outros (Rubino et al., 2008).

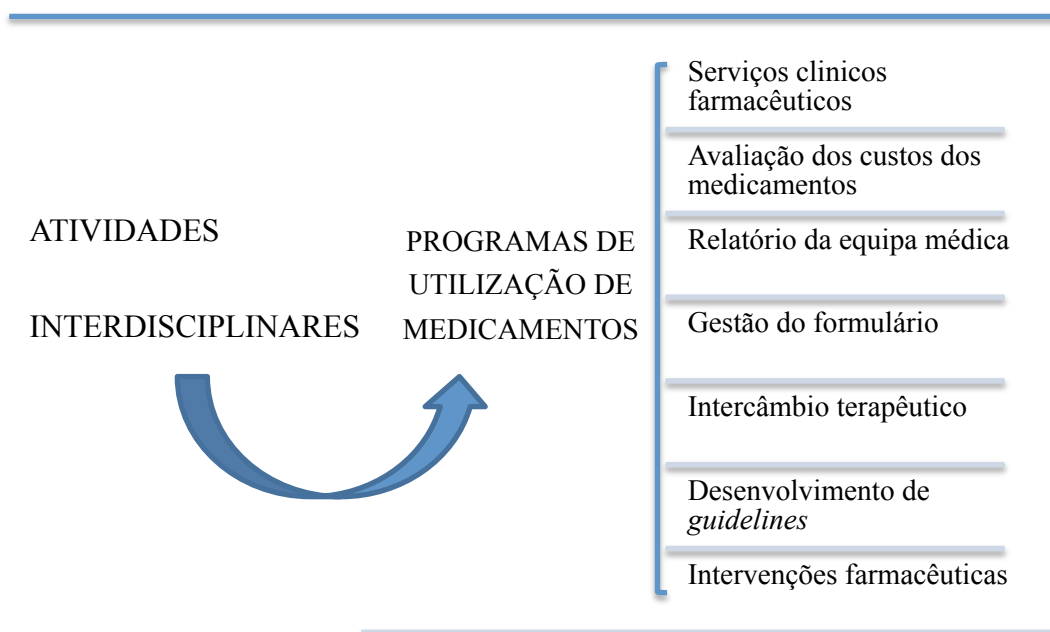


Figura 1 - Exemplos de medidas que constam no programa de gestão de custos do medicamento. Adaptado de Rubino et al. (2008)

Iremos de seguida centrar a nossa análise em dois dos métodos acima referidos: sistema de formulários e intercâmbio terapêutico e respetivos programas de equivalentes terapêuticos.

2.1. Seleção de Medicamentos

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a seleção de medicamentos é um processo contínuo, multidisciplinar e participativo que pretende assegurar o acesso aos fármacos mais necessários a um determinado nível do sistema de saúde, tendo em conta a eficácia, segurança, qualidade e custo, fomentando o uso racional dos mesmos.

A seleção de medicamentos constitui uma das medidas fundamentais de racionalidade terapêutica. Deve ser exercida como uma atividade multidisciplinar, realizada nos vários *settings* dos cuidados de saúde, geralmente sob tutela das comissões de farmácia e terapêutica, com a participação de médicos e farmacêuticos, tendo por base as necessidades assistenciais geradas da população que a organização serve.

Ao longo dos anos, tem-se verificado um grande aumento no número de medicamentos disponíveis, quer de novos princípios ativos, quer de novas associações medicamentosas, dificultando a escolha do medicamento mais adequado para o doente. Existem atualmente inúmeras alternativas farmacológicas dentro de cada classe terapêutica (Rumel, Nishioka, & Santos, 2006). No entanto associa-se qualidade à prescrição quando a mesma apenas seleciona um número limitado de alternativas, isto é, quando o prescritor tem a capacidade de identificar quais as alternativas com melhor relação custo-benefício de entre as inúmeras disponíveis (Nutescu et al., 2005; Buusman, Andersen, Merrild, & Elverdam, 2007).

2.1.1. Fatores que influenciam a prescrição médica

A decisão sobre a melhor alternativa terapêutica evoluiu de uma atividade tida como simples e segura, em que se avaliavam duas ou mais possibilidades terapêuticas com valor económico semelhante, para uma atividade altamente complexa, com custos altamente divergentes (Rathore, Ketcham, Alexander, & Epstein, 2009).

A decisão do prescritor na eleição do medicamento é influenciada por vários fatores, podendo alterar a terapêutica se se verificarem benefícios para o doente. Os

primeiros estudos realizados acerca de quais os principais fatores que influenciam a prescrição demonstraram resultados pouco precisos (Jones, Greenfield, & Bradley, 2001), existindo uma grande diferença de opinião entre os diferentes autores.

O conhecimento, ou a falta dele, acerca de um novo medicamento é o primeiro fator que, à partida, vai influenciar a prescrição. Em geral, muitos prescritores têm conhecimento da existência de um novo medicamento antes da sua entrada no mercado, quer seja através do marketing farmacêutico, através da informação disponibilizada pelos delegados de informação médica, quer seja por pesquisa direta do próprio prescritor, através da literatura disponível (Jones et al., 2001). Pelo contrário, se o prescritor não tiver o conhecimento do lançamento de um determinado medicamento novo, provocará a não prescrição do mesmo por falta de segurança/confiança.

A introdução de uma nova classe de fármacos é, geralmente, recebida de forma positiva, no sentido em que constitui uma nova alternativa terapêutica. Tal traz vantagens tanto para os profissionais de saúde como para os próprios doentes, principalmente quando os tratamentos já existentes são ineficazes/insatisfatórios. Permite ainda aumentar a concorrência do mercado, o que poderá influenciar positivamente os custos (Jones et al., 2001).

Em geral, os médicos mostram-se dispostos em experimentar um novo medicamento, caso se venham a verificar algum défice de efetividade das opções terapêuticas disponíveis. Assumem igualmente uma posição de terminarem imediatamente a terapêutica se o novo medicamento não for eficaz nos primeiros doentes e/ou apresentar efeitos adversos graves (Jones et al., 2001).

Assim, os fatores mencionados como os mais importantes na prescrição de um medicamento inovador foram a eficácia, os efeitos adversos, as interações entre outros medicamentos e o esquema posológico. O fator “dose/ esquema posológico” é especialmente importante, porque comumente se considera dever-se adotar um regime de uma dose diária quer para a população jovem, quer para a idosa, por ser mais cómodo, promovendo a adesão terapêutica. O custo dos medicamentos, obviamente, também foi considerado por muitos médicos, no entanto, é visto como um fator secundário face aos outros fatores mencionais acima. Outros fatores, como por exemplo o estatuto socioeconómico, também contribui para uma variação no tratamento prestado ao doente (Jones et al., 2001; Nutescu et al., 2005; Rathore et al., 2009).

Um outro exemplo de como os fatores que influenciam a prescrição varia de artigo para artigo, temos um estudo realizado na Dinamarca, onde os resultados demonstraram que existem 4 fatores principais: (Buusman et al., 2007)

1. Fatores Externos: nestes fatores estão incluídos os formulários terapêuticos, apesar de apenas alguns prescritores consideraram-nos úteis no momento da prescrição. Os prescritores mais jovens dão mais utilidade a estes formulários por lhes serem mais fácil eleger a terapêutica, funcionando como um guia de orientação. O maior problema destas *guidelines* está diretamente relacionada com o preço dos medicamentos descritos como primeira linha, considerando como prioridade a qualidade. (Buusman et al., 2007)
2. Fatores Internos: estes fatores têm um carácter mais pessoal, baseiam-se na experiência prévia do próprio prescritor para um determinado medicamento, que sabendo da sua efetividade, segurança, efeitos adversos e dosagem, sente e transmite uma maior confiança ao doente. (Buusman et al., 2007)
3. Preço: o preço é o único que pode ser classificado como fator externo e interno. Praticamente todos os prescritores põem em primeiro lugar o preço como sendo o que mais influencia a seleção da terapêutica. Iniciativas para reduzir os custos, têm sido foco para promover comportamentos mais económicos na prescrição. Outras fontes, recolheram informação de que alguns prescritores consideram a eficácia e a segurança mais importante que o preço. (Buusman et al., 2007)
4. Complexidade da prescrição: aqui não foi possível definir um padrão na escolha dos prescritores entre dois medicamentos análogos, pois existem vários fatores que pesam nas suas decisões. Ambos os fatores internos e externos interagem entre si e vários prescritores assumem como os três principais que aumentam a complexidade da prescrição são: a experiência pessoal, o preço do medicamento e os seus respetivos efeitos adversos (Buusman et al., 2007).

2.1.2. Seleção de Medicamentos pelas Comissões de Farmácia e Terapêutica: – elaboração de formulários

As Comissões de Farmácia e Terapêuticas (CFT) têm um papel decisivo na seleção de medicamentos, funcionando como um órgão de assessoria, consulta, coordenação e informação em relação aos medicamentos. Apresentam como função principal zelar pelo cumprimento do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e suas adendas e elaborar as adendas privativas de aditamento ou exclusão ao mesmo formulário, zelando para que o Hospital disponha dos medicamentos necessários e adequados para a prestação de cuidados a todos os doentes e definindo a política de utilização de medicamentos da instituição.

Em Portugal, a CFT é um órgão especializado, composta por médicos e farmacêuticos onde todo o conhecimento, perícia e experiência são combinados de maneira a implementar políticas e procedimentos, com valores bem assentes no respeito pela dignidade do ser humano, no cumprimento dos objetivos de boa gestão dos bens públicos na prestação dos cuidados de saúde com a máxima qualidade, de dignificação humana e profissional, de responsabilização, participação e diálogo (Portaria 340/2012).

A Comissão de Farmácia e Terapêutica atua em conjunto com as equipas médicas e administrativas em qualquer situação que esteja relacionada com a utilização correta do medicamento, por exemplo no intercâmbio terapêutico e no estabelecimento de programas e procedimentos que auxiliem a escolha de uma terapêutica com uma melhor relação custo-efetividade. Compete ainda às CFT desenvolver um quadro educacional na utilização racional de medicamentos, emitindo recomendações relativamente à utilização e monitorização da adesão terapêutica; propor estratégias de sensibilização e informação sobre os medicamentos; assegurar a máxima eficiência na utilização dos recursos disponíveis e a efetividade nos resultados da sua ação e, por fim, analisar a prescrição e utilização do medicamento em meio hospitalar e em ambulatório de acordo com as Normas de Orientação Clínicas definidas pela Direção Geral de Saúde (Portaria 340/2012).

As Administrações Regionais de Saúde (ARS) fazem parte da administração indireta do Estado. Este órgão administrativo tem como principal objetivo garantir à população da respetiva área geográfica de intervenção, a máxima qualidade na prestação dos cuidados de saúde, adequando os recursos disponíveis às necessidades em saúde e fazer os possíveis para cumprir o Plano Nacional de Saúde (ARSLVT, 2014). As Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) das ARS devem assegurar que estas organizações disponham de uma política para o uso dos medicamentos que garanta um maior rigor e segurança no ato da prescrição farmacológica, tendo sempre em conta a racionalização de custos, uniformização de critérios e eficácia no tratamento do doente (Vaz, Magalhães, Lourenço, Ribeiro, & Mateus, 2013).

Uma das medidas de gestão implementadas para controlar o encargo dos medicamentos consiste na análise do perfil de utilização (prescrição e dispensa) dos medicamentos na sua área de influência. Na ARSLVT este procedimento tem resultado na elaboração de um relatório mensal, semestral e anual, onde são analisados todos os medicamentos faturados (número de embalagens e valor monetário), tanto no âmbito hospitalar, como no ambulatório (Vaz, Magalhães, Lourenço, Ribeiro, & Mateus, 2013; Rubino et al., 2008).

De acordo com o Regulamento Interno da CFT da ARSLVT, o artigo 3º da Portaria nº 340/2012, de 25 de Outubro, dita as atribuições da Comissão de Farmácia e Terapêutica das Administrações Regionais de Saúde. Este articulado legal prevê a publicação de relatórios semestrais de acompanhamento de monitorização da prescrição, dispensa e utilização dos medicamentos de acordo com a respetiva ARS. O acompanhamento de monitorização da prescrição, dispensa e utilização dos medicamentos é de extrema importância devido à variabilidade de fatores que surgem durante o aconselhamento ao utente, permitindo intervenções mais frequentes em cuidados de saúde primários, tendo em atenção os custos dos medicamentos com vista à sustentabilidade do SNS de forma a melhorar as boas práticas assistenciais sem nunca pôr em causa a acessibilidade, qualidade e segurança na utilização medicamento (Vaz, Magalhães, Lourenço, Ribeiro, & Mateus, 2013; Portaria 340/2012).

A 1 de Fevereiro de 2013, a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica foi criada pelo Despacho nº 2061-C/2013 publicado no Diário da República, 2ª Série, nº 24, suplemento, de 4 de Fevereiro de 2013, alterado pelo Despacho nº 7841-B/2013,

de 14 de Junho de 2013, publicado no Diário da República, 2ª Série, nº 114, suplemento, de 17 de Junho de 2013 e pelo Despacho nº 13703/2013, de 18 de Outubro de 2013, publicado no Diário da República, 2ª Série, nº 208, de 28 de Outubro de 2013 (Despacho n.º 8333/2014). A CNFT é composta por um presidente e por um vice-presidente eleitos pelo INFARMED, I.P.; por um diretor clínico e um diretor dos serviços farmacêuticos ou representantes desse serviço, de sete instituições hospitalares do SNS; dois representantes, um médico e um farmacêutico, da CFT de três ARS, respectivamente; um médico e um farmacêutico que represente a Ordem dos Médicos e a Ordem dos Farmacêuticos, e, por fim, um representante da DGS (Despacho n.º 8333/2014).

Posto isto, a grande missão das CFT, hospitalares, regionais ou nacionais, é assegurar uma política do medicamento tendo como foco central o cidadão, promovendo o acesso, equidade e sustentabilidade ao Serviço Nacional de Saúde promovendo o uso racional do medicamento, claro e monitorizável, com base na melhor evidência científica disponível e nas melhores práticas.

O crescimento gradual farmacoterapêutico, associado ao aumento do número de agentes equivalentes terapêuticos “*me-too*” disponíveis e do custo dos medicamentos, levou à necessidade de se desenvolverem guias terapêuticos de elevada qualidade, designados formulários (Schachtner, Guharoy, Medicis, Newman, & Speizer, 2002). Um formulário é uma lista de medicamentos, protocolos e informações associadas a diagnósticos, profilaxias e tratamentos de patologias, sujeita a constantes atualizações após discutidas entre médicos, farmacêuticos e outros especialistas, promovendo sempre o uso correto dos medicamentos (Tyler et al., 2008; Helmons, Kosterink, & Daniels, 2014). Os formulários, sem dúvida, são uma ferramenta essencial na orientação para a seleção do tratamento, mais seguro, com a melhor relação custo-efetividade a implementar para determinada condição médica (Helmons et al., 2014). Outro grande objectivo destes formulários é promover a segurança e a eficácia no uso dos medicamentos, embora também sejam uma excelente ferramenta para a gestão dos custos dos medicamentos com todo o apoio de uma equipa de saúde que contribui para a CFT (Rubino, Hoffman, Koesterer, & Swendrynski, 2008).

Neste sentido, compete à CNFT desenvolver o Formulário Nacional de Medicamentos que funcionará como auxílio para a seleção de medicamentos para uso no SNS. É ainda atribuição da CNFT analisar a utilização de medicamentos que não constam no FNM, através do registo elaborado pelas CFTs dos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde e das ARSs e partilhar informações com os órgãos administrativos acima referidos (Despacho n.º 8333/2014; INFARMED, 2013j).

No (FNM, os medicamentos são designados por nome denominação comum internacional DCI) e o formulário deve incluir apenas os medicamentos com VTA e custo-efetividade aceitável, garantindo a toda a população o acesso a estes medicamentos em todo o SNS. No FNM estão incluídos os medicamentos não sujeitos a receita médica, medicamentos sujeitos a receita médica e, um grupo mais específico, medicamentos sujeitos a receita médica restrita (INFARMED, 2013j).

Atualmente, segundo o Despacho n.º 8333/2014, publicado no Diário da Republica 2ª série, nº121, a 26 de junho de 2014, a regulamentação dos hospitais já permite a utilização de certos medicamentos que não se encontram incluídos no antigo Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, através da Adenda ao FHNM específica de cada hospital, dependendo diretamente da aprovação das CFT dos hospitais ou das ARS. As Adendas devem ser excepcionais e justificáveis apenas para um grupo muito restrito de doentes ou instituições (INFARMED, 2013j; Despacho n.º 8333/2014).

O sistema de gestão dos formulários tem os seus princípios bem definidos, devendo garantir uma relação próxima com as políticas da utilização dos medicamentos das organizações, com as terapêuticas oferecidas por essas mesmas organizações e a rotação de stock de medicamentos nas farmácias (Rubino et al., 2008).

As *guidelines* elaboradas pela *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) enumeram as responsabilidades e o papel dos farmacêuticos, em parceria com outros profissionais de saúde, para uma boa gestão de um sistema de formulário (Tyler et al., 2008). Simultaneamente, pretendem prestar serviços de assistência aos farmacêuticos na organização e funcionamento da CFT, na avaliação dos medicamentos incluídos no formulário e o desenvolvimento e implementação de estratégias de gestão na utilização dos medicamentos que constam no formulário (Tyler et al., 2008).

Para uma boa gestão deste sistema de formulários, é necessário ter em conta alguns aspetos importante (Tabela 2).

Tabela 1 - Exemplos de aspetos importantes na gestão de um formulário. Adaptado Tyler et al. (2008)

Políticas para a adição ou exclusão de medicamentos no formulário segundo parâmetros de eficácia, segurança e avaliação farmacoeconómica.
Políticas para o uso e monitorização de medicamentos que não constam no formulário.
Políticas para o intercâmbio terapêutico e <i>guidelines</i> respetivas à sua prescrição.
Políticas para a avaliação do uso dos medicamentos.
Redução do número de medicamentos incluídos na mesma classe ou grupo terapêutico.
Políticas para a restrição de determinados medicamentos.
Procedimentos para uma monitorização regular, particularmente em medicamentos novos, se estes apresentarem <i>guidelines</i> específicas para o seu uso.
Equivalentes terapêuticos.

Sem dúvida que o FNM é uma ferramenta de orientação técnica nacional, com o objetivo de assegurar a igualdade no acesso aos cuidados de saúde pela população. Para a elaboração do mesmo, é pedido aos membros da CNFT que tenham em conta cinco princípios fundamentais (INFARMED, 2013j):

1. Princípio da Segurança: para ser considerado um medicamento de uso humano, obrigatoriamente, tem que apresentar um perfil de segurança adequado para a sua utilização;
2. Princípio da Necessidade: para justificar a sua utilização, o produto tem que ser necessário para o tratamento, diagnóstico e profilaxia para uma determinada patologia;
3. Princípio da Eficácia: para justificar o seu uso, o produto que tem demonstrar o efeito terapêutico pretendido;
4. Princípio da Economia: tem que ter um boa relação custo-efetividade para que o benefício do seu uso seja proporcional ao custo que implica.

5. Princípio da Alternativa Terapêutica: o FNM deve identificar para cada condição patológica grupos de fármacos que sejam alternativas terapêuticas entre si, cabendo a cada instituição de saúde a seleção daquela que oferecer melhores condições negociais.

O conceito de “alternativas terapêuticas” é imprescindível para a escolha dos medicamentos do FNM e para a sua utilização adequada nos hospitais do SNS. Estão incluídos neste conceito, medicamentos ou associações de medicamentos que apresentem simultaneamente, um perfil de segurança, eficácia e condições de utilização válidas para uma mesma indicação clínica, definida pelos peritos no momento da elaboração do FNM (INFARMED, 2013j).

A inclusão de medicamentos alternativos no FNM é um processo que está dependente de uma aprovação consensual entre todos os intervenientes, pelo fato de existirem poucos estudos de eficácia e segurança comparativa entre medicamentos alternativos para a mesma indicação.

A elaboração do FNM, com a identificação e a inclusão dos medicamentos alternativos, permitiu que este fosse um documento inclusivo, abrangendo um grande número de medicamentos. Todos os medicamentos genéricos aprovados pelo INFARMED, I.P. foram designados como alternativas terapêuticas em relação ao seu princípio ativo (INFARMED, 2013j), embora os grupos de alternativas terapêuticas incluam também DCI distintas. Esta composição inclusiva permite a cada instituição a adaptação do FNM à realidade e às condições do mercado que se vivem atualmente, tentando reduzir ao máximo as despesas inerentes ao SNS, e nesse sentido, cada instituição deve selecionar os medicamentos que considere como primeira linha e decidir, justificando, quais as melhores alternativas terapêuticas como estratégia de monitorização controlada pelas instituições (INFARMED, 2013j). Para facilitar a estratégia de intercâmbio terapêutico entre diferentes alternativas terapêuticas, a CNFT define as condições de mudança (*switch*) que devem ser observadas.

2.2. Programas de Equivalentes Terapêuticos

2.2.1. Equivalentes Terapêuticos: definições e conceitos relacionados

O termo equivalente terapêutico poderá ter diferentes interpretações na literatura científica que é necessário clarificar. No âmbito da presente monografia, equivalente terapêutico é um fármaco com estrutura química diferente do original, mas do qual se espera atividade terapêutica e perfil de efeitos adversos semelhante, quando administrado a um doente em doses equivalentes. É uma definição distinta da FDA que refere que os medicamentos considerados equivalentes terapêuticos têm que conter, na sua composição, a mesma quantidade de princípio ativo para a mesma dosagem e via de administração; outros parâmetros têm que ser igualmente considerados, como a qualidade, pureza, força e identidade (Holmes et al., 2011).

Quando estamos perante toda a complexidade legal e clínica no âmbito dos equivalentes terapêuticos, os profissionais de saúde têm que ter em conta a diferente terminologia e perceber certos conceitos. A Tabela 1 apresenta alguns termos e as respetivas definições (Holmes et al., 2011).

Tabela 2 - Termos e definições relacionados com o intercâmbio terapêutico. Adaptado de Holmes et al. (2011)

TERMO	DEFINIÇÃO
Intercâmbio Terapêutico	Representa o ato da dispensa, com o consentimento do prescriptor, de um medicamento alternativo de igual valor terapêutico, no entanto quimicamente diferente e com propriedades farmacocinéticas diferentes. O intercâmbio é baseado na substituição de um determinado fármaco por outro que seja simultaneamente eficaz, seguro e que tenha o efeito pretendido.
Substituição Terapêutica	Representa o intercâmbio terapêutico, com a diferença de que não há a aprovação do prescriptor.
Substituição por Genérico	Representa o ato de substituir o medicamento original por um medicamento genérico equivalente.
Bioequivalência	Ausência de diferenças significativas ao nível da biodisponibilidade entre o medicamento em estudo e o medicamento de referência quando administrado na mesma dose molar e nas mesmas condições.

Para se classificar um determinado medicamento como equivalente terapêutico dever-se-á ter em conta os seguintes aspetos: (Puigventós, Ventayol, & Delgado, 2004)

1. Pertencer ao mesmo grupo ou classe farmacológica:

Os medicamentos são organizados em grupos ou classes farmacológicas se apresentarem idêntica estrutura química e atividade terapêutica e farmacológica, e um perfil de efeitos adversos semelhante. Assim, considera-se, em alguns casos, o efeito de “classe” com base na existência de propriedades bioquímicas semelhantes, como, por exemplo, terem a mesma capacidade para bloquear um enzima ou, noutros casos, quando têm o mesmo efeito sobre um determinado órgão, como, por exemplo, os antihipertensores (Puigventós et al., 2004). De mencionar que, apesar de serem usados regularmente com o mesmo significado, os termos grupo terapêutico e classe terapêutica são distintos. Grupo terapêutico refere-se a uma classificação mais geral, por exemplo, agentes anestésicos, agentes anti-infecciosos, agentes quimioterapêuticos, enquanto a classe terapêutica já engloba conceitos mais precisos como, antibióticos beta-lactâmicos, anestésicos voláteis, antagonistas da serotonina (Rubino et al., 2008).

2. Indicações e usos terapêuticos aprovados:

Quando se classificam dois medicamentos como sendo equivalentes terapêuticos, considera-se que, para uma determinada indicação terapêutica, ambos são aconselháveis. No entanto, este critério não é suficiente para classifica-los como tal; temos o caso das heparinas de baixo peso molecular que estão formalmente indicadas para o tratamento da angina instável e do enfarto agudo do miocárdio sem onda Q. Contudo, não se consideram totalmente equivalentes porque apenas a enoxaparina demonstrou um efeito superior ao efeito da heparina não fracionada para estes casos. De qualquer forma, deve-se sempre respeitar as indicações clínicas aprovadas e não promover o uso de medicamentos com indicações terapêuticas não aprovadas (Puigventós et al., 2004).

3. Eficácia terapêutica comprovada:

Os ensaios clínicos são uma das melhores fontes de informação para avaliar a eficácia comparativa entre dois fármacos. Para um medicamento ser comercializado, não necessita demonstrar uma eficácia relativa frente a outras alternativas competitivas; é aprovado com base em estudos de eficácia e segurança, eticamente aceites, com placebo. Estes ensaios não obrigam à comparação direta com outros fármacos da mesma “classe” para comprovar a sua eficácia. É importante demonstrar a eficácia qualitativa e não tanto a quantitativa quando comparada com outros fármacos semelhantes. Para além disso, os estudos comparativos entre dois fármacos podem não interessar aos laboratórios que os detêm do ponto de vista económico. São mais dispendiosos do que quando comparados com placebo, pois o número de doentes necessários para comprovar a eficácia tem de ser superior, e, ainda, pode ocorrer o risco de o fármaco em estudo demonstrar uma eficácia inferior à do comparador (Puigventós et al., 2004).

Estabelecer a equivalência terapêutica perfeita não é fisicamente possível, por isso, nos estudos de equivalência, delimita-se uma margem terapêutica, onde se assume que o efeito dos fármacos é clinicamente equivalente (Puigventós et al., 2004).

4. Segurança Equivalente:

Para se assumir a segurança de uma “classe” de fármacos, consideram-se os mesmo factores e riscos descritos quando avaliada a eficácia terapêutica. Obrigatoriamente é necessário disponibilizar ambos os dados recolhidos a partir dos ensaios clínicos. No final de cada ensaio clínico, já poderão ser registadas algumas das reações adversas mais frequentes, no entanto, é possível que as de menor prevalência, apenas sejam detetadas em estudos a longo prazo (Puigventós et al., 2004).

5. Outros:

Para assumir um fármaco como equivalente terapêutico, há que ter em conta algumas características mais concretas do fármaco importantes quando se pretende realizar o intercâmbio terapêutico num determinado doente. São informações necessárias à realização deste processo, o comportamento do fármaco perante situações clínicas especiais (em indivíduos com insuficiência renal, insuficiência hepática e interações com outros fármacos), alguns dados farmacocinéticos,

frequência da administração do fármaco e qual a dose equivalente (Puigventós et al., 2004).

2.2.2. Intercâmbio Terapêutico

É indiscutível que a aprovação de qualquer medicamento, quer seja ele um medicamento inovador, genérico, biológico ou homeopático, é baseada na tríade, eficácia, segurança e qualidade (Rumel et al., 2006). No entanto, a nível mundial, os sistemas de saúde estão em constante pressão para minimizar as despesas com os medicamentos (Johnston, 2010). A simples troca de um medicamento inicialmente prescrito por um que seja equivalente, contudo economicamente vantajoso, é uma estratégia válida para reduzir de forma rápida os custos inerentes aos sistemas de saúde (Johnston, 2010), sem colocar em causa a qualidade do tratamento do doente.

A ASHP define intercâmbio terapêutico como uma permuta autorizada entre alternativas terapêuticas, de acordo com diretrizes previamente aprovadas e incluídas no sistema de formulário. Ou seja, é a ação de alterar a terapêutica preconizada entre dois ou mais medicamentos, que não precisam de ser genéricos (Rubino et al., 2008), embora, este conceito também os englobe. Neste caso, o procedimento denomina-se Substituição Terapêutica e, inicialmente, reservava-se ao âmbito hospitalar (Rubino et al., 2008). A legislação atual de prescrição obrigatória por DCI permite a implementação do procedimento de Substituição Terapêutica no ambulatório (Farmácia Comunitária), visto a seleção entre a marca original ou de genérico a utilizar depende, em última análise, da preferência do doente.

A mais recente definição de intercâmbio terapêutico foi apresentada pela *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP), referindo que o conceito de intercâmbio terapêutico representa a ação de dispensar um equivalente terapêutico (apresentando um perfil de segurança e eficácia semelhante) relativamente ao medicamento inicialmente prescrito, embora este possa ser quimicamente distinto. Normalmente, esta troca de um medicamento pela alternativa terapêutica equivalente é executada dentro da mesma classe terapêutica, no entanto, tal não é obrigatório e as diferentes alternativas terapêuticas poderão diferir não só ao nível da farmacocinética, mas também apresentar diferentes mecanismos de ação, reações adversas, toxicidades e interações entre medicamentos (Gray et al., 2005).

A *guideline* apresentada pela ACCP explica de forma clara o significado de Intercâmbio Terapêutico, onde recomenda que a política do intercâmbio terapêutico deve ser limitada a instituições, a ambulatório e a sistemas de saúde que tenham sistemas de formulários funcionais e comissões de farmácia e terapêutica e, onde, para cada substituição terapêutica, esteja prontamente disponível a todos os clínicos informação sobre o seu impacto a nível clínico, económico e humanístico (Gray et al., 2005; Mills et al., 2014).

A Substituição Terapêutica poderá ser realizada pelo farmacêutico que dispensa o medicamento prescrito sem consentimento prévio do prescritor (caso da Substituição por Genéricos). No entanto, para a maioria dos procedimentos de Intercâmbio Terapêutico esta substituição deverá ter a aprovação prévia do prescritor. (Tyler et al., 2008). Qualquer troca realizada, com a respetiva autorização, se necessário, tem que estar em conformidade com as políticas da organização. Em certas organizações, os prescritores estão em concordância de que a eleição de alternativas terapêuticas acarreta benefícios no momento da prescrição; outras organizações defendem e exigem que os prescritores têm que ser notificados caso ocorra uma alteração da terapêutica inicialmente prescrita (Tyler et al., 2008). Consequentemente, devem ser tomadas iniciativas educacionais para garantir que todos os intervenientes que direta ou indiretamente, fazem parte do intercâmbio terapêutico (prescritores, farmacêuticos, enfermeiros, os próprios doentes e outros profissionais de saúde), são informados da ocorrência de uma alteração da terapêutica (Tyler et al., 2008).

A determinação da adequabilidade de um intercâmbio terapêutico é geralmente feita através da avaliação de dados farmacológicos e fisiopatológicos. Para justificar a alteração da terapêutica, o novo medicamento tem que demonstrar uma efetividade semelhante à do medicamento original, no entanto este fator não é suficiente para justificar este intercâmbio; tem que apresentar mais vantagens perante o medicamento inicialmente prescrito, como a tolerabilidade, segurança, acesso, custo e conveniência (Mills et al., 2014).

É fundamental o conhecimento profundo das características de cada medicamento, antes de se propor a troca da terapêutica inicial por uma terapêutica alternativa para a mesma indicação. Para se provar a equivalência terapêutica entre dois medicamentos, é necessário efetuar estudos que comprovam essa equivalência. Estes estudos podem ser feitos através de ensaios clínicos que demonstrem a

segurança e a eficácia entre o medicamento de referência e o medicamento em estudo; através de ensaios clínicos que quantifiquem propriedades farmacodinâmicas dos medicamentos; através de testes de biodisponibilidade, no qual são analisados parâmetros farmacocinéticos entre o medicamento em estudo e o de referência; e por fim, através de testes *in vitro* entre o fármaco de referência e o em estudo de forma a comprovar a sua equivalência terapêutica (Rumel et al., 2006). Devem ser distintamente valorizados os diferentes tipos de estudos de base à determinação de equivalência terapêutica. (tabela 3).

Tabela 3 - Níveis hierárquicos baseados em estudos comparativos entre fármacos. Adaptado de Puigventós et al. (2004)

NÍVEL	TIPO DE ESTUDO
1	Ensaio clínico randomizado e controlado, comparando com variáveis clínicas de eficácia entre os fármacos
2	Ensaio clínico randomizado e controlado, comparando com variáveis substitutas que demonstrem eficácia semelhante entre os fármacos. Ou Ensaio clínico randomizado e controlado quando se compara os fármacos com placebo frente a variáveis clínicas ou a variáveis substitutas validadas que demonstrem eficácia semelhante.
3	Análise de ensaios clínicos randomizados e controlado, com subgrupos de doentes, quando se compara os fármacos com placebo frente a variáveis de eficácia não validadas.
4	Ensaio não randomizado → estudos observacionais ou através de informação a partir de base de dados

Para facilitar a seleção do medicamento alternativo mais adequado para uma determinada patologia, foram criados os Programas de Equivalentes Terapêuticos (PET). Estes programas são considerados documentos de apoio, previamente aprovados pelas CFT, proporcionando uma informação útil ao prescritor, para a prescrição e dispensa de fármacos suscetíveis de intercâmbio terapêutico, com base na

informação científica disponível e em procedimentos previamente estabelecidos (Carlos et al., 2008; García et al., 2009; Rosich et al., 2012).

2.2.3. Requisitos para a aplicação do programa de equivalentes terapêuticos

O intercâmbio terapêutico tem como objetivo implantar políticas caracterizadas pela sua segurança e qualidade, e por isso considera-se que os PET devem cumprir os seguintes requisitos: (Puigventós et al., 2004)

- Cada grupo terapêutico deve ser periodicamente revisto, discutido e aceite pelos clínicos responsáveis pela sua implementação;
- A Comissão de Farmácia e Terapêutica deve ter um papel ativo, tendo que previamente aprovar e rever o PET;
- Devem ser aplicados segundo protocolos estabelecidos que têm que estar prontamente disponíveis;
- O prescriptor deve ser sempre informado de qualquer substituição ocorrida com a sua prescrição, mesmo que esta conste dos procedimentos estabelecidos;
- Deve ser feito um registo contínuo das reações adversas que possam estar associadas à aplicação do intercâmbio terapêutico;
- Deve promover-se a realização de ensaios clínicos para se avaliar a aplicação do intercâmbio terapêutico.

Nos PET, as alterações podem ser feitas de diferentes formas, de acordo com três categorias de fármacos: (Puigventós et al., 2004)

1. **Fármacos com um equivalente terapêutico** no formulário, ocorrendo a substituição do fármaco por uma alternativa terapêutica incluída no sistema de formulário, sendo necessário adaptar o tratamento ao doente;
2. **Fármacos sem valor terapêutico no doente em questão, ocorrendo a suspensão do fármaco** que não demonstrou os requisitos mínimos de eficácia após realização de um ensaio clínico, ou que não apresente vantagens para o doente;

3. **Fármacos que não é aconselhável substituir**, ocorrendo a manutenção do tratamento com esse fármaco;

A Tabela 4 apresenta algumas vantagens e desvantagens que têm sido apontadas como consequência da implementação de programas terapêuticos, do tipo dos PET (Hekster, 2000).

Tabela 4 - Vantagens e desvantagens de um programa terapêutico. Adaptado de Hekster (2000)

VANTAGENS	DESVANTAGENS
Permite selecionar os medicamentos adequados (considerar volume, riscos, custos e problemas associados)	Sobrecarrega os médicos com papelada
Especifica critérios	Incentiva a tomada de decisões individualmente
Resume o projeto para análise por parte da CFT	O acompanhamento da terapêutica é desvalorizada
Faz uma estimativa dos resultados	Tende a dar mais importância ao fator “preço”
Promove a criação de iniciativas	Negligencia o impacto na sociedade
Deve comunicar acerca do projeto	Pressiona em demasia os profissionais de saúde
Deve simplificar o máximo possível o projeto	Subestima a carga do trabalho
Permite prever exceções → podendo ocorrer inclusão ou exclusão de medicamentos	
Reavalia e atualiza antecipadamente o programa	
Deve ter uma atitude proactiva	

2.2.4. Fatores que influenciam a implementação de um programa de equivalentes terapêuticos

Os PET devem incidir sobre o uso correto dos medicamentos, ter um carácter prospetivo e tentar obter resultados positivos na saúde (Hekster, 2000). Vários autores têm colocados questões quanto à metodologia e às metas estabelecidas para os programas e quanto ao papel do farmacêutico nos mesmos. A medição da eficácia da terapêutica, o impacto na saúde e a avaliação do risco nos doentes são parâmetros que deveriam ter a máxima prioridade quando se pretendem implementar PET (Hekster, 2000).

Está definido um conjunto de fatores que influenciam a capacidade de uma instituição ou sistema de saúde em implementar PET; e que permite, uma vez implementados, valorizar o seu contributo e assegurar o seu sucesso (Gray et al., 2005). Eis alguns desses fatores:

Instituições de saúde: os PET já fazem parte do âmbito hospitalar há muitos anos, onde têm mostrado ser um sucesso, devido ao seu carácter direto, simples, consistente e ético. Nos hospitais, geralmente existe um único formulário, simplificando a seleção da terapêutica no momento da prescrição e facilitando o controlo do inventário (Gray et al., 2005). No ambulatório, a implementação dos PET já não é tão simples nem consistente, pois normalmente, existe mais do que um formulário, tornando mais complexa a seleção da terapêutica (Gray et al., 2005).

Unidade ou área do sistema de saúde e das instituições: a alteração da terapêutica inicialmente prescrita por uma alternativa igualmente eficaz e segura é mais facilmente aplicada em certas unidades ou áreas de uma dada instituição, devido às diferentes classes de medicamentos prescritos nessas unidades (Gray et al., 2005).

Tipo de doentes: estes programas devem ter como principal alvo o bem-estar do doente e, conseqüentemente, é necessário ter um cuidado redobrado em doentes recém-nascidos e idosos, grávidas e em doentes que tenham algum órgão com função comprometida (Hekster, 2000). Adicionalmente, os profissionais de saúde envolvidos nos PET, têm que saber antecipadamente se o doente está a iniciar a terapêutica pela primeira vez ou se está a começar um novo tratamento após ter alterado o esquema terapêutico anterior (Gray et al., 2005). Os dados económicos, de eficácia e segurança relativos aos equivalentes terapêuticos, facilitam a sua seleção em doentes que estão a iniciar a terapêutica; é necessário um cuidado acrescido quando essa alteração de

terapêutica é implementada em doentes com um esquema terapêutico estável ou em doentes que simplesmente vão iniciar um novo esquema (Gray et al., 2005).

Preferências do doente: como já foi referido anteriormente, o grande objetivo destes PET é proporcionar ao doente a máxima qualidade em saúde e bem-estar. Por isso, a alteração da terapêutica tem que estar em conformidade com as preferências do próprio doente. A maioria dos doentes, obviamente, exige uma terapêutica com a máxima qualidade e com o menor custo possível (Gray et al., 2005). No entanto, o fator preço pode ser uma barreira relativamente aos medicamentos biológicos e a medicamentos que foram recentemente lançados no mercado devido ao seu elevado custo comparativamente com os outros medicamentos, pois muitas vezes os doentes têm a perceção de que os conceitos “mais caro” e “mais recente” são sinónimos de “melhor qualidade” (Gray et al., 2005).

Características dos medicamentos: mais uma vez quando falamos em características dos medicamentos, e no âmbito dos PET, é imprescindível que cada medicamento apresente eficácia, segurança e relação custo-efetividade adequada.

Outro fator igualmente importante é a conveniência da administração do medicamento, como por exemplo, a frequência das doses diárias. (Gray et al., 2005).

Seguro de saúde: os programas de medicamentos são elaborados com base nos formulários disponíveis. Se houver algum tipo de alteração ao nível destes formulários, ocorre automaticamente alterações nos programas de medicamentos. Os doentes ao alterarem o seu seguro de saúde, estão sujeitos a diferentes tipos de formulários (Gray et al., 2005). Esta realidade ainda não é a nossa, mas é um fator importante em vários países, como os EUA.

Variáveis farmacoeconómicas: o custo é sem dúvida um fator muito importante nos PET. No entanto, a farmacoeconomia analisa outras variáveis para além do preço. Analisa igualmente os custos inerentes aos testes de laboratório, o pessoal, hospitalizações e o tempo de recuperação do doente (Scroccaro, 2000).

Ética: muitas vezes, os prescritores deparam-se com um conflito moral; a quem deverão demonstrar lealdade no momento da prescrição, a si próprios ou à própria instituição (Jonsen, 2000). As indicações médicas surgem aquando a avaliação do doente acerca do diagnóstico, tratamento ou prognóstico. A ética deve estar intrínseca na decisão do prescritor em relação ao risco-benefício, ao custo dos medicamentos, tendo sempre como principal objetivo a qualidade de vida do doente (Jonsen, 2000). Fora das instituições, são propostos aos prescritores incentivos

financeiros pelo planos de saúde de forma a promover a prescrição de medicamentos mais baratos (Gray et al., 2005).

Equipa de saúde da instituição ou do sistema de saúde: a avaliação do impacto do PET exige uma análise do trabalho de equipa e da capacidade de adaptação por parte dos profissionais de saúde. A monitorização da adesão destes programas é fundamental para controlar os gastos dos medicamentos e, simultaneamente, contribui para o sucesso do ponto de vista clínico e económico (Scroccaro, 2000; Skledar & Hess, 2000; Gray et al., 2005).

Resumindo, de entre todas os possíveis tipos de Intercâmbio Terapêutico, existem três tipos que se podem considerar os principais e mais utilizados. São eles:

1. Substituição Genérica: quando o medicamento inovador é substituído pelo seu medicamento genérico (mesmo principio ativo) (Johnston, 2010);
2. Substituição terapêutica dentro da mesma classe terapêutica: quando um medicamento dentro da mesma classe terapêutica é substituído por um medicamento com eficácia terapêutica equivalente (por exemplo, a substituição da atorvastatina pela sinvastatina) (Johnston, 2010);
3. Substituição entre diferentes classes terapêuticas: quando o medicamento de uma classe terapêutico é substituído por um medicamento (de uma outra classe distinta) com efeito terapêutico equivalente (por exemplo, a substituição de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina por um antagonista dos recetores da angiotensina (Johnston, 2010).

Para ambos os tipos de substituição terapêutica, dentro da mesma classe terapêutica e substituição entre diferentes classes, um fator que deve ser sempre considerado, como já visto, a avaliação dos níveis de evidência relativamente à segurança e eficácia de cada medicamento (Johnston, Stafylas, & Stergiou, 2010).

3. Medicamentos Genéricos e Bioequivalência: a sua inclusão em Programas de Equivalentes Terapêuticos

Quando a patente do medicamento de marca termina o seu prazo, a indústria farmacêutica, incluindo laboratórios de genéricos, podem submeter um pedido na *Abbreviated New Drug Application*, para aprovação de comercialização de medicamentos genéricos a partir do medicamento de marca, com o objetivo de serem reconhecidos como quimicamente idênticos ao de referência (Chow, Yang, Starr, & Chiu, 2013; Tóthfalusi, Endrényi, & Chow, 2014).

A *Abbreviated New Drug Application* (ANDA) é uma aplicação que fornece dados, disponibilizando a revisão e a aprovação final de um medicamento genérico que foi submetido à aprovação pela FDA - Centro para a *Drug Evaluation and Research*, incluído no *Office of Generic Drugs*. Esta aplicação é denominada “Abbreviated” porque não são exigidos dados pré-clínicos em animais, nem clínicos em humanos, para estabelecer a segurança e a eficácia do genérico. É apenas obrigatória a disponibilização de dados científicos que comprovem a bioequivalência do medicamento genérico (FDA, 2014).

Para demonstrar a bioequivalência do genérico, o fabricante deve realizar, no mínimo, um ensaio clínico com o objetivo em analisar o comportamento entre o novo medicamento e o de referência (Holmes et al., 2011). O estudo é feito com uma amostra entre 12 a 36 indivíduos saudáveis (voluntários masculinos e femininos), onde metade dos voluntários, escolhidos aleatoriamente, recebe inicialmente o fármaco em estudo e, só depois de eliminar totalmente o fármaco, recebe o fármaco de referência. Para a outra metade dos voluntários, é administrado inicialmente o fármaco de referência e, tal como no primeiro grupo, só recebe o fármaco em estudo após eliminar totalmente o primeiro (Tóthfalusi et al., 2014). Este ensaio pretende avaliar a concentração sanguínea do fármaco, com amostras de sangue recolhidas após a ingestão dos fármacos, através de parâmetros farmacocinéticos, como a concentração máxima do fármaco (C_{max}), o seu volume de distribuição (AUC [área sob a curva]), taxa de absorção e biodisponibilidade. O tipo de estudo pode ser por administração única ou por administração múltipla. Quando analisados os resultados, a biodisponibilidade do medicamento genérico não pode apresentar uma concentração inferior a 20% i em relação à do medicamento de referência, e vice-versa (Holmes et

al., 2011; U.S. FDA, 2014). Tanto a FDA como a EMA estipularam este limite $\pm 20\%$ porque, para a maioria dos fármacos, não se verificam, clinicamente, diferenças significativas na concentração do princípio ativo no sangue (Karalis, Symillides, & Macheras, 2012). Para os dois fármacos serem considerados como bioequivalentes, os valores de Cmax e de AUC devem-se situar entre 80% e 125%, para um intervalo de confiança de 90% (Figura 3) (Holmes et al., 2011; Karalis et al., 2012; Tóthfalusi et al., 2014).

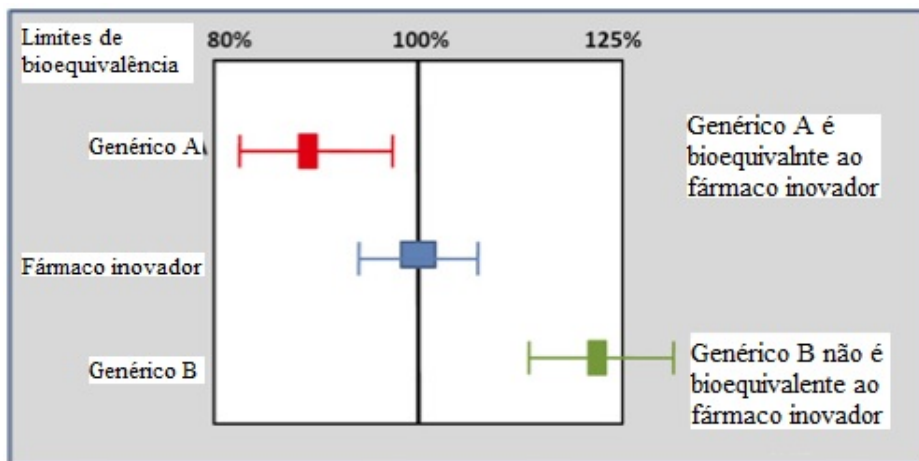


Figura 2 - Diagrama ilustrativo de estudos de bioequivalência. Adaptado de Holmes et al. (2011)

Quando este critério é atingido, procede-se à aprovação do medicamento, e o genérico em estudo é classificado como equivalente terapêutico ao de referência, podendo ser fabricado e comercializado como um genérico com um perfil de segurança semelhante ao original e com uma relação custo-efetividade mais acessível à população (FDA, 2009; Tóthfalusi et al., 2014). Os fármacos assim classificados podem ser incluídos em PET e trocados livremente e com segurança no momento da prescrição ou da dispensa (Substituição Genérica) e, consoante a preferência do doente, pode também ocorrer a substituição do medicamento genérico pelo de marca (Holmes et al., 2011; Tóthfalusi et al., 2014).

Os medicamentos genéricos não necessitam ter, obrigatoriamente, todas as características idênticas ao medicamento de marca. Podem diferir, por exemplo, no aspeto físico, como a forma e a cor, no mecanismo de libertação do princípio ativo, no prazo de validade, no tipo de excipientes utilizados, como corantes, aglutinantes e agentes de revestimento (Kesselheim, Misono, Lee, Stedman, & Brookhart, 2008;

Holmes et al., 2011;). Contudo é necessário ter um cuidado acrescido nos idosos, porque a simples alteração na embalagem ou no próprio comprimido pode causar confusão e, conseqüentemente, comprometer a adesão terapêutica (Johnston et al., 2010)

4. Medicamentos Biológicos, Medicamentos Biossimilares e Biossimilaridade e a sua inclusão em Programas de Equivalentes Terapêuticos

Durante muitos anos, a produção de novos fármacos era apenas feita por síntese química, onde se produziam fármacos de moléculas pequenas e bem definidas. No entanto, tudo mudou em 1982, quando a FDA americana aprovou o primeiro fármaco biológico, *Humulin* (insulina humana produzida a partir de bactérias geneticamente modificadas) (Jeske, Walenga, Hoppensteadt, & Fareed, 2013). Este momento marca o começo da produção dos fármacos biológicos. Desde então, os produtos bioterapêuticos têm tido um enorme sucesso no tratamento de doenças graves e crônicas (WHO, 2009). Entre 2001 e 2011, foram produzidos cerca de 23 novos medicamentos biológicos por ano (Jeske et al., 2013).

4.1. Medicamentos biológicos

Ao contrário dos fármacos produzidos por síntese química, onde o conceito de “equivalência” é baseado em estratégias bem definidas para determinar a bioequivalência através de parâmetros farmacocinéticos entre o fármaco em estudo e o de referência, nos fármacos biológicos esse processo é bem mais complexo e exigente (Endrenyi, Chang, Chow, & Tothfalusi, 2013).

Os medicamentos biológicos apresentam um peso molecular bastante maior comparativamente aos medicamentos de síntese química (Figura 5) e são compostos por proteínas complexas, tais como hormonas (eritropoietinas, hormonas de crescimento e ainda insulinas), enzimas, anticorpos monoclonais (inclusive fragmentos de anticorpos), toxinas, e também por produtos derivados do sangue,

como por exemplo os fatores de coagulação, e medicamentos imunológicos (vacinas, citocinas) (Kozlowski, Woodcock, Midthun, & Sherman, 2011; Jeske et al., 2013). Estes medicamentos têm uma sensibilidade acrescida face às condições ambientais (temperatura, pressão e luz); o seu processo de fabrico é mais complexo e apresentam uma estrutura primária, secundária, terciária e quaternária muito mais complicada (Endrenyi et al., 2013; Tóthfalusi et al., 2014).

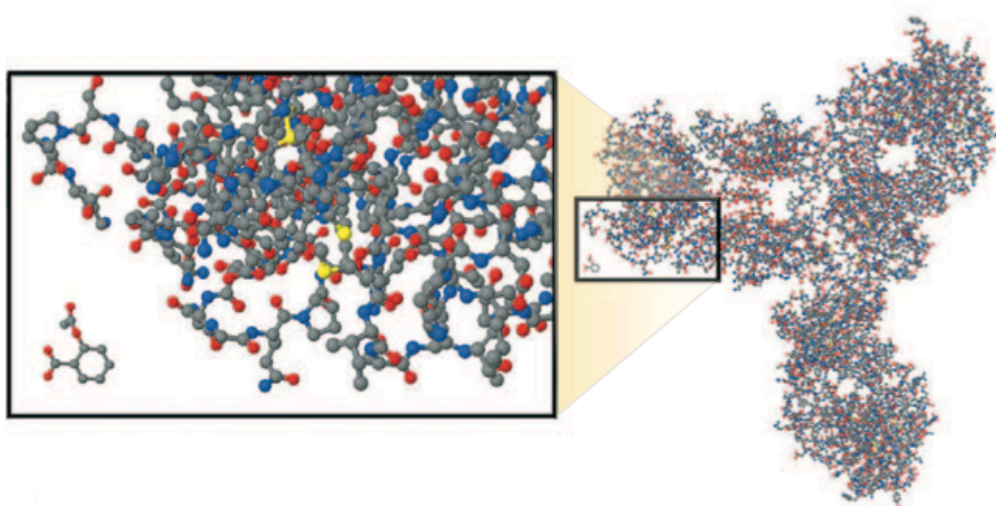


Figura 3 - Comparação entre um anticorpo monoclonal e a molécula da Aspirina. Adaptado de Kozlowski et al. (2011)

O processo de fabrico destes medicamentos é complexo, recorrendo às tecnologias com DNA recombinante, provenientes de células vivas (de bactérias, plantas, animais, vírus ou fungos) (Jeske et al., 2013), ou derivados de material biológico. Incluem na sua composição anticorpos, polissacáridos, polinucleótidos ou material viral vivo (vacinas) (Jeske et al., 2013). Tendo em conta que os medicamentos biológicos são derivados de moléculas de proteínas recombinantes produzidas a partir de células vivas, a sua produção implica centenas de etapas de isolamento e purificação (Chow & Liu, 2010). Durante a produção destes medicamentos, a probabilidade de contaminações é acrescida e, frequentemente, não detetável aquando o processo. Nas situações em que a contaminação é detetada, muitas vezes é impossível removê-la (Endrenyi et al., 2013). A tabela 6, apresenta um resumo das principais características dos medicamentos biológicos.

Tabela 5 - Principais características dos medicamentos biológicos. Adaptado de Jeske et al. (2013)

Fabricados ou derivados a partir de microorganismos, de células vegetais ou de células animais.
São moléculas ou misturas de moléculas grandes e complexas, dificilmente totalmente caracterizadas.
Incluem na sua composição material biológico, como anticorpos, polissacáridos, polinucleótidos, proteínas e material viral vivo.
Comparativamente aos medicamentos de pequenas moléculas, os medicamentos biológicos apresentam maior potencial de imunogenicidade.
Apresentam menor estabilidade face a mudanças de temperatura, luz e pressão relativamente aos medicamentos de pequenas moléculas.

As terapêuticas biológicas são de acesso limitado, não sendo frequentemente prescritas devido ao seu elevado custo (Kozłowski et al., 2011). São utilizadas em condições de saúde muito especiais, como em casos de doenças inflamatórias crônicas, de cancro, psoríase, artrite reumatoide e ainda hemofilia (Flood et al., 2007; Jeske et al., 2013; Puig, 2014) (figura 4).

Quando se trata de um medicamento derivado de uma mistura química complexa, a atividade biológica vai ser expressada pelo princípio ativo, contudo essa ação pode ser alterada por outros componentes, tais como a toxicidade da molécula (Chow & Liu, 2010). A atividade biológica destes medicamentos é maioritariamente dose-dependente, bastando um pequeno aumento da dose para que a atividade passe de benéfica a tóxica. A estrutura complexa dos produtos biológicos não permite uma fácil caracterização, dificultando a produção de um medicamento biossimilar que exerça exatamente a mesma ação no organismo (Kozłowski et al., 2011).

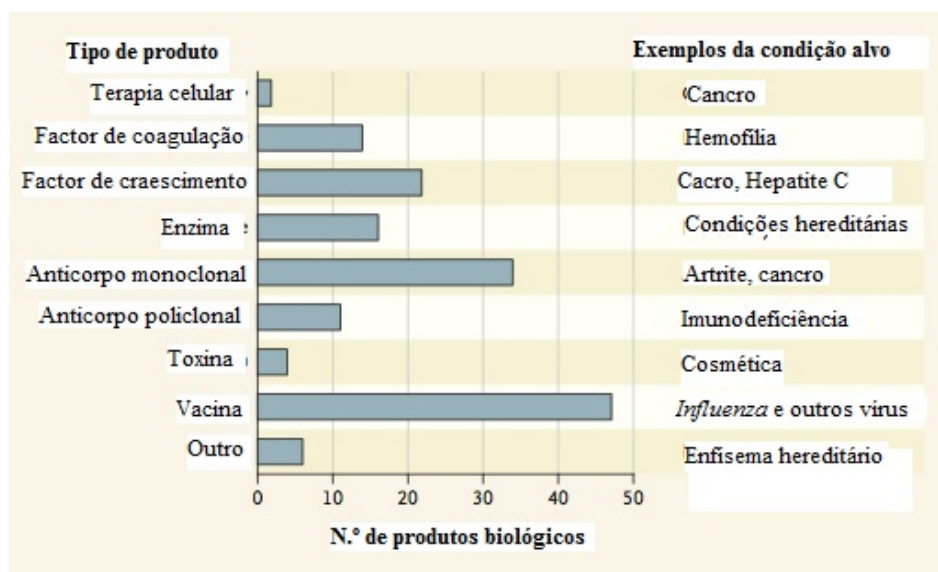


Figura 4 - Número de produtos biológicos aprovados pela FDA e as respetivas indicações terapêuticas. Adaptado de Kozlowski et al. (2011)

Na prática, durante o processo de fabrico dos medicamentos biológicos, é irrealizável a produção de uma cópia 100% idêntica ao produto biológico em questão. Podem ocorrer alterações irreversíveis na estrutura da molécula e diferentes processos de fabrico podem resultar em produtos finais distintos e, conseqüentemente, o novo produto adquire características distintas (por exemplo, ao nível da eficácia) podendo ter um impacto negativo sobre a imunogenicidade (Chow & Liu, 2010; Kozlowski et al., 2011).

A imunogenicidade é uma reação natural do próprio organismo, desencadeada no momento da administração de proteínas exógenas (Wang, Fang, Zhou, Wang, & Ahn, 2012). Uma vez administradas, o corpo reconhece o medicamento biológico como sendo um “corpo estranho”, desenvolve anticorpos com o intuito de eliminá-lo do organismo, aumentando a probabilidade de ocorrerem reações imunológicas indesejáveis (Wang et al., 2012). Os medicamentos de pequenas moléculas (de síntese) não são reconhecidos pelo sistema imunitário por serem demasiado pequenas (Wang et al., 2012).

Os medicamentos biológicos são maioritariamente administrados por via tópica, intramuscular ou por via intravenosa, pois as proteínas, quando administradas por via oral, vão ser inativadas pelo sistema digestivo (Gobel, 2007). No entanto, a administração por via tópica, IM ou IV, dos medicamentos biológicos faz com que os doentes estejam mais expostos a respostas imunológicas graves, tais como, reações

anafiláticas e, hipersensibilidade no local da injeção, para além da ocorrência de síndromes gripais e alergias (Chow & Liu, 2010; Wang et al., 2012).

A partir do momento em que um agente biológico específico foi incluído no formulário e apresenta todas as condições para a sua administração, o doente que não apresente nenhuma contraindicação a este está apto para iniciar a terapêutica biológica (Flood et al., 2007). É assim importante a cooperação entre os profissionais de saúde e o desenho adequado de um plano de saúde que monitorize o doente durante toda a terapêutica, garantindo a segurança e eficácia do tratamento (Flood et al., 2007).

4.2. Medicamentos biossimilares e biossimilaridade

Tal como acontece com os medicamentos produzidos por síntese química, uma vez que a patente do medicamento de marca termina o seu prazo, é possível a outras indústrias farmacêuticas fabricar versões genéricas dos medicamentos biológicos (WHO, 2009; Chow & Liu, 2010). Segundo a EMA, estes “genéricos” biológicos designam-se medicamentos biossimilares (EMA, 2013).

Em 2004, o conceito de “medicamento biológico similar” foi introduzido na legislação farmacêutica da UE, no entanto só entrou em vigor em 2005.

Em Dezembro de 2013, foram aprovados na Europa, 17 medicamentos biossimilares da hormona do crescimento, do factor de crescimento de colónias de granulócitos e de anti-TNF- α (Tóthfalusi et al., 2014).

Os medicamentos biossimilares não são considerados genéricos, no sentido em que não são exatamente iguais ao medicamento de referência, contrariamente ao que acontece com os medicamentos de síntese (Jeske et al., 2013). Os biossimilares são altamente semelhantes ao medicamento biológico de referência em várias factores, tais como, estruturais, funcionais, analíticos, imunológicos, farmacocinéticos, farmacodinâmicos, clínicos, no processo de fabrico e, o ou os princípios ativos têm que ser idênticos (Chow et al., 2013; Endrenyi et al., 2013; Tóthfalusi et al., 2014). Adicionalmente, não devem apresentar diferenças clinicamente significativas em termos de segurança, pureza e potência e, tal como os

verdadeiros genéricos, devem ser utilizados nas mesmas doses e para a mesma indicação terapêutica do medicamento biológico de referência (Endrenyi et al., 2013; Jeske et al., 2013).

A produção dos medicamentos biossimilares trouxe vantagens na redução dos preços dos medicamentos biológicos de referência tornando muito importante à sustentabilidade dos serviços nacionais de saúde a sua chegada ao mercado, mesmo que as moléculas biossimilares não sejam cópias exatamente iguais (Chow et al., 2013).

A EMA exige que sejam feitos ensaios clínicos com os medicamentos biológicos de referência, com o intuito de obter informações completas sobre estes, fornecendo bases para a seleção da dose e da via de administração do fármaco, e, ainda, para a delimitação do perfil de segurança, qualidade e eficácia para que possa ser comparado com o respectivo biossimilar (WHO, 2009; EMA, 2012). O titular da autorização da comercialização do biossimilar é, ainda, obrigado a demonstrar estudos comparativos de imunogenicidade a longo prazo (Tóthfalusi et al., 2014).

Quando se aplica o termo “permutabilidade” nos medicamentos biológicos, este apresenta várias premissas. Significa que o produto biológico é biossimilar ao produto de referência e que se espera que o produto biológico apresente o mesmo comportamento clínico que o de referência em qualquer doente (Endrenyi et al., 2013). O conceito de “biossimilaridade” está intrínseco ao conceito de “permutabilidade” e refere-se à comparação entre um medicamento biossimilar e o seu respectivo medicamento de referência. No entanto, a comprovação de que dois produtos são biossimilares não é um dado suficientemente forte para se proceder à troca da terapêutica de referência para o seu respectivo biossimilar (Endrenyi et al., 2013). As condições da sua permutabilidade também têm que ser comprovadas, para se poder proceder à troca da terapêutica entre medicamentos biológicos. A tabela 6 apresenta algumas condições do produto biológico de referência (PBR) necessárias à produção do respectivo biossimilar (PBS).

Tabela 6 - Condições do PBR para a produção do respectivo PBS. Adaptado de WHO (2009)

A dose e a via de administração do PBS, deve ser igual à do PBR.
A substância ativa do PBR e do PBS tem que ser semelhante.
Durante todo o processo de fabrico do PBS, deve ser usado o mesmo PBR (para demonstrar a qualidade clinica e não-clinica)
O PBR é comercializado com base nas suas características de qualidade, segurança e eficácia. Desta forma, o PBS não deve ser considerado automaticamente um substituto do PBR.

4.3. Extrapolação das indicações terapêuticas de medicamentos biossimilares

Os medicamentos biológicos podem ser utilizados em mais do que uma indicação terapêutica. É possível a extrapolação dos resultados clínicos de eficácia e segurança a outras indicações terapêuticas que não foram consideradas durante o desenvolvimento do medicamento biossimilar (EMA, 2012). Esta possível extrapolação é válida com base na evidência global obtida através de estudos de comparabilidade e com a respectiva justificação científica (EMA, 2012).

Quando a evidência central de comparabilidade é fundamentada com aspetos farmacodinâmicos, e se as indicações terapêuticas em causa apresentarem diferentes mecanismos de ação, devem ser apresentados dados relevantes para justificar a extrapolação de todas as indicações terapêuticas, fundamentando com base na literatura científica disponível, incluindo o (s) recetor (es) do Ag e o ou os mecanismos de ação (EMA, 2012).

Os medicamentos biossimilares só são aceites como tal quando a qualidade e a comparabilidade clinica e não-clinica é comprovada através de ensaios de potência e ensaios *in vitro* e da análise minuciosa da imunogenicidade (EMA, 2012). A comparabilidade clinica e não-clinica proporciona confiança face a quaisquer diferenças de qualidade, garantindo que esta não afetará nem a segurança nem a eficácia do produto biossimilar comparativamente ao produto biológico de referencia (EMA, 2012).

4.4. Consequências económicas da introdução de medicamentos bioequivalentes

Felizmente, o avanço da biotecnologia permitiu a produção de produtos biológicos altamente similares ao produto biológico de referência (Kozłowski et al., 2011). O aparecimento de “genéricos” dos medicamentos biológicos (bioequivalentes) resultou em biliões de euros economizados no final do ano. De qualquer forma, a produção do medicamento “genérico” biológico é muito mais cara que a produção do medicamento genérico químico o que implicações óbvias no custo dos bioequivalentes (Jeske et al., 2013).

A tabela 7 resume de forma clara as diferenças entre os medicamentos de pequenas moléculas e os medicamentos bioequivalentes.

Tabela 7 - Diferenças entre os medicamentos genéricos e os produtos bioequivalentes. Adaptado de Nandurkar et al. (2014)

Medicamento Genérico	Produto Bioequivalente
Produzido por síntese química	Produzido por processos biotecnológicos envolvendo organismos vivos
Moléculas de baixo peso	Moléculas de elevado peso
Estrutura bem definida	Estrutura complexa
Estrutura independente do processo de fabrico	Estrutura dependente do processo de fabrico
Bem caracterizado	Não está totalmente caracterizado
Estável	Instável
Imunogenicidade não é a maior preocupação	Imunogénico

Em relação à inclusão de medicamentos Biológicos e respectivos Bioequivalentes em Programas de Equivalentes Terapêuticos, a imunogenicidade é um factor que restringe a interpermutabilidade destes fármacos (Chou & Liu, 2010). Neste

sentido, ainda são poucos os PET que incluem estes fármacos, sendo que na sua maioria só se utilizam como alternativas terapêuticas a considerar no início das terapêuticas e não em terapêuticas já iniciadas com um PBR ou PBS. Isto é, a substituição genérica (biossimilar) far-se-á maioritariamente a quando da primeira prescrição.

5. Aplicações dos programas de equivalentes terapêuticos

Até recentemente, os programas de equivalentes terapêuticos restringiam-se a alterações dentro da mesma classe terapêutica (Flood et al., 2007).

Atualmente a realidade é já diferente, e consideram-se como alternativas, fármacos de diferentes classes terapêuticas que partilham a mesma indicação.

A ARSLVT disponibilizou, no âmbito da monitorização do uso do medicamento na sua área de influência, no seu relatório semestral de janeiro-junho de 2013, o ranking, em valor, da distribuição dos medicamentos mais vendidos em ambulatório na zona de Lisboa, e respectiva alternativa terapêutica. Incluiu os custos associados do medicamento vendido e da alternativa sugerida, bem como o potencial poupança, que se resume no valor que se economizaria se fossem substituídos pelas respetivas alternativas terapêuticas, em cenários que oscilam entre os 20% e os 80% de substituição (Vaz et al., 2013). A tabela 8 apresenta alguns desses medicamentos, que apresentam no seu conjunto grande importância na prática clínica.

Tabela 8 - Exemplos de medicamentos vendidos em ambulatório e respetiva alternativa terapêutica. Adaptado (Vaz et al., 2013)

DCI	RNK	PVP	Potencial Poupança	Alternativa Terapêutica
Rosuvastatina	1	9.955.957,53€	1.866.213,75€	Sinvastatina genérico
Metformina + Vildagliptina	2	9.073.089,84€	1.489.242,80€	Metformina genérico (isolada) + Gliclazida genérico (isolada)
Metformina + Sitagliptina	3	7.456.965,06€	1.214.760,55€	Metformina genérico (isolada) + Gliclazida genérico (isolada)
Quetiapina	8	4.420.086,79€		*
Amoxicilina + Ác. clavulânico	10	3.778.691,09€	265.143,45€	Amoxicilina genérico
Valsartan + Hidroclorotiazida	12	3.667.676,01€	(-) 39.769,98€	Irbesartan + Hidroclorotiazida genérico
Sinvastatina	14	3.549.423,39€		0 Sinvastatina genérico
Omeprazol	17	3.263.747,18€		Omeprazol genérico
Risperidona	18	3.249.733,43€		*
Dabigatrano etexilato	20	3.060.972,60€	583.158,53€	Varfarina
Amlodipina + Valsartan	22	2.945.819,43€	433.321,18€	Amlodipina genérico (isolada) + Irbesartan genérico (isolada)
Atorvastatina	26	2.606.296,77€	298.455,58€	Sinvastatina genérico
Insulina glargina	27	2.572.043,45€	280.401,32€	Insulina NPH
Esomeprazol	29	2.447.496,98€	411.167,11€	Omeprazol genérico
Clopidogrel	30	2.398.456,27€	289.607,99€	Ác. Acetilsalicílico 150mg genérico

* - alternativa terapêutica não definida pela CFT da ARSLVT

Em seguida ir-se-á apresentar alguns exemplos de pares de fármacos que constituem alternativas terapêuticas entre si.

Antipsicóticos – Risperidona e Paliperidona

Existe uma grande heterogeneidade farmacológica entre os medicamentos dentro da classe terapêutica dos antipsicóticos (Patel, Arista, Taylor, & Barnes, 2013). Consequentemente, as diferenças entre os dados de eficácia devem ser rigorosamente avaliados em conjunto com os possíveis efeitos adversos associados (Patel et al., 2013).

A alternância entre a medicação antipsicótica deve ser uma prática bem ponderada, devido à possibilidade do aparecimento de efeitos adversos e episódios psicóticos, diminuindo a eficácia da terapêutica (Smidt, Haffmans, & Hoencamp, 2012).

No caso de doentes idosos, esta terapêutica deve ser muito bem controlada e monitorizada, no sentido em que a combinação da diminuição da noção da realidade e do aumento da probabilidade da perda da medicação pode resultar numa possível diminuição da adesão à terapêutica (Suzuki et al., 2013). Desta forma, a utilização da terapêutica antipsicótica nos idosos, deve ser monitorizada de perto, devendo ser selecionado um esquema terapêutico simples (por exemplo, uma toma diária) (Suzuki et al., 2013).

O principal metabolito ativo da risperidona, a paliperidona, é usualmente utilizado na terapêutica da esquizofrenia por apresentar menos interações medicamentosas e assume-se que este medicamento é menos afetado pelas diferenças interindividuais do metabolismo da risperidona (Suzuki et al., 2013). O desenvolvimento de uma bomba osmótica de libertação prolongada de paliperidona, durante um período de 24 horas, permitiu a obtenção de uma concentração plasmática estável e evitou o doseamento da primeira dose (Suzuki et al., 2013).

O estudo para comparar a efetividade da paliperidona com a risperidona, foi realizado com 27 doentes internados com mais de 60 anos diagnosticados com esquizofrenia. Este era composto por dois grupos, um grupo controlo (doentes medicados unicamente com risperidona) e um outro grupo que alterou a terapêutica para paliperidona (Suzuki et al., 2013). Para definir a dose ideal a administrar de paliperidona, foi utilizado como base um ensaio clínico realizado por Arakawa *et al.* onde se pretendia definir a dose eficaz de paliperidona em doentes esquizofrénicos (Arakawa et al., 2008). Com base nos resultados obtidos, concluiu-se que a dose equivalente de paliperidona referente à risperidona varia entre 3 - 6mg/dia

(dependendo da dosagem da medicação anterior) (Arakawa et al., 2008; Suzuki et al., 2013).

Posto isto, o estudo realizado por Suzuki *et al.* demonstrou que não existem diferenças significativas ao nível da eficácia do tratamento com paliperidona. O grupo de doentes que foi medicado com paliperidona durante um período de 12 semanas apresentou uma melhoria dos sintomas extrapiramidais induzidos pela medicação e, conseqüentemente, assumiu uma melhoria nas atividades básicas diárias (Suzuki et al., 2013).

Um outro aspeto importante é o facto de os doentes esquizofrénicos (devido à medicação antipsicótica), normalmente apresentam excesso de peso e, por conseguinte, um aumento do risco de lesões cardiovasculares (Suzuki et al., 2013). A substituição da risperidona pela paliperidona, ainda demonstrou não provocar diferenças a nível do peso do doente e, apesar de não ser significativa, uma redução do colesterol total, diminuindo o risco de doenças cardiovasculares associadas (Suzuki et al., 2013).

No entanto, apesar destas aparentes vantagens, o custo acrescido da paliperidona condiciona a sua utilização generalizada, faltando clarificar se as mais valias aparentes compensam o seu custo acrescido. Em termos económicos, o preço do medicamento de marca da paliperidona (Invega® 3mg) e da risperidona (Risperdal® 3mg) com a respetiva comparticipação é, respetivamente, 3,60 euros e 0,60 euros (Infarmed, 2012).

Relativamente aos medicamentos biológicos, as *guidelines* publicadas, ou ainda em processo de elaboração, pela EMA, englobam aspetos clínicos e não-clínicos no desenvolvimento dos medicamentos biossimilares dispensados a nível hospitalar. Estas *guidelines* incidem maioritariamente sobre os seguintes produtos biológicos (EMA, 2013):

- Epoetinas;
- Filgrastims;
- Hormonas de crescimentos;
- Alfa- e Beta-interferões;
- Anticorpos monoclonais;
- Heparinas de baixo peso molecular

Fatores Estimuladores da Hematopoiese – Darbepoetina alfa e Epoetina alfa

Desde a sua introdução no mercado, as proteínas estimuladoras da eritropoiese tornaram-se imprescindíveis no tratamento da anemia relacionada com a doença renal crónica, associada à quimioterapia e provocada pela infeção por VIH (Adamson, Lew, Allen, Misuro, & Malacrida, 2005; Lucas, Carrera, Jorge, Boquinhas, & Pais, 2006). Nos casos de doentes infetados por VIH com doença renal crónica, a anemia é agravada, provocando um aumento da resistência à epoetina alfa (Brophy, Ripley, Kockler, Lee, & Proeschel, 2005).

Durante muitos anos, a epoetina alfa foi o único produto biológico aprovado pela FDA no tratamento da anemia associada à doença renal crónica, quimioterapia e infeção por VIH (Brophy et al., 2005). Entre 1999 e 2002, a utilização da epoetina alfa aumentou significativamente na área oncológica (Adamson et al., 2005). Em 2001, foi aprovado um fator estimulante da hematopoiese de ação prolongada, a darbepoetina alfa, no tratamento da anemia associada à doença renal crónica (Brophy et al., 2005). As semelhanças entre estes dois fármacos associando, simultaneamente, os custos globais do tratamento, tornaram esta classe terapêutica um foco para a implementação de iniciativas de redução de custos através dos programas de equivalentes terapêuticos (Adamson et al., 2005). Para estes medicamentos serem incluídos nos programas de equivalentes terapêuticos foi necessário, antecipadamente, calcular a redução dos custos, analisar a duração da terapêutica em internamento e os recursos da instituição para a implementação destes programas e, por fim, determinar a conversão da dosagem da epoetina alfa para a darbepoetina alfa (Adamson et al., 2005).

A darbepoetina alfa demonstrou eficácia e segurança equivalente à epoetina alfa no tratamento da anemia associado à doença renal crónica e com uma frequência de dosagem menor (Adamson et al., 2005). Em simultâneo, apresentou vantagens económicas quando administrados em doses equivalentes semanais em doentes internados nos hospitais (darbepoetina 1µg *Vs* epoetina 200UI) (Adamson et al., 2005; Lucas et al., 2006).

Depois de analisados, os resultados demonstraram que a inclusão da darbepoetina alfa em programas de equivalentes terapêuticos, , apresentou benefícios economicamente significativos; tanto os custos dos medicamentos com darbepoetina alfa são menores como também o custo médio da terapêutica por doente é menor

comparativamente com a epoetina alfa (337,72€ e 373,77€, respetivamente) (Brophy et al., 2005).

Posteriormente, o mercado adaptou-se e os fornecedores da epoetina alfa acompanharam e até ultrapassaram as vantagens económicas da darbepoetina em alguns hospitais. A grande vantagem da identificação clara de grupos de fármacos alternativas terapêuticas consiste na criação de competição e consequente diminuição dos custos dos medicamentos essenciais.

Heparinas de baixo peso molecular – Dalteparina e Enoxaparina

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma das maiores causas de morte evitável em doentes hospitalizados e submetidos a cirurgias ortopédicas e abdominais (Amin, 2011; Carson et al., 2012). Outros fatores que aumentam o risco de episódios tromboembólicos incluem a idade avançada (aumenta o risco nos idosos), obesidade, TEV prévio, insuficiência cardíaca congestiva, doença respiratório grave, doentes dependentes de ventilação assistida, imobilidade prolongada devido a lesões da espinal medula, trauma e cancro (Carson et al., 2012). Com o aumento do número de casos mortais e com o crescente reconhecimento deste problema de saúde, pressupõe-se o aumento da utilização de anticoagulantes parenterais como profilaxia (Amin, 2011).

Os custos associados a doentes hospitalizados (incluindo custos do quarto e da própria medicação) que sofreram um episódio de TEV são bastantes significativos (Carson et al., 2012). Segundo um estudo realizado por Ollendorf et al., os doentes internados submetidos a uma grande cirurgia ortopédica com TEV estão sujeitos ao dobro dos dias de internamento e dos custos associados relativamente aos doentes que não sofreram nenhum TEV (Ollendorf, Vera-Llonch, & Oster, 2002).

Os sistemas de cuidados de saúde promovem a implementação de estratégias com o intuito de reduzir os custos associados ao TEV, elegendo a terapêutica mais segura, eficaz e com melhor relação custo-efetividade (Carson et al., 2012). Neste sentido, são utilizadas as HBPM (por exemplo, enoxaparina, edalteparina) como terapêutica profilática, demonstrando terem perfis de eficácia e segurança semelhantes (Carson et al., 2012). Contudo, outros autores consideram haver diversidade farmacológica, bioquímica, biofísica e clínica nestes produtos biossimilares, apresentando evidências inconsistentes na questão da equivalência terapêutica (afetando a segurança e eficácia clínica), tornando as HBPM não

qualificáveis para serem incluídas nos programas de equivalentes terapêuticos (Merli & Groce, 2010; Amin, 2011).

Com base nos resultados obtidos num estudo efetuado por Carson et al., todos os doentes que realizaram a terapêutica profilática com HBPM (1870 doentes com enoxaparina e 1639 doentes com dalteparina) não demonstraram diferenças significativas em termos de duração do internamento e de readmissões no hospital (Carson et al., 2012). Relativamente à duração do internamento, a terapêutica profilática com dalteparina apresentou ser vantajosa em doentes com problemas respiratórios e em doentes dependentes de ventilação assistida (Carson et al., 2012). Em contrapartida, a enoxaparina demonstrou maior eficácia em doentes internados por trauma (Carson et al., 2012). Em termos económicos, a terapêutica profilática com dalteparina demonstrou ser mais económica comparativamente com a terapêutica com enoxaparina (tabela 8).

Tabela 9 - Comparação dos custos entre a terapêutica com dalteparina e enoxaparina. Adaptado de Carson et al. (2012)

	Unidade Totais	Custo	Total
Dalteparin 5000UI	15810	13,30€	210.252,11€
Enoxaparina 40mg	13948	15,80€	220.323,80€
Enoxaparina 30mg	1862	11,85€	22.062,55€

A alteração da terapêutica profilática de enoxaparina para dalteparina, durante seis meses, economizou, aproximadamente, 32.134,55€, correspondendo a 64.269,1€ anuais (Carson et al., 2012).

Sem dúvida que os programas de equivalentes terapêuticos são imprescindíveis para a redução de custos associados aos medicamentos, no entanto, uma inadequada aplicação destes programas pode resultar em aumentos dos custos no âmbito hospitalar (Amin, 2011). Por exemplo, a redução da eficácia e segurança dos anticoagulantes parenterais pode conduzir a mais situações de tromboembolismo venoso ou a complicações hemorrágicas (Amin, 2011).

A produção dos produtos bioequivalentes trouxe grandes benefícios tanto para o doente como para o sistema de cuidados de saúde, no sentido em que são mais baratos

com eficácia e segurança semelhante ao produto de referência (Nandurkar et al., 2014). Contudo, é importante ter em atenção o uso destes medicamentos realizando com frequência uma análise aprofundada de forma a garantir a segurança do doente (Nandurkar et al., 2014).

Infelizmente, o intercâmbio terapêutico nem sempre é uma prática facilmente aplicável pois está altamente dependente da preferência do próprio doente e, por vezes, não é possível comprovar a equivalência terapêutica de certos medicamentos quanto à eficácia terapêutica e à gestão global do doente (Johnston, 2010).

Medicamentos que pertençam à mesma classe terapêutica, podem variar em muitos aspectos (Johnston et al., 2010). Estas diferenças (podem ser ao nível da estrutura do princípio ativo, na formulação dos medicamentos, em intervenções feitas de forma a prolongar a duração do efeito, nos próprios excipientes), mesmo que subtis, podem levar a grandes variações na farmacocinética e causar, conseqüentemente, efeitos adversos graves, como reações alérgicas ou interações medicamentosas (Johnston et al., 2010). Uma simples diferença no excipiente incluído na formulação (por exemplo, glúten ou lactose) ou no mecanismo de eliminação, pode alterar a motilidade intestinal do doente e afetar a biodisponibilidade do medicamento (Johnston et al., 2010).

Qualquer que seja o tipo de substituição terapêutica aplicada, os medicamentos em questão têm que ser obrigatoriamente equivalentes (Johnston, 2010). É indiscutível que muitos dos genéricos disponíveis têm grande qualidade proporcionando um efeito equivalente durante a terapêutica, contudo, os doentes em algumas terapias, são mais sensíveis a variações (Johnston, 2010). Conseqüentemente, certas questões devem ser levantadas, relativamente a essas terapêuticas; se são química, biológica e clinicamente equivalentes (Johnston, 2010).

Quando se trata de medicamentos com uma margem terapêutica estreita, a avaliação da bioequivalência pode apresentar um impacto clínico significativo (Holmes et al., 2011). O problema destes medicamentos é exibirem uma diferença de duas vezes menor entre a mediana da LD50 (*Median Lethal Dose*) e da ED50 (*Median Effective Dose*), e a mesma diferença entre a CMT (Concentração Mínima Tóxica) e CME (Concentração Mínima Eficaz) no sangue. Quando analisados estes parâmetros, é necessário ter um cuidado acrescido aquando a titulação e a monitorização nos doentes, pois apenas uma pequena diferença na dose ou na concentração

administrada, pode causar falhas terapêuticas graves e/ou o aparecimento de reações adversas graves (Buehler, 2010). Desta forma, estes medicamentos são denominados “*critical dose drug*” (Buehler, 2010). A imprecisão na delimitação destas margens terapêuticas e no estabelecimento dos horários das doses tem um impacto muito importante, contudo são parâmetros muito difíceis de estabelecer (Holmes et al., 2011).

A tabela 9 apresenta alguns exemplos de medicamentos com uma margem terapêutica estreita.

Tabela 10 - Exemplos de medicamentos com margem terapêutica estreita. Adaptado de Yu (2011)

CLASSE TERAPÊUTICA	FÁRMACO
Anticoagulante	Varfarina
Hormona Sintética	Levotiroxina
Antiepiléticos	Carbamazepina e Fenitoína
Estabilizador do humor	Carbonato de lítio
Antiarrítmico	Digoxina
Broncodilatador	Tiofilina

Profissionais de saúde e cientistas lançaram um alerta acerca de um possível déficit de equivalência terapêutica em vários parâmetros clínicos, quando comparados os medicamentos genéricos e os de marca, ambos com margem terapêutica estreita (Holmes et al., 2011).

Segundo a FDA, os medicamentos genéricos não devem ser comparados entre si, por isso é questionada a alteração da terapêutica entre dois genéricos com base em estudos de bioequivalência. Desta forma, a FDA alerta para que a avaliação da bioequivalência, seja sempre comparada entre o medicamento de marca e o seu respectivo genérico (Holmes et al., 2011).

Hormona Sintética – Levotiroxina

Segundo os registos na FDA, a levotiroxina é considerada um medicamento de margem terapêutica estreita, contudo a FDA considera que este medicamento tem as condições certas para ser aplicado nos programas de equivalentes terapêuticos (Ward, 2011).

A alteração da terapêutica entre medicamentos distintos da levotiroxina é confusa, pois encontram-se disponíveis no mercado diferentes marcas inovadoras de levotiroxina, contudo não são bioequivalentes entre si. Por exemplo, nos EUA existem quatro medicamentos originais deste fármaco, dos quais três não são bioequivalentes entre si (Ward, 2011).

As doses administradas de levotiroxina, exigem um ajuste cauteloso que se deve às variações interindividuais relativo ao polimorfismo dos genes envolvidos na codificação das enzimas transportadoras das hormonas tiroideas, nas enzimas hepáticas e noutras proteínas incluídas no metabolismo destas hormonas (Santoro et al., 2014). As doses de levotiroxina são estabelecidas consoante o sexo, peso e medicação concomitante, necessitando de uma monitorização constante e precauções adicionais em determinados doentes (Devdhar, Drooger, Pehlivanova, Singh, & Jonklaas, 2011).

A *American Association of Clinical Endocrinologist* (AACE), a *American Thyroid Association* (ATA) e a *The Endocrine Society* (TES) trabalharam em conjunto com o intuito de elaborar um serviço de vigilância eficaz, avaliando os doentes que fazem uma terapêutica com levotiroxina (Hennessey, Malabanan, Haugen, & Levy, 2010). Com base nos resultados obtidos, foram registados 198 casos associados ao aparecimento de efeitos adversos, dos quais 89,4% desses casos estão relacionados com a troca do medicamento inicialmente prescrito (Hennessey et al., 2010). Em 91,6% dos casos, a troca do medicamento prescrito foi feito no momento da dispensa na farmácia, sem o consentimento do médico. Cerca de 27% dos efeitos adversos graves (correspondendo a 54 doentes) registaram-se sob a forma de arritmias, isquemia do miocárdio e fraturas ósseas (Hennessey et al., 2010). Na informação disponibilizada, consta que a troca mais frequente foi do medicamento de marca para o seu genérico (Hennessey et al., 2010).

Posto isto, ainda persistem dúvidas relativamente à bioequivalência e à troca dos medicamentos de levotiroxina, contudo, aconselha-se aos doentes que evitem ao

máximo a troca destes medicamentos, dando ênfase à medição da hormona TSH, no caso de ocorrerem trocas, seis semanas após a mudança da medicação (Ward, 2011).

Antiepiléticos – Carbamazepina, fenitoína e lamotrigina

Nos EUA, foram questionados os requisitos apresentados pela FDA acerca da bioequivalência dos medicamentos antiepiléticos, gerando alguma controvérsia em redor da substituição destes medicamentos pelos seus respetivos genéricos (Johnston, 2010; Yamada & Welty, 2011).

Testes realizados em laboratório onde pretendem calcular a concentração sérica destes medicamentos, não apresentam resultados muito seguros na correlação entre a eficácia e a toxicidade (Yamada & Welty, 2011). Deste modo, o único indicador demonstrativo do sucesso da terapêutica é simplesmente o desaparecimento de episódios epiléticos (Yamada & Welty, 2011).

A substituição entre equivalentes terapêuticos antiepiléticos tem sido alvo de discussão, pois em muitos casos, esta troca resulta em alterações da eficácia clínica e um aumento significativo do número de consultas médicas, internamentos e efeitos colaterais associados (Girolineto, Junior, Sakamoto, & Pereira, 2012). Estes dados têm um significado relevante pois, a falha terapêutica destes medicamentos, expõe os doentes a um maior risco de recorrência de episódios epiléticos e, conseqüentemente, podem provocar danos psicológicos e sociais graves e até mesmo a morte (Yamada & Welty, 2011; Girolineto et al., 2012). Desta forma, a substituição da terapêutica antiepilética com genéricos, não só pretende o sucesso terapêutico mas, simultaneamente, obter um impacto económico positivo e proporcionar ao doente uma melhor qualidade de vida, embora seja muito importante a avaliação rigorosa neste tipo de substituições. (Yamada & Welty, 2011).

Para analisar a substituição terapêutica entre medicamentos antiepiléticos inovadores (especificamente entre a carbamazepina, fenitoína e lamotrigina) e os seus respetivos genéricos, procedeu-se à elaboração de estudos retrospectivos e prospetivos. Embora os estudos retrospectivos revelem uma possível relação entre a substituição terapêutica entre medicamentos antiepiléticos e o aumento da utilização dos serviços médicos, os estudos prospetivos demonstraram resultados distintos (Yamada & Welty, 2011). Os resultados a partir dos estudos prospetivos, não revelaram diferenças

significativas nem a nível clínico nem a nível farmacocinético (delimitado pela FDA para determinar a bioequivalência) (Yamada & Welty, 2011). Posto isto, não é possível retirar conclusões concretas em termos de eficácia e segurança dos genéricos antiepiléticos, pois estudos realizados sugerem que a substituição entre estes genéricos não é problemática (Yamada & Welty, 2011). No entanto, existem grupos de doentes mais suscetíveis a complicações (depende da idade, da frequência e a gravidade dos episódios epiléticos, medicação concomitante, adesão terapêutica), sendo necessário ter uma atenção redobrada nestes casos (Yamada & Welty, 2011).

A nível económico, outros estudos revelaram que o intercâmbio terapêutico entre estes medicamentos não tem o impacto desejado, pois o aumento da utilização dos serviços médicos ou a adição de um novo medicamento antiepilético no esquema terapêutico, contrabalança com a redução dos preços associados aos medicamentos genéricos (Girolineto et al., 2012).

Apesar dos estudos realizados demonstrarem que um medicamento genérico pode ser intercambiável na maioria das vezes, ainda são colocadas dúvidas e reportados casos que põem em questão a segurança e a eficácia de alguns destes medicamentos (Rumel et al., 2006). Um dos mais recentes casos de não equivalência entre o medicamento genérico e o de marca foi entre o genérico da Bupropiona XL 300mg e o Wellbutrin® XL 300mg (Jeske et al., 2013). Em 2007, entre 1 de Janeiro e 30 de Junho, a FDA recebeu 85 casos de aparecimento de efeitos indesejáveis em doentes que trocaram a terapêutica antidepressiva, Wellbutrin® XL, para o seu genérico, mais especificamente, para a bupropiona 300mg do laboratório Teva. Dos 85 casos, verificou-se em 78 uma diminuição do efeito antidepressivo e em outros casos observou-se o aparecimento e agravamento de efeitos adversos associados à bupropiona. Metade desses pacientes que trocaram a medicação para o genérico, voltaram para a terapêutica inicial com *Wellbutrin*® XL, onde se verificou uma melhoria da depressão e dos efeitos adversos causados pelo genérico (FDA, 2012). Consequentemente, não está disponível no mercado nenhum medicamento genérico do *Wellbutrin*®.

6. Papel do Farmacêutico e da Farmacovigilância Ativa nos programas de equivalentes terapêuticos

A procura de alternativas terapêuticas e outras estratégias que contribuam para a sustentabilidade da despesa em saúde e para o uso racional do medicamento é uma constante do exercício das CFT, nas quais o farmacêutico participa, não só tentando controlar as despesas diretas de aquisição, como também reduzindo desperdícios resultantes da não-efetividade e da toxicidade dos medicamentos, otimizando o seu uso.

O âmbito do desempenho dos farmacêuticos tem evoluindo de um papel tradicional para atividades centradas na prestação de cuidados, incluindo áreas clínicas como a seleção, revisão e validação da terapêutica, com o objetivo de aumentar a eficácia e segurança na utilização do medicamento, de forma a conseguir resultados positivos em saúde.

Esta filosofia profissional assenta na prestação de cuidados farmacêuticos. Estes consistem no assumir, por parte dos farmacêuticos, da sua função e responsabilidade perante os assuntos relacionados com o medicamento. Começa na colaboração com o médico no processo de tomada de decisão para a prescrição, integra o aconselhamento aos doentes sobre a utilização dos medicamentos, a monitorização do tratamento farmacoterapêutico, do seu cumprimento e identificação de problemas relacionados com a medicação (PRM), como sejam a falta de efetividade e reações adversas.

Desde a década de 90, depositou-se grande importância no aconselhamento ao doente, principalmente no doente idoso, e passou-se a valorizar mais a participação do farmacêutico na melhoria da qualidade da prescrição médica (Romano-Lieber et al., 2002). Neste sentido, parte do próprio farmacêutico tentar minimizar as barreiras ainda existentes na comunicação entre o farmacêutico e o doente. Com essa melhoria na comunicação, tenciona-se que os doentes adquiram mais informação acerca da terapêutica (por exemplo, os riscos associados ao uso dos medicamentos) e que o aconselhamento sobre o uso racional dos mesmos se inclua numa melhoria do funcionamento do sistema de saúde em Portugal e no mundo (Faria, 2013; Romano-Lieber et al., 2002).

O papel do farmacêutico difere muito entre os diferentes países da UE. Por exemplo, nos países como Portugal, Espanha, França e Itália, os sistemas de farmacovigilância funcionam de forma semelhante e o farmacêutico assume uma participação fundamental nestes sistemas (Alves, Craveiro & Marques, 2010). Contrariamente, nos países como a Finlândia, Noruega e Suécia, não faz parte da função do farmacêutico notificar reações adversas aos medicamento (RAM) (Alves, Craveiro & Marques, 2010).

Cabe ao farmacêutico, tentar reduzir os custos da terapêutica, melhorando a prescrição médica, promovendo a adesão terapêutica e, muito importante, controlar possíveis reações adversas (Romano-Lieber et al., 2002). No idoso, a toma de apenas um único medicamento pode causar o aparecimento de reações adversas graves, uma vez que no idoso ocorrem, simultaneamente, alterações ao nível do metabolismo e do funcionamento dos órgãos (ao nível da função hepática, renal, cardíaca e vascular) (Sousa et al., 2011). De maneira a vigiar as reações adversas aos medicamentos, foi introduzido o conceito de farmacovigilância.

A OMS define farmacovigilância como o conjunto de atividades de deteção, avaliação, registo e prevenção de reações adversas, com o intuito de melhorar a assistência ao doente e a sua segurança, determinando a incidência e a gravidade inerente ao uso dos medicamentos (WHO, 2014).

A farmacovigilância é uma área que tem vindo a evoluir progressivamente desde o último século, sendo imprescindível a sua atividade na monitorização e segurança dos medicamentos uma vez que são comercializados, onde se pretende garantir que os doentes recebam uma medicação com uma relação benefício-risco aceitável (Awada & Zgheib, 2014; Alves, Craveiro & Marques, 2010).

Um programa de farmacovigilância tem como principais objetivos: melhorar a assistência ao doente; promover a utilização racional dos medicamentos, evitando problemas de saúde pública, como as RAM e contribuir para a avaliação dos benefícios, riscos e eficácia dos medicamentos (WHO, 2004). Estes programas são divididos em duas formas distintas. A mais aplicada e divulgada nos programas de farmacovigilância é um sistema de vigilância durante a terapêutica designado notificação espontânea de reações adversas a medicamentos (Alves, Craveiro & Marques, 2010). A segunda e não menos importante é a farmacovigilância ativa.

A farmacovigilância ativa é um sistema de vigilância com caráter prospetivo, determinado antes do início da terapêutica, onde inclui fármacos considerados de alto risco e/ou que foram, recentemente, introduzidos no âmbito hospitalar.

A participação do farmacêutico nos programas de farmacovigilância ativa, contribui para a promoção do uso racional e seguro do medicamento, melhorando não só processo de notificação espontânea, mas também demonstra ser uma ferramenta importante na introdução de novos medicamentos no âmbito hospitalar.

Em 2009, o Infarmed registou que, das notificações enviadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), 47% foram provenientes dos farmacêuticos, elegendo-o como o grupo de profissionais de saúde que notificaram mais suspeitas de RAM (34% foram médicos e 19% enfermeiros) (Alves, Craveiro & Marques, 2010). Consequentemente, os serviços farmacêuticos de cada hospital deve manter a sua participação na procura, elaboração e implementação de procedimentos para a notificação de RAM, colaborando, simultaneamente, com o Serviço Nacional de Farmacovigilância.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos de Uso Humano tem uma atividade essencial na promoção e recolha de toda a informação acerca de suspeitas de reações adversas no ser humano pela utilização de medicamentos (Alves, Craveiro & Marques, 2010; Decreto-Lei 176/2006). Para além destas funções, segundo o Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto, artigo 167.º, o SNF tem como objetivos:

- identificar precocemente, as reações adversas provocadas pela utilização dos medicamentos;
- examinar e analisar, com base nos dados e na informação recolhida, a relação de causalidade, se aplicável, entre a utilização de medicamentos e a ocorrência de reações adversas;
- avaliar o perfil de segurança dos medicamentos comercializados através da análise da relação benefício/risco dos fármacos, e se necessário adotar medidas de segurança.

Em relação aos PET, os programas de farmacovigilância ativa poderão ser ferramentas fundamentais para a substituição de fármacos com estreita margem terapêutica, quer por biossimilares, quer por genéricos.

6.1. Farmacêutico Comunitário

A presença constante do farmacêutico na farmácia comunitária, transmite ao doente um local seguro onde serão prestados todos os esclarecimentos e aconselhamentos acerca dos medicamentos, como interações entre os medicamentos, contra-indicações, possíveis reações adversas e a seleção da terapêutica mais adequada (Ordem dos Farmacêuticos, 2013a).

É dever do farmacêutico comunitário notificar uma suspeita de RAM, pois espera-se que os seus conhecimentos farmacológicos, clínicos e terapêuticos o permitam detetar perante um caso de RAM concreta (Alves, Craveiro, & Marques, 2010). No entanto, este farmacêutico encontra-se em desvantagem relativamente ao farmacêutico hospitalar, pois através do sistema informático da farmácia comunitária, não é possível ter acesso ao processo clínico do doente, sendo muito difícil o acompanhamento para a obtenção da informação relativa à evolução RAM (Alves et al., 2010).

6.2. Farmacêutico Hospitalar

Tradicionalmente, os farmacêuticos hospitalares têm sido responsáveis pela aquisição e/ ou produção de medicamentos e sua distribuição para dar cumprimento à prescrição médica. Nos últimos anos assistimos a um aumento exponencial na informação sobre medicamentos, nomeadamente no que respeita a reações adversas e interações, que obrigaram a uma maior especialização face à diversidade do tema, justificando a necessidade de integração do farmacêutico hospitalar na equipa responsável pela gestão da terapêutica medicamentosa. A responsabilização dos profissionais de saúde em relação às suas ações é cada vez mais alvo de escrutínio público, obrigando à transparência no exercício e fundamentação rigorosa das opções selecionadas. A prática de cuidados farmacêuticos pressupõe que o farmacêutico seja co-responsável pelos resultados dos medicamentos nos doentes sob os seus cuidados.

Os farmacêuticos hospitalares fazem parte da estrutura técnica do hospital, importante em muitos processos negociais, procurando sempre eleger a melhor terapêutica para o doente com o menor custo possível, tendo capacidade para propor a utilização de equivalentes terapêuticos (Ordem dos Farmacêuticos, 2013b). Têm igualmente uma enorme contribuição para uma boa gestão dos medicamentos, distribuindo-os de forma eficaz carecendo o sistema (Ordem dos Farmacêuticos, 2013b).

Relativamente ao SNF, a contribuição do farmacêutico hospitalar comprovou ser uma mais-valia no sentido em que, a informação acerca do consumo dos medicamentos do hospital, permite aos serviços farmacêuticos identificar possíveis acontecimentos iatrogénicos (Alves, Craveiro & Marques, 2010). Desta forma, o farmacêutico hospitalar tem um papel muito importante na notificação de RAM, tendo em conta que os efeitos adversos com maior gravidade ocorrem nos hospitais e as RAM são responsáveis por grande parte das admissões hospitalares (Becker et al., 2007).

Como já foi referido nos farmacêuticos comunitários, os farmacêuticos hospitalares carecem com o acesso à história clínica do doente, desde a terapêutica instituída até à evolução do doente, permitindo a elaboração de uma notificação de farmacovigilância muito mais complexa em parceria com o médico (Alves et al., 2010). Assim, o farmacêutico hospitalar tem todas as condições para implementar metodologias de trabalho que lhe possibilitem detetar e registar ativamente as reações adversas, contribuindo para o uso seguro dos medicamentos e, conseqüentemente, para a melhoria da qualidade dos cuidados de saúde prestados.

III. Conclusão

Hoje em dia, os profissionais de saúde são diariamente confrontados com a problemática do custo dos medicamentos e com este trabalho foi possível abordar, de uma maneira crítica, estratégias já implementadas para reduzir o custo dos mesmos, fomentando o seu uso racional.

A decisão sobre a melhor alternativa terapêutica evoluiu de uma atividade tida como simples, segura e em que se avaliavam duas ou mais possibilidades terapêuticas com valor económico semelhante, para uma atividade altamente complexa, com custos altamente divergentes. Atualmente existe evidência substancial que demonstra que o método tradicional de prescrição e distribuição de medicamentos, em que o médico prescrevia e o farmacêutico dispensava, deixou de ser o mais apropriado para assegurar a efetividade, segurança e adesão à terapêutica. Hoje preconiza-se uma atitude colaborativa com intervenção de todos os elementos que integram a equipa prestadora de cuidados. É o caso da atividade das CFT, quer o seu trabalho de seleção de medicamentos no desenho dos formulários de medicamentos, quer na identificação das alternativas terapêuticas que constituem os equivalentes dos PET.

Sabe-se que os programas de equivalentes terapêuticos e os formulários terapêuticos estão cada vez mais a ser implementados pelo mundo e, atualmente, são uma ferramenta fundamental com o intuito de auxiliar o prescritor no momento da prescrição médica e o farmacêutico durante a dispensa. Estes programas permitiram a troca de medicamentos por alternativas tão eficazes e seguras e com o menor custo possível.

Contudo, como foi possível observar, os programas de equivalentes terapêuticos não conseguem incluir todos os medicamentos disponíveis no mercado pois nem sempre existem alternativas terapêuticas para determinado medicamento com melhor relação custo/efetividade, mais seguras e eficazes. Temos o problema dos medicamentos de margem terapêutica estreita e os biossimilares, onde se verificou que o processo de fabrico com o objetivo de obter uma biossimilaridade minimamente aceitável entre o produto biológico de referência é difícil e moroso.

Relativamente aos genéricos, estudos demonstram que na maioria das vezes os medicamentos de marca podem e devem ser substituídos pelo seu respetivo genérico, no entanto, também existem casos onde não é possível aplicar uma alternativa

terapêutica pois o risco da terapêutica sobrepõem-se ao seu benefício, ficando aquém em termos de qualidade, eficácia e segurança da terapêutica.

A farmacovigilância faz parte do processo do circuito do medicamento no mercado como foi visto anteriormente, com o objetivo de melhorar a qualidade e a segurança dos medicamentos, tendo como principal preocupação o utente e a Saúde Pública, na detecção, avaliação e prevenção de reações adversas medicamentosas. Constitui, assim, uma ferramenta importante no auxílio à implementação de PET que envolvam alternativas terapêuticas com biossimilares, ou outros fármacos de estreita margem terapêutica, principalmente na sua versão mais proativa, a chamada “Farmacovigilância Ativa”.

Uma das mais-valias da comunicação entre o doente e o farmacêutico é o aconselhamento, sendo de extrema importância o farmacêutico quebrar algumas barreiras ainda existentes entre estes dois intervenientes.

Com especial atenção aos doentes idosos, cabe ao farmacêutico, tentar reduzir os custos da terapêutica e a própria terapêutica (cada vez mais temos doentes idosos polimedicados, o que por vezes pode ser perigoso relativamente às interações medicamentosas), melhorando a prescrição médica, promovendo a adesão terapêutica e, muito importante, controlar possíveis reações adversas.

Este trabalho teve algumas limitações no sentido em que, por vezes, a informação recolhida demonstrava algumas discrepâncias nas conclusões entre diferentes autores de diferentes fontes, dificultando um pouco a seleção da melhor informação a reter.

Em suma, cabe a todos os profissionais de saúde atuarem conforme os seus princípios e ideais, mas é indiscutível que todos têm que ter um foco em comum: o bem-estar do doente, devendo ser prioridade do profissional de saúde prestar os melhores cuidados ao doente.

IV. Bibliografia

- Adamson, R., Lew, I., Allen, P., Misuro, A., & Malacrida, P. (2005). Therapeutic interchange of darbepoetin alfa for epoetin alfa in a multiinstitution health care system. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 62(22), 2416–9. doi:10.2146/ajhp040603
- Alves, C., Craveiro, N., & Marques, F. B. (2010). O Papel do Farmacêutico na Farmacovigilância. *Revista Da Ordem Dos Farmacêuticos*, 3–4.
- Amin, A. (2011). Therapeutic Interchange of Parenteral Anticoagulants: Challenges for Pharmacy and Therapeutic Committees. *Pharmaceuticals*, 4, 1475–1487. doi:10.3390/ph4111475
- Arakawa, R., Ito, H., Takano, A., Takahashi, H., Morimoto, T., Sassa, T., ... Suhara, T. (2008). Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 197(2), 229–35. doi:10.1007/s00213-007-1029-z
- ARSLVT. (2013). Regulamento Interno da Comissão de Farmácia e Terapêutica da ARSLVT. *ARSLVT*. Disponível em: <http://www1.arslvt.min-saude.pt/ctf/Documents/Regulamento CFT.pdf>
- ARSLVT. (2014). Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Disponível em: <http://www.arslvt.min-saude.pt/pages/11>
- Awada, Z., & Zgheib, N. k. (2014). Pharmacogenovigilance : a pharmacogenomics pharmacovigilance program. *Pharmacogenomics*, 15(6), 845–856.
- Becker, M. L., Kallewaard, M., Caspers, P. W., Visser, L. E., Leufkens, H. G., & Stricker, B. Hc. (2007). Hospitalisations and emergency department visits due to drug – drug interactions : a literature review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16, 641–651. doi:10.1002/pds

Brophy, D. F., Ripley, E. B., Kockler, D. R., Lee, S., & Proeschel, L. A. (2005). Darbepoetin alfa therapeutic interchange protocol for anemia in dialysis. *The Annals of Pharmacotherapy*, 39(11), 1808–11. doi:10.1345/aph.1G329

Buehler, G.J. (2010). History of Bioequivalence for Critical Dose Drugs (Consultado a 12 de outubro de 2014) Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/.../UCM209319.pdf>

Buusman, A., Andersen, M., Merrild, C., & Elverdam, B. (2007). Factors influencing GPs' choice between drugs in a therapeutic drug group. A qualitative study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 25(4), 208–13. doi:10.1080/02813430701652036

Carlos, J., Ramírez, R., Ariza, M. A., Belen, C., Musso, A., Farmacia, U. De, & Murcia, G. A. P. (2008). FARMACOTERAPÉUTICA EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS : SU APLICACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD (PRIMERA PARTE). *Boletín Información Farmacoterapéutica*, 2(1), 1–5.

Carson, W., Schilling, B., Simons, W. R., Parks, C., Choe, Y., Faria, C., & Powers, A. (2012). Comparative effectiveness of dalteparin and enoxaparin in a hospital setting. *Journal of Pharmacy Practice*, 25(2), 180–9. doi:10.1177/0897190011418514

Chow, S.-C., & Liu, J.-P. (2010). Statistical assessment of biosimilar products. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 20(1), 10–30. doi:10.1080/10543400903280266

Chow, S.-C., Yang, L.-Y., Starr, A., & Chiu, S.-T. (2013). Statistical methods for assessing interchangeability of biosimilars. *Statistics in Medicine*, 32(3), 442–8. doi:10.1002/sim.5566

Decreto-Lei n.º 106-A/2010, 1 de outubro, Ministério da Saúde

Decreto-Lei n.º 176/2006, 30 de agosto, Estatuto do Medicamento

Decreto-Lei n.º 195/2006, 3 de outubro, Ministério da Saúde

Despacho n.º 8333/2014, 26 de junho, Ministério da Saúde

Devdhar, M., Drooger, R., Pehlivanova, M., Singh, G., & Jonklaas, J. (2011). Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 21(8), 821–7. doi:10.1089/thy.2011.0029

EMA. (2012). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - nonclinical and clinical issues. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf

EMA. (2013). Biosimilar medicinal products. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104228.pdf

Endrenyi, L., Chang, C., Chow, S.-C., & Tothfalusi, L. (2013). On the interchangeability of biologic drug products. *Statistics in Medicine*, 32, 434–441. doi:10.1002/sim.5569

FDA (2009). Therapeutic Equivalence of Generic Drugs – Letter of Health Practitioners (Consultado a 19 de setembro 2014) Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073182.htm>

FDA (2012). Review of Therapeutic Equivalence Generic Bupropion XL 300mg and Wellbutrin XL 300mg. (Consultado a 12 de setembro de 2014) Disponível em: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm153270.htm>

FDA. (2014). Abbreviated New Drug Application (ANDA). Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073182.htm>

edandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDA
Generics/

- Flood, J., Mihalik, C., Fleming, R. R., Strober, B. E., Zucker, D. R., & Burgoyne, D. S. (2007). The use of therapeutic interchange for biologic therapies. *Managed Care (Langhorne, Pa.)*, 16(1), 51–62. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285813>
- García, M. J. A., Álvarez, V. B., Sánchez, J. A. C., Molina, B. D., González, E. M. F. G., Pérez, Y. F., ... García, G. M. (2009). Programa de intercambio terapéutico. *Comisión de Farmacia y Terapéutica*.
- Girolineto, B. M. P., Junior, V. A., Sakamoto, A. C., & Pereira, L. R. L. (2012). Interchangeability among therapeutic equivalents of lamotrigine : evaluation of quality of life. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48(1), 95–102.
- Gobel, B. H. (2007). Hypersensitivity reactions to biological drugs. *Seminars in Oncology Nursing*, 23(3), 191–200. doi:10.1016/j.soncn.2007.05.009
- Gray, T., Pharm, D., Bertch, K., Galt, K., Gonyeau, M., Karpiuk, E., ... Vermeulen, L. C. (2005). ACCP Position Statement. Guidelines for Therapeutic Interchange — 2004. *Pharmacotherapy*, 25(11), 1666–1680.
- Hekster, Y. A. (2000). Target Drug Programs and Medication Use Evaluation. *Pharmacotherapy*, 20(10 Pt 2), 322–326.
- Helmons, P. J., Kosterink, J. G. W., & Daniels, C. E. (2014). Formulary compliance and pharmacy labor costs associated with systematic formulary management strategy. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 71(5), 407–15. doi:10.2146/ajhp130219
- Hennessey, J. V, Malabanan, A. O., Haugen, B. R., & Levy, E. G. (2010). Adverse reporting in patients treated with levothyroxine: results of the pharmacovigilance task force survey of the American Thyroid Association, American Association of

- Clinical Endocrinologists and the Endocrine Society. *Endocr Pract*, 16(3), 357–70.
- Holmes, D. R., Becker, J. a, Granger, C. B., Limacher, M. C., Page, R. L., & Sila, C. (2011). ACCF/AHA 2011 health policy statement on therapeutic interchange and substitution: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(12), 1287–307. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.001
- INFARMED. (2012). *Prontuário Terapêutico-11*. (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Ed.) (11^a ed.). Lisboa
- INFARMED. (2013a). Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar Relatório Mensal – dezembro 2013. Lisboa. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/ANALISE_MERCADO_MEDICAMENTOS_CHNM/2013/Rel_Medicamentos_MeioHospitalar_dez13.pdf
- INFARMED. (2013b). Medicamentos uso humano. Lisboa. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO
- INFARMED. (2013c). Medicamentos uso humano – Autorização de introdução no mercado. Lisboa. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO
- INFARMED. (2013d). Medicamentos uso humano – Autorização de introdução no mercado – Procedimentos de AIM. Lisboa. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/PROCEDIMENTOS_DE_AIM

INFARMED. (2013e). Medicamentos uso humano – Avaliação económica e participação. Lisboa. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO

INFARMED. (2013f). Medicamentos uso humano – Avaliação técnico-científica. Lisboa. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_TECNICO_CIENTIFICA

INFARMED. (2013g). Medicamentos uso humano – Farmacovigilância. Lisboa. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA

INFARMED. (2013h). Monitorização do mercado – Comprovação de qualidade. Lisboa. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/COMPROVACAO_DA_QUALIDADE

INFARMED. (2013i). Monitorização do mercado – Inspeção. Lisboa. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSPECCAO

INFARMED. (2013j). Princípios orientadores para a política do medicamento. Lisboa. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/ESTRUTURA_E_ORGANIZACAO/CTE/Comissao_Nacional_de_Farmacia_Terapeutica/MAIS/Princ%EDpios%20Orientadores%20para%20a%20Pol%EDtica%20do%20Medicamento.CNFT%202013.pdf

Jeske, W., Walenga, J. M., Hoppensteadt, D., & Fareed, J. (2013). Update on the safety and bioequivalence of biosimilars - focus on enoxaparin. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 5, 133–41. doi:10.2147/DHPS.S28813

- Johnston, A. (2010). Challenges of therapeutic substitution of drugs for economic reasons: focus on CVD prevention. *Current Medical Research & Opinion*, 26(4), 871–878. doi:10.1185/03007990903578462
- Johnston, A., Stafylas, P., & Stergiou, G. S. (2010). Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 70(3), 320–34. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03681.x
- Jones, M. I., Greenfield, S. M., & Bradley, C. P. (2001). Primary care Prescribing new drugs: qualitative study of influences on consultants and general practitioners. *BMJ*, 323, 1–7.
- Jonsen, A. (2000). Fortresses and formularies: Drugs, ethics, managed care. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 57, 853–856.
- Karalis, V., Symillides, M., & Macheras, P. (2012). Bioequivalence of highly variable drugs: a comparison of the newly proposed regulatory approaches by FDA and EMA. *Pharmaceutical Research*, 29(4), 1066–77. doi:10.1007/s11095-011-0651-y
- Kesselheim, A. S., Misono, A. S., Lee, J. L., Stedman, M. R., & Brookhart, M. A. (2008). Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease - A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of American Medical Association*, 300(21), 2514–2526.
- Kozlowski, S., Woodcock, J., Midthun, K., & Sherman, R. B. (2011). Developing the Nation's Biosimilars Program. *The New England Journal of Medicine*, 365(5), 385–388.
- Lucas, C., Carrera, F., Jorge, C., Boquinhas, H., & Pais, M. J. (2006). Effectiveness of weekly darbepoetin alfa in the treatment of anaemia of HIV-infected haemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 21(11), 3202–6. doi:10.1093/ndt/gfl386
- Makowsky, M. J., Guirguis, L. M., Hughes, C. a, Sadowski, C. a, & Yuksel, N. (2013). Factors influencing pharmacists' adoption of prescribing: qualitative

- application of the diffusion of innovations theory. *Implementation Science : IS*, 8(1), 109. doi:10.1186/1748-5908-8-109
- Marques, F. B. (2004). Valor Terapêutico Acrescentado. *Revista Da Ordem Dos Farmacêuticos*, 1–4.
- Medeiros, E., Moraes, C., Karnikowski, M., & Nóbrega, O. (2011). Intervenção interdisciplinar enquanto estratégia para o uso racional de Medicamentos em idosos. *Ciências E Saúde Coletiva*, 7, 3139–3149.
- Merli, G. J., & Groce, J. B. (2010). Pharmacological and Clinical Differences Between Low-Molecular-Weight Heparins. Implications for Prescribing Practice and Therapeutic Interchange. *Pharmacy and Therapeutics*, 35(2), 95–105.
- Mills, E. J., Gardner, D., Thorlund, K., Briel, M., Bryan, S., Hutton, B., & Guyatt, G. H. (2014). A users' guide to understanding therapeutic substitutions. *Journal of Clinical Epidemiology*, 67(3), 305–13. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.09.008
- Nandurkar, H., Chong, B., Salem, H., Gallus, A., Ferro, V., & McKinnon, R. (2014). Low-molecular-weight heparin biosimilars: potential implications for clinical practice. *Internal Medicine Journal*, 44(5), 497–500. doi:10.1111/imj.12417
- Nutescu, E. A., Park, H. Y., Walton, S. M., Blackburn, J., Finley, J. M., Lewis, R. K., & Schumock, G. T. (2005). Factors that influence prescribing within a therapeutic drug class. *Journal of Evaluation on Clinical Practice*, 11(4), 357–365.
- Ollendorf, D. A., Vera-Llonch, V., & Oster, G. (2002). Cost of venous thromboembolism following major orthopedic surgery in hospitalized patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 59, 1750–1754.
- Ordem dos Farmacêuticos. (2013a). Farmácia Comunitária. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebFarma_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryID=1909

- Ordem dos Farmacêuticos. (2013b). Farmácia Hospitalar. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebFarma_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryID=1910
- Patel, M. X., Arista, I. a, Taylor, M., & Barnes, T. R. E. (2013). How to compare doses of different antipsychotics: a systematic review of methods. *Schizophrenia Research*, *149*(1-3), 141–8. doi:10.1016/j.schres.2013.06.030
- Portaria 340/2012, 25 de outubro. Ministério da Saúde
- Puig, L. (2014). Biologic Therapies for Moderate to Severe Psoriasis Are Not Interchangeable. *Actas Dermosifiliográficas*, *105*(5), 483–486. doi:10.1016/j.adengl.2014.04.019
- Puigventós, F., Ventayol, P., & Delgado, O. (2004). Intercambio terapéutico. *El Farmacéutico Hospitales*, *131*(1), 101–112.
- Rathore, S. S., Ketcham, J. D., Alexander, G. C., & Epstein, A. J. (2009). Influence of patient race on physician prescribing decisions: a randomized on-line experiment. *Journal of General Internal Medicine*, *24*(11), 1183–91. doi:10.1007/s11606-009-1077-7
- Romano-Lieber, N. S., Teixeira, J. J. V, Farhat, F. C. L. G., Ribeiro, E., Crozatti, M. T. L., & Oliveira, G. S. A. (2002). Revisão dos estudos de intervenção do farmacêutico no uso de medicamentos por pacientes idosos. *Cadernos de Saúde Pública*, *18*(6), 1499–1507.
- Rosich, I., Allepuz, A., Alba, G., Benages, N., & Arranz, T. (2012). Eficiencia en la prescripción de medicamentos: impacto de un programa de intercambio terapéutico. *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, *26*(1), 58–64. doi:10.1016/j.gaceta.2011.06.009
- Rubino, M., Hoffman, J. M., Koesterer, L. J., & Swendrynski, R. G. (2008). ASHP Guidelines on Medication Cost Management Strategies for Hospitals and Health Systems. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *65*, 1368–84.

- Rumel, D., Nishioka, S. A., & Santos, A. A. P. (2006). Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Revista Saúde Pública*, 40(5), 921–927.
- Santoro, A. B., Vargens, D. D., Camargo, M. De, Filho, B., Bulzico, D. A., Kowalski, L. P., ... Suarez-kurtz, G. (2014). Effect of UGT1A1 , UGT1A3 , polymorphisms on L-thyroxine doses required for TSH suppression in patients with differentiated thyroid cancer. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(5), 1067–1075. doi:10.1111/bcp.12437
- Schachtner, J. M., Guharoy, R., Medicis, J. J., Newman, N., & Speizer, R. (2002). Prevalence and cost savings of therapeutic interchange among U.S. hospitals. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 59, 529–533.
- Schumock, G. T., Li, E. C., Suda, K. J., Matusiak, L. M., Hunkler, R. J., Vermeulen, L. C., & Hoffman, J. M. (2014). National trends in prescription drug expenditures and projections for 2014. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 71(6), 482–99. doi:10.2146/ajhp130767
- Scroccaro, G. (2000). Formulary Management. *Pharmacotherapy*, 20(10 Pt 2), 317–321.
- Skledar, S. J., & Hess, M. H. (2000). Implementation of a drug-use and disease-state management program. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 57(4), 23–29.
- Smidt, C. De, Haffmans, J., & Hoencamp, E. (2012). Antipsychotics switching strategies in real life . A longitudinal study in clinical practice. *The European Journal of Psychiatry*, 26(1), 41–49.
- Sousa, S., Pires, A., Conceição, C., Nascimento, T., Grenha, A., & Braz, L. (2011). Polimedicação em doentes idosos: adesão à terapêutica. *Revista Portuguesa de Clinica Geral*, 27, 176–182.
- Suzuki, H., Gen, K., Otomo, M., Inoue, Y., Hibino, H., Mikami, A., ... Mikami, K. (2013). Study of the efficacy and safety of switching from risperidone to

- paliperidone in elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67(2), 76–82. doi:10.1111/pcn.12026
- Tóthfalusi, L., Endrényi, L., & Chow, S.-C. (2014). Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. *The European Journal of Health Economics*, 15 Suppl 1, S5–11. doi:10.1007/s10198-014-0589-1
- Tyler, L. S., Cole, S. W., May, J. R., Millares, M., Valentino, M. a., Vermeulen, L. C., & Wilson, a. L. (2008). ASHP Guidelines on the Pharmacy and Therapeutics Committee and the Formulary System. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(13), 1272–1283. doi:10.2146/ajhp080086
- Vaz, A. F., Magalhães, A. S., Lourenço, A., Ribeiro, N., & Mateus, R. (2013). Medicamentos: Evolução da prescrição, dispensa e utilização - Relatório Semestral Janeiro-Junho 2013. *ARSLVT*. Disponível em: http://www.arslvt.min-saude.pt/uploads/document/file/267/Relat_rio_Semestral_2013.pdf
- Vaz, A. F., Pinto, C. G., Lourenço, A., Monteiro, E., Barros, H., Vale, M. C., & Marques, P. S. (2010). Plano Nacional de Saúde 2011-2016: Política do Medicamentos, Dispositivos Médicos e a Avaliação de Tecnologias em Saúde. *Direção Geral de Saúde*. Disponível em: <http://pns.dgs.pt/files/2010/11/PM1.pdf>
- Ventayol, P., Puigventós, F., Delgado, O., Martínez, I., Maroto, A., Comas, F., ... Serna, J. (2002). Programas de intercambio terapéutico en el hospital: la evidencia en favor del paciente, (2).
- Wang, Y.-M. C., Fang, L., Zhou, L., Wang, J., & Ahn, H.-Y. (2012). A survey of applications of biological products for drug interference of immunogenicity assays. *Pharmaceutical Research*, 29(12), 3384–92. doi:10.1007/s11095-012-0833-2

- Ward, L. S. (2011). Levotiroxina e o problema da permutabilidade de drogas de estreito intervalo terapêutico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55(7), 429–434.
- WHO. (2004). Pharmacovigilance: ensuring the safe of medicines. *WHO Policy Perspectives on Medicines*. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf>
- WHO. (2009). Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Disponível em: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
- WHO. (2010). Financiamento dos Sistemas de Saúde - O caminho para a cobertura universal. *Relatório Mundial da Saúde 2010*. Disponível em: <http://www.who.int/eportuguese/publications/WHR2010.pdf?ua=1>
- WHO. (2014). Pharmacovigilance. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
- Yamada, M., & Welty, T. E. (2011). Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. *The Annals of Pharmacotherapy*, 45(11), 1406–15. doi:10.1345/aph.1Q349
- Yu, L. X. (2011). Quality and Bioequivalence Standards for Narrow Therapeutic Index Drugs (Consultado a 12 de outubro de 2014) Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM292676.pdf>

Anexos

ANEXO I: Tabela com os principais grupos e as respectivas classes onde se aplica o intercâmbio terapêuticos. Adaptado de (Schachtner et al., 2002).

GRUPOS	CLASSES
<u>ANALGÉSICOS</u>	Inibidores seletivos da COX-2 AINES Opiáceos e opióides
<u>ANTIINFECCIOSOS</u>	Aminoglicosídeos Antifúngicos Carbapenemos Cefalosporinas de 1ª, 2ª e 3ª geração Fluoroquinolonas Macrólidos Penicilinas
<u>CARDIOVASCULARES</u>	IECAs Antagonistas dos receptores da angiotensina II β-bloqueadores Bloqueadores dos canais do cálcio Inibidores diretos da trombina Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa Inibidores da redutase HMG-CoA Heparinas de baixo peso molecular Nitratos e nitritos Diuréticos tiazídicos Trombolíticos
<u>SISTEMA NERVOSO CENTRAL</u>	Benzodiazepinas Bloqueadores neuromusculares Inibidores da recaptação de serotonina Triptanos
<u>OLHOS/OUVIDOS/NARIZ/GARGANTA</u>	Antitússicos Descongestionantes Expectorantes Anti-histamínicos sedativos e não sedativos

	Corticosteróides nasais β -bloqueadores oftálmicos Corticosteróides respiratórios
<u>GASTROINTESTINAL</u>	Antiácidos Antagonistas do receptor de serotonina 5-HT ₃ Antagonistas dos receptores H ₂ Laxantes Inibidores da bomba de prótons
<u>HORMONAS E SUBSTITUTOS SINTÉTICOS</u>	Insulinas Hormona libertadora da hormona luteinizante Contraceptivos orais Levotiroxina
<u>METABÓLICOS</u>	Aminoácidos parenterais Emulsão lipídica IV
<u>CUTÂNEOS</u>	Pomadas e cremes antifúngicas Corticosteróides tópicos Agentes desbridantes
<u>OUTROS</u>	Anticoagulantes Imunoglobulinas IV Preparações iónicas Suplementos de potássio Vitaminas