



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Márcio Alexandre Moreira Freitas

M

2021-2022

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Márcio Alexandre Moreira Freitas

Farmácia Campus S. João

janeiro de 2022 a fevereiro de 2022 e maio de 2022 a julho de 2022

Hospital de São João

março a abril de 2022

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia comunitária: Dra. Ana Sofia Pinto

Monitor Farmácia hospitalar: Dra. Carla Rosa

Setembro de 2022

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 14 de setembro de 2022

Márcio Alexandre Moreira Freitas

Agradecimentos

Este relatório significa o encerrar de um ciclo de 5 anos onde pude vivenciar muitas experiências enriquecedoras e crescer com as mesmas, tanto a nível pessoal como a nível profissional. Dessa forma, não posso deixar de agradecer a todos aqueles com quem tive a oportunidade de privar e compartilhar momentos ao longo deste período. Assim sendo, gostaria de endereçar os meus agradecimentos:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a todos os seus docentes, por estes 5 anos de aprendizagem e crescimento que me proporcionaram. Grato pelo acolhimento e pelos ensinamentos.

À comissão de estágios da FFUP, em especial à minha orientadora, Professora Susana Casal, pela disponibilidade e colaboração ao longo deste percurso.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de São João, em especial, ao Dr. Ricardo Carvalho, à Dra. Carla Rosa, à Dra. Manuela Milne e à Dra. Maria Sameiro, com quem tive a oportunidade de privar, aprender e ter muitos momentos de boa disposição.

A toda a equipa da Farmácia Campus S. João, a todos sem exceção, por puxarem por mim e me obrigarem a sair da minha zona de conforto, por todos os momentos, pelo companheirismo e pela disponibilidade em partilhar conhecimentos. Em particular, à Dra. Ana Sofia Pinto, por me proporcionar este estágio e pelos diversos e interessantes debates sobre assuntos relacionados tanto com as ciências farmacêuticas como com temas do quotidiano.

Aos meus amigos, conhecidos na faculdade e fora da mesma, muito obrigado por fazerem parte da minha vida e deste percurso, sei que muito da minha personalidade advém das vivências convosco partilhadas e não poderia ter mais orgulho nisso.

À minha família, muito obrigado pelo suporte que me deram, dão e continuarão a dar. Muito obrigado também pela confiança que eu sei que depositam em mim. São o pilar da pessoa que sou e na qual me tornarei.

A todos, mesmo aqueles que não mencionei e com quem tive a oportunidade de me cruzar e partilhar momentos, fica aqui o meu agradecimento público.

Resumo

O último semestre do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas compreende um estágio curricular com a duração de 6 meses. No meu caso, o estágio foi dividido em 2 meses no Centro Hospitalar Universitário de São João e 4 meses na Farmácia Campus S. João. O objetivo deste relatório passa por apresentar as atividades e projetos desenvolvidos nesse período.

Na componente de farmácia comunitária, são descritas diversas atividades, como o tratamento de herpes labial em pessoas imunossuprimidas, um estudo das diferenças entre as diferentes apresentações comerciais de ibuprofeno a 400 mg da gama Nurofen e o motivo da recolha do mercado de suplementos com monacolina K em doses superiores a 3 mg.

Na componente hospitalar são abordadas atividades como a procura da sustentação científica para a utilização do dantroleno na hipertermia maligna, uma comparação farmacoeconómica entre dois fármacos: Olaparib e Talazoparib e a implementação do sistema de reposição em duplo lote no serviço de radiologia, mais concretamente no apoio ao TAC.

Na parte 2 são apresentados dois temas de desenvolvimento, o primeiro focado nos produtos biossimilares da FSH usados no tratamento da infertilidade, enquanto que no segundo é feito um estudo sobre a melhor abordagem farmacológica para a cessação tabágica entre o Dextazin (citisina) e os produtos de terapia de substituição de nicotina.

Índice Geral

Índice de tabelas.....	VII
Índice de figuras	VII
Lista de abreviaturas.....	VIII
Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma e sua explicação	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	4
3.1. Tratamento do herpes labial em pessoas imunossuprimidas	4
3.2. Estudo das diferenças entre as apresentações comerciais de ibuprofeno a 400 mg da gama Nurofen	5
3.3. Recolha de suplementos alimentares contendo na sua formulação monacolina K em doses superiores a 3 mg	6
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar.....	8
4. Contextualização do estágio curricular	8
5. Cronograma e sua explicação	9
6. Exemplo de atividades desenvolvidas	11
6.1. Dantroleno na Hipertermia Maligna.....	11
6.2. Comparação farmacoeconómica entre dois fármacos: Olaparib e Talazoparib	14
6.3. Implementação do sistema de reposição em duplo lote no serviço de radiologia, mais concretamente no apoio ao TAC	15
Parte 2 – Temas de desenvolvimento.....	16
7. Projeto 1 - Biossimilares da FSH no tratamento da infertilidade	16
7.1. Infertilidade	16
7.2. Hormona folículo-estimulante	17
7.3. Estudos comparativos.....	20
7.4. Discussão	22
7.5. Conclusão.....	23

8. Projeto 2 - Dextazin (citisina) vs Terapia de Substituição de Nicotina: qual a melhor abordagem farmacológica para parar de fumar	24
8.1. O tabagismo	24
8.2. O vício/ dependência da nicotina	25
8.3. Abordagem farmacológica para a cessação tabágica	26
8.4. Terapia de Substituição de Nicotina.....	26
8.5. Citisina.....	28
8.6. Eficácia e segurança – ensaios clínicos.....	30
8.7. Conclusão.....	32
Conclusão Global	33
Bibliografia.....	34
Anexo: Formação Interna	40

Índice de tabelas

Tabela 1 – Cronograma de atividades desenvolvidas na FCSJ.....	2
Tabela 2 – Cronograma da componente hospitalar.....	10
Tabela 3 – Dados referentes aos ECR de Bemfola e Ovaleap. [Adaptado de (42)].....	21
Tabela 4 – Dados recolhidos dos ECR de Bemfola e Ovaleap. [Adaptado de (42)].....	22
Tabela 5 – Abstinência contínua e abstinência pontual de 7 dias de acordo com o grupo de tratamento. [Adaptada de (74)].....	31

Índice de figuras

Figura 1. Estrutura química da nicotina e citisina. [Adaptado de (71)].....	29
Figura 2. Mecanismo do efeito antitabagismo da citisina. DA – dopamina [Adaptado de (71)].....	30

Lista de abreviaturas

AIM: Autorização de Introdução no Mercado
AINE: Anti-inflamatório Não Esteróide
ATP: Adenosina Trifosfato
BPC: Boas Práticas Clínicas
BRCA: *Breast Cancer gene*
Ca²⁺: Iões de Cálcio
cAMP: Monofosfato de Adenosina cíclico
CE: Comissão Europeia
CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUSJ: Centro Hospitalar Universitário de São João
CREB: *cAMP Response Element-Binding Protein*
ERK 1/2: *Extracellular Signal-Regulated Kinase ½*
CTX: Citotóxicos
CV: Cardiovascular
DA: Dopamina
DIDDU: Distribuição Individual em Dose Unitária
DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva
E2: Estradiol
EC: Ensaios Clínicos
ECO: Europa Central e Oriental
ECR: Ensaios Clínicos Randomizados
EFSA: *European Food Safety Authority.*
EUA: Estados Unidos da América
FCSJ: Farmácia Campus S. João
FDA: *Food and Drug Administration*
FDS: *Fast Delivery System*
FIV: Fertilização In Vitro
FSH: Hormona Folículo-Estimulante
FSHR: Recetor da Hormona Folículo-Estimulante
GnRH: Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
hCG: Gonadotrofina Coriônica Humana
HER2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*
hFSH: FSH humana
HM: Hipertermia Maligna
HOC: Hiperestimulação Ovária Controlada

IMC: Índice de Massa Corporal
IV: Intravenoso
LDL: *Low-Density Lipoprotein*
nAChRs: Recetores Nicotínicos Neurais da Acetilcolina
OHC: Ovário de Hamster Chinês
OMS: Organização Mundial da Saúde
PARP: Polimerase poli (ADP-ribose)
PDA: *Personal Digital Assistant*
RCM: Resumo das Características do Medicamento
rFSH: FSH recombinante
RYR1: *Ryanodine receptor 1*
SF: Serviços Farmacêuticos
SHO: Síndrome de Hiperestimulação Ovária
SI: Sistema Informático
SIDA: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
TAC: Tomografia Computorizada
Tmáx: Tempo para atingir a concentração plasmática máxima
TRAg: Teste Rápido de Antigénio
TSN: Terapia de Substituição de Nicotina
UE: União Europeia
UEC: Unidade de Ensaio Clínicos
UFA: Unidade de Farmácia de Ambulatório
UFINHA: Unidade de Farmácia de Ambulatório Oncológica
uFSH: FSH urinário
UI: Unidades Internacionais
UMCME: Unidade de Manipulação Clínica de Medicamentos Estéreis
UMCMNE: Unidade de Manipulação Clínica de Medicamentos Não Estéreis

Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio na Farmácia Campus S. João (FCSJ) decorreu em dois períodos: entre o dia 10 de janeiro e o dia 28 de fevereiro e entre o dia 9 de maio e o dia 11 de julho de 2022. O horário de funcionamento da farmácia é de segunda a sexta das 8h às 22h e aos fins-de-semana e feriados das 10h às 22h. O horário realizado por mim era das 10h às 18h, com direito a uma hora de almoço, de modo a perfazer as 7 horas diárias.

A FCSJ encontra-se localizada no interior da galeria comercial do Campus S. João, correspondendo às lojas nº 103 e 104, na Rua Dr. Plácido da Costa 410, freguesia de Paranhos, distrito do Porto. Nas imediações da FCSJ encontram-se o Centro Hospitalar Universitário de São João, o Instituto Português de Oncologia do Porto e várias faculdades pertencentes à Universidade do Porto, Universidades Privadas e Institutos Politécnicos. Desse modo, devido à localização e ao regime de descontos próprio da farmácia, o tipo de utente mais comum são funcionários ou estudantes das instituições acima mencionadas, bem como utentes que pretendem comprar a sua medicação após consulta no hospital. Este tipo de ambiente que rodeia a farmácia, faz com que esta sirva uma população bastante heterogénea e na maioria dos casos o atendimento é ocasional, visto que os clientes, geralmente, são de outras áreas geográficas quer da cidade, quer do país, e estão só de passagem, tendo as suas farmácias habituais mais próximas do seu local de residência.

Os serviços prestados pela farmácia passam pela dispensa clínica de medicamentos, indicação farmacêutica, acompanhamento farmacoterapêutico, educação para a saúde, medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, realização de testes de gravidez, administração de vacinas e de medicamentos injetáveis, consultas com nutricionista e podologista, encomendas online e entregas ao domicílio.

Na FCSJ o sistema informático (SI) utilizado é o SIFARMA 2000 e, em algumas situações, também se recorre ao módulo atendimento do SIFARMA, que se revela uma vantagem em diversos contextos.

A equipa é constituída por sete farmacêuticas, duas técnicas de farmácia, uma auxiliar técnica de farmácia e uma auxiliar de limpeza, todos devidamente qualificados. A Diretora Técnica é a Dr.^a Ana Sofia Pinto, que ficou responsável por me orientar ao longo do estágio.

2. Cronograma e sua explicação

O principal objetivo da tabela 1 é detalhar as atividades por mim realizadas na farmácia, localizando-as cronologicamente durante o período temporal em que o estágio decorreu.

Tabela 1 – Cronograma de atividades desenvolvidas na FCSJ

Atividades	Janeiro	Fevereiro	Maio	Junho	Julho
Uso do sistema informático					
Apoio ao serviço TRAg					
Controlo de prazos de validade e de stocks					
Gestão de reservas					
Monitorização de temperaturas					
Gestão da transferência de produtos para farmácias do grupo					
Receção e conferência de encomendas					
Armazenamento e reposição de stocks					
Processamento de receituário					
Atendimento ao público					
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos					
Realização de devoluções					
Gestão de psicotrópicos e estupefacientes					
Realização de encomendas instantâneas					
Apresentação de projeto à equipa (Anexo)					
Formações					



Não realizei



Observei



Realizei com supervisão

Numa fase inicial do estágio, realizei essencialmente tarefas de *backoffice*, onde recebia as encomendas, dava entrada dos produtos no SI e verificava, por comparação com a fatura, se as quantidades e preços de custo dos diferentes produtos se encontravam corretos. Após dar a entrada dos produtos no sistema, procedia ao armazenamento dos mesmos, o que me ajudou a conhecê-los melhor e de que forma e em que locais se encontravam armazenados. Nesta fase, tive também a oportunidade de explorar o SI, o que me permitiu um maior à vontade quando passei para o atendimento.

O atendimento ao público surgiu de uma forma gradual, primeiro apenas em observação e ganhando autonomia com o tempo. O atendimento ao público foi a fase mais desafiante, dada a imprevisibilidade de situações e de perguntas com que nos podemos deparar e a necessidade de saber resolver problemas sob pressão. Exemplos desses desafios foram o atendimento de pessoas cegas, de cadeira de rodas ou com problemas mentais, sendo que havia sempre necessidade de adequar o atendimento de forma a facilitar a comunicação com o utente.

A medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos passou a ser frequente quando passei para o *frontoffice*, principalmente a medição da pressão arterial em pessoas que fazem um controlo regular. Consegui praticar e perceber as condições ideais para se realizar uma correta medição e de que forma abordar o utente de modo a obter informação e a esclarecer possíveis dúvidas. As medições eram sempre feitas em duplicado para reduzir o erro.

Tarefas como controlo de stocks e prazos de validade, recolha de produtos do mercado, armazenamento e reposição de stocks, foram realizados de forma homogénea ao longo do estágio consoante as necessidades da farmácia.

A realização de encomendas instantâneas, de devoluções, a gestão de reservas, a transferência de produtos de e para outras farmácias do grupo, são tarefas que surgem naturalmente como necessidades aquando do atendimento ao balcão.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de assistir a diversas formações, presenciais e *online*, internas e externas à farmácia. Na sua grande maioria eram formações dadas por laboratórios comerciais, focando os seus produtos, e maioritariamente na área de dermofarmácia e cosmética. Estas formações permitiram uma melhor compreensão e desmistificação, contribuindo bastante para adquirir uma maior segurança no atendimento, dada a variedade de produtos e marcas comercializados.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1. Tratamento do herpes labial em pessoas imunossuprimidas

Contextualização: Durante um atendimento, ainda na fase em que estava apenas em observação, surgiu uma utente que se apresentava com herpes labial e procurava algo que ajudasse a reduzir o desconforto e a acelerar a cicatrização. A utente questionou qual seria a melhor opção terapêutica entre o Zovirax e o Zovirax Duo, uma vez que era uma pessoa imunossuprimida, questionando se essa condição condicionava ou não a escolha da opção terapêutica.

Desenvolvimento/Intervenção: A minha intervenção passou por uma pesquisa rápida nos RCM dos produtos mencionados pela utente, bem como tentar perceber se haveria algo mais aconselhável dentro das opções presentes em stock para o tratamento do herpes labial.

Através da consulta do RCM do Zovirax Duo (1), rapidamente percebi que este produto não era aconselhado a pessoas imunocomprometidas “devido à possibilidade de infeções pseudo-oportunistas ou a estirpes resistentes a fármacos que requerem terapia antiviral sistémica”. Já seria de esperar esta não recomendação uma vez que na composição do Zovirax Duo se encontra a hidrocortisona que é um corticosteroide que vai exercer uma série de efeitos imunomoduladores.

Passando ao Zovirax, outro produto mencionado pela utente, verifiquei que no seu RCM (2) indicava que o produto não é recomendado a pessoas gravemente imunocomprometidas, como são exemplos os casos de pessoas com SIDA ou que foram sujeitas a transplantes de medula óssea.

Sem nos revelar qual seria a condição de saúde que a deixa imunocomprometida perguntou se haveria alguma opção terapêutica para o mesmo efeito e sem esta contraindicação.

Para o alívio dos sintomas associados ao herpes labial, como a comichão e a sensação de picada, e para ajudar na regeneração dos lábios tínhamos em stock o Erpecalm, que é um produto formulado à base de ervas e produtos naturais e que não apresentava nenhuma advertência para pessoas imunocomprometidas.

Conclusão: Após informar a cliente da informação presente nos RCM do Zovirax e do Zovirax Duo e da existência do Erpecalm para a mesma indicação, ela optou por levar este último.

Ainda assim é importante reforçar que os doentes imunocomprometidos devem sempre ser advertidos a consultar o médico para o tratamento de qualquer tipo de infeções.

3.2. Estudo das diferenças entre as apresentações comerciais de ibuprofeno a 400 mg da gama Nurofen

Contextualização: A presença de vários produtos da gama Nurofen, todos com a mesma substância ativa, ibuprofeno, e na mesma dose, 400 mg, suscitou em mim a questão de quais seriam as diferenças entre si e se a existência dos mesmos se justificava por diferenças na prática clínica ou apenas por motivos de marketing da empresa titular da AIM (Reckitt Benckiser Healthcare, Lda.).

Desenvolvimento/Intervenção: O ibuprofeno é um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE) com atividades analgésica, anti-inflamatória e antipirética, pela inibição da síntese de prostaglandinas. Os dados experimentais indicam ainda que o ibuprofeno inibe de forma reversível a agregação plaquetária, sendo um fator a ter em conta quando o doente toma, por exemplo, ácido acetilsalicílico em dose baixa (3, 4, 5, 6).

Recorrendo ao Infomed, base de dados de medicamentos disponibilizada pelo Infarmed, consulte os RCM dos quatro produtos desta gama: Nurofen 400 (3), Nurofen Xpress (4), Nurofen Migrxpress (5) e Nurofen Musc (6).

Relativamente à composição qualitativa, quantitativa e forma farmacêutica foram observadas algumas diferenças. Quanto à forma farmacêutica o Nurofen Xpress apresenta-se sob a forma de cápsulas moles, enquanto que todos os outros fármacos se apresentam sob a forma de comprimidos revestidos. Em relação à composição qualitativa e quantitativa, no Nurofen 400 e no Nurofen Xpress, cada comprimido e cápsula, respetivamente, contém 400 mg de ibuprofeno, enquanto que no Nurofen Migrxpress cada comprimido contém 684 mg de lisinato de ibuprofeno, que corresponde a 400 mg de ibuprofeno e no Nurofen Musc cada comprimido contém 512 mg de ibuprofeno sódico di-hidratado, que corresponde a 400 mg de ibuprofeno.

Cada comprimido de Nurofen Musc contém 55,89 mg de sódio, que está bem abaixo da ingestão diária máxima recomendada pela OMS que é de 2g por adulto, correspondendo a 2,79% deste valor. No Nurofen Migrxpress após a administração oral, o lisinato de ibuprofeno vai-se dissociar em ibuprofeno ácido e em lisina, sendo que a lisina não tem atividade farmacológica reconhecida e, portanto, as propriedades farmacológicas do lisinato de ibuprofeno são as mesmas que as do ibuprofeno ácido.

Vários estudos farmacocinéticos comparativos entre os 4 produtos foram realizados. Verificou-se que o tempo para atingir o pico concentração plasmática (T_{máx}) em jejum nos comprimidos de ibuprofeno foi de 90 minutos, enquanto que nas cápsulas moles foi de 40 minutos. Em outro estudo comparativo, aferiu-se que enquanto a T_{máx} pós-prandial nos comprimidos era de 1-2 horas, nos comprimidos de lisinato de ibuprofeno era de apenas 38 minutos. Relativamente aos comprimidos de ibuprofeno

sódico di-hidratado, verificou-se que a T_{máx} foi atingida aproximadamente 35 minutos após a administração.

Conclusão: Uma vez que a substância ativa que fica biodisponível é a mesma e na mesma quantidade em todos os produtos, as indicações terapêuticas, a posologia, as contraindicações, as advertências e precauções especiais de utilização, as interações medicamentosas e os efeitos indesejáveis esperam-se que sejam semelhantes em todos eles. No entanto, é de notar que embora sejam igualmente metabolizados, o início de ação e T_{máx} é diferente entre os produtos, sendo essa e o facto do Nurofen Xpress se apresenta sob a forma de cápsula mole as únicas características que os distinguem.

Comparativamente ao Nurofen 400 consigo ver vantagem da existência do Nurofen Migrxpress, uma vez que este se apresenta como uma alternativa também em comprimidos revestidos, mas com início de ação e T_{máx} mais rápidos.

O Nurofen Xpress também me parece uma mais-valia, visto que a sua forma farmacêutica ao ser em cápsulas moles, vai favorecer o tipo de cliente que não tem tanta facilidade em engolir comprimidos e normalmente opta por cápsulas.

Já o Nurofen Musc, não parece trazer grande mais-valia relativamente ao Nurofen Migrxpress, uma vez que ambos se apresentam na mesma forma farmacêutica, comprimidos revestidos, e têm a vantagem de ter um início de ação e T_{máx} mais rápidos que o Nurofen 400, mais convencional. No entanto, esta opção apresenta embalagens de 24 comprimidos revestidos, enquanto que as embalagens do Nurofen Migrxpress são de 12 comprimidos revestidos e, dessa forma, concluo que a sua existência se deva a uma estratégia de marketing da empresa titular da AIM. A presença de Musc no seu nome poderia passar a ideia de que este Nurofen seria o mais indicado para dores musculares, o que na prática não é verdade, uma vez que a molécula ibuprofeno vai atuar em todos os mesmos recetores e desencadear os mesmos mecanismos que nas outras opções do medicamento e não especificamente no aparelho músculo-esquelético.

3.3. Recolha de suplementos alimentares contendo na sua formulação monacolina K em doses superiores a 3 mg

Contextualização: Chegou à farmácia uma diretiva europeia sobre os suplementos de arroz vermelho. Esta diretiva entrou em vigor no dia 21 de junho de 2022 em todos os estados membros, logo, a partir dessa data, as farmácias que dispensarem suplementos que não obedeçam às regras estipuladas podem incorrer em multa. Assim, de forma a não infringir a lei todos os suplementos dispensados têm de ter um teor de monacolina inferior a 3 mg e no seu rótulo tem de estar referido o teor de

monacolina por porção, bem como informações específicas como o aviso de contraindicações em populações específicas como são as mulheres grávidas ou lactantes, crianças com idade inferior a 18 anos, adultos com mais de 70 anos, pessoas que tomem medicamentos para reduzir o colesterol ou que já consumam produtos com arroz vermelho. O principal objetivo desta atividade é perceber quais os motivos que levaram a esta proibição.

Desenvolvimento/Intervenção: É através da fermentação de arroz por leveduras, mais especificamente o fungo *Monascus purpureus*, que se obtém o arroz vermelho fermentado, originando simultaneamente a produção de monacolínicas, das quais a mais abundante é a monacolina K (7).

Em 2011, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) emitiu um parecer científico, onde concluiu haver uma relação causa efeito entre o consumo de monacolina K do arroz vermelho fermentado ao nível das 10 mg de dose diária e uma manutenção das concentrações normais sanguíneas de colesterol LDL (8). Mais tarde, em 2013, em outro parecer científico, a Autoridade estabelece uma relação causa efeito entre o consumo de produtos com uma combinação de ingredientes, de entre os quais 2 mg de monacolina K de arroz vermelho fermentado, e a diminuição das concentrações sanguíneas de colesterol LDL (9).

Relativamente às restrições de utilização, em ambos os pareceres acima referidos, a EFSA remete para o RCM utilizado para os medicamentos disponíveis no mercado da UE que contêm na sua composição lovastatina, visto que considerou que a monacolina K sob a forma de lactona é semelhante a esta molécula (7). Presentes nesse RCM também estão precauções especiais de utilização como o risco de rabdomiólise/miopatia, que é agravado pelo uso concomitante de lovastatina com alguns medicamentos, bem como o desencorajamento do consumo por parte de mulheres grávidas ou lactantes (7). Desde logo, os estados-membros demonstraram a sua preocupação com os possíveis problemas de segurança associados à ingestão de monacolínicas de arroz vermelho fermentado (7).

Assim, com base em informações disponibilizadas por diferentes estados-membros num estudo sobre a segurança das monacolínicas, a Comissão Europeia (CE) solicitou à EFSA a emissão de um parecer científico que avaliasse a segurança do consumo das monacolínicas. Desse modo, no seu parecer a EFSA conclui que, uma vez que a monacolina K sob a forma de lactona é semelhante à lovastatina e que nos suplementos se apresenta disponível com doses diárias aconselhadas variáveis, o consumo de suplementos alimentares com monacolínicas de arroz vermelho fermentado na sua composição, pode levar a uma exposição estimada às mesmas que corresponde às doses terapêuticas do fármaco lovastatina (10). Observando ainda que o perfil de

efeitos indesejáveis era idêntico em ambas as moléculas, sendo que os mais frequentes foram observados no tecido conjuntivo e musculoesquelético (com inclusão de rabdomiólise), fígado, sistema nervoso, trato gastrointestinal, pele e tecido subcutâneo, por esta ordem (10). Para além das preocupações de segurança ao nível das 10 mg diárias, a EFSA revelou que foram relatados casos individuais de reações adversas graves a níveis de consumo de 3 mg diárias (10). Com as informações disponíveis e as variadíssimas incertezas mencionadas no parecer, a EFSA não conseguiu aconselhar uma dose diária de monacolíinas que não acarrete preocupações quanto aos seus efeitos indesejáveis para a saúde, quer na população em geral, quer para subgrupos vulneráveis, tal como foi pedido pela CE.

Conclusão: Uma vez que não se conseguiu estabelecer uma dose diária de monacolína K que não cause preocupações para a saúde humana, tendo em conta os efeitos adversos associados ao seu consumo em doses de 10 mg diárias e os casos individuais de efeitos indesejáveis graves em doses tão baixas quanto as 3 mg diárias, a CE alterou o anexo III, parte B, do Regulamento (CE) nº 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho no que diz respeito às monacolíinas de arroz vermelho, ficando todos os suplementos sujeitos a obedecer às regras estipuladas a cima mencionadas.

SECCÃO B – Farmácia Hospitalar

4. Contextualização do estágio curricular

O estágio nos serviços farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ) decorreu entre o dia 2 de março e o dia 29 de abril de 2022.

O CHUSJ engloba duas entidades: o Hospital de São João, onde se realizou o estágio, e o Hospital Nossa Senhora da Conceição de Valongo, que também tive a oportunidade de visitar, no âmbito da unidade de gestão. Está localizado na cidade do Porto e presta assistência direta à população das freguesias do Bonfim, Paranhos e Campanhã, dentro do concelho do Porto, bem como aos concelhos da Maia e Valongo, sendo que atua igualmente como centro de referência para os distritos do Porto (com exceção dos concelhos de Amarante, Baião e Marco de Canaveses), Braga e Viana do Castelo (11).

A equipa dos SF conta com um total de 110 colaboradores, sendo que 41 são Farmacêuticos, 44 Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (ramo Farmácia), 20 Assistentes Operacionais e 5 Assistentes Técnicos (12).

A farmacêutica responsável por coordenar o estágio foi a Dr.^a Susana Fraga e, após escolha de unidade para estagiar fui orientado, de forma mais próxima, pelo Dr. Ricardo Carvalho e pela Dr.^a Carla Rosa, farmacêuticos na unidade de gestão. Na

unidade onde estagiei estavam também presentes a Dr.^a Maria Sameiro, farmacêutica da unidade de gestão e da comissão de farmácia e terapêutica (CFT), e a Dr.^a Manuela Milne, farmacêutica que trabalha exclusivamente para a CFT, com quem tive a oportunidade de trabalhar e conhecer como funciona esta comissão.

Os SF do CHUSJ estão organizados em unidades que podem ser divididas em:

- Receção e armazenamento de produtos farmacêuticos;
- Farmácia de Distribuição: onde se encontram as Unidades de Gestão, Validação, Reembalagem e Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU);
- Unidade de Produção e Manipulação Clínica de Medicamentos (onde se encontra a Unidade de Manipulação Clínica de Medicamentos Estéreis (UMCME) e a Unidade de Manipulação Clínica de Medicamentos Não Estéreis (UMCMNE));
- Unidade de Centralizada de Preparação de Citotóxicos (CTX);
- Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA);
- Unidade de Farmácia de Ambulatório Oncológica (UFINHA);
- Unidade de Ensaio Clínicos (UEC);
- Radiofarmácia.

5. Cronograma e sua explicação

Numa fase inicial do estágio tive oportunidade de conhecer todas as unidades dos SF para que, posteriormente, pudesse optar por continuar o estágio na unidade pela qual tivesse mais curiosidade/interesse. Optei pela unidade de gestão, local que também funciona como centro de informação do medicamento e onde se trabalha na CFT, para além das normais e maioritárias tarefas de gestão. A tabela 2 detalha a divisão do estágio em termos de unidades/serviços.

Iniciei o estágio na unidade de validação. Após uma visita guiada por todas as unidades dos SF e me foi dada a conhecer a história e evolução ao longo dos anos do CHUSJ, a estrutura dos SF, os diferentes tipos de distribuição de medicamentos hospitalares (tradicional, dose unitária, Pyxis e duplo lote) e aspetos relacionados com a validação de medicação. Neste período foi possível visitar alguns serviços do hospital (como por exemplo o serviço de pediatria e o de nefrologia) e verificar como se colocavam e retiravam medicamentos dos Pixys, perceber como se preparam as malas de dose individual diária unitária com recurso ao Kardex (máquina utilizada para auxiliar nesta tarefa) para os diferentes serviços e para o Hospital de Valongo, aprender como funciona o processo de reembalagem com recurso ao FDS (máquina utilizada para auxiliar nesta tarefa) e realizar algumas pesquisas científicas sobre temas propostos.

Tabela 2 – Cronograma da componente hospitalar

Unidade/Serviço	Período temporal
Validação	02/03 a 08/03
Gestão	9/03 a 11/03
UFINHA	14/03
UMC Estéreis	15/03
UMC Não Estéreis	16/03
CTX	17/03
UFA	18/03
Ensaio	21/03 a 23/03
Gestão	24/03 a 29/04

Numa segunda etapa, tive a oportunidade de conhecer como funciona a Unidade de Gestão, sendo que consultei alguma legislação disponibilizada, realizei pesquisa bibliográfica para responder a questões relativas ao centro de informação do medicamento, fiz alguns exercícios para aprender como funciona a CFT e algumas tarefas de gestão.

Após a passagem pelas unidades de validação e de gestão, tive um dia de contacto com todos os restantes serviços, com a exceção da unidade de ensaios clínicos que, devido ao meu interesse pela área, me foi possibilitada uma experiência de três dias.

Na UFA e UFINHA consegui perceber como se dava a dispensa de medicação hospitalar, o tipo de interação com o utente, quais os tipos de doenças e medicamentos dispensados pelo hospital e de que forma se calculavam as quantidades fornecidas aos doentes, tendo em conta critérios como a posologia, esquemas de tratamento e data da consulta seguinte.

Na UMC de Medicamentos Estéreis foi-me explicada a diferença entre os diferentes tipos de nutrição parentérica, acompanhei a validação dessa mesma nutrição, a sua manipulação com todos os cuidados associados e respetiva etiquetagem, armazenamento e controlo de qualidade microbiológico. Na UMC de Medicamentos Não Estéreis tive a oportunidade de ver como são criadas as fichas de preparação de medicamentos manipulados, a bibliografia consultada para o efeito, todos os passos necessários para se garantir a qualidade do produto final, tal como verificar se as matérias primas e o produto final estão dentro das especificações segundo a Farmacopeia Portuguesa/Europeia, método da dupla verificação em todas as etapas de preparação e pude, inclusive, preparar um manipulado.

Na Unidade de Preparação de Citotóxicos tive a oportunidade de acompanhar a validação de fármacos ou protocolos de associação de fármacos citotóxicos e, após essa validação, pude participar na preparação da manipulação, onde calculei volumes de fármacos, preenchi rótulos manuais de medicação, coloquei os fármacos e as respetivas bolsas para manipulação num cesto que desinfetei imediatamente antes de o colocar na entrada da sala com câmara de fluxo laminar.

Na Unidade de Ensaaios Clínicos conheci de que forma o espaço estava dividido, havendo uma zona de trabalho, uma zona de atendimento/reuniões, outra de armazenamento de medicamentos em EC e respetiva documentação, frigoríficos para armazenar medicação de frio e armário de quarentena. Esta unidade tem acesso restrito a farmacêuticos autorizados e é monitorizada quanto às condições de temperatura e humidade. Realizei uma pequena formação online em boas práticas clínicas (BPC) e assisti aos diferentes tipos de reuniões características de cada ensaio clínico (visita de qualificação, visita de início e visita de encerramento), ficando a conhecer todos os documentos necessários para a realização de um ensaio clínico e todo o controlo necessário de forma a garantir as BPC e não comprometer a credibilidade dos resultados do mesmo.

No regresso à Unidade de Gestão, para além de aprofundar os conceitos que aprendi na primeira passagem, pude: assistir a uma reunião da CFT, tendo acesso à agenda da respetiva reunião para fazer um estudo prévio e estar mais contextualizado no momento da mesma; realizar pesquisas científicas para dar resposta a questões relacionadas com o centro de informação do medicamento; verificar e corrigir indicadores de pontos de encomenda, bem como fazer a gestão de quando encomendar segundo esses indicadores, tendo em conta o orçamento disponível; atualizar designações de fármacos no sistema; validar resultados de concursos públicos para fornecimento de medicamentos; ajudar na implementação e programação de datalogger para monitorização da temperatura nas malas de transporte de medicamentos refrigerados para o Hospital de Valongo.

6. Exemplo de atividades desenvolvidas

6.1. Dantroleno na Hipertermia Maligna

Contextualização: No âmbito da unidade de gestão, que funciona também como centro de informação do medicamento do CHUSJ, foi-me proposto pela equipa a realização de uma base de trabalho sobre o dantroleno.

Desenvolvimento/Intervenção: A intervenção passou pela elaboração de um documento *word*, que ficou na posse da equipa, para que este sirva como base de

trabalho e a equipa tenha acesso facilitado à informação de modo a dar uma resposta rápida a algum problema que possa surgir.

O dantroleno é uma molécula que funciona como “antídoto” da Hipertermia Maligna (HM). A HM é um distúrbio farmacogenético dos músculos esqueléticos que se apresenta como uma resposta hipermetabólica a anestésicos inalatórios (halotano, sevoflurano, desflurano, isoflurano) e a relaxantes musculares despolarizantes (succinilcolina) (13).

A fisiopatologia que origina a HM está relacionada com a libertação descontrolada de iões de cálcio intracelular (Ca^{2+}) do retículo sarcoplasmático do músculo esquelético. Essa libertação de cálcio de forma descontrolada leva a um aumento do cálcio mioplasmático que causa contrações miofibrilares e contrações musculares sustentadas. Essas contrações porventura originam uma rápida depleção de trifosfato de adenosina (ATP), o que causa danos às células musculares e rabdomiólise. Esta rápida depleção nas reservas das moléculas de energia, ATP, também resulta em consumo exagerado de oxigénio, aumento do metabolismo da glicose, produção de dióxido de carbono e produção excessiva de calor. A causa mais comum subjacente à deficiente regulação do cálcio na HM compreende a mutação do gene RYR1 (recetores de rianodina), que causa um enorme aumento no cálcio mioplasmático, levando à contração muscular exagerada (14).

Quanto ao mecanismo de ação os medicamentos paráliticos clássicos, normalmente, funcionam através do bloqueio de recetores de acetilcolina pós-sinácticos, no entanto, o dantroleno atua intracelularmente no músculo esquelético de modo a diminuir a interação excitação-contração de acoplamento entre a actina e a miosina no interior do sarcómero. Esta ação vai antagonizar os recetores de rianodina dentro do retículo sarcoplasmático, levando a uma inibição da libertação de iões de cálcio essenciais para o processo de contração muscular. Ainda não há consenso quanto ao mecanismo de ação preciso, são propostos dois mecanismos: ação direta no canal de libertação de cálcio (RYR1) ou ação indireta através de outros componentes moleculares do retículo sarcoplasmático (13).

Com a diminuição da quantidade de cálcio no interior de cada sarcómero, o cálcio não se vai poder ligar à troponina nos filamentos de actina. Deste modo, a miosina fica impedida de encontrar o sítio de ligação na actina e, conseqüentemente, não é possível que ocorra a ponte cruzada entre a actina e a miosina, havendo uma diminuição da contractilidade e do gasto energético nas células musculares (13).

Relativamente à posologia e modo de administração, quando se consegue perceber a presença de sintomas de HM, deve-se administrar de imediato por injeção intravenosa 2,5 mg/kg de dantroleno. Após esta administração, se os sintomas de HM

persistirem, são indicados bolus intravenosos adicionais de 1 a 2,5 mg/kg para que se atinja uma dose cumulativa máxima de 10 mg/kg. Após o tratamento da reação inicial ser bem-sucedido, deve-se administrar 1 mg/kg de dantroleno IV a cada 6 horas por um período de 24 horas desde a observação do último sintoma de HM, de forma a prevenir a recorrência. Para pacientes pediátricos a dose baseada no peso é aplicada da mesma forma que nos adultos (13).

É importante referir que existem várias formulações de dantroleno IV. A preparação mais habitual é um pó liofilizado em frascos de 20 mg que precisa de ser reconstituído com aproximadamente 60 ml de água estéril antes da administração. Existe, no entanto, outra formulação onde os frascos são de 250 mg de pó liofilizado e requer apenas 5 ml de água estéril para a reconstituição. Esta forma de dantroleno é hiperconcentrada e, conseqüentemente, as concentrações sanguíneas aumentam a uma taxa muito mais rápida, podendo levar a um início e efeito mais rápidos (13).

Quanto aos efeitos adversos, a administração de dantroleno intravenoso em pessoas saudáveis deu origem a dispneia, fraqueza muscular esquelética, fraqueza muscular respiratória e diminuição da capacidade inspiratória. Estes são sintomas já esperados, devido ao mecanismo de ação do medicamento (13).

O dantroleno é um medicamento da categoria C de gravidez da FDA, o que significa que não há estudos adequados em mulheres e em experiências animais ocorreram alguns efeitos colaterais no feto, mas o benefício do produto pode superar o risco potencial durante a gravidez (15). Não existem contraindicações para o uso de dantroleno IV no tratamento da HM (13).

Não é necessária a monitorização dos níveis terapêuticos de dantroleno IV. Quando se trata um paciente, o fim dos sintomas de HM correspondem aos pontos finais da terapia. Usando a forma liofilizada de dantroleno são administrados com a medicação grandes volumes de água estéril e, por esse motivo, é necessária uma monitorização do estado e da produção de fluídos para os cuidados continuados e reanimação dos pacientes (13).

Conclusão: A equipa gostou bastante do trabalho desenvolvido e ainda foi possível discutir qual seria a quantidade de dantroleno em stock mais adequada para suprir qualquer necessidade que possa surgir, tendo em conta que o CHUSJ é um hospital central. Nesta discussão, tivemos de ter em conta o peso a considerar para o cálculo da dose baseada no peso, considerar também que no pior cenário o paciente pode precisar de 14 mg/kg e quais os serviços que precisam de ter dantroleno em stock. É nesta parte em que se entra na área da gestão, tendo de gerir não só os stocks nos serviços do CHUSJ, como também o stock necessário no Hospital de Valongo e toda a logística necessária para adquirir e fornecer mais ampolas.

6.2. Comparação farmacoeconómica entre dois fármacos: Olaparib e Talazoparib

Contextualização: No âmbito da Comissão de Farmácia e Terapêutica foi-me solicitada a realização de uma comparação entre dois fármacos inovadores em termos de perfil de segurança e eficácia para a indicação em que ambos podem ser usados, tendo em conta os custos que ambos acarretam ao hospital para analisar qual deles tem melhor perfil farmacoeconómico.

Desenvolvimento/Intervenção: A intervenção passou pela pesquisa de estudos que abordassem estes temas de segurança e eficácia de ambos os fármacos, resumindo a informação em documento *word*, onde também juntei informação sobre se os fármacos já tinham avaliação económica e em que indicação, se tinham algum tipo de Programa de Acesso Precoce e em que indicação, e cálculos sobre os custos por doente para o hospital com ambos os fármacos, tendo em conta a posologia de cada um.

Após uma breve pesquisa do Resumo das Características do Medicamento (RCM) de ambos os fármacos, percebi que ambos tinham indicação em monoterapia no tratamento de doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com mutações BRCA1/2 germinativas e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo. A menos que os doentes não fossem elegíveis para este tipo de tratamento, devem ter sido tratados anteriormente com antraciclina e/ou taxano num contexto neoadjuvante ou metastático. Doentes com cancro da mama positivo para recetores hormonais (HR), caso não sejam considerados inadequados para terapia endócrina, devem ter sido anteriormente tratados com a mesma (16, 17).

Foi feita uma revisão sistemática e meta-análise onde se recolheram informações sobre estudos para fazer a comparação entre os dois fármacos, sendo que se concluiu que ambos são semelhantes quer a nível de segurança, quer a nível de eficácia (18), embora o olaparib apresente maior probabilidade de náuseas e vômitos e o talazoparib apresente maior probabilidade de alopecia e anemia (19).

Foram-me facultados documentos sobre o pedido de cotação e respetiva resposta com a proposta por parte da empresa farmacêutica em questão e, tendo em conta o preço unitário de cada comprimido e a respetiva posologia do tratamento, sendo que para no caso do Olaparib são necessários 4 comprimidos de 150 mg por dia e para no caso do Talazoparib é necessário apenas 1 comprimido de 1 mg por dia, cheguei à conclusão de que o Talazoparib era economicamente mais favorável para o CHUSJ. Assim sendo, uma vez que em termos de perfil de eficácia e segurança ambos são semelhantes, o Talazoparib apresenta melhor perfil farmacoeconómico por permitir uma poupança anual significativa para o CHUSJ.

Conclusão: Após a pesquisa soube que foi sugerido à CFT um inibidor da PARP para uso *off-label* em cancro da próstata resistente a todos os tratamentos anteriores (disponíveis), daí a necessidade de avaliar o perfil farmacoeconómico entre estas duas opções, de modo a optar pela melhor. A pesquisa também foi realizada em paralelo pela Dr^a. que me sugeriu esta pesquisa, sendo que ambos chegamos à mesma conclusão.

6.3. Implementação do sistema de reposição em duplo lote no serviço de radiologia, mais concretamente no apoio ao TAC

Contextualização: No âmbito da Unidade de Gestão e dando continuidade ao projeto dos SF para a implementação da reposição por níveis em armazéns avançados de medicamentos nos serviços clínicos, foi-me delegada a função de realizar uma proposta de stock tendo em conta a média de consumo semanal dos diferentes tipos de contraste, o espaço disponível e a quantidade de unidades por embalagem/caixa e, desse modo, implementar este tipo de reposição.

Desenvolvimento/Intervenção: A intervenção passou pela análise da média de consumos semanais dos diferentes tipos de contraste, elaboração de um *excel* com as quantidades ajustadas à quantidade de cada caixa/embalagem, visita ao serviço de radiologia, organização do espaço e colocação de *Kanbans* para posterior leitura ótica do código de barras.

Segundo o relatório e contas do CHUSJ, a implementação deste projeto passa por uma “aposta clara na uniformização de processos e na libertação dos profissionais de tarefas rotineiras e repetitivas (...) Além do impacto na logística, pretende-se com este processo uniformizar a identificação dos medicamentos e produtos de saúde em todo o hospital” (12).

No sistema de reposição em duplo lote cada produto está dividido em igual quantidade em duas caixas diferentes, posicionadas contiguamente. Cada produto tem um *Kanban*, que é um cartão que está associado às duas caixas de cada material e é constituído por um código de barras que permite a identificação do mesmo e quantidades a repor.

É fundamental que o consumo seja feito sempre a partir da mesma caixa e só quando esta termina e após retirar o respetivo *Kanban*, é que se procede ao início do consumo da outra caixa ainda cheia. Quando a primeira caixa fica vazia, é retirado o cartão *Kanban* e colocado num recipiente próprio onde ficam os cartões a serem verificados pelo operador de logística responsável por repor aquele serviço. Este operador de logística vai fazer a leitura ótica do código de barras com o seu PDA (Personal Digital Assistant), que vai armazenar e, posteriormente, transferir para o computador da Unidade de Gestão a informação do produto e quantidade a repor

naquele serviço. O operador de logística já sabe, dependendo do serviço, a que dias e quantas vezes por semana tem de ir verificar e repor o material necessário.

Conclusão: O espaço disponível no armário era o suficiente para as quantidades necessárias dos produtos e não houve, portanto, nenhum constrangimento para a logística deste tipo de reposição neste serviço. O operador de logística e o técnico responsável pelo serviço inclusivamente acordaram quais seriam os melhores dias para a reposição de stock e leitura de Kanbans, sendo que depois só foi necessário transmitir essa informação ao farmacêutico. Conseguiu-se, portanto, implementar com sucesso a reposição em duplo lote de todos os tipos de contraste necessário no serviço de radiologia.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

7. Projeto 1 - Biossimilares da FSH no tratamento da infertilidade

Enquadramento: A FCSJ tem um elevado número de vendas de medicamentos para a infertilidade quando comparada com uma farmácia convencional, fruto da sua localização, da existência de consultas de fertilidade do CHUSJ e da política de descontos aplicada. Devido a este constante contacto com este tipo de produtos, a equipa achou que seria interessante realizar uma formação interna sobre algo relacionado com este tema. Sendo assim, os objetivos deste projeto passam por abordar a infertilidade, a sua etiologia e prevalência, caracterizar a hormona folículo-estimulante e seu mecanismo de ação, e avaliar estudos comparativos entre fármacos biossimilares da FSH disponíveis no mercado.

7.1. Infertilidade

A infertilidade é uma condição médica que é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de saúde pública global (20). A OMS define-a como uma doença do sistema reprodutivo, que se traduz na incapacidade de um casal conseguir uma gravidez ou de levar uma gestação ao seu termo, depois de pelo menos um ano de relações sexuais regulares sem usar qualquer método contraceptivo (21). Esta condição médica é uma preocupação em crescimento em muitos países, incluindo os estados membros da União Europeia (UE), e as taxas de fertilidade encontram-se em queda permanente desde meados da década de 1960 até à mudança de século (22). Os fatores de risco mais comuns incluem obesidade, consumo de álcool, tabagismo, idade, doenças da tireoide ou diabetes e ainda outros fatores de risco do tipo ambiental e ocupacional. Estima-se que em todo o mundo cerca de 48,5 milhões de casais sofram de infertilidade (23). Em 2010, um total de 1,9% das mulheres em todo mundo com idades compreendidas entre 20 e 44 anos tiveram dificuldade na conceção

(24). A prevalência de infertilidade oscila consideravelmente entre países, e há uma escassez de dados confiáveis devido à existência de vários fatores que dificultam qualquer estimativa. Considerando todos os estados membros da UE, as maiores taxas de fecundidade em 2015 foram conseguidas em França (25). No entanto, as suas taxas de fecundidade decresceram de forma constante de 2012 até 2015, de 2,01 para 1,93 filhos por mulher, respetivamente (25). Estas tendências de queda da taxa de fecundidade podem ter origem num aumento generalizado na incidência de infertilidade devido a fatores ambientais, biológicos, sociais e de estilo de vida (26). Também se estimou a presença de infertilidade ou subfertilidade em cerca de 20% dos casais, embora apenas 10% desses casais procurem atendimento especializado (26).

Ainda assim, estão disponíveis diversas opções de tratamento para a fertilidade feminina. Uma das opções de tratamento mais utilizadas em mulheres com problemas de fertilidade são as tecnologias de reprodução assistida. Nestas tecnologias, as gonadotrofinas são normalmente administradas para estimular o crescimento dos folículos. As gonadotrofinas exógenas, como é o caso da hormona folículo-estimulante, são globalmente reconhecidas como o fator primário de maturação e estimulação ovariana controlada (25).

7.2. Hormona folículo-estimulante

A hormona folículo-estimulante (FSH) é uma hormona glicoproteica heterodimérica que é produzida pela hipófise, atuando nas gónadas (27). Em mulheres férteis, o FSH ao ligar-se ao seu recetor acoplado à proteína G (FSHR), tem controlo na reprodução, sendo que auxilia na proliferação das células da granulosa do ovário e no desenvolvimento folicular (28).

A FSH, sendo uma molécula heterodimérica, apresenta 2 subunidades distintas: uma subunidade α , que é comum a todas as hormonas glicoproteicas e uma subunidade β específica da hormona (29). Às cadeias principais de cada subunidade encontram-se ligados à asparagina resíduos de oligossacarídeos heterogéneos que estão envolvidos no enovelamento e tempo de semi-vida da hormona, ligação ao recetor e ativação (30, 31). A ligação das gonadotropinas ao FSHR levam a que neste ocorram rearranjos de conformação, proporcionando a transdução de sinal intracelular. Ao haver sinalização da proteína Gas (subunidade α), há também estimulação da adenilil ciclase e ativação da via de AMP cíclico (cAMP)/ proteína quinase A, levando à formação da proteína de ligação ao elemento de resposta a cAMP (CREB) e fosforilação da quinase 1/2 regulada extracelularmente (ERK1/2) (32). Estas fosfoproteínas são fatores importantes na modulação da génese dos esteroides, sua proliferação e sobrevivência/apoptose, sendo que todos estes eventos moleculares estão subjacentes às funções reprodutivas (32). Quando o ligante se agrega ao FSHR, este vai recrutar outras proteínas G α

heterotriméricas, bem como outras moléculas, levando a que a ação do FSH tenha impacto em diversas vias de sinalização intracelular, como a via da fosfolipase C dependente de ativação rápida (33) e a via da libertação de catião de cálcio citosólico (Ca^{2+}) (34). A β -arrestina 1 e 2 é responsável por mediar a internalização e reciclagem de FSHR e origina a sinalização ERK1/2 independente da proteína G (35, 36).

Existem diversas isoformas de FSH que diferem no seu conteúdo e na sua composição de oligossacarídeos ligados à estrutura proteica (37). Diferentes glicoformas de FSH têm tendência de se ligar a recetores específicos, devido à sua estrutura e contato específico com o FSHR e respetiva sinalização intracelular (32). A glicosilação ocorre após a tradução proteica e é um processo que tem influência no ponto isoelétrico e tempo de semi-vida da gonadotrofina (32).

Para induzir o desenvolvimento de vários folículos, podem ser utilizadas diversas formulações de FSH exógeno em tecnologias de reprodução assistida. Estão disponíveis comercialmente o FSH urinário, o FSH recombinante e outras preparações de gonadotropina, tal como os medicamentos bioequivalentes de folitropina alfa, que são compostos recombinantes idênticos ao produto originador (32).

Com o término da validade das patentes de produtos inovadores, há um interesse em crescimento globalmente pelo desenvolvimento de produtos bioequivalentes. Os bioequivalentes são descritos pela FDA como produtos biológicos que são “altamente semelhantes ao produto de referência, apesar de pequenas diferenças em componentes clinicamente inativos e que não há diferenças clinicamente significativas entre o produto biológico e o produto de referência em termos de segurança, pureza e potência do produto” (38). Com esta definição pode-se perceber que os bioequivalentes não são uma espécie de “genéricos” para os agentes biológicos. Estes podem ainda diferir do produto inovador no que diz respeito à sua pureza, força, e conter uma composição de isoformas distinta e diversos perfis de glicosilação, havendo consequentemente alterações na segurança ou eficácia clínica (39, 40). Assim sendo, uma indústria que pretenda fabricar um produto bioequivalente tem a obrigação de realizar ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III de modo a conseguir demonstrar que as diferenças referidas não impactam negativamente a potência, identidade ou pureza do produto biológico com potencial para ser aprovado (41).

Diferentes preparações farmacêuticas com FSH como substância ativa são utilizadas há décadas para o tratamento da infertilidade para, por exemplo, em uterinas oligoanovulatórias induzir a ovulação, ou estimular o crescimento e maturação de um elevado número de folículos em uterinas sujeitas à hiperestimulação ovárica controlada (HOC) para fertilização in vitro (FIV). Inicialmente, o FSH urinário (uFSH) foi utilizado

como matéria prima das primeiras preparações farmacêuticas existentes, enquanto que as preparações de FSH recombinante (rFSH) elaboradas recorrendo a células de ovário de hamster chinês (OHC) ou a linhas de células humanas só se tornaram disponíveis mais tarde (42).

Sabe-se que não só os níveis de FSH variam durante as diferentes fases menstruais, como também varia a composição das suas diferentes isoformas. Enquanto que as isoformas mais glicosiladas e ácidas de FSH são maioritariamente secretadas durante a fase folicular precoce e média, comparando com as glicoformas de FSH mais básicas, que têm predominância na fase pré-ovulatória (43).

Os especialistas em infertilidade deparam-se de forma contínua com o desafio de conseguir adequar o tratamento a cada paciente: por um lado, o objetivo é aumentar a estimulação dos ovários e o recrutamento de folículos, por outro lado, o objetivo também passa por prevenir a síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO). Essa adequação do tratamento ao paciente é baseada essencialmente na determinação da dose inicial diária de FSH, que é baseada em diversos parâmetros, como o índice de massa corporal (IMC) da paciente, a etiologia da infertilidade, a sua idade e medidas de reserva ovariana (42). Ademais, a dose diária de FSH deve ser ajustada em concordância com a resposta do paciente à HOC, que é analisada através da monitorização dos níveis sanguíneos de estradiol (E2) e do tamanho e número dos folículos recrutados (44).

Independentemente de qual seja a fonte de FSH, a sua estrutura proteica é semelhante, enquanto que os padrões de glicosilação, resultantes de diferenças em modificações pós-traducionais, diferem (42). As preparações de FSH com maior grau de sialilação, ou seja, preparações ácidas, terão um tempo de semi-vida mais longo e, consequentemente, maior atividade *in vivo*, comparando com as preparações de menor grau de sialilação, ou seja, preparações básicas (42). Foram examinadas em ratos as atividades *in vivo* de diferentes isoformas de rFSH, tendo estas sido separadas por focagem isoelétrica, e descobriu-se que as isoformas ácidas são 100 a 200 vezes mais ativas comparativamente com as isoformas básicas (45). Também foi estudada, usando um modelo de rato, a taxa de depuração das isoformas ácidas comparando com as isoformas básicas oriundas da mesma preparação de rFSH, concluindo-se que a taxa de depuração é mais baixa nas isoformas ácidas, suportando a ideia da sua maior atividade biológicas *in vivo* (46). Na discussão deste estudo, foram citados outros estudos que demonstram que o teor de ácido siálico é relevante para a taxa de depuração, ou seja, quanto mais alto é o teor de ácido siálico na molécula, menor é a sua taxa de depuração, aumentando o tempo de semi-vida e a sua atividade biológica *in vivo* (46). Foi proposta, numa publicação que abordava o uso de diferentes isoformas

de gonadotropinas em preparações farmacêuticas, a utilização de isoformas ácidas numa fase inicial do tratamento, de modo a recrutar folículos, e numa fase seguinte mudar para isoformas básicas com o objetivo de controlar o número de folículos e prevenir SHO (42). Para além de que, quando se necessita de um elevado número de folículos, é recomendada a utilização de isoformas ácidas com tempo de semi-vida mais longo (42).

Vários estudos e diversas meta-análises que comparavam diferentes preparações de FSH obtiveram resultados ambíguos para variáveis de estimulação ovariana e taxa de gravidez (42). Ao analisar as distintas preparações comerciais de FSH, concluiu-se que no uFSH as isoformas presentes são mais ácidas do que as isoformas presentes no rFSH (47). Tendo como base a distribuição fisiológica das isoformas de FSH durante a fase folicular do ciclo menstrual, foram estudados e demonstrados resultados positivos e eficácia otimizada, ao utilizar uma sequência de administração de uFSH seguida de rFSH comparativamente com as preparações de FSH de forma isolada (43). Para além disso, ao estudar a eficácia de um protocolo que mimetiza a alteração fisiológica durante o desenvolvimento do oócito de uma isoforma de FSH ácida para uma menos ácida, demonstrou-se que o protocolo combinado de hFSH + rFSH levou a que menos unidades internacionais (UI) de FSH fossem necessárias com vista à estimulação do ovário, e houve melhorias quanto ao número de oócitos produzidos, implantação, qualidade embrionária e taxas de gravidez (48).

7.3. Estudos comparativos

O produto inovador da FSH com o qual todos os mais recentes produtos biossimilares foram relacionados e comparados é o Gonal-f (folitropina alfa). Quando um potencial biossimilar foi comparado ao Gonal-f, verificou-se que apesar de ambas as preparações de r-hFSH terem cadeias polipeptídicas aparentemente semelhantes, apresentavam um padrão de glicosilação um pouco distinto (49). Particularmente, para o potencial biossimilar, no local de glicosilação N-terminal da cadeia β estava presente uma maior percentagem de glicanos de três e quatro antenas, bem como de repetições de N-acetilactosamina comparativamente com Gonal-f (49). Sabe-se que o grau de sialilação e o número de antenas das diferentes isoformas têm impacto na atividade bioespecífica de r-hFSH (50), tendo consequentemente relevância para a sua atividade biológica.

Após os complexos estudos por parte do fabricante que demonstrem que estas diferenças não afetam negativamente a potência, pureza ou identidade do produto, os produtos passam a ser utilizados na prática clínica. A questão mais importante à qual se pretende responder é se os produtos são semelhantes ao produto inovador ou

simplesmente outro produto, se podem ou não ser intercambiáveis com os produtos inovadores (42).

Bemfola (folitropina alfa) é um produto mais recente de FSH recombinante que foi introduzido na prática clínica depois de um ensaio clínico de fase 3, randomizado, multicêntrico, de grupo paralelo, com dupla ocultação, que tinha como objetivo aferir a equivalência quanto ao número de oócitos, com erro α de 2,5%, poder de 90% e uma margem pré-determinada de equivalência clínica para a população relevante de $\pm 2,9$ oócitos (51). Foram submetidos ao protocolo longo de agonista de GnRH com dose diária de 150 UI de FSH, pacientes jovens, com resposta normal e de bom prognóstico (51). O tratamento com Bemfola, comparativamente com Gonal-f, originou um número estatisticamente equivalente de oócitos recuperados (51). Ainda assim, apesar de não serem os desfechos primários do estudo, observou-se que a taxa de gravidez clínica via transferência de embriões no primeiro e segundo ciclos foi semelhante, não havendo diferença na SHO grave entre os grupos tratados (51). Foi concluído pelos autores que o Bemfola pode ser utilizado como uma alternativa em protocolos de estimulação ovariana (51).

Raul Orvieto e David B. Seifer (42) consideram que um olhar mais atento a este ECR (51) (Tabela 3) demonstra que, recebendo as mesmas doses totais e diárias de rFSH, o grupo tratado com Gonal-f atingiu níveis mais baixos de pico de E2 (7704 vs 8982 pmol/L) e de taxa de cancelamento com redução da incidência de SHO (3,3% vs 5,6%). Para além disso, no grupo tratado com Gonal-f foram não significativamente superiores as taxas de gravidez clínica (44,7 vs 36,1) e de gravidez em andamento (41,5 vs 33,7) (42). É ainda de notar que os pacientes tratados com Bemfola obtiveram uma taxa de gravidez química significativamente maior, que não progrediu para gravidez clínica (42).

Tabela 3 – Dados referentes aos ECR de Bemfola e Ovaleap. [Adaptado de (42)]

	Bemfola [51]		GF [52]		GF [51]		Ovaleap [52]	
	# de pacientes	% de pacientes tratados	# de pacientes	% de pacientes tratados	# de pacientes	% de pacientes tratados	# de pacientes	% de pacientes tratados
# de pacientes	249		123		146		153	
IMC (kg/m ²)	22,7		22,4		22,6		22,8	
FSH (IU)	6,9		6,9		7,3		7	
Duração da estimulação (dias)	10,6		10,7		9,7		9,3	
Dose total de FSH usada	1555		1569		1614		1536	
E2 (pmol/L)	8982		7704		9534		10070	
OHSS	14	0,056	4	0,032	4	0,027	7	0,045
#oócito	10,7		10,4		12,1		12,2	
#ET	1,5		1,6		N / D		N / D	
FR (%)	66,1		64		N / D		N / D	
RI (%)	31,8		36,7		N / D		N / D	
Gravidez bioquímica	116	0,465	60	0,487	60	0,410	58	0,379
Gravidez clínica	90	0,361	55	0,447	52	0,356	43	0,281
Gravidez em andamento	84	0,337	51	0,414	49	0,335	42	0,274
LBR	N / D		N / D		47	0,321	41	0,267
Gravidez química	26	0,104	5	0,040	8	0,054	15	0,098

Ovaleap (folitropina alfa) é outro produto de r-hFSH produzido em células de OHC que foi concebido como um bioequivalente ao Gonal-f. Este bioequivalente foi introduzido na prática clínica depois de um ensaio clínico randomizado, multinacional, com controlo ativo, com dupla ocultação, de grupo paralelo (52), que tinha como objetivo aferir o número de óocitos recuperados, sendo esse o desfecho primário de eficácia, com erro α de 5% e um poder de 90%. Tal como no estudo do Bemfola referido anteriormente, foram submetidos ao protocolo longo de agonista de GnRH com dose diária de 150 UI de FSH pacientes jovens, com resposta normal e de bom prognóstico. Concluiu-se que o número médio de óocitos recuperados foi equivalente entre as duas populações estudadas, sendo que os perfis de segurança comparáveis (52).

Uma vez mais, um olhar mais cuidadoso a este ECR (52) (Tabela 3) demonstra que, recebendo as mesmas doses totais e diárias de rFSH, o grupo tratado com Gonal-f atingiu níveis não significativamente mais baixos de pico de E2 (9534 vs 10070 pmol/L) e menor taxa de cancelamento com redução da incidência de SHO (2,7% vs 4,5%) (42). Para além disso, no grupo tratado com Gonal-f, embora sem significado estatístico devido ao insuficiente tamanho da amostra, foram superiores as taxas de gravidez clínica, de gravidez em andamento e de nados-vivos (42).

Raul Orvieto e David B. Seifer (42) reuniram ainda os dados de ambos os estudos mencionados (51, 52) (Tabela 4), que comparam o produto originador, Gonal-f, com os seus produtos bioequivalentes, e revelam dessa forma uma diferença não significativa de 4% quer na taxa de gravidez clínica, quer na taxa de gravidez em andamento, favorecendo o Gonal-f contra com os produtos bioequivalentes, que também apresenta apenas metade da incidência de SHO (2,9 vs 5,2%).

Tabela 4 – Dados recolhidos dos ECR de Bemfola e Ovaleap. [Adaptado de (42)]

	Bioequivalentes [51 + 52]		GF [51 + 52]	
	# de pacientes	% de pacientes tratados	# de pacientes	% de pacientes tratados
# de pacientes	402		269	
OHSS	21	0,052	8	0,029
Gravidez bioquímica	166	0,412	120	0,446
Gravidez clínica	142	0,353	107	0,397
Gravidez em andamento	133	0,330	100	0,371

7.4. Discussão

Raul Orvieto e David B. Seifer (42) perante os dados analisados concluem que não se deve recomendar a substituição ou troca de agentes inovadores e bioequivalentes na prática clínica, revelando a sua posição cética quanto a esta temática.

No entanto, estes autores avaliaram as taxas de gravidez e de nados-vivos, que são parâmetros problemáticos, uma vez que podem ser influenciados por fatores externos ao tratamento com r-hFSH. Diversos fatores, como por exemplo a dose de hCG que é administrada para originar a maturação final do folículo, o tempo demorado entre a colheita do oócito e a fertilização após a injeção de espermatozoides intracitoplasmática, o tipo de procedimentos laboratoriais que foram seguidos ou até mesmo a pessoa responsável por realizar a transferência dos embriões, podem impactar esses endpoints analisados. Desse modo, quando se pretende realizar um exercício de comparabilidade clínica, os parâmetros gravidez clínica, gravidez em andamento ou nados-vivos têm pouco valor na confirmação de bioequivalência (53, 54).

A estimulação ovariana é um mecanismo de ação bem conhecido do rFSH, que dá origem ao efeito clínico desta substância. Desse modo, o número de óocitos recuperados, que é o marcador primário de eficácia recomendado, é o parâmetro utilizado para fazer a comparação entre produtos mais confiável, visto que diminui o viés introduzido pelos fatores secundários acima mencionados (53). É importante salientar que o número de óocitos recuperados é um parâmetro robusto para aferir o sucesso clínico do nado-vivo (55), que é o principal objetivo do tratamento de fertilização in vitro.

7.5. Conclusão

É fundamental que os clínicos se encontrem devidamente informados relativamente aos prós e contras de um produto inovador e dos seus bioequivalentes. De uma forma geral, o uso de um bioequivalente num novo paciente, sem experiência prévia a produtos biológicos, é consensual, caso o clínico considere esse bioequivalente como a melhor opção terapêutica e o utente seja devidamente informado do que lhe foi prescrito. No entanto, no que diz respeito à permuta entre produtos biológicos há algum ceticismo e é necessário recorrer a fundamentação clínica baseada em dados da literatura e da evidência. A confiança aumentará com o aumento do número de produtos biológicos utilizados e respetivo aumento na recolha de dados de farmacovigilância.

Pode-se afirmar que é importante que haja um grande envolvimento entre todos os intervenientes no processo que, para além do Estado, inclui todos os profissionais de saúde como os farmacêuticos, enfermeiros e médicos. Estes intervenientes devem estar devidamente informados e envolvidos nas questões de administração, prescrição e dispensa destes medicamentos, bem com os doentes que devem estar a par desta temática através de sessões de esclarecimento que abordem a segurança e a eficácia dos bioequivalentes e conceitos como mudança/troca da terapêutica.

Também é um importante fator a ter em atenção o surgimento de estudos de *switch* entre produto originador e respetivo bioequivalente, que se não revelarem

preocupações de segurança acrescidas e se forem devidamente comunicados, poderão impactar positivamente o uso de biossimilares.

Concluindo, os medicamentos biossimilares são fulcrais no que diz respeito à preservação e sustentabilidade do SNS, sendo que contribuem em parte para a maior equidade e universalidade no tratamento de doentes e libertam espaço para que haja um investimento de recursos em outro tipo de medicamentos inovadores que são imprescindíveis para o tratamento de determinadas patologias.

8. Projeto 2 - Dextazin (citisina) vs Terapia de Substituição de Nicotina: qual a melhor abordagem farmacológica para parar de fumar

Enquadramento: O Dextazin é um medicamento recente no mercado e, por esse motivo, aquando da sua chegada à farmácia suscitou na equipa a curiosidade por saber se esta novidade traz benefícios relativamente aos produtos normalmente vendidos, Nicotinell e NiQuitin, ambos compostos por nicotina. Desse modo, foi-me sugerido pela equipa como um tema interessante a desenvolver e, de facto, é um tema pelo qual tenho particular interesse, tendo em conta o esforço que faço para que as pessoas que me rodeiam reduzam os hábitos tabágicos.

8.1. O tabagismo

A diminuição do consumo de tabaco é, na história moderna, um dos maiores feitos de saúde pública nos EUA. Com este sucesso, conseguiram ser evitadas mais de 8 milhões de mortes na última metade do século XX (56). Ainda assim, estima-se que, atualmente, cerca de 34 milhões de pessoas continuam a fumar neste país, sendo que perto de 16 milhões de adultos vivem com alguma doença associada ao tabagismo (56). Além dos custos humanos, o tabagismo também impacta negativamente a economia dos países, devido a maiores gastos em cuidados de saúde. Na Europa, mais de um quarto da população é fumadora, sendo que um terço deste grupo de fumadores está compreendido na faixa etária dos 25 aos 39 anos de idade (57). Mais de 700 000 europeus morrem, todos os anos, devido a doenças associadas ao fumo (57). Só em Itália existem perto de 12 milhões de fumadores, essencialmente homens, apesar do aumento de mais de um milhão de mulheres fumadoras em 2016 (58).

Em média, a expectativa de vida de um fumador é 10 anos inferior à dos não fumadores e metade dos fumadores perde perto de 20 anos de vida saudável antes da sua morte devido a doenças associadas ao facto de fumar (59). Para além de estar relacionado com a etiologia de vários tipos de neoplasias malignas, o tabaco constitui a principal causa de doenças respiratórias crónicas, tal como a doença pulmonar obstrutiva (DPOC) (60, 61). É também um fator determinante de doenças cardiovasculares (CV), tal como acidente vascular cerebral, enfarte de miocárdio e

doenças arteriais periféricas. Mesmo com a pressão arterial devidamente controlada, em pacientes com hipertensão, o tabagismo foi associado a marcadores precoces de aterosclerose (62).

Relativamente ao risco cardiovascular, entre 10 e 30% das mortes em todo o mundo são associadas ao consumo de tabaco. Independentemente de há quanto tempo ou com que frequência as pessoas fumem, da sua idade ou das suas doenças, todos os fumadores tiram benefícios com a cessação, mesmo que esta ocorra depois do desenvolvimento de uma doença CV (63). Pode-se dizer que, provavelmente, parar de fumar depois de um evento CV é a medida de prevenção secundária mais eficaz(58), principalmente em doentes com DPOC, uma vez que a redução de risco ocorre não só no agravamento da doença respiratória como também na recorrência de eventos cardiovasculares (64).

Também há uma relação entre o hábito de fumar e uma maior probabilidade de infeções virais e bacterianas a nível pulmonar, havendo inclusivamente estudos prévios que mostram que pessoas fumadoras estão mais suscetíveis a contrair gripe e a ficar com sintomas mais graves do que pessoas sem esse hábito de consumo (56).

8.2. O vício/ dependência da nicotina

O vício em tabaco faz com que, geralmente, as pessoas fumadoras não consigam parar de fumar, sendo este vício uma condição médica e de saúde e não apenas um mau hábito. O principal fator que determina a dependência ao tabaco é a nicotina (65). Esta dependência caracteriza-se por duas componentes, a dependência psicológica e a dependência física (66) e é um problema crónico que necessita de uma gestão de longo prazo e de uma abordagem de tratamento intensivo.

Uma pessoa com dependência em nicotina sente não só o desejo de sentir os efeitos farmacológicos da mesma, como também de evitar os possíveis sintomas adversos da abstinência. A nicotina é então capaz de produzir efeitos positivos, tal como a estimulação psicoativa, bem como é capaz de produzir efeitos negativos, como mal-estar e desconforto (67).

A farmacodinâmica da nicotina está na base daquele que é o mecanismo responsável pelo seu consumo crónico e pelo desenvolvimento do vício ou dependência. Esta molécula liga-se a recetores de acetilcolina específicos, essencialmente subtipos $\alpha 4\beta 2$ dos recetores nicotínicos neuronais da acetilcolina (nAChRs), e proporciona a libertação de moléculas neuromoduladoras, sobretudo dopamina, dando origem à sensação de prazer e, dessa forma, perpetuando o seu uso (67).

Numa recolha de dados epidemiológicos verificou-se que é essencialmente durante a fase da adolescência que se adquire a condição crónica que é a dependência

em nicotina (68). Quando os sintomas de abstinência são mais graves é quando é mais comum dar-se a recaída entre os ex-fumadores, ocorrendo esta normalmente nos primeiros dias depois da tentativa da cessação tabágica. A primeira semana após parar de fumar torna-se um período crítico, sendo que mais de 75% das pessoas que decidem parar de fumar por conta própria recaem nesse mesmo período (69). Ainda assim, o risco de recaída continua a ser elevado mesmo em pessoas que cessaram o consumo de tabaco durante mais tempo, sendo que pessoas que já pararam de fumar há no mínimo 12 meses têm 35% de probabilidade de sofrer uma recaída durante a vida (69). A síndrome de abstinência à nicotina é desenvolvida durante as primeiras 4 a 12 horas depois de parar de fumar. Embora o conjunto de sintomas possa variar de indivíduo para indivíduo, os principais são agressividade/irritabilidade, desejo de fumar, inquietação, ansiedade, aumento do apetite, fadiga, depressão, dificuldade de concentração, insónia, dor de cabeça, vertigem/tontura (67). Este tipo de manifestações são temporárias, atingindo a sua maior intensidade no período das primeiras 24 a 72 horas, havendo uma diminuição nas 3 a 4 semanas posteriores. Em cerca de 40% das pessoas estes sintomas podem persistir por mais do que as 3 a 4 semanas (67).

8.3. Abordagem farmacológica para a cessação tabágica

Em conjunto com a abordagem farmacológica é importante associar também estratégias não farmacológicas, como o aconselhamento comportamental, que são estratégias validadas na promoção do processo da cessação tabágica.

Para tratar a dependência do tabaco estão disponíveis diferentes abordagens farmacológicas, sendo que os principais tratamentos são a terapia de substituição de nicotina (TSN), bupropiona, vareniclina e citisina (70). Será dado mais destaque às abordagens de TSN e de citisina, de modo a dar resposta ao objetivo deste trabalho.

8.4. Terapia de Substituição de Nicotina

A TSN é baseada na administração controlada de nicotina, de modo a substituir a nicotina que era antes obtida com o consumo de tabaco, auxiliando assim a abstinência deste consumo. Esta terapia atua não só na eliminação da vontade de fumar e dos sintomas de abstinência (com efeito imediato), através da estimulação dos recetores da nicotina, como também consegue diminuir a quantidade de recetores de nicotina (sendo este feito mais demorado, reduzindo de forma progressiva a dependência) (70).

Esta administração controlada vai reduzir os efeitos recompensadores originados pelo tabaco, devido a uma dosagem mais baixa e a uma farmacocinética mais lenta. A nicotina ao ser absorvida de forma mais lenta, vai gerar picos de concentração sanguínea mais baixos, no entanto mais prolongados, comparativamente com os cigarros, havendo assim uma redução não só dos efeitos positivos como dos

sintomas de abstinência, que incluem ansiedade, irritabilidade, disforia, dificuldade de concentração, ganho de peso, aumento de apetite e distúrbios de sono (70). Existem vários tipos de produtos para TSN, de entre os quais estão adesivos transdérmicos, gomas, comprimidos, inaladores e sprays nasais, sendo que todos demonstraram eficácia na cessação tabágica. Assim a escolha do tipo de produto para TSN deve refletir as preferências do utente, sendo a primeira escolha normalmente o adesivo transdérmico porque tem taxas de adesão superiores às outras opções terapêuticas (63).

Nos adesivos transdérmicos a nicotina é fornecida a uma taxa constante e, desse modo, com o objetivo de reduzir os sintomas de abstinência é a via de administração mais adequada. Comprimidos, gomas, sprays nasais e inaladores diminuem os sintomas de forma mais rápida do que os adesivos, no entanto a sua cobertura basal é pior (67).

Nas formulações orais a nicotina é absorvida ao nível da mucosa oral. Uma das principais desvantagens destas formulações é a necessidade de um esquema de dosagem rigoroso, por vezes com intervalos fixos de 1 a 2 horas. Para além disso, apenas com o pH da boca neutro é que se dá a absorção da nicotina pela mucosa oral. Assim, o utente deve restringir bebidas e refeições durante e 15 minutos antes da administração do medicamento, evitando assim bebidas e alimentos ácidos (70).

A TSN dura normalmente 12 semanas, no entanto, fumadores compulsivos podem necessitar de períodos de tratamento mais longos, de modo a que se sintam suficientemente confiantes para não terem uma recaída. Tratamentos de longo prazo não estão associados a uma maior incidência de danos, sendo particularmente indicados em indivíduos com transtornos psiquiátricos ou abuso de outras substâncias (67).

Excetuando evidência de alergia, que não é comum em indivíduos que usam formulações orais e é rara para indivíduos que usam adesivos transdérmicos, não são conhecidas contraindicações quanto ao uso de substitutos da nicotina, apenas sendo contraindicados na gravidez em alguns países (70).

Em ensaios clínicos realizados em indivíduos com doenças CV, comparando a administração de produtos de TSN com placebo, não foi relatado um aumento no risco de eventos adversos. Foi relatado um aumento dos sintomas cardiovasculares, tal como arritmia e taquicardia, efeitos esses já esperados devido à ação simpaticomimética da nicotina, porém nenhum aumento de eventos cardiovasculares, como acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio ou morte, foi relatado (63). Seria de esperar que a nicotina, através da sua ação simpaticomimética, pudesse piorar as doenças cardiovasculares, no entanto, com os medicamentos para TSN as concentrações de

nicotina são normalmente mais baixas comparativamente com as concentrações dos produtos do tabaco. Para além de que, as pessoas submetidas a TSN não são expostas aos nocivos produtos de combustão, que são fatores importantes na patogénese das doenças cardiovasculares (70). Ou seja, embora a TSN possa não ser inofensiva, é claro que traz muito menos prejuízos do que fumar tabaco.

Os efeitos indesejáveis mais comuns a todos os produtos de TSN são a nível gastrointestinal (vómitos, náuseas, diarreia, dor abdominal), dor de cabeça, tonturas, irritação do local de administração dependendo do tipo de produto que é (67).

Por norma, os pacientes interpretam os seus sintomas adversos como consequência do tratamento que estão a realizar e como sintomas associados à cessação tabágica. Sintomas como distúrbios de sono e depressão são os sintomas de abstinência normalmente mais confundidos pelos indivíduos com eventos adversos ao tratamento, sendo que estes sintomas de forma mais ou menos grave são frequentemente sentidos em pacientes que param de fumar (70).

8.5. Citisina

A citisina (figura 1) é um alcalóide quinolizidínico extraído de sementes e várias outras partes de plantas da família Leguminosae, incluindo *Laburnum*, *Sophora* e *Ulex* spp, sendo que a maior quantidade deste alcaloide é encontrada em sementes de *Laburnum anagyroides*, uma planta decorativa de jardim (71).

Esta molécula já é usada para auxiliar na cessação tabágica desde a década de 1960, mais concretamente na Bulgária. Foi realizado em 1965 o primeiro estudo clínico com a citisina para parar de consumir tabaco. Nos 10 anos posteriores, muitos estudos clínicos e farmacológicos foram realizados em diversos países da Europa Central e Oriental (ECO), mostrando uma boa segurança e eficácia do medicamento (71). Devido ao sucesso destes estudos clínicos, esta molécula foi desenvolvida, fabricada e comercializada pela Sopharma Bulgaria com o nome Tabex e foi largamente distribuída na ECO (71).

Porém, já com 40 anos no mercado, ainda não existiam estudos ou observações clínicas na literatura científica em inglês. Como consequência, este alcaloide era desconhecido fora da ECO, não sendo usada nos países ocidentais para fins terapêuticos (71).

Pensa-se que a citisina é o medicamento mais antigo utilizado na cessação tabágica. Após vários anos esquecida, a citisina passou a ser um medicamento interessante para farmacologistas, químicos e clínicos devido ao seu potencial para ser um medicamento eficaz, seguro e barato para auxiliar a parar de fumar. Esta molécula também chamou a atenção dos pesquisadores devido ao sucesso clínico da vareniclina que é um dos seus derivados sintéticos (71).

Apesar de já ter sido isolada em 1863, a estrutura química citisina só foi descrita na década de 1930.

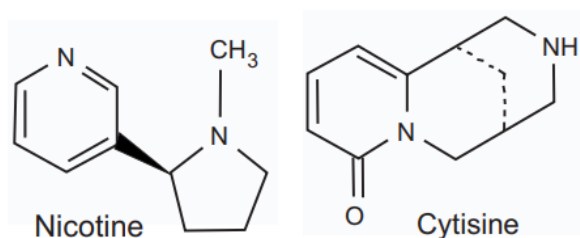


Figura 1. Estrutura química da nicotina e citisina. [Adaptado de (71)]

Quimicamente a citisina é uma cetona tetracíclica que contém anéis de piridina e piperidina fundidos que formam pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona (C₁₁H₁₄ON₂) (72). É possível ver a representação da sua fórmula estrutural na Figura 1. A análise por raios-X da sua estrutura cristalina revela que a sua estrutura química é bastante semelhante à da nicotina (71). O anel quase aromático da citisina e o anel piridina da nicotina estão relacionados de maneira idêntica relativamente ao átomo de nitrogénio no anel bispidina e ao átomo de nitrogénio no anel pirrolidina, respetivamente (71).

Relativamente à farmacocinética da citisina em seres humanos, foram testados 36 indivíduos saudáveis após a toma única de 1,5 mg de citisina (73). A molécula foi rapidamente absorvida ao nível do trato gastrointestinal, após administração oral. Após uma média de 0,92 horas foi atingida a concentração plasmática máxima média de 15,55 ng/mL. A molécula foi ligeiramente metabolizada e em 24 horas foi excretada 64% da dose inalterada. O seu tempo de semi-vida plasmático foi de cerca de 4 horas em média (73).

Devido à semelhança estrutural, a ação da citisina é idêntica à da nicotina, mas em geral mais fraca. Ambas competem pelos mesmos recetores, sendo a citisina a deslocar gradualmente a nicotina devido à sua maior afinidade e ligação mais forte com o recetor (73). A citosina tem menos capacidade de estimular recetores nicotínicos, em especial o subtipo $\alpha 4\beta 2$ (o seu agonista parcial) e a sua passagem para o sistema nervoso central dá-se em menor quantidade que a nicotina (73). No sistema nervoso central, a citisina atua sobre o mecanismo responsável pela dependência da nicotina e libertação de neurotransmissores (73). Por um lado, aumenta moderadamente o nível de dopamina no sistema mesolímbico, atenuando os sintomas centrais de abstinência de nicotina, por outro lado, previne a ativação total do sistema de dopamina mesolímbica, diminuindo o nível de dopamina e, conseqüentemente, minimiza os efeitos viciantes da nicotina (Figura 2) (71). Esta menor eficácia em causar a libertação de dopamina sugere que a citosina seja significativamente menos viciante, o que do ponto

de vista terapêutico, revela um perfil farmacológico que o torna um fármaco atrativo na cessação tabágica (71).

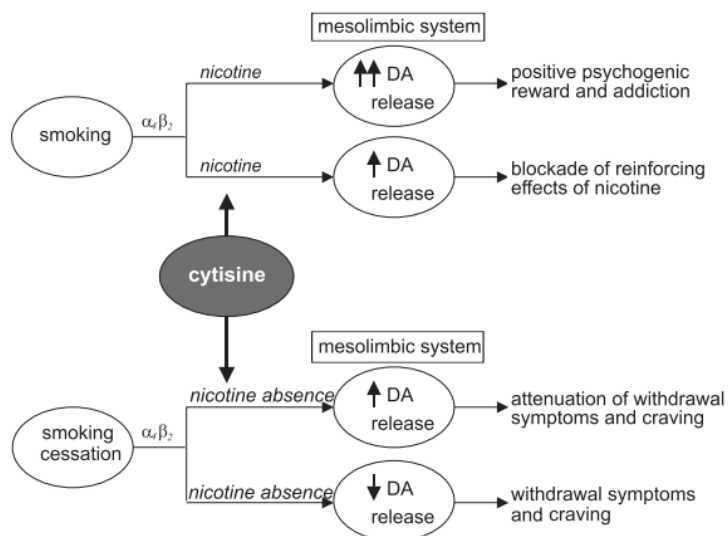


Figura 2. Mecanismo do efeito antitabagismo da citisina. DA – dopamina [Adaptado de (71)]

8.6. Eficácia e segurança – ensaios clínicos

Foi realizado um ensaio clínico para investigar se a citisina conseguia ser pelo menos tão eficaz quanto a terapia de substituição de nicotina na cessação tabágica.

Este estudo foi realizado da Nova Zelândia e caracterizava-se como um estudo pragmático, aberto e de não inferioridade (74). Participaram 1310 adultos fumadores que estavam motivados para parar de fumar e que contactaram a linha nacional de atendimento (74). Estas 1310 pessoas foram designadas aleatoriamente numa proporção de 1:1 para receber TSN durante 8 semanas ou para receber citisina durante 25 dias (74). A TSN foi cedida por meio de vouchers resgatáveis em farmácia comunitária para adesivos de nicotina e gomas ou comprimidos e a citisina foi cedida, gratuitamente, pelo correio (74). Ambos os grupos tiveram acesso a suporte comportamental de baixa intensidade por telefone (74). O estudo teve como desfecho primário o autorrelato de abstinência contínua no em um mês (74).

No final do estudo, verificou-se que a citisina para além de não ser inferior à TSN, teve uma eficácia superior, sendo que as taxas de abstinência contínua de 1 mês no grupo citisina foram consideravelmente superiores (264 em 655, 40%) comparativamente ao grupo de TSN (203 em 655, 31%)(Tabela 5). Em análises de subgrupos que foram pré-especificadas, verificou-se que com citisina a taxa de abstinência contínua de 1 mês foi consideravelmente superior em mulheres e não inferior em homens (74). Resultados secundários de cessação em 1 semana e em 1, 2 e 6 meses revelaram-se concordantes com o resultado primário, excetuando as taxas

de abstinência pontual de 7 dias e de abstinência de 6 meses, porque não tiveram significado estatístico (Tabela 5).

Tabela 5 – Abstinência contínua e abstinência pontual de 7 dias de acordo com o grupo de tratamento. [Adaptada de (74)]

Abstinence	Cytisine (N=655)	NRT (N=655)	Relative Risk (95% CI)	Risk Difference (95% CI)	P Value
<i>no./total no. (%)</i>					
Continuous					
Quit rate*					
1 Wk	394 (60)	303 (46)	1.3 (1.2 to 1.4)	13.9 (8.5 to 19.2)	<0.001
1 Mo	264 (40)	203 (31)	1.3 (1.1 to 1.5)	9.3 (4.2 to 14.5)	<0.001
2 Mo	202 (31)	143 (22)	1.4 (1.2 to 1.7)	9.0 (4.3 to 13.8)	<0.001
6 Mo	143 (22)	100 (15)	1.4 (1.1 to 1.8)	6.6 (2.4 to 10.8)	0.002
Sensitivity analyses for 1-mo quit data					
Complete cases only†	264/565 (47)	203/560 (36)	1.3 (1.1 to 1.5)	10.5 (4.8 to 16.2)	<0.001
Per protocol					
Population with protocol violations excluding noncompliance‡	252/537	199/551	1.3 (1.1 to 1.5)	10.8 (5.0 to 16.6)	<0.001
Population with protocol violations including noncompliance§	189/330	167/407	1.4 (1.2 to 1.6)	16.2 (9.1 to 23.4)	<0.001
7-Day point prevalence					
Quit rate*					
1 Wk¶	266 (41)	199 (30)	1.3 (1.2 to 1.6)	10.2 (5.1 to 15.4)	<0.001
1 Mo	273 (42)	215 (33)	1.3 (1.1 to 1.5)	8.9 (3.7 to 14.1)	<0.001
2 Mo	246 (38)	206 (32)	1.2 (1.0 to 1.4)	6.1 (1.0 to 11.3)	0.020
6 Mo	206 (31)	196 (30)	1.1 (0.9 to 1.2)	1.5 (-3.5 to 6.5)	0.549

* Data for the quit rate are based on the assumption that all participants for whom data on smoking status were missing were smoking.

† Complete cases refers to participants for whom data on smoking status were complete at 1 month.

‡ This population excluded participants with missing data at 1 month and protocol violations, which were defined as death, pregnancy, withdrawal, loss to follow-up, use of non-NRT cessation products, use of antipsychotic medication, and crossovers.

§ This population excluded the same participants as described directly above, but protocol violations also included noncompliance with treatment.

¶ Point-prevalence abstinence at 1 week is lower than continuous abstinence at 1 week because the definition of continuous abstinence allows for a slip of up to five cigarettes, whereas the general definition used for point-prevalence abstinence does not.

Relativamente aos efeitos adversos, foram auto-relatados com mais frequência no grupo citisina (288 eventos relatados em 204 pessoas) em comparação com o grupo de TSN (174 eventos relatados em 134 pessoas) (74). Resultados semelhantes foram verificados em participantes que aderiram ao tratamento (113 eventos relatados por 88 pessoas no grupo de TSN vs 161 eventos relatados por 107 pessoas no grupo citisina) (74). No período entre a data da randomização e um mês após a data de abandono, foram relatados 67% dos eventos adversos do grupo citisina, em comparação com 49% dos eventos adversos do grupo de TSN (74). A grande maioria destes eventos adversos não foi grave, seno de gravidade ligeira a moderada (74). No grupo citisina, os eventos adversos mais relatados foram vômitos e náuseas e distúrbios do sono (74). Ainda assim, de entre as pessoas tratadas com citisina que relataram eventos adversos, 89% em 1 semana e 82% 1 mês após a data de parar disseram que recomendariam o tratamento com citisina a pessoas que quisessem parar de consumir tabaco (74).

Dos indivíduos do grupo citisina 21% não pararam no dia de parar, tal como 34% dos indivíduos do grupo de TSN (74). O tempo médio para ter uma recaída após o dia

de parar foi consideravelmente superior no grupo citisina (53 dias) em comparação com o grupo de TSN (11 dias), sendo que 389 pessoas do grupo de TSN recaíram num período de 3 meses, enquanto que no grupo citisina apenas 348 pessoas recaíram nesse mesmo período (74).

8.7. Conclusão

A citisina, devido ao seu mecanismo de ação e ao facto de, comparativamente à nicotina, ter menor capacidade de estimular os recetores nicotínicos, previne a ativação total do sistema de dopamina mesolímbica. Desse modo, diminui os níveis de dopamina, minimizando os efeitos viciantes da nicotina. Este perfil farmacológico torna a citisina num fármaco atrativo em tratamentos para parar de fumar.

No ensaio clínico realizado e abordado, a citisina revelou-se superior à terapia de substituição de nicotina para ajudar os fumadores na cessação tabágica, quando combinada com um breve suporte comportamental. No entanto, foi associada a uma maior incidência de efeitos adversos autorrelatados.

Ainda assim, tendo em conta que os eventos adversos mais comuns foram vômitos, náuseas e distúrbios do sono e que os resultados de eficácia da cessação tabágica foram superiores, ficou provado que a citisina é um medicamento eficaz para uso como tratamento de primeira linha para a dependência de tabaco.

Conclusão Global

Terminando o estágio, concluo que o mesmo foi fundamental para a minha formação. A realidade com que nos deparamos na prática profissional é bastante diferente da que estamos habituados na faculdade. Assim, esta etapa permitiu colocar em prática muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo dos últimos 5 anos e desenvolver capacidades que não seriam possíveis de outra forma.

A possibilidade de estagiar tanto em farmácia hospitalar como em farmácia comunitária foi uma mais-valia, uma vez que me permitiu conhecer diversas áreas da profissão farmacêutica e contactar com diferentes áreas do conhecimento.

Enquanto que a componente de farmácia hospitalar me deu uma visão mais ampla da profissão farmacêutica e despertou em mim interesse em áreas e assuntos que nunca tinha pensado antes, a componente de farmácia comunitária permitiu-me evoluir bastante na capacidade de comunicação e relacionamento interpessoal, bem como desenvolver a capacidade de resolução de problemas sob pressão, obrigando-me a sair mais da minha zona de conforto.

A realização das atividades descritas durante o período de estágio, também se revelou importante na minha formação, visto que me obrigou a desenvolver a capacidade de superar desafios e estimular a procura constante de novos conhecimentos.

Após os 6 meses de estágio, sinto que saio muito mais preparado para o exercício da profissão farmacêutica.

Bibliografia

1. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Zovirax Duo.
2. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Zovirax 50 mg/g.
3. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Nurofen 400.
4. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Nurofen Xpress.
5. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Nurofen Migrxpress.
6. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Nurofen Musc.
7. REGULAMENTO (UE) 2022/860 de 1 de junho de 2022: Jornal Oficial da União Europeia [Internet]. 2022. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32022R0860&from=EN>.
8. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal. 2011;9(7).
9. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to the combination of artichoke leaf dry extract standardised in caffeoylquinic acids, monacolin K in red yeast rice, sugar-cane derived policosanols, OPC from French maritime pine bark, garlic dry extract standardised in allicin, d- α -tocopheryl hydrogen succinate, riboflavin and inositol hexanicotinate in Limicol® and reduction of blood LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal. 2013;11(7).
10. EFSA. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. EFSA Journal. 2018;16(8).
11. SNS. São João [Internet]. Available from: <https://portal-chsj.min-saude.pt/pages/2>.
12. SNS. Relatório e Contas 2021 [Internet]. 2022. Available from: https://portal-chsj.min-saude.pt/uploads/document/file/953/Relatorio_e_Contas_de_2021.pdf
13. Ratto D JR. Dantrolene [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535398/>.
14. Kaur H, Katyal N, Yelam A, Kumar K, Srivastava H, Govindarajan R. Malignant Hyperthermia. Mo Med. 2019;116(2):154-9.
15. Leek JC AH. Pregnancy Medications [Internt]. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507858/>.
16. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Talzenna.
17. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Lymparza.

18. Wang J, Zhang Y, Yuan L, Ren L, Zhang Y, Qi X. Comparative efficacy, safety, and acceptability of single-agent poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in BRCA-mutated HER2-negative metastatic or advanced breast cancer: a network meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;13(1):450-9.
19. McCrea C, Hettle R, Gulati P, Taneja A, Rajora P. Indirect treatment comparison of olaparib and talazoparib in germline BRCA-mutated HER2-negative metastatic breast cancer. *J Comp Eff Res*. 2021;10(13):1021-30.
20. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1506-12.
21. World Health Organization (WHO). Infertility [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.
22. Macaluso M, Wright-Schnapp TJ, Chandra A, Johnson R, Satterwhite CL, Pulver A, et al. A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertility and Sterility*. 2010;93(1):16.e1-.e0.
23. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015;13(1):37.
24. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001356.
25. Grynberg M, Murphy C, Doré C, Fresneau L, Paillet S, Petrica N, et al. A cost-effectiveness analysis comparing the originator follitropin alfa to its biosimilars in patients undergoing a medically assisted reproduction program from a French perspective. *J Med Econ*. 2018:1-15.
26. Mazuy M, Barbieri M, Breton D, d'Albis H. L'évolution démographique récente de la France : baisse de la fécondité, augmentation de la mortalité. *Population*. 2016;71(3):423-85.
27. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev*. 2000;21(5):551-83.
28. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev*. 1997;18(6):739-73.
29. Lamminen T, Jokinen P, Jiang M, Pakarinen P, Simonsen H, Huhtaniemi I. Human FSH beta subunit gene is highly conserved. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(8):601-5.

30. Bishop LA, Robertson DM, Cahir N, Schofield PR. Specific roles for the asparagine-linked carbohydrate residues of recombinant human follicle stimulating hormone in receptor binding and signal transduction. *Mol Endocrinol*. 1994;8(6):722-31.
31. Ulloa-Aguirre A, Timossi C, Damián-Matsumura P, Dias JA. Role of glycosylation in function of follicle-stimulating hormone. *Endocrine*. 1999;11(3):205-15.
32. Riccetti L, Sperduti S, Lazzaretti C, Klett D, De Pascali F, Paradiso E, et al. Glycosylation Pattern and in vitro Bioactivity of Reference Follitropin alfa and Biosimilars. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:503.
33. Lin YF, Tseng MJ, Hsu HL, Wu YW, Lee YH, Tsai YH. A novel follicle-stimulating hormone-induced G α h/phospholipase C-delta1 signaling pathway mediating rat sertoli cell Ca²⁺-influx. *Mol Endocrinol*. 2006;20(10):2514-27.
34. Minegishi T, Tano M, Shinozaki H, Nakamura K, Abe Y, Ibuki Y, et al. Dual coupling and down regulation of human FSH receptor in CHO cells. *Life Sci*. 1997;60(23):2043-50.
35. Kara E, Crépieux P, Gauthier C, Martinat N, Piketty V, Guillou F, et al. A phosphorylation cluster of five serine and threonine residues in the C-terminus of the follicle-stimulating hormone receptor is important for desensitization but not for beta-arrestin-mediated ERK activation. *Mol Endocrinol*. 2006;20(11):3014-26.
36. Reiter E, Ahn S, Shukla AK, Lefkowitz RJ. Molecular mechanism of β -arrestin-biased agonism at seven-transmembrane receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:179-97.
37. Wide L, Eriksson K. Dynamic changes in glycosylation and glycan composition of serum FSH and LH during natural ovarian stimulation. *Ups J Med Sci*. 2013;118(3):153-64.
38. FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product [Internet]. 2015. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product>.
39. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol*. 2008;19(3):411-9.
40. Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H, Grau R. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol*. 2011;29(4):310-2.
41. FDA. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product [Internt]. 2015. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance->

documents/quality-considerations-demonstrating-biosimilarity-therapeutic-protein-product-reference-product.

42. Orvieto R, Seifer DB. Biosimilar FSH preparations- are they identical twins or just siblings? *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):32.
43. Gurgan T, Montjean D, Demiroglu A, Menezo YJ. Sequential (hFSH + recFSH) vs homogenous (hFSH or recFSH alone) stimulation: clinical and biochemical (cumulus cell gene expression) aspects. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(6):657-65.
44. Seifer DB, Tal R. Personalized prediction of live birth: Are we there yet? *Fertil Steril*. 2015;104(2):283-5.
45. Mulders JW, Derksen M, Swolfs A, Maris F. Prediction of the in vivo biological activity of human recombinant follicle stimulating hormone using quantitative isoelectric focusing. *Biologicals*. 1997;25(3):269-81.
46. D'Antonio M, Borrelli F, Datola A, Bucci R, Mascia M, Polletta P, et al. Biological characterization of recombinant human follicle stimulating hormone isoforms. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1160-7.
47. Andersen CY, Westergaard LG, van Wely M. FSH isoform composition of commercial gonadotrophin preparations: a neglected aspect? *Reprod Biomed Online*. 2004;9(2):231-6.
48. Gerli S, Di Renzo GC. Establishing a combined stimulation protocol hFSH followed by rFSH might represent a breakthrough in the IVF practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(15):2091-6.
49. Grass J, Pabst M, Chang M, Wozny M, Altmann F. Analysis of recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH) by mass spectrometric approaches. *Anal Bioanal Chem*. 2011;400(8):2427-38.
50. Gervais A, Hammel YA, Pelloux S, Lepage P, Baer G, Carte N, et al. Glycosylation of human recombinant gonadotrophins: characterization and batch-to-batch consistency. *Glycobiology*. 2003;13(3):179-89.
51. Rettenbacher M, Andersen AN, Garcia-Velasco JA, Sator M, Barri P, Lindenberg S, et al. A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola® versus Gonal-f® in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(5):504-13.
52. Strowitzki T, Kuczynski W, Mueller A, Bias P. Randomized, active-controlled, comparative phase 3 efficacy and safety equivalence trial of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) in infertile women using assisted reproduction technology (ART). *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14:1.

53. de Mora F, Howles CM. Overlapping biosimilar and originator follitropin alfa preparations: How much closer can they get? *Drug Discovery Today*. 2022;27(8):2071-5.
54. Strowitzki T, Kuczynski W, Mueller A, Bias P. Comment on "Biosimilar FSH preparations- are they identical twins or just siblings?". *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):63.
55. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1768-74.
56. Adams JM. Smoking Cessation-Progress, Barriers, and New Opportunities: The Surgeon General's Report on Smoking Cessation. *Jama*. 2020;323(24):2470-1.
57. Early release of selected estimates based on data from the January–September 2014 National Health Interview Survey.
58. Volpe M, Battistoni A, Gallo G, Rubattu S, Tocci G. Executive Summary of the 2018 Joint Consensus Document on Cardiovascular Disease Prevention in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(3):327-41.
59. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri MA, Morris PB, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3332-65.
60. Mokdad AH, Ballestros K, Echko M, Glenn S, Olsen HE, Mullany E, et al. The State of US Health, 1990-2016: Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Among US States. *Jama*. 2018;319(14):1444-72.
61. Wang C, Xu J, Yang L, Xu Y, Zhang X, Bai C, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet*. 2018;391(10131):1706-17.
62. Giudice R, Izzo R, Manzi MV, Pagnano G, Santoro M, Rao MA, et al. Lifestyle-related risk factors, smoking status and cardiovascular disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012;19(2):85-92.
63. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Bmj*. 2004;328(7455):1519.
64. Ferri C. Strategies for reducing the risk of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(2):103-11.

65. U.S. Department of Health and Human Services. Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. 2020.
66. Jarvis MJ. Why people smoke. *Bmj*. 2004;328(7434):277-9.
67. Picciotto MR, Kenny PJ. Molecular mechanisms underlying behaviors related to nicotine addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(1):a012112.
68. Chassin L, Presson CC, Sherman SJ, Edwards DA. The natural history of cigarette smoking: predicting young-adult smoking outcomes from adolescent smoking patterns. *Health Psychol*. 1990;9(6):701-16.
69. Hughes JR. Motivating and helping smokers to stop smoking. *J Gen Intern Med*. 2003;18(12):1053-7.
70. Giulietti F, Filippini A, Rosettani G, Giordano P, Iacoacci C, Spannella F, et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(5):349-62.
71. Tutka P, Zatoński W. Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy. *Pharmacol Rep*. 2006;58(6):777-98.
72. Cytisine: Uses, Interactions, Mechanism of Action: DrugBank Online [Internet]. 2014. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09028>.
73. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Dextazin.
74. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2353-62.

Biossimilares da FSH no tratamento da infertilidade

Márcio Freitas | Farmácia Campus S. João



Índice

01. INFERTILIDADE

02. HORMONA FOLÍCULO-ESTIMULANTE (FSH)

03. BIOSSIMILARES

04. ESTUDOS COMPARATIVOS

05. DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

INFERTILIDADE

“Uma doença do sistema reprodutivo, que se traduz na incapacidade de um casal conceber ou levar a bom termo uma gravidez, depois de pelo menos um ano de relações sexuais regulares sem qualquer proteção” – definição OMS



World Health Organization (WHO). Infertility 2020, September 14 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>].

Principais fatores de risco



Obesidade



Alcoolismo



Idade



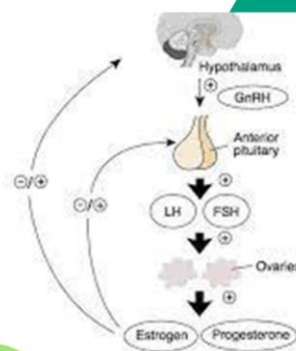
Tabagismo



Doenças da tiróide ou
Diabetes

HORMONA FOLÍCULO-ESTIMULANTE (FSH)

- Glicoproteína heterodimérica: 2 subunidades distintas, uma subunidade α , que é comum a todas as hormonas glicoproteicas e uma subunidade β específica da hormona
- Às cadeias principais de cada subunidade encontram-se ligados resíduos de oligossacarídeos heterogéneos que estão envolvidos no enovelamento e tempo de semi-vida da hormona, ligação ao recetor e ativação
- Estimula o crescimento das células da granulosa do ovário e no desenvolvimento folicular



Lamminen T, Jokinen P, Jiang M, Pakarinen P, Simonsen H, Huhtaniemi I. Human FSH beta subunit gene is highly conserved. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(8):601-5.
 Bishop LA, Robertson DM, Cahir N, Schofield PR. Specific roles for the asparagine-linked carbohydrate residues of recombinant human follicle stimulating hormone in receptor binding and signal transduction. *Mol Endocrinol*. 1994;8(6):722-31.

HORMONA FOLÍCULO-ESTIMULANTE (FSH)

Disponível sob a forma de:

FSH urinário,
a primeira
opção
a surgir

FSH recombinante,
produzido através de
células de ovário de
hamster chinês
ou de linhas de
células humanas

Outras preparações
como os
biossimilares de
folitropina alfa

Ricciotti L, Sperduti S, Lazzaretti C, Klett D, De Pascali F, Paradiso E, et al. Glycosylation Pattern and in vitro Bioactivity of Reference Folitropin alfa and Biosimilars. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:503.

BIOSSIMILARES

“produtos biológicos que são altamente semelhantes ao produto de referência, apesar de pequenas diferenças em componentes clinicamente inativos e que não há diferenças clinicamente significativas entre o produto biológico e o produto de referência em termos de segurança, pureza e potência do produto”
- Food and Drug Administration (FDA)



FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product [Internet]. 2015. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product>.

BIOSSIMILARES

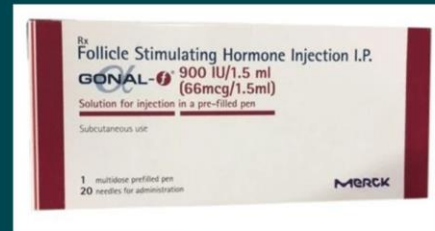
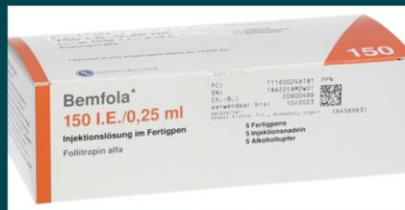
Podem diferir do produto inovador em força, pureza e conter composição diferente de isoformas e vários perfis de glicosilação, com consequentes alterações na eficácia clínica ou segurança.



Fabricante do produto biossimilar obrigado a realizar ECR de fase III com de modo a demonstrar que essas alterações não afetam adversamente a identidade, pureza ou potência do produto biológico potencialmente aprovado

FDA. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product [Internet]. 2015. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-considerations-demonstrating-biosimilarity-therapeutic-protein-product-reference-product>.

BIOSSIMILARES



AINDA SOBRE O FSH...

Não só os níveis de FSH variam durante as diferentes fases menstruais, como também varia a composição das suas **diferentes isoformas**.

Isoformas ácidas → maioritariamente secretadas durante a fase folicular precoce e média

Isoformas básicas → maioritariamente secretadas durante a fase pré-ovulatória

Gurgan T, Montjean D, Demirel A, Menezes YJ. Sequential (hFSH + recFSH) vs homogenous (hFSH or recFSH alone) stimulation: clinical and biochemical (cumulus cell gene expression) aspects. J Assist Reprod Genet. 2014;31(6):657-65.

AINDA SOBRE O FSH...

Não só os níveis de FSH variam durante as diferentes fases menstruais, como também varia a composição das suas **diferentes isoformas**

< teor de ácido siálico → > taxa de depuração → < tempo de semi-vida e atividade biológica
> teor de ácido siálico → < teor de depuração → > tempo de semi-vida e atividade biológica

As **isoformas ácidas** apresentam **atividade 200x superior** às isoformas básicas

Mulders JW, Derksen M, Swolfs A, Maris F. Prediction of the in vivo biological activity of human recombinant follicle stimulating hormone using quantitative isoelectric focusing. *Biologicals*. 1997;25(3):269-81.

ESTUDOS COMPARATIVOS (folitropina alfa)

Gonal-f é o produto inovador do FSH que todos os produtos biossimilares mais recentes foram referidos e comparados. Quando foi comparado a um potencial biossimilar, demonstrou-se que as duas preparações de r-hFSH têm cadeias polipeptídicas aparentemente idênticas, mas um padrão de glicosilação distinto.



Necessidade de ECR para provar que estas diferenças não afetam negativamente a potência, pureza ou identidade do produto

Grass J, Pabst M, Chang M, Wozny M, Altmann F. Analysis of recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH) by mass spectrometric approaches. *Anal Bioanal Chem*. 2011;400(8):2427-38.



ESTUDOS COMPARATIVOS - Bemfola

Produto mais recente de FSH recombinante que foi introduzido na prática clínica depois de um ensaio clínico de fase 3

Tabela 1 – Dados referentes ao ECR de Bemfola e Gonal-f

	Bemfola [23]		GF [23]	
	# de pacientes	% de pacientes tratados	# de pacientes	% de pacientes tratados
# de pacientes	249		123	
IMC (kg/m ²)	22,7		22,4	
FSH (IU)	6,9		6,9	
Duração da estimulação (dias)	10,6		10,7	
Dose total de FSH usada	1555		1569	
E2 (pmol/L)	8982		7704	
OHSS	14	0,056	4	0,032
#oócito	10,7		10,4	
#ET	1,5		1,6	
FR (%)	66,1		64	
RI (%)	31,8		36,7	
Gravidez bioquímica	116	0,465	60	0,487
Gravidez clínica	90	0,361	55	0,447
Gravidez em andamento	84	0,337	51	0,414
LBR	N / D		N / D	
Gravidez química	26	0,104	5	0,040

Rettenbacher M, Andersen AN, Garcia-Velasco JA, Sator M, Barri P, Lindenberg S, et al. A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola(®) versus Gonal-f(®) in women undergoing ovarian stimulation for IVF. Reprod Biomed Online. 2015;30(5):504-13.

- número estatisticamente equivalente de oócitos recuperados
- no grupo tratado com Gonal-f foram não significativamente superiores as taxas de gravidez clínica (44,7 vs 36,1) e de gravidez em andamento (41,5 vs 33,7)

ESTUDOS COMPARATIVOS - Ovaleap

Ovaleap (folitropina alfa) é outro produto de r-hFSH que foi concebido como um biossimilar ao Gonal-f

Tabela 2 – Dados referentes ao ECR de Gonal-f e Ovaleap

	GF [24]		Ovaleap [24]	
	# de pacientes	% de pacientes tratados	# de pacientes	% de pacientes tratados
# de pacientes	146		153	
IMC (kg/m ²)	22,6		22,8	
FSH (IU)	7,3		7	
Duração da estimulação (dias)	9,7		9,3	
Dose total de FSH usada	1614		1536	
E2 (pmol/L)	9534		10070	
OHSS	4	0,027	7	0,045
#oócito	12,1		12,2	
#ET	N / D		N / D	
FR (%)	N / D		N / D	
RI (%)	N / D		N / D	
Gravidez bioquímica	60	0,410	58	0,379
Gravidez clínica	52	0,356	43	0,281
Gravidez em andamento	49	0,335	42	0,274
LBR	47	0,321	41	0,267
Gravidez química	8	0,054	15	0,098

Strowitzki I, Kuczynski W, Mueller A, Bias P. Randomized, active-controlled, comparative phase 3 efficacy and safety equivalence trial of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) in infertile women using assisted reproduction technology (ART). Reprod Biol Endocrinol. 2016;14:1.

- número estatisticamente equivalente de oócitos recuperados
- no grupo tratado com Gonal-f foram não significativamente superiores as taxas de gravidez clínica (35,6 vs 28,1) e de gravidez em andamento (33,5 vs 27,4)

ESTUDOS COMPARATIVOS

Tabela 3 – Dados referentes ao ECR de Gonal-f e Ovaleap vs Gonal-f

	Biossimilares [23 + 24]		GF[23 + 24]	
	# de pacientes	% de pacientes tratados	# de pacientes	% de pacientes tratados
# de pacientes	402		269	
OHSS	21	0,052	8	0,029
Gravidez bioquímica	166	0,412	120	0,446
Gravidez clínica	142	0,353	107	0,397
Gravidez em andamento	133	0,330	100	0,371

Diferença não significativa de 4% quer na **taxa de gravidez clínica**, quer na **taxa de gravidez em andamento**, favorecendo o Gonal-f contra com os produtos biossimilares

Orvieto R, Seifer DB. Biosimilar FSH preparations- are they identical twins or just siblings? Reprod Biol Endocrinol. 2016;14(1):32.

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

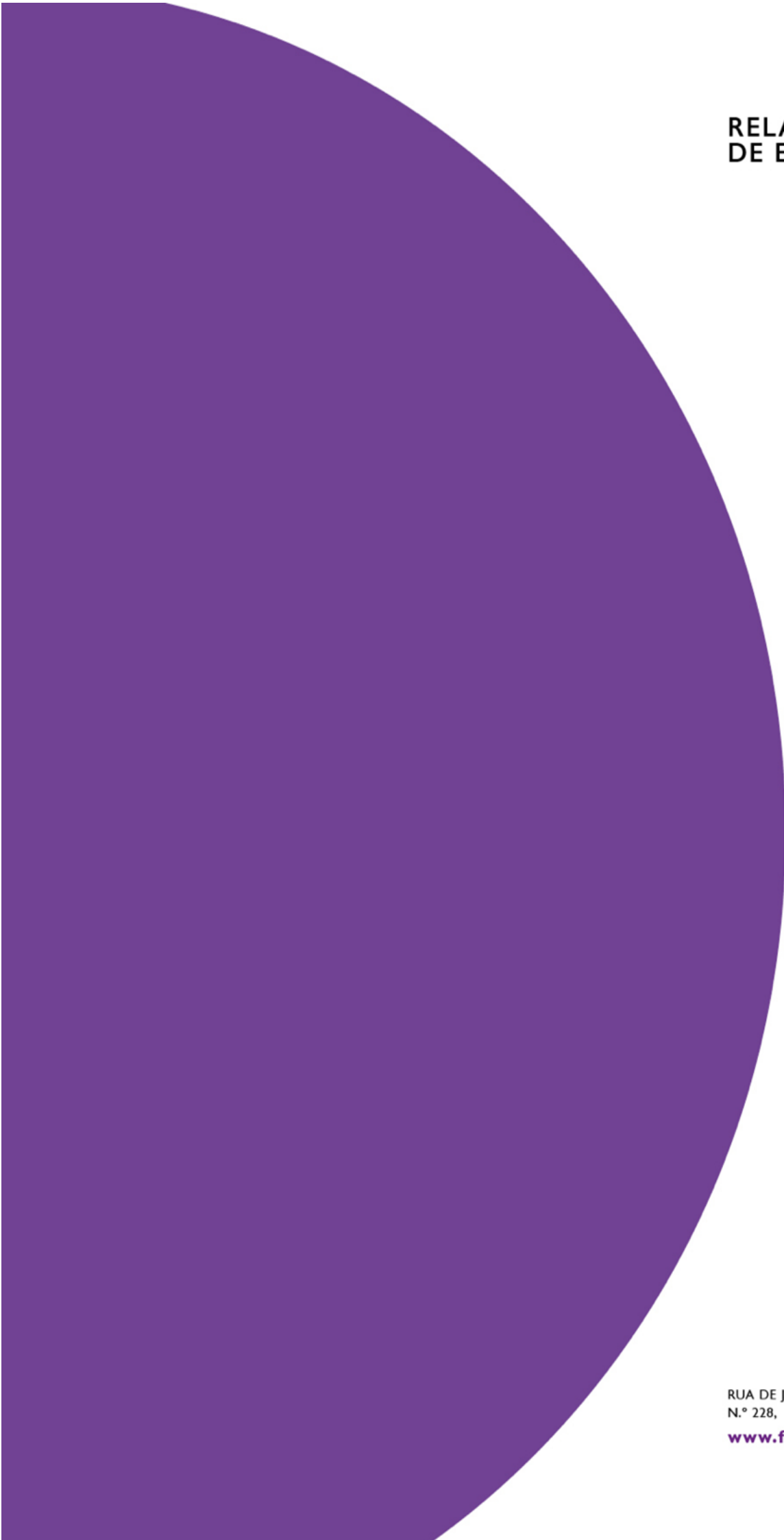
- Taxa de gravidez clínica e em andamento podem ser influenciados por fatores externos ao tratamento com r-hFSH: dose de hCG administrada para originar a maturação final do folículo, tempo entre a colheita do oócito e a fertilização após injeção intracitoplasmática de espermatozoides, tipo de procedimentos laboratoriais seguidos ou mesmo a pessoa responsável por realizar a transferência dos embriões
- Desse modo, quando se pretende realizar um exercício de comparabilidade clínica, os parâmetros gravidez clínica e gravidez em andamento têm pouco valor na confirmação de biossimilaridade
- O **número de óocitos recuperados**, que é o marcador primário de eficácia recomendado, é o parâmetro mais confiável para fazer a comparação entre produtos, visto que diminui o viés introduzido pelos fatores secundários acima mencionados

de Mora F, Howles CM. Overlapping biosimilar and originator follitropin alfa preparations: How much closer can they get? Drug Discovery Today. 2022;27(8):2071-5.

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

- É importante que haja um grande envolvimento entre todos os intervenientes no processo que, para além do Estado, inclui todos os profissionais de saúde como os farmacêuticos, enfermeiros e médicos.
- Um fator a ter em atenção é o surgimento de estudos de switch entre produto originador e respetivo biossimilar, que se não revelarem preocupações de segurança acrescidas e se forem devidamente comunicados, poderão impactar positivamente o uso de biossimilares.
- Os medicamentos biossimilares são fulcrais no que diz respeito à preservação e sustentabilidade do SNS, sendo que contribuem em parte para a maior equidade e universalidade no tratamento de doentes e libertam espaço para que haja um investimento de recursos em outro tipo de medicamentos inovadores que são imprescindíveis para o tratamento de determinadas patologias.





RELATÓRIO DE ESTÁGIO