



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Rita Tavares Teixeira

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Rita Tavares Teixeira

Hospital Lusíadas Porto

janeiro de 2023 a fevereiro de 2023

Farmácia da Estação

março de 2023 a julho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Maria Beatriz Vasques Neves Quinaz Garcia Guerra
Junqueiro

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Paula Alexandra Praça

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Ana Isabel Araújo

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 o 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, 15 de setembro de 2023

Ana Rita Tavares Teixeira

Resumo

O estágio curricular é a última etapa do ciclo de estudos de Ciências Farmacêuticas, decorrendo durante 6 meses. Durante esse período, o estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) tem oportunidade de integrar equipas multidisciplinares da área de Farmácia, no sentido de se preparar para o mercado de trabalho e aplicar os conhecimentos adquiridos na faculdade.

O período de 6 meses de estágio foi dividido em Farmácia Hospitalar (janeiro a fevereiro) no Hospital Lusíadas do Porto sob orientação da Dra. Ana Araújo e Farmácia Comunitária (março a julho) na Farmácia da Estação sob orientação da Dra. Paula Praça.

A nível hospitalar tive oportunidade de acompanhar o circuito do medicamento desde a sua chegada até saída dos Serviços Farmacêuticos, contactar com vários protocolos de quimioterapia e preparação de citotóxicos e injetáveis estéreis, bem como, a legislação direcionada a Farmácia Hospitalar. Além disso, tive a possibilidade de analisar a terapêutica efetuada por vários doentes e a sua validação.

No que diz respeito à Farmácia Comunitária, estive num ambiente mais próximo com os utentes, obtendo conhecimento ao longo dos atendimentos ao balcão, desde aconselhamento até levantamento de receitas médicas. As formações que presenciei também permitiram ampliar a minha formação.

Ao longo desse semestre desenvolvi o relatório presente, que é composto pela parte I que apresenta o enquadramento dos locais de estágio, cronograma e as atividades concretizadas tanto a nível da Farmácia Hospitalar como Farmácia Comunitária, estando separada pela Secção A e Secção B, respetivamente. As atividades desenvolvidas em Farmácia Hospitalar são relativas à pesquisa de informação adicional sobre o Dantroleno e Preparação de um Kit; o uso de Cetuximab versus Panitumumab no tratamento do cancro do cólon e pesquisa de informação adicional sobre Sistemas Fechados e a extensão de estabilidade dos quimioterápicos e estéreis não perigosos após a primeira perfusão com agulha. Em relação às atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária consistiram no esclarecimento da diferença de preços entre medicamento genérico e medicamento de “marca”; responder à questão: Qual a melhor opção: SmectaGo ou Imodium? e medição da tensão arterial e glicemia nos utentes da Farmácia de forma gratuita durante um dia.

A parte II do relatório é relativa a 2 temas científicos desenvolvidos no âmbito do ramo da Farmácia Comunitária. O primeiro tema abordado é referente ao tratamento farmacológico na infertilidade feminina, visto que a infertilidade feminina é uma preocupação a nível de saúde pública.

O segundo tema é referente a um novo fármaco para o tratamento da Narcolepsia, que apresenta um mecanismo de ação completamente diferente dos fármacos usualmente usados, pelo que apresenta vantagens. O fármaco é um antagonista dos recetores H3 da Histamina, cuja substância ativa é o Pitolisant.

Agradecimentos

Aos meus pais que caminharam sempre ao meu lado e se esforçaram constantemente para que eu tivesse a possibilidade de seguir os meus sonhos. Obrigado, especial, ao meu pai que ouviu e compreendeu sempre os meus medos e receios e acreditou que eu seria capaz de superar todos os obstáculos, mesmo nos momentos mais difíceis.

Aos meus avós que tinham sempre uma palavra de carinho e que celebraram todas as pequenas conquistas com um sorriso enorme. Foram sempre um exemplo de coragem. Obrigado!

Aos meus primos, sobretudo à Maria e Tatiana, que acompanharam de perto o meu percurso e que conseguiam tornar sempre o meu dia mais sorridente com o carinho que mostraram sempre para comigo, mesmo nos momentos mais complicados.

À tia Fátima e tia Olga que desde sempre foram como uma segunda mãe para mim, dando conselhos e força para continuar. Obrigado, tia Fátima, pelas vezes incontáveis que ouviu as minhas preocupações e tornava os fins de semana ainda mais especiais pelo facto de me fazer sentir em casa com as suas palavras e comida.

Às amigas do secundário Sara, Carolina, Raquel, Filipa e Viviana que foram as minhas confidentes.

Aos amigos de faculdade, Margarida, Beatriz, Bárbara, Eduardo, Inês e Sara e também ao Diogo, que tornaram estes 5 anos mais fáceis, tendo sido um porto seguro. Obrigado pelas conversas, pelas saídas, pelos abraços, pelas brincadeiras e pelos apontamentos.

Uau, foi uma jornada com muitos altos e baixos, mas conseguimos!

Obrigado.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A: Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualização do Estágio Curricular	1
2. Cronograma das atividades e sua explicação	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	7
3.1. Atividade Nº1	7
3.2. Atividade Nº2	8
3.3. Atividade Nº3	10
Secção B: Farmácia Comunitária	12
1. Contextualização do Estágio Curricular	12
2. Cronograma	13
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	15
3.1. Atividade Nº1	15
3.2. Atividade Nº 2	16
3.3. Atividade Nº 3	18
PARTE 2 - Projetos desenvolvidos durante o estágio curricular	21
TEMA 1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA INFERTILIDADE FEMININA	21
1. INFERTILIDADE	21
2. EPIDEMIOLOGIA E CAUSAS DE INFERTILIDADE FEMININA	22
3. CICLO MENSTRUAL	22
A) FASE FOLICULAR OU FASE PROLIFERATIVA	22
B) OVULAÇÃO	23
C) FASE LÚTEA OU SECRETORA	23
4. EIXO HIPOTÁLAMO – HIPÓFISE – OVÁRIO	23
5. COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA INFERTILIDADE EM PORTUGAL	23
6. TRATAMENTO PARA INFERTILIDADE FEMININA	24
6.1. Modificadores seletivos do recetor de estrogénio para indução da ovulação	24
6.1.1. Citrato de Clomifeno	24
6.2.1. Letrozol	25

6.3. Gonadotrofinas para indução da ovulação em combinação com coito programado/IIU .	26
6.3.1. Gonadotrofina Menopáusica Humana urinária (HMGu)/ Menotropina	26
6.3.2. FSH recombinante (FSHr)	27
6.3.2.1. Folitropina alfa	27
6.3.2.2. Folitropina beta	28
6.3.3. Corifolitropina alfa.....	28
6.4. Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG).....	29
6.5. Análogos GnRH	29
6.5.1. Agonistas GnRH	30
6.5.1.1. Goserrelina.....	30
6.5.2. Antagonistas GnRH.....	31
6.5.2.2. Ganirelix	32
7.CONCLUSÃO	33
Tema 2 Antagonistas dos recetores H3 da Histamina: Uma nova abordagem terapêutica na Narcolepsia.....	34
1. HISTAMINA	34
1.1. SÍNTESE E METABOLISMO.....	34
1.2. A HISTAMINA E OS RECETORES-ALVO	35
1.2.1. RECETORES HISTAMINÉRGICOS	36
1.2.1.1. RECETOR H1.....	36
1.2.1.2. RECETOR H2.....	36
1.2.1.3. RECETOR H3.....	37
1.2.1.4. RECETOR H4.....	37
2. FUNÇÕES DA HISTAMINA NO SNC E DISTÚRBIOS ASSOCIADOS.....	37
2.1. DISTÚRBIOS DO SONO – NARCOLEPSIA.....	38
2.1.1. TRATAMENTO CLÁSSICO	39
2.1.2. PITOLISANT	40
A) FARMACOCINÉTICA	40
B) POSOLOGIA.....	41
B) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	41
C) EFEITOS ADVERSOS.....	42
D) EFICÁCIA DO PITOLISANT EM COMPARAÇÃO COM MODAFINIL	42
3. CONCLUSÃO.....	42
Conclusão Global	44

Bibliografia	45
Anexos.....	57

Índice de Anexos

Anexo 1.....	58
Anexo 2.....	59
Anexo 3.....	59
Anexo 4.....	60
Anexo 5.....	61

Índice de Figuras

Figura 1.....	18
Figura 2.....	18
Figura 3.....	19
Figura 4.....	20
Figura 5.....	24
Figura 6.....	25
Figura 7.....	31
Figura 8.....	32
Figura 9.....	33
Figura 10.....	34
Figura 11.....	36
Figura 12.....	37
Figura 13.....	41

Índice de Tabelas

Tabela 1.....	2
Tabela 2.....	8
Tabela 3.....	13

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

CAUL - Certificado de Autorização de Utilização de Lote

CFL – Câmara de Fluxo Laminar

DAO – Diamina Oxidase

DGS – Direção Geral da Saúde

DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

EGFR - Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EOC – Estimulação Ovária Controlada

ESS - Escala de Sonolência de Epworth

FDA - *Food and Drug Administration*

FEFO - First Expired First Out

FOLFIRI - Irinotecano, Fluorouracilo, Leucovorina/Ácido Folínico

FOLFOX - Fluorouracilo, Ácido Folínico, Oxaliplatina

FSH - Hormona Folículo Estimulante

GABA - Ácido Gama Aminobutírico

GnRH - Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

hCG - Gonadotropina Coriónica Humana

HMGu - Gonadotrofina Menopáusica Humana urinária

IU – Inseminação Intrauterina

LH – Hormona Luteinizante

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

OMS - Organização Mundial de Saúde

PPCIRA - Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SNC – Sistema Nervoso Central

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A: Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do Estágio Curricular

O estágio de Farmácia Hospitalar decorreu entre o dia 16 de janeiro e 28 de fevereiro nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Lusíadas Porto, sob orientação da Dr.^a Ana Araújo.

O Hospital Lusíadas Porto faz parte da Lusíadas Saúde, que presta um conjunto de cuidados de saúde privados de norte a sul de Portugal através de 11 unidades: 6 hospitais privados e 5 clínicas privadas, englobando mais de 7.000 profissionais de saúde. Importa acrescentar que Lusíadas Saúde foi o primeiro grupo de cuidados de saúde privado em Portugal a ser acreditado pela *Joint Commission International* (JCI), sendo também um grupo altamente tecnológico. Concretamente, o Hospital Lusíadas Porto localiza-se na Avenida da Boavista, sendo uma referência em áreas como Ortopedia, Urologia, Otorrinolaringologia, Oftalmologia, Medicina Molecular e Cirurgia Plástica.

Os Serviços Farmacêuticos do Hospital Lusíadas Porto localizam-se no piso 0 e no piso -1 (gases medicinais e soros de grande volume) e são orientados pela Direção Técnica à responsabilidade da Dr.^a Ana Araújo, farmacêutica hospitalar. Para além da monitorização e seguimento da terapêutica farmacológica e farmacovigilância, este serviço tem como objetivo dar apoio informativo sobre o medicamento e produtos de saúde e, ainda, prestar o apoio técnico necessário aos médicos, enfermeiros e restantes profissionais de saúde, avaliando a informação científica pretendida para a situação em causa. Neste Hospital, o farmacêutico integra ainda comissões técnicas e grupos de trabalho, nomeadamente, Farmácia e Terapêutica; Comissão de Prevenção e Controlo de Infecção e Resistência aos Antimicrobianos; Qualidade e Risco Assistencial; Ética e, por fim, Grupo de Trabalho de Acreditação Hospitalar.

No que diz respeito à equipa da Farmácia Hospitalar, esta é ainda composta por mais 3 farmacêuticos, 3 técnicos de farmácia, 2 auxiliares operacionais e 1 administrativo. Este serviço encontra-se em funcionamento das 9h às 20h em dias úteis e das 12h às 18h aos sábados. Caso seja necessário medicação ou produtos de saúde durante o período de encerramento dos Serviços Farmacêuticos, o serviço que tem rutura de stock deve inicialmente pedir a outro serviço do Hospital como empréstimo. Relativamente à constituição dos Serviços Farmacêuticos, estes estão organizados em 5 áreas principais: a Receção; o espaço de Unidose; o espaço de Reembalamento e Etiquetagem, o Armazém e as Câmaras de Fluxo Laminar (câmara de fluxo laminar horizontal - estéreis, câmara de fluxo laminar vertical – citotóxicos). Têm ainda a copa e o sanitário. No sentido de ajudar na gestão das várias áreas e outras funções associadas aos Serviços Farmacêuticos, são usados 3 sistemas informáticos, concretamente, o SAP, a Glintt e o BIQ.

2. Cronograma das atividades e sua explicação

A planificação do estágio, realizado pela minha tutora, assentou no objetivo de seguir o mesmo circuito que o do medicamento quando chega à Farmácia Hospitalar.

Tabela 1. Cronograma do Estágio Hospitalar

	16 a 20 de janeiro	23 a 27 de janeiro	30 de janeiro a 03 de fevereiro	06 a 10 de fevereiro	03 a 17 de fevereiro	20 a 24 de fevereiro	27 e 28 de fevereiro
Contextualização do circuito do medicamento na Farmácia Hospitalar	X						
Medicamentos com circuito especial	X	X					
Acreditação e Certificação	X						
Receção e Armazenamento de produtos farmacêuticos	X						
Acompanhamento de validação de prescrições	X	X	X	X	X	X	X
Picking		X					
Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária		X	X	X	X	X	
Reembalamento e/ou etiquetagem		X					
Controlo de prazos de validade		X					
Antibioterapia em Profilaxia			X				
Observação de manipulação de estéreis perigosos e não perigosos			X	X	X	X	
Farmacovigilância						X	

Na primeira semana de estágio recebi instruções sobre o funcionamento dos Serviços Farmacêuticos, bem como, a contextualização do circuito do medicamento neste serviço. Isto permitiu uma noção geral acerca da organização dos medicamentos no hospital, das atividades designadas à Farmácia Hospitalar e dos seus procedimentos e, também compreender quais as qualificações legalmente exigidas e dos regulamentos aplicáveis. Para além do mencionado, os farmacêuticos elucidaram-me ainda acerca da diferença entre certificação e acreditação e dos medicamentos que têm um circuito especial – Hemoderivados e Estupefacientes/Substâncias Psicotrópicas, onde foi-me pedido a pesquisa da legislação referente a esses medicamentos.

No que concerne ao circuito dos Hemoderivados, estes têm um circuito especial porque são medicamentos de alto risco. Os principais Hemoderivados são as Proteínas Coagulantes, as Imunoglobulinas e a Albumina. Quando chegam à receção devem ser acompanhados pelo Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL), que é emitido pelo Infarmed após análises feitas aos Hemoderivados de cada lote e, caso estejam conformes é emitido o CAUL. Quando um Hemoderivado é prescrito, para além da prescrição eletrónica é necessário o preenchimento da requisição modelo nº1804 da Imprensa Nacional da Casa da Moeda (INCM), anexo III, pelo médico prescritor [1]. Essa requisição é depois enviada para os serviços Farmacêuticos, onde o farmacêutico verifica a prescrição e valida-a, tendo em consideração a necessidade clínica, posologia e duração do tratamento, e preenche o quadro C do Anexo III. De seguida, o medicamento é rotulado e identificado com o nome do doente, do serviço que requisitou e as condições necessárias de adequação, sendo colocado na zona de distribuição até ao momento de entrega. O Hemoderivado é entregue ao serviço que o pediu, acompanhado da requisição, e assinado pelo enfermeiro coordenador ou o seu substituto. Assim, a via farmácia da requisição retorna aos Serviços Farmacêuticos, onde fica arquivada em pasta própria. Todos os produtos que não sejam administrados no prazo de 24 horas deverão ser devolvidos aos Serviços Farmacêuticos [2]. Este circuito específico permite a rastreabilidade do Hemoderivado, para caso exista o surgimento de uma doença transmissível após uma transfusão, se possa avaliar a relação de causalidade entre a doença transmissível e o lote usado.

Relativamente aos Estupefacientes/Psicotrópicos, a sua aquisição deve obedecer ao requisito legal de preenchimento, envio e receção do anexo VII, encontrado na portaria nº981/98 (2ªsérie) [3]. Após receção, são armazenados na Farmácia e serviços clínicos em armário fechado à chave ou num cofre. Para os serviços clínicos cuja necessidade de existência deste tipo de fármacos foi definida existe um stock fixo consoante as necessidades expectáveis. Para a reposição do stock fixo é obrigatório enviar à Farmácia o Anexo X, que se encontra também na portaria nº981/98 (2ªsérie), adequadamente preenchido e numerado de forma sequencial pelo serviço [3]. Ao contrário de outros medicamentos, os Estupefacientes e os Psicotrópicos não deverão ser facultados entre áreas clínicas, mas sim, requisitados diretamente à Farmácia.

Ainda na primeira semana comecei a formação na recepção de medicamentos e produtos de saúde e o seu armazenamento. Na área da recepção fui orientada pela administrativa de farmácia. Neste setor observei e também realizei a recepção de encomendas através de um sistema informático adquirido pelo hospital, designado SAP. Sempre que possível, a recepção era realizada com recurso a PDA (aparelho tecnológico), que permite a leitura do identificador único e a introdução automática do prazo de validade, do lote e da quantidade recebida. O identificador único permite a verificação da veracidade e a identificação de uma embalagem individual de um medicamento de forma a garantir que o medicamento é proveniente de um fornecedor legítimo. Esse setor é ainda responsável pelos empréstimos de medicamentos e produtos de saúde, tendo tido também a possibilidade de observar esses procedimentos.

Em relação ao armazenamento, os medicamentos e produtos de saúde são acondicionados por forma farmacêutica e ordem alfabética do nome genérico, sendo cumprida a metodologia e o princípio FEFO (First Expired First Out), no sentido de promover a rotação de stock. Os medicamentos são acondicionados nas condições ambientais apropriadas (temperatura <25°C, proteção da luz solar direta e humidade < 60%). Os Estupefacientes/Psicotrópicos, Eletrólitos, Citotóxicos e Produtos Perigosos são armazenados em armários independentes dos restantes medicamentos. Os injetáveis de grande volume e gases medicinais estão acondicionados num armazém separado dos Serviços Farmacêuticos.

Verifiquei que nos locais de armazenamento de medicamentos de alto risco, ou seja, medicamentos LASA (look-alike, sound-alike), Concentrados de Eletrólitos e medicamentos Alerta tinham uma legenda/sinalética de acordo com o medicamento de alto risco. Esta estratégia foi implementada pelo hospital para evitar e minimizar erros na dispensa de medicamentos, sendo acreditados pela qualidade.

Contudo, antes do armazenamento, é necessário a reembalagem e etiquetagem dos medicamentos. Eu tive a possibilidade de passar por estes setores e executar essas tarefas. O reembalamento é executado de forma semiautomática, utilizando uma máquina reembaladora. No processo de reembalamento observei as 2 formas possíveis de proceder, podendo ser feito utilizando o blister original ou removendo o comprimido da embalagem original, caso este esteja acondicionado em frasco ou tenha de ser fracionado. Antes e após o reembalamento de formas farmacêuticas desblisteradas deve ser feita desinfecção com álcool a 70° dos pratos da máquina de reembalamento. Além disso, os medicamentos desblisterados e/ou fracionados não podem ter um prazo de validade superior a 25% do tempo que resta para expirar o prazo de validade do medicamento utilizado. Se através desta forma o prazo de validade for superior a 6 meses, dever-se-á adotar um prazo de validade de 6 meses.

A etiquetagem, neste hospital, é sempre necessária, uma vez que terá associado um QR-code que permite associar a medicação, posologia e prazo de validade corretas ao doente certo.

No final do reembalamento/etiquetagem de cada lote, o farmacêutico verifica a conformidade de um conjunto de requisitos e, caso estejam conformes, há libertação do lote, podendo ser armazenado ou distribuído pelos serviços. É responsabilidade da Farmácia Hospitalar fazer a distribuição de todos os medicamentos, quer para doentes em regime de internamento, quer em regime ambulatorio. A distribuição de medicamentos a doentes em regime de internamento pode ser feita pelo sistema de reposição de stocks nivelados/distribuição clássica – picking, distribuição personalizada ou pelo sistema de distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU). No que concerne à distribuição de medicamentos e produtos de saúde através da reposição de stocks por níveis, esta aplica-se a todos os medicamentos presentes nos stocks dos armazéns avançados do hospital, exceto Estupefacientes/Psicotrópicos e Hemoderivados.

A distribuição personalizada requer um pedido específico pelo enfermeiro do respetivo serviço de forma individualizada, sendo apenas fornecido o medicamento após análise e validação da requisição. Esta distribuição aplica-se aos antibióticos de justificação clínica obrigatória, medicamentos manipulados, Hemoderivados e Estupefacientes/Psicotrópicos.

Neste hospital, a DIDDU é feita para 24h, à exceção dos fins de semana, que é preparada para 48h. Sendo que cada doente tem uma caixa com 3 separadores (0h-8h, 8h-16h, 16h-24h), com o objetivo de facilitar os períodos de administração.

Participei nestes modelos de distribuição, o que proporcionou um melhor entendimento da gestão e fornecimento dos medicamentos para cada serviço hospitalar, do mesmo modo que fiquei mais consciente acerca dos medicamentos mais frequentemente consumidos no bloco operatório e internamento.

Na produção de estéreis tive a oportunidade de observar a validação das prescrições respeitantes a esses medicamentos, nomeadamente, os colírios, o fracionamento de preparações intravítreas (Bevacizumab, Ciclosporinas, Aflibercept, Mitomicina) e preparações de citotóxicos sistémicos. Verifiquei a existência de um conjunto de etapas a seguir antes da validação para os tratamentos de hospital de dia, onde o farmacêutico verifica o protocolo de quimioterapia seguido, o intervalo de tempo decorrido entre os ciclos de tratamento e a dose. Além disso, contribuí na preparação do material e medicamentos necessários para a preparação de estéreis. A manipulação destes produtos é realizada em câmaras de fluxo laminar, onde é usada a técnica assética. Dependendo do tipo de preparação pode ser usada a câmara de fluxo laminar vertical, para os citotóxicos, ou a câmara de fluxo laminar horizontal, para os produtos que não têm toxicidade para o manipulador. Antes de entrar na sala da CFL foi-me explicado a necessidade da utilização de Equipamento de Proteção Individual (EPI) e depois fardei-me. Além disso, foi explicado os produtos usados para a limpeza e desinfeção dos espaços usados, como também, a recolha de amostras para o controlo de qualidade microbiológico.

Toda a informação fornecida foi baseada no “Manual de Preparação de Citotóxicos” da Ordem dos Farmacêuticos [4].

Ainda durante estágio deram-me a conhecer o Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) da Direção Geral da Saúde (DGS), cujo objetivo é implementar estratégias que permitem a redução das infeções relacionadas com os cuidados de saúde e a resistência aos antimicrobianos [5]. A administração do PPCIRA baseia-se numa estrutura com 3 níveis: Central, Regional e Local, sendo que em 2022 houve uma atualização neste programa, pelo que incluíram, pelo menos, um farmacêutico na composição nas Unidades Regionais e Locais PPCIRA [6]. O Hospital Lusíadas implementou como estratégia para avaliar as condições de utilização de antimicrobianos e para atingir os objetivos do PPCIRA, o preenchimento de um formulário obrigatório, por parte dos médicos, sempre que prescrevem antibióticos. Isto permite a apresentação de dados em tempo real, pelo que os farmacêuticos podem monitorizar o consumo global hospitalar de antibióticos, bem como, evitar a prescrição desnecessária ou o prolongamento inadequado.

Ainda no tema dos antimicrobianos, foi abordado os antibióticos de uso exclusivo em profilaxia cirúrgica, tendo como base a Norma Nº 031/2013 (atualizada a 18/12/2014) da DGS e as Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica Nº 7 – Antibioterapia [7].

O Hospital Lusíadas Porto dispõe ainda de cirurgia de Implante de Córnea, tendo sido delegado um farmacêutico para estabelecer a comunicação entre os vários intervenientes, nomeadamente, o médico Oftalmologista e o Instituto Português do Sangue e da Transplantação (IPST). Para além disso, o farmacêutico é responsável pelo arquivo de toda a documentação relacionada com assunto. Deste modo, durante o estágio, observei um pedido de córnea e acompanhei o seu circuito até chegar ao doente.

Relativamente aos Ensaios Clínicos, atualmente, os Serviços Farmacêuticos não estão envolvidos em nenhum ensaio. Contudo, o Hospital Lusíadas Porto foi selecionado para um ensaio clínico, mas ainda não foi iniciado. Assim, a Farmácia está equipada com material e apresenta as condições exigidas pela legislação para assegurar o circuito do medicamento experimental. Foi-me, portanto, explicado o papel do farmacêutico durante os ensaios clínicos, bem como, os procedimentos envolvidos e, ainda, os recursos que a Farmácia disponibiliza para poder receber um medicamento experimental.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1. Atividade Nº1

Título: Pesquisa de informação adicional sobre o Dantroleno e Preparação de um Kit

Contextualização: Os hospitais devem dispor de um stock de Dantroleno, de modo que, se surgir uma situação de Hipertermia Maligna possam atuar imediatamente. Assim, o médico anestesista pediu aos Serviços Farmacêuticos a preparação de um kit de Dantroleno para ficar no bloco operatório.

Desenvolvimento/intervenção: A principal indicação do Dantroleno aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), em crianças e adultos, é para o tratamento da Hipertermia Maligna. Apesar da incidência de suscetibilidade para a Hipertermia Maligna ser bastante reduzida, 1 para 50000 a 1000000, é recomendado a existência de stock de Dantroleno em instituições de saúde que administrem agentes desencadeantes desta condição [8].

A Hipertermia Maligna decorre de um raro distúrbio genético autossómico dominante resultante de uma mutação no recetor de rianodina. Esta desordem resulta num aumento exacerbado de iões cálcio no retículo sarcoplasmático das células do músculo esquelético quando os doentes são expostos a agentes como anestésicos inalatórios voláteis (desflurano, isoflurano, sevoflurano, halotano) ou bloqueadores neuromusculares despolarizantes como a succinilcolina [9]. Este distúrbio, em ambiente hospitalar, poderá ocorrer após administração de anestesia geral ou no pós-operatório.

Esta condição manifesta-se como uma potencial crise hipermetabólica, podendo levar à rutura das células musculares, ocasionando hipercalemia, acidose, rigidez muscular, aumento da concentração de creatinina sérica e rabdomiólise. Relativamente às complicações da Hipertermia Maligna, estas incluem arritmia e paragem cardíaca, insuficiência renal, coagulação intravascular disseminada, edema e lesão do sistema nervoso central [10].

Deste modo, o Dantroleno é usado em situações de Hipertermia Maligna, uma vez que este fármaco atua no músculo esquelético, a nível intracelular, com o objetivo de inibir os recetores de rianodina no retículo sarcoplasmático [10]. Quando esses recetores são impedidos de exercer a sua função, a quantidade de cálcio no interior dos sarcómeros é reduzida, pelo que os iões não são capazes de se ligarem à troponina nos filamentos de actina. Assim, não sucede o cruzamento entre a actina e a miosina, diminuindo a contratilidade e o gasto energético das células musculares. Contudo, o seu mecanismo de ação ainda continua controverso – ação direta nos canais de cálcio versus ação indireta noutros componentes do retículo sarcoplasmático [8].

Após esta pesquisa, foi possível entender a necessidade de cada fármaco na preparação do kit de Dantroleno. O kit, é assim composto por:

Tabela 2. Medicamentos incluídos no Kit de Dantroleno

Medicamento	Quantidade
Dantroleno 20 mg Po sol inj Fr IV	24
Água para preparações injetáveis Sol inj Fr 1000 ml	2
Bicarbonato de sódio 84 mg/mL Sol inj Fr 100 mL IV	2
Furosemida 20 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV	8
Glucose 300 mg/mL Sol inj Fr 20 mL IV	10
Cloreto de cálcio 100 mg/mL Sol inj Fr 10 mL IV	3

Conclusão: Esta atividade sensibilizou-me para a importância da compreensão dos mecanismos de ação tanto da doença como do fármaco para ser possível delinear um procedimento em caso de emergência. Para além da importância de uma equipa multidisciplinar constituída por vários profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos na procura de informação e estabelecimento de protocolos para uma rápida atuação do tratamento.

3.2. Atividade Nº2

Título: Cetuximab versus Panitumumab no tratamento do cancro do cólon

Contextualização: O Hospital Lusíadas utiliza o Cetuximab em combinação com outros protocolos, como FOLFOX (Fluorouracilo, Ácido Folínico, Oxaliplatina) no cancro do cólon. Contudo, o grupo financeiro do Hospital solicitou aos Serviços Farmacêuticos a procura de informação sobre as diferenças entre o Cetuximab e o Panitumumab para saber se seria viável substituir um pelo outro, uma vez que, o Panitumumab tem um custo mais reduzido. Assim, foi-me pedido para pesquisar informações, estudar as *guidelines* e protocolos para verificar se haveria preferência terapêutica entre os anticorpos mencionados no tratamento do cancro do cólon.

Desenvolvimento/intervenção: De acordo com a literatura disponível, o Cetuximab e Panitumumab apesar de serem considerados muito similares, as diferenças na eficácia e segurança ainda não estão totalmente compreendidas [11]. Estão indicados no tratamento do cancro do cólon metastático RAS não mutado e com expressão do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) – alvo terapêutico. Estes anticorpos, de acordo com estudos pré-clínicos, interferem com a ligação do ligando ao recetor EGFR e baixam a atividade de sinalização, bem como, aumentam a internalização do recetor [11].

Do ponto de vista farmacológico, a principal diferença entre os anticorpos mencionados é a constituição do anticorpo. Enquanto o Cetuximab é um monoanticorpo quimérico murina/humano, o Panitumumab é um anticorpo totalmente humano e, portanto, tem menor incidência de reações adversas [12]. Assim, quando usado o Panitumumab não há necessidade de pré-medicação de rotina antes da quimioterapia, nomeadamente, antagonistas H1.

Relativamente à farmacocinética são bastante idênticos, tendo um tempo de semivida aproximadamente de 7 dias.

Desenvolvendo de forma mais pormenorizada cada anticorpo, o Cetuximab, no tratamento para o cancro do cólon, é administrado em primeira linha em associação com FOLFOX ou associado com quimioterapia à base de Irinotecano. Quando os doentes não respondem a tratamentos que incluem Irinotecano e/ou Oxaliplatina ou são intolerantes ao Irinotecano, o Cetuximab é usado em monoterapia [13]. Visto que este anticorpo não é totalmente humano será necessário administrar ao doente um anti-histamínico e um corticosteroide pelo menos 1 hora antes da administração do Cetuximab [13]. No que concerne à posologia, a dose inicial é de 400 mg/m² superfície corporal. As doses seguintes são de 250 mg/m² superfície corporal. O tratamento com Cetuximab é 1x/semana ou 1x/ 15 dias utilizando uma dose maior [13].

Podem ocorrer reações anafiláticas, sendo que os sintomas decorrem durante a primeira perfusão e até várias horas depois desta ou em perfusões posteriores [13]. As reações cutâneas são as principais reações adversas, aumentando a probabilidade do risco de infeções secundárias. De acordo com as orientações da prática clínica deve ser considerado a utilização de tetraciclina oral e aplicação tópica de creme de hidrocortisona 1% [13]. Surgem cerca de 25% de reações de infusão em doentes, mas apenas 3-4% são severas [13].

Relativamente ao Panitumumab, este é primeira linha em combinação com quimioterapia com FOLFOX ou FOLFIRI (Irinotecano, Fluorouracilo, Leucovorina/Ácido Folínico). Quando os doentes recebem em primeira linha quimioterapia baseada em Fluoropirimidina (exceto Irinotecano), o Panitumumab é considerado em segunda linha em combinação com quimioterapia com FOLFIRI. Só é utilizado em monoterapia após insucesso terapêutico com regimes de quimioterapia contendo Fluoropirimidina, Oxaliplatina e Irinotecano [14]. A dose é de 6 mg/kg, sendo que é administrado apenas 1x/15 dias. Poderá ser necessário ajuste de dose em casos graves de reações dermatológicas [14].

A maioria dos doentes, aproximadamente 94%, tratados com Panitumumab sofrem reações dermatológicas. Os doentes com reações dermatológicas graves ou toxicidade nos tecidos moles ou que desenvolvam agravamento das reações devem ser monitorizados para verificar se há desenvolvimento de sequelas inflamatórias ou infecciosas [14]. O tratamento e a abordagem de reações dermatológicas podem incluir um creme hidratante, protetor solar e creme esteroide tópico (não contendo mais de 1% de hidrocortisona) e/ou antibióticos [14]. Surgem cerca de 4% de reações de infusão em doentes, mas apenas 1% são severas [14].

Conclusão: Assim, na prática clínica não existe uma preferência terapêutica entre o Cetuximab e o Panitumumab. Contudo, como já mencionado, a baixa taxa de reações de infusão favorece o Panitumumab. Portanto, foi mencionado ao setor financeiro que poderiam substituir o Cetuximab pelo Panitumumab para o cancro do cólon. Apesar de reduzir os custos associados aos tratamentos, foi enfatizado que seria fundamental manter os dois anticorpos na Farmácia, porque enquanto o Panitumumab apenas é indicado para o cancro do cólon, o Cetuximab é ainda usado para o cancro do pescoço e cabeça.

3.3. Atividade Nº3

Título: Pesquisa de informação adicional sobre Sistemas Fechados e a extensão de estabilidade dos quimioterápicos e estéreis não perigosos após a primeira perfusão com agulha

Contextualização: Durante a preparação de estéreis perigosos e não perigosos, os Serviços Farmacêuticos utilizam Sistemas Fechados, concretamente o Tevadaptor, para minimizar o risco de contaminação bacteriana e reduzir a exposição dos manipuladores a esses agentes. Contudo, o próximo objetivo da Farmácia seria usar esses dispositivos para estender a estabilidade dos fármacos por maiores períodos.

Desenvolvimento/intervenção: Os Sistemas de Transferência em Circuito Fechado/ Sistemas Fechados são definidos pelo National *Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) como “dispositivos de transferência de fármacos que mecanicamente impedem a transferência de contaminantes ambientais para o sistema e a libertação de concentrações perigosas de fármacos ou vapores para fora do sistema” [15].

Estes Sistemas podem ser classificados em 3 grupos, sendo que o Tevadaptor está incluído no grupo que se baseia na tecnologia de limpeza de ar presente nos sistemas [16]. Estes tipos de dispositivos têm como finalidade reduzir a exposição dos profissionais de saúde aos medicamentos citotóxicos durante a preparação e administração. Além disso, apresentam benefícios na diminuição do tempo de preparação e redução da contaminação bacteriana das preparações. Uma das grandes vantagens é, ainda, a redução dos custos associados e desperdícios, visto que, o aumento da estabilidade permitirá a reutilização de um frasco aberto, economizando dinheiro [17].

Durante a pesquisa de informação relativa ao tempo adicional de estabilidade que o Tevadaptor confere foi complicado encontrar informação específica para cada quimioterápico utilizado no hospital, porque cada fármaco tem as suas próprias características, pelo que seria necessário investigar cada fármaco individualmente com o Sistema em causa, o Tevadaptor. Contudo, nos fármacos estudados, verificou-se que o sistema Tevadaptor apresenta 2 requisitos fundamentais: preservação da esterilidade e integridade físico-química dos citotóxicos [18].

Assim, para acrescentar informações específicas de cada fármaco quimioterápico utilizado no Hospital Lusíadas à literatura encontrada sobre sistemas fechados, analisei as informações fornecidas pelas empresas farmacêuticas que têm parcerias com o Hospital. A principal fonte de pesquisa foram os Resumos das Características do Medicamento (RCM). Porém, os dados de estabilidade estão bastante limitados, pelo que na maioria dos RCM's é descrito o uso imediato do fármaco do ponto de vista microbiológico. No que concerne à estabilidade física e química do composto após primeira perfusão da agulha e/ ou reconstituição, apenas algumas empresas descrevem os dados pretendidos.

Portanto, entrei em contacto com as empresas, no sentido de pedir dados de estudos realizados que pudessem ser úteis para o fim pretendido. A maioria das indústrias responderam prontamente, pelo que, elaborei uma tabela onde expus a estabilidade microbiológica, física e química de cada um dos fármacos quimioterápicos existentes na farmácia.

Futuramente, esta tabela será útil para o farmacêutico visualizar rapidamente os períodos que os fármacos podem ser reutilizados após primeira perfusão de agulha/reconstituição.

Conclusão: Com base nesta atividade de pesquisa, foi possível perceber que num futuro próximo será possível minimizar o desperdício de fármacos para manipulação e, consequentemente economizar as despesas nos serviços de saúde. Contudo, depreendi que os resultados de estudos relativos à extensão de estabilidade dos fármacos são insuficientes e não respondem às exigências que os farmacêuticos hospitalares procuram. Esta falta de informação poderá ser propositada pela indústria farmacêutica devido a aspetos financeiros, pois se há uma estabilidade estendida, permite o uso do mesmo frasco mais do que uma vez, logo equivale a perda de dinheiro para a empresa farmacêutica. Assim, apenas quando os Serviços Farmacêuticos entram em contacto com as empresas é que são apresentados os dados de estudos de estabilidade prolongada.

Secção B: Farmácia Comunitária

1. Contextualização do Estágio Curricular

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária decorreu na Farmácia da Estação por um período de 4 meses e meio, concretamente, entre 1 de março e 15 de julho, sob orientação da Dra. Paula Praça, diretora técnica. Todavia, ao longo do estágio também fui instruída pelos outros elementos da equipa que se manifestaram sempre disponíveis a ajudar e a esclarecer qualquer dúvida que surgisse da minha parte.

A Farmácia da Estação localiza-se na Avenida Dr. Renato Araújo, a 260 metros do Hospital de São João da Madeira. O horário de funcionamento é das 9h às 22h de segunda-feira a sábado. Contudo, para assegurar o acesso constante a Serviços Farmacêuticos, a Farmácia da Estação tal como as outras farmácias da zona funcionam em regime de turnos rotativos. Assim, esta farmácia está de serviço noturno de 5 em 5 noites, pelo que o atendimento é realizado através do postigo, mantendo-se em funcionamento, continuamente, desde as 9h00 às 22h00 do dia seguinte. Em São João da Madeira há ainda os fins de semana de serviço permanente, que funcionam também de forma rotativa entre as farmácias, portanto a Farmácia abre no sábado às 9h00 e fecha apenas às 22h00 de segunda-feira. Tanto os turnos como o horário de funcionamento da farmácia estão afixados na entrada da farmácia.

No que concerne à equipa, esta é composta por 6 farmacêuticos, incluindo a diretora técnica, 4 técnicos e 1 responsável pela receção de encomendas.

Visto que a farmácia é bastante próxima do hospital, constata-se que uma percentagem significativa de doentes são pontuais. Porém, observa-se um considerável número de clientes regulares, sobretudo idosos. Deste modo, esta farmácia encontra-se ao serviço de uma grande variedade de utentes, de vários níveis culturais e posições sociais e económicas, proporcionando inúmeras oportunidades para lidar com situações clínicas e farmacológicas diferentes.

A Farmácia da Estação foca-se no bem-estar do utente, garantindo a dispensa de medicamentos, a sua utilização segura e disponibiliza aos clientes variados serviços de saúde, nomeadamente medição de parâmetros físicos (pressão arterial) e bioquímicos (glicemia, triglicérideos, colesterol total), administração de injetáveis e vacinas, aconselhamento dermatológico, consultas de nutrição e podologia. Além disso, os farmacêuticos e os técnicos de farmácia participam em várias formações e atividades de prevenção e promoção da saúde.

A Farmácia integra ainda a rede de pontos de recolha do VALORMED; o projeto Farma2Care, desenvolvido pelo Centro Hospitalar Universitário de São João em parceria com a Ordem dos Farmacêuticos, a Associação Nacional de Farmácias e a Associação de Distribuidores Farmacêuticos

que consiste na dispensa de medicação hospitalar; e contempla ainda uma colaboração com o Município de São João da Madeira e a Santa Casa da Misericórdia na dispensa de medicação.

Relativamente ao sistema informático, é usado o novo módulo de atendimento Sifarma, sobretudo para as atividades relacionadas com o atendimento e reservas de produtos. Para a receção e gestão de encomendas é utilizado o Sifarma 2000. A farmácia dispõe de um robô para armazenar e dispensar medicamentos.

2. Cronograma

Tabela 3. Cronograma Farmácia Comunitária

	março	abril	maio	junho	julho
Receção e validação de encomendas	X	X	X	X	X
Armazenamento e reposição de stock de medicamentos e dispositivos de saúde	X	X	X	X	X
Acompanhamento no atendimento ao balcão	X				
Atendimento ao público supervisionado		X			
Determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos	X	X	X	X	X
Receção e validação de prescrições médicas		X	X	X	X
Aconselhamento farmacêutico e dispensa de produtos de saúde		X	X	X	X
Controlo de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes		X	X	X	X
Controlo de prazos de validade					X
Encomendas instantâneas e gestão interna de produtos reservados		X	X	X	X
Formação contínua em Ciências Farmacêuticas	X	X	X	X	X

No primeiro dia de estágio, a diretora técnica apresentou-me os documentos e legislação importante na prática da farmácia comunitária, que estão organizados de forma a serem rapidamente consultados em casos de dúvidas, bem como, os protocolos desenvolvidos entre a farmácia e outras entidades.

Na fase inicial do estágio em Farmácia Comunitária estive envolvida na 1ª etapa após a chegada dos medicamentos e produtos de saúde à farmácia. Neste sentido, foi possível contactar com os fármacos e os respetivos laboratórios para facilitar e reconhecer os medicamentos quando, futuramente, estivesse a servir os utentes. A fase mencionada envolve a receção e conferência de encomendas, tendo sido explicado o processo. Após observação do mesmo, tive oportunidade de o fazer. Assim, durante a receção das encomendas, a entrada de cada produto é dada pelo respetivo código, confirma-se a quantidade e verifica-se a validade. Tinha ainda de adicionar o preço de venda à farmácia e introduzir a margem definida em produtos que não tinham o preço definido na embalagem secundária. Além disso, mostraram como tratar das devoluções e das reservas, tendo oportunidade de desempenhar essas tarefas.

Depois de efetuar o processo de receção, segue-se o armazenamento dos medicamentos e outros produtos, sendo que a maioria dos medicamentos, cápsulas e saquetas são arrumados no robô. Os excedentes, bem como a grande parte dos xaropes e outros produtos que têm grandes dimensões ou que podem ser danificados pelo robô são arrumados no armazém por forma farmacêutica e ordem alfabética e de acordo com o modelo FEFO. Os injetáveis e outros produtos que requerem condições de armazenamento entre 2-8°C são arrumados no frigorífico. Em resultado de passar por estas atividades e dedicar algum tempo a executá-las, permitiu a procura rápida dos produtos durante os atendimentos bem como associar os nomes comerciais às substâncias ativas.

Após algumas semanas de estágio, comecei a acompanhar os farmacêuticos e os técnicos de farmácia nos atendimentos ao balcão. Nesse período, foi-me apresentado o regime geral das comparticipações do Estado no preço dos medicamentos, bem como, os diferentes organismos de comparticipação além do SNS.

A partir do segundo mês do estágio iniciei o atendimento ao balcão, realizando a dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde e aconselhamento farmacêutico ao utente. Relativamente à dispensa de medicamentos para uso humano, estes são classificados em medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). No que concerne à dispensa de MSRM, a grande parte das prescrições que surgem são eletrónicas e, pontualmente surgem receitas manuais. Durante os atendimentos informava sempre os utentes sobre a posologia e precauções a ter, mesmo em prescrições com medicação crónica. Essas informações são relevantes para evitar problemas relacionados com o medicamento (PRM). Quando as receitas são manuais, o processo de dispensa é mais complexo, uma vez que tem de ser impresso no verso da folha da receita

os medicamentos dispensados, assinado pelo doente e carimbado e rubricado pelo farmacêutico ou técnico.

Além das atividades mencionadas, fiz ainda a medição de vários parâmetros físicos e químicos. Durante a medição dos parâmetros sensibilizava os utentes para adoção de um estilo de vida equilibrado e correta adesão à terapêutica. Estas atividades permitiram a interpretação dos valores obtidos de acordo com a idade e gravidade da patologia, caso existisse.

No período de estágio, no sentido de reforçar e adquirir novos conhecimentos, participei em várias formações e atividades formativas.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1. Atividade Nº1

Título: Esclarecimento da diferença de preços entre medicamento genérico e medicamento de “marca”

Contextualização: No decorrer dos atendimentos evidenciei que apesar do termo “medicamento genérico” ser tantas vezes referido, uma elevada percentagem de utentes ainda tem um grande estigma para com os genéricos. Assim, decidi fazer um panfleto (**anexo 1**) que explicasse, em linguagem acessível, a grande questão que a maioria dos clientes faziam: “se tem o mesmo efeito, porque é que é mais barato?”

Desenvolvimento: De acordo com a Diretiva 2004/27/CE do parlamento europeu e conselho de 31 de março de 2004 é definido medicamento genérico como um “(...) medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência e cuja bioequivalência com este último tenha sido demonstrada por estudos adequados de biodisponibilidade (...)”. Segundo a Ordem dos Farmacêuticos, o início da comercialização de medicamentos genéricos no mercado português foi a 8 de julho de 1992. Atualmente, os medicamentos genéricos representam, aproximadamente, 50% das vendas de medicamentos em Portugal [19]. O crescimento do mercado dos genéricos tem contribuído para a redução das despesas com medicamentos, apresentando uma vantagem para o Estado, bem como, para o próprio utente, visto que podem usar um medicamento de qualidade comprovada a um preço inferior [20]. Os medicamentos genéricos apesar de serem sujeitos às mesmas condições legais que os medicamentos de referência, têm um preço inferior devido à ausência de despesas associadas com investigação e patente da substância ativa, desde que, seja demonstrada a bioequivalência com base em estudos de biodisponibilidade [20]. Assim, a confiança dos utentes nos medicamentos genéricos tem, por isso, um papel fundamental na adesão à terapêutica e na sustentabilidade do SNS.

Contudo, apesar da poupança que os medicamentos genéricos proporcionam, a substituição de medicamentos de referência por medicamentos genéricos continua a ser um motivo de preocupação para muitos consumidores. Um dos possíveis motivos pelo qual a desconfiança existe poderá ser a falha de comunicação entre o utente e o farmacêutico. Durante o atendimento, quando o cliente está em dúvida na escolha do laboratório o farmacêutico tem a responsabilidade de explicar o significado de medicamento genérico. Se acompanhado de informação credível e com dados que demonstram a equivalência entre o medicamento genérico e o medicamento original, o utente confiará ainda mais na decisão que irá tomar.

Conclusão: Nos atendimentos que surgiam questões sobre os medicamentos genéricos, bem como, quando os clientes afirmavam que os medicamentos não tinham a mesma eficácia, os farmacêuticos e técnicos de farmácia apresentavam e davam o folheto ao cliente. Verifiquei até durante os atendimentos que realizei, que a maioria das pessoas que inicialmente estavam céticas a levar medicamentos genéricos, fizeram-no. Portanto, foi demonstrado que a maioria das vezes os utentes não levam medicamentos genéricos devido à falta de informação. Foi assim possível ajudar vários utentes a reduzir os gastos na compra de medicação.

3.2. Atividade Nº 2

Título: Qual a melhor opção: SmectaGo ou Imodium?

Contextualização: Num atendimento ao balcão um cliente questionou-me acerca da diferença entre SmectaGo e Imodium e pediu aconselhamento acerca de qual seria a melhor opção para a sua situação. O cliente estava com diarreia e em situações anteriores já tinha experimentado ambos os produtos, contudo não sentia nenhuma diferença acentuada entre ambos. Como eu nunca tinha tido contacto com o SmectaGo, durante o atendimento pedi ajuda a uma colega farmacêutica que aconselhou o SmectaGo. Para compreender as características de ambos os produtos e o aconselhamento da farmacêutica fui pesquisar informação para, posteriormente, debater os produtos com a colega.

Desenvolvimento: De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a diarreia é definida como a perda de 3 ou mais fezes líquidas por dia ou dejeções mais frequentes do que um indivíduo normal [21]. Contudo, a frequência da defecação por si só não é a característica que define a diarreia. A diarreia aguda, geralmente, é autolimitada e sem complicações. Porém, os sintomas podem afetar a rotina do indivíduo e serem desconfortáveis, acarretando custos para a sociedade devido a dias de trabalho perdidos [22]. Por isso, as pessoas procuram muitas vezes aconselhamento farmacêutico para controlar os sintomas da diarreia.

O SmectaGo é um dispositivo médico, que pode ser usado em pessoas intolerantes à lactose e que possui como principal componente a Diosmectite. Corresponde a uma suspensão pronta a beber, indicada no tratamento da diarreia aguda e crônica em adultos e crianças com mais de 8 anos de idade. A Diosmectite é uma argila natural que apresenta elevada viscosidade e plasticidade, detendo assim alta capacidade de revestimento da mucosa intestinal [23]. As suas propriedades físico-químicas contribuem, provavelmente, para o seu efeito antidiarreico. Além disso, Diosmectite atua como estabilizadora de muco e protege a mucosa intestinal contra agentes agressivos, nomeadamente, o ácido clorídrico, ácidos biliares e outros agentes irritantes [23]. Esta argila natural demonstra uma elevada capacidade de adsorção contra enterotoxinas, bactérias e vírus, reduz os mediadores de inflamação e diminui a hipersensibilidade à distensão colorretal [23,24]. Assim, o mecanismo de ação da Diosmectite está associado à capacidade desta argila adsorver água e gases intestinais, além de várias pequenas moléculas e partículas. As suas propriedades de adesão também favorecem a capacidade de eliminação de toxinas, partículas virais e bactérias. A argila contribui ainda para a regeneração da mucosa epitelial [25,26].

A Diosmectite tem eficácia e segurança bem documentadas, tanto na diarreia aguda como na diarreia crônica. Evidenciou-se que esta argila não apresenta efeitos adversos relevantes e não altera a microbiota intestinal, mesmo em administrações a longo prazo [26].

Relativamente ao Imodium, este é composto por Cloridrato de Loperamida. Existem diversas formas farmacêuticas de Imodium, nomeadamente, comprimidos orodispersíveis, cápsulas e solução oral.

A Loperamida é um opióide agonista dos recetores mu-opioides intestinais, retardando o tempo de trânsito intestinal [27]. Além disso, a Loperamida possui propriedades anti secretoras e bloqueia os canais de cálcio intestinais. Esta substância possui uma margem terapêutica segura, sobretudo devido à baixa biodisponibilidade [28]. Contudo, a utilização da Loperamida pode prolongar o estado de doença em casos de infeção vírica ou bacteriana, uma vez que atrasa a natural eliminação fecal das bactérias e vírus [29]. Assim, é necessário ponderar a situação presente e descartar suspeita de infeção, através da medição da temperatura corporal, por exemplo.

Conclusão: Com a pesquisa efetuada, compreendi o aconselhamento feito pela farmacêutica, visto que, ambos os produtos têm função antidiarreica, contudo, o SmectaGo é capaz de adsorver os microrganismos em caso de infeção e não altera a flora intestinal. Como não foi possível descartar a suspeita de infeção, essa é a melhor escolha, além de ser bastante prático de tomar.

3.3. Atividade Nº 3

Título: Medição da tensão arterial e glicemia nos utentes da Farmácia

Contextualização: A Fundação Portuguesa de Cardiologia reconheceu o mês de maio como o “Mês do Coração” no sentido de sensibilizar a população para o problema das doenças cardiovasculares. Existem fatores de risco que não podem ser alterados, como o sexo e a idade. Contudo, estão descritos um conjunto de fatores de risco nos quais podemos intervir, nomeadamente, hipertensão, tabagismo, obesidade, diabetes, entre outros [30]. Assim, no dia 30 de maio durante a manhã, em colaboração com a Farmácia foram feitas medições de tensão arterial e da glicemia gratuitos aos utentes que visitavam a farmácia.

Desenvolvimento: Com o intuito de divulgar a atividade a decorrer no dia 30 de maio, desenvolvi um cartaz (**anexo 2**) com as informações mais relevantes para publicar nas redes sociais da farmácia, como também, no próprio espaço físico da farmácia. Além disso, durante a preparação da atividade, de modo a simplificar a interpretação dos resultados obtidos na medição da tensão arterial e glicemia por parte do utente, fiz um cartão (**anexo 3**) que contém uma tabela com os intervalos de valores de tensão arterial e respetiva classificação, bem como dois gráficos com os possíveis resultados de glicemia em jejum e pós-prandial e respetiva categoria. Os intervalos de valores e classificações tiveram por base a classificação proposta pela DGS [31,32].

No dia da atividade, durante o atendimento, era questionado ao utente se era possível fazer a medição desses parâmetros físico e químico e apontado numa tabela (**anexo 4**) os valores obtidos, bem como o sexo, idade e patologias, para posteriores conclusões.

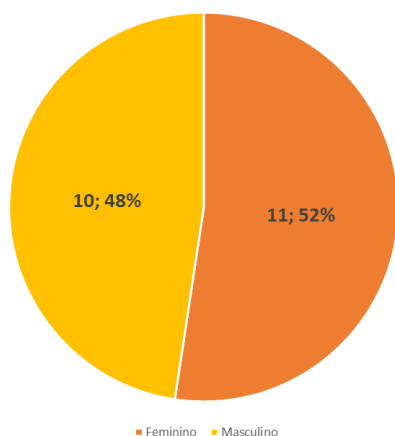


Fig. 1| Percentagem de mulheres e homens que realizaram as medições

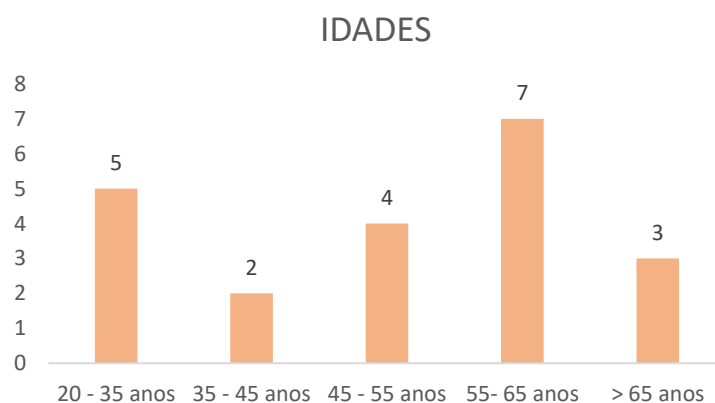


Fig. 2| Nº de medições por faixas etárias

Devido ao constante movimento da farmácia, não foi possível obter uma elevada amostra, tendo sido realizadas medições apenas em 10 pessoas do sexo feminino (48%) e 11 pessoas do sexo masculino (52%), sendo que a idade predominante foi entre os 55 – 65 anos.

De acordo com a análise dos dados obtidos, entre os 20 – 35 anos a tensão arterial está ótima, sendo que a partir dos 35 anos de idade verifica-se um aumento geral da tensão arterial. Entre os 55 – 65 anos observa-se valores díspares da tensão arterial, surgindo nesta faixa etária pressões arteriais ótimas até hipertensão de estadio 1. Contudo, na faixa etária > 65 anos verifica-se valores de tensão arterial ótimos a normais, pelo que se afasta das estatísticas apresentadas pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, onde 73,1% dos idosos são hipertensos [33]. Isto dever-se-á à eficácia da toma de anti hipertensores.

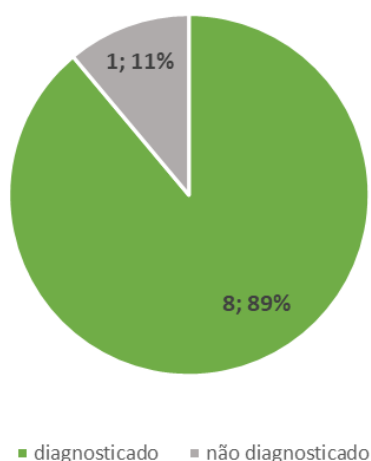


Fig. 3| Percentagem de indivíduos diagnosticados e não diagnosticados com hipertensão

Com os dados recolhidos, foi possível verificar que 89% dos indivíduos com hipertensão arterial já tinham sido diagnosticados. Contudo, 11% dos utentes, ou seja, 1 utente, apresentou valores de tensão arterial classificados como hipertensão, mas ainda não tinha sido diagnosticado com hipertensão arterial. Contudo, o diagnóstico teria de ser feito pelo médico, após recolha de valores de tensão arterial durante um período definido.

Dos 21 utentes que participaram na atividade, apenas foi possível medir os níveis de glicemia a 15 pessoas, sendo o sexo masculino predominante (60%), sobretudo devido ao facto de não estarem em jejum ou terem feito uma refeição à menos de 2h. Contudo, é necessário salientar que esta atividade não teve o intuito de fazer um diagnóstico de diabetes, apenas sensibilizar a população, uma vez que, numa pessoa assintomática o diagnóstico não deve ser baseado num único valor anormal de glicemia.

A hipertensão arterial é um problema de saúde bastante comum (20 a 60%) nos doentes com diabetes Mellitus, sobretudo no tipo 2 (DM2). Assim, é importante monitorizar o perfil tensional do utente com

diabetes e o perfil glicémico do doente hipertenso no sentido de reduzir o risco cardiovascular e consequente evento fatal ou não fatal [34].

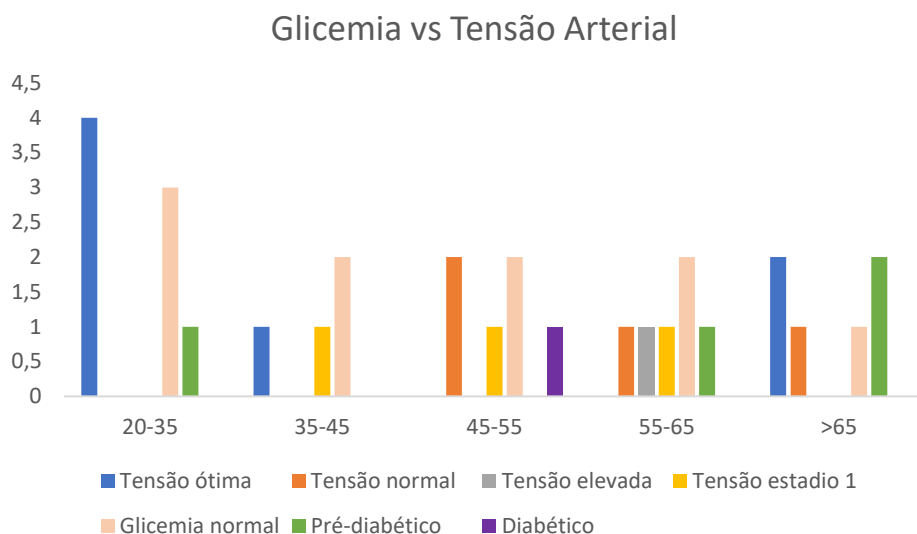


Fig. 4| Classificação dos valores de tensão arterial e glicemia por cada faixa etária

Pela análise do gráfico acima, não é possível deduzir uma possível relação entre estas duas doenças, uma vez que os valores são bastante variáveis e a amostra é reduzida.

Conclusão: Esta atividade permitiu lembrar os utentes que é fundamental a constante monitorização da glicemia e pressão arterial, porque mesmo não tendo sido diagnosticados com diabetes e/ou hipertensão arterial não significa que os valores estejam nos limites de referência. A maioria dos utentes que colaborou nesta atividade não tinham nenhuma destas patologias associadas, contudo verificou-se um número significativo de pessoas com tensão e glicemia fora dos valores de referência. Assim, foi-lhes indicado medir regularmente esses parâmetros e marcar uma consulta no seu médico de família, além de terem recebido aconselhamento farmacêutico, sobretudo medidas não farmacológicas que poderiam implementar na sua rotina.

Os dados recolhidos não proporcionaram quaisquer conclusões acerca da população local, visto que, a amostra foi bastante reduzida e muito variável. Porém, considero que esta atividade ajudou os utentes que nela participaram.

PARTE 2 - Projetos desenvolvidos durante o estágio curricular

TEMA 1| TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA INFERTILIDADE FEMININA

1. INFERTILIDADE

Infertilidade, segundo a OMS, é uma “doença do sistema reprodutor masculino ou feminino determinada pela incapacidade de alcançar uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais frequentes desprotegidas” [35].

Atualmente, a infertilidade é classificada como primária ou secundária. A infertilidade primária sucede em casais a quem nunca foi diagnosticada uma gravidez clínica e que preenchem os critérios para serem classificados como tendo infertilidade [36]. Enquanto a infertilidade secundária aplica-se a uma mulher incapaz de assegurar uma gravidez clínica, mas a quem já foi diagnosticada uma gravidez clínica anteriormente [36]. Infertilidade secundária é a forma mais prevalente de infertilidade feminina a nível global, sobretudo em regiões com elevadas taxas de aborto inseguro e assistência materna precária, levando a infeções pós-aborto e pós-parto, respetivamente [37].

No ano presente, 2023, a OMS publicou um relatório que indica que cerca de 17,5% da população mundial é afetada por infertilidade, totalizando 1 em cada 6 pessoas. Esses dados resultam da recolha de informação entre 1990 e 2021 [38]. Tedros Adhanom Ghebreyesus, diretor geral da OMS, afirma que os países têm de promover mais serviços para quem tenta engravidar, independentemente do status social [38].

Estatisticamente, de acordo com a OMS, 37% dos casos de infertilidade estarão relacionados com causas femininas, outros 8% associados a causas masculinas, 35% com causas mistas e os outros 20% por razões inexplicáveis [39]. Em Portugal existem cerca de 300.000 casais inférteis, ou seja, 15% da população em idade reprodutiva [40].

O aumento da infertilidade nos países industrializados tem amplificado devido à presença de múltiplos parceiros sexuais, ao estilo de vida sedentário e dieta rica em gorduras, tabaco, álcool e drogas, bem como, aos químicos utilizados nos produtos alimentares e aos libertados na atmosfera e ao adiamento da idade de conceção [40]. Atualmente, a idade materna média no primeiro parto é aproximadamente aos 30 anos em vários países europeus, sendo que muitas mulheres têm o primeiro filho(a) aos 35 anos ou mais tarde [41].

2. EPIDEMIOLOGIA E CAUSAS DE INFERTILIDADE FEMININA

A infertilidade feminina é considerada um problema de saúde pública, sendo que a prevalência de infertilidade em mulheres em idade reprodutiva é 1 em cada 7 casais nos países desenvolvidos, e 1 em cada 4 casais nos países em desenvolvimento [42].

A etiologia da infertilidade feminina pode ser dividida em distúrbios da ovulação, anormalidades uterinas, obstrução tubária e fatores peritoneais. A OMS subdivide os distúrbios da ovulação em 3 grupos: grupo I - insuficiência hipotalâmica – hipofisária (10%); grupo II – disfunção do eixo hipotálamo – hipófise – ovários (85%); grupo III – insuficiência ovariana (5%) [43]. Outras causas que estão na base da disfunção ovulatória e anovulação são a obesidade ou baixo peso, doença da tireoide, doença da hipófise, virilismo, anovulação crônica idiopática e amenorreia hipotalâmica funcional [44].

Além do descrito, a fecundabilidade, probabilidade de concepção num ciclo menstrual, diminui à medida que as mulheres envelhecem. Isto devesse à redução do número de oócitos ao longo dos anos reprodutivos, bem como, há a presença de folículos com oócitos anormais, que aumenta a incidência de anomalias cromossômicas e abortos espontâneos [45]. Um exemplo ilustrativo é a taxa de trissomia 21, que aumenta para 1/500 recém-nascidos aos 34 anos e 1/100 recém-nascidos aos 39 anos [46].

3. CICLO MENSTRUAL

O ciclo menstrual é o conjunto de alterações anatômicas e fisiológicas que ocorrem no organismo da mulher, controlado pela ação de hormonas, com o objetivo de se preparar para a possibilidade de gravidez a cada mês [47]. Este ciclo decorre entre o primeiro dia da menstruação até o primeiro dia da menstruação seguinte. Em média, o ciclo menstrual tem uma duração de 28 dias, contudo podem ocorrer variações entre 24 e 38 dias [47].

A) FASE FOLICULAR OU FASE PROLIFERATIVA

A primeira fase do ciclo menstrual é designada Fase Folicular ou Fase Proliferativa, ocorrendo do dia 1 ao dia 14 do ciclo, considerando um ciclo menstrual de 28 dias. Nesta fase está incluída a Menstruação, que ocorre sensivelmente, desde o dia 1 ao dia 5 do ciclo menstrual [48].

Na fase folicular, a glândula pituitária é estimulada pelo hipotálamo a produzir Hormona Folículo Estimulante (FSH) que atua nos recetores alvo dos ovários, incitando por sua vez a produção de estrogénio pelos folículos em desenvolvimento [48]. Um dos folículos primordiais irá amadurecer mais rapidamente, pelo que os folículos circundantes degeneram. Esse folículo tornando-se maduro permitirá a ovulação, a próxima etapa [48].

B) OVULAÇÃO

A ovulação ocorre 14 dias antes da menstruação, pelo que num ciclo menstrual de 28 dias, a ovulação ocorrerá no dia 14. No final da fase proliferativa, os níveis de estrogénio estão bastante elevados devido à maturação do folículo, fornecendo um feedback positivo no hipotálamo e hipófise para estimular a produção da Hormona Luteinizante (LH), levando a um pico de LH [49]. Como consequência, o folículo maduro rompe-se e o ócito é libertado para as Trompas de Falópio. Os níveis de estrogénio são mínimos no final da ovulação [49].

C) FASE LÚTEA OU SECRETORA

A Fase Lútea ocorre do dia 14 ao dia 28 do ciclo menstrual. Nesta fase do ciclo a hormona predominantemente produzida pelo folículo pós-ovulatório é a progesterona, estimulada pela presença de LH [50]. O folículo pós-ovulatório é comumente designado de corpo lúteo ou corpo amarelo devido à sua pigmentação amarela, resultante da rutura do folículo maduro. A progesterona é responsável pela preparação do corpo lúteo e endométrio para a nidação de um potencial embrião [50].

4. EIXO HIPOTÁLAMO – HIPÓFISE – OVÁRIO

O ciclo menstrual é regulado pelo sistema endócrino a partir de uma complexa interação entre o Hipotálamo, Hipófise Anterior e Ovários [51]. O Hipotálamo produz e secreta a Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH) que atua nos recetores alvo da Hipófise Anterior, estimulando a produção da FSH e LH que passam para a corrente sanguínea até atingirem os recetores correspondentes nos ovários [51]. A FSH e LH ao ligarem-se aos recetores presentes nos ovários vão estimular a produção de estrogénio e progesterona, respetivamente [51]. Como consequência, observa-se um aumento dos níveis séricos de estrogénio e progesterona que, por feedback negativo, vão inibir a produção e libertação de GnRH e este por sua vez não irá estimular a produção de FSH e LH.

5. COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA INFERTILIDADE EM PORTUGAL

No despacho n.º 10910/2009, de 22 de abril está apresentado a constituição de um regime especial de comparticipação de 69% para o tratamento de infertilidade, sendo os medicamentos abrangidos comparticipados pelo escalão B [52]. Assim, nesse regime de comparticipação estão incluídos os antagonistas hipofisários, análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e as gonadotropinas [52].

6. TRATAMENTO PARA INFERTILIDADE FEMININA

O tratamento de infertilidade aborda um conjunto de decisões complexas, tanto para o casal como para os profissionais de saúde que o acompanha. A escolha do tratamento está relacionada com o diagnóstico, mas também com a eficácia, custo, facilidade de uso ou administração e efeitos adversos [53]. As opções de tratamento disponíveis para o casal infértil dependem ainda qual o cônjuge afetado, da idade da mulher e se anteriormente já teve filhos. Atualmente, existem 3 tipos principais de tratamento de infertilidade, nomeadamente, tratamento farmacológico; tratamento cirúrgico e diferentes técnicas de reprodução assistida [53]. Apesar de existirem inúmeros tratamentos para a infertilidade feminina, dependendo da sua etiologia, a área que será mais relevante para a área farmacêutica é o tratamento farmacológico, sendo que será dado mais ênfase à terapia com medicamento.

6.1. Modificadores seletivos do recetor de estrogénio para indução da ovulação

6.1.1. Citrato de Clomifeno

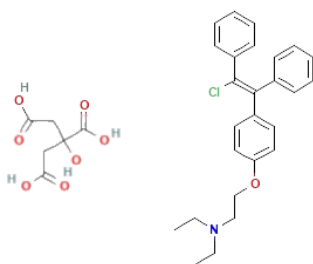


Fig. 5| Estrutura molecular do Citrato de Clomifeno [54]

O Clomifeno é um medicamento não esteroide administrado por via oral com a designação de Dufine, como nome comercial, em Portugal na dosagem de 50 mg [55]. Este medicamento demonstrou eficácia na indução da ovulação em mulheres que sofrem de anovulação. As mulheres que possivelmente beneficiarão do Citrato de Clomifeno serão aquelas que foram diagnosticadas com Síndrome Poliquística dos Ovários e Amenorreia Hipotalâmica [56].

De acordo com estudos, a administração de Clomifeno para induzir a gravidez resultou numa taxa de nados-vivos de 20% a 40% em 6 meses [57].

A) Mecanismo de Ação

O Citrato de Clomifeno liga-se seletivamente aos recetores de estrogénio presentes no hipotálamo, hipófise, ovário, endométrio, vagina e colo do útero, competindo com o estrogénio endógeno pelos locais de ligação [58,59]. Além disso, atua como um agonista parcial do estrogénio no hipotálamo, levando a uma inibição do feedback negativo, aumentando consequentemente a produção de gonadotrofinas [59]. Em resposta, há a produção e secreção de maior quantidade de FSH e LH,

resultando no crescimento do folículo ovariano e aumento do nível sérico de estrogénio [59]. Após ocorrer a ovulação, a concentração de progesterona e o estrogénio diminuem, tal como ocorreria num ciclo ovulatório normal [59].

B) Farmacocinética

O Citrato de Clomifeno é facilmente absorvido por via oral. Apresenta uma semivida de 5 – 7 dias, sendo eliminado pela urina, fezes e sobretudo através da bÍlis, pelo que volta a ser posteriormente absorvido pelo intestino delgado, traduzindo-se numa eliminação lenta pelas fezes [55].

C) Potenciais Riscos e Efeitos Adversos

Nas dosagens recomendadas, o Clomifeno é bem tolerado e as reações adversas são geralmente leves e temporárias. As reações adversas reportadas após comercialização do Clomifeno incluem febre; fadiga; edema; hipertensão; taquicardia; eritema; endometriose; anomalias fetais/neonatais, como desenvolvimento anormal dos ossos, anomalias cardíacas, distúrbio nos cromossomas, surdez, malformações no tecido pulmonar, anomalias no sistema nervoso, entre outros [60].

D) Contraindicações

O uso de Clomifeno é contraindicado em mulheres com cancro endometrial; doença hepática; disfunção adrenal não controlada, tumor na pituitária, doença na tiróide não controlada [57,60].

6.2. Inibidores da Aromatase para indução da ovulação (indicação *off label*)

6.2.1. Letrozol

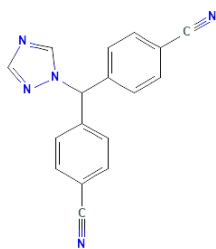


Fig. 6| Estrutura molecular do Letrozol [61]

Letrozol é um inibidor competitivo não esteroide da enzima aromatase de 3ª geração administrado por via oral na forma de comprimido revestido por película na dosagem de 2,5 mg [62].

Este fármaco está indicado no tratamento do cancro da mama hormono-dependente em mulheres pós-menopáusicas [63]. Na pós-menopausa, os estrogénios resultam sobretudo da ação da enzima

aromatase, que tem a capacidade de converter os andrógenos adrenais em estrona e estradiol [64]. Assim, a cessação da biossíntese de estrogénio nos tecidos e no próprio tecido cancerígeno pode ser conseguido através da inibição da enzima aromatase [64]. Contudo, devido à capacidade de suprimir a produção de estrogénio, o Letrozol começou a ser estudado como potencial indutor da ovulação, pelo que em 2000 surgiu um estudo clínico que indicou uma alta taxa de ovulação em mulheres com síndrome dos ovários poliquísticos. [65] Posteriormente, em 2004, um estudo publicado no *New England Journal of Medicine* mostrou que o Letrozol é um medicamento mais eficaz na indução de ovulação em mulheres com Síndrome dos Ovários Poliquísticos comparado com o Clomifeno, sugerindo, por isso, o uso do Letrozol como 1º linha para esta síndrome [66].

Todavia, o uso de Letrozol na prática clínica permanece controverso. Nos países europeus, este fármaco não está registado como indutor da ovulação, sendo o seu uso proibido, exceto em ensaios clínicos aprovados. A preocupação primária do uso do Letrozol decorre do seu potencial efeito teratogénico sobre o feto [67].

6.3. Gonadotrofinas para indução da ovulação em combinação com coito programado/IIU

As Gonadotrofinas são hormonas fundamentais na estimulação ovárica, sendo que a FSH é a hormona principal na indução da ovulação [68]. Existem várias preparações que contêm FSH que podem ser usadas em ciclos de estimulação da ovulação para técnicas de reprodução medicamente assistida [68]. A FSH irá ligar-se aos recetores alvo nos ovários, estimulando o desenvolvimento e crescimento do folículo, bem como o processo de ovulação, que é atingido na presença de LH.

6.3.1. Gonadotrofina Menopáusica Humana urinária (HMG_u)/ Menotropina

A Menotropina contém FSH e LH de origem urinária, sendo esta extraída da urina de mulheres na menopausa. A atividade total da LH é conseguida através da Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) que aparece naturalmente na urina de mulheres pós-menopáusicas [69]. O nome comercial deste fármaco é Menopur, que existe sob a forma de caneta pré-cheia e em pó e solvente para solução injetável. Contudo em Portugal não existe nenhuma apresentação comercializada [70].

A) Farmacocinética

Menopur pode ser administrado por via intramuscular e subcutânea, sendo que em dois estudos randomizados a concentração deste fármaco no sangue é superior quando administrado por via subcutânea [69]. A Menotropina é excretada maioritariamente por via renal [69,70].

B) Potenciais riscos e Efeitos Adversos

O uso de Menopur acarreta alguns riscos, nomeadamente, aumento anormal dos ovários; síndrome de hiperestimulação ovariana que tem como sinais iniciais náuseas, vômitos, dor pélvica e aumento de peso. Complicações pulmonares e vasculares; torção anexial; gestação múltipla; gravidez ectópica e aborto espontâneo são outros riscos associados ao uso deste medicamento [69].

6.3.2. FSH recombinante (FSHr)

FSH recombinante (Folítropina alfa ou beta) é produzida em laboratório, apresentando assim, um potencial ilimitado de produção, ao contrário da HMGu [71]. Contudo a Folítropina beta é ligeiramente mais potentes que a Folítropina alfa [71].

A Folítropina alfa e beta são usadas em mulheres adultas que não responderam ao tratamento com Citrato de Clomifeno, bem como, na estimulação do desenvolvimento de folículos quando se pretende uma superovulação para depois serem submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida [72]. Em mulheres com insuficiência grave de LH e FSH é indicado a associação da Folítropina alfa com uma preparação de LH para estimular o desenvolvimento folicular [72].

Relativamente aos potenciais riscos e efeitos adversos, estes são muito semelhantes aos encontrados na Menotropina [72].

6.3.2.1. Folítropina alfa

Em Portugal, a Folítropina alfa é comercializada com o nome Bemfola e Gonal -F em várias dosagens na forma de solução de caneta pré-cheia e em pó e solvente para solução injetável.

A) Farmacocinética

A Folítropina alfa quando é administrada por via subcutânea apresenta uma biodisponibilidade absoluta de 66%, enquanto por via intramuscular tem uma biodisponibilidade inferior e consequentemente um tempo de semivida inferior. A depuração total é de 0,6 l/h e cerca de 12% da dose de Folítropina alfa é eliminada na urina [72].

B) Posologia e Administração

Dependendo do problema de infertilidade da mulher, a dose inicial do tratamento com Folítropina alfa varia, bem como os dias do ciclo menstrual que é iniciado [72].

6.3.2.2. Folitropina beta

A Folitropina beta é comercializada com o nome comercial Puregon em diferentes dosagens na forma de solução de caneta pré-cheia e em solução injetável para cartucho.

A) Farmacocinética

Quando este medicamento é administrado por via subcutânea, o pico da concentração plasmática de FSH é atingido após cerca de 12 horas [73]. Com consequência da liberação prolongada a partir do local de administração e por causa da elevada semivida de eliminação de cerca de 40 horas (num intervalo de 12-70 horas), os valores de FSH mantêm-se altos durante 24-48 horas [73].

6.3.3. Corifolitropina alfa

Atualmente, há também uma forma recombinante de FSH de liberação prolongada, a Corifolitropina alfa [75]. A Corifolitropina alfa é uma gonadotrofina recombinante com características farmacocinéticas diferentes da FSHr convencional, pelo que apresenta benefícios na prática clínica [75]. Uma única injeção de Corifolitropina alfa é suficiente para iniciar e manter o desenvolvimento de vários folículos no decorrer dos primeiros 7 dias de estimulação ovárica, pelo que requer menos intervenções medicamentosas [75]. Esta gonadotrofina recombinante é comercializada com o nome Elonva na forma de solução injetável em seringa pré – cheia. Atualmente, existem duas dosagens disponíveis, 100 µg/0,5 ml e 150 µg/0,5 ml.

A) Farmacocinética

A biodisponibilidade absoluta da Elonva é de 58%. A eliminação da Corifolitropina alfa ocorre predominantemente por via urinária, sendo que o tempo de semivida de eliminação é prolongado, logo as concentrações séricas de Corifolitropina alfa são eficientes para sustentar o crescimento folicular múltiplo durante 7 dias [75].

B) Posologia e Administração

No tratamento da infertilidade, a posologia é baseada no peso e idade da mulher [75].

C) Potenciais riscos e Efeitos adversos

As reações adversas são idênticas às apresentadas na FSHr convencional [75].

6.4. Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG)

A hCG é uma hormona glicoproteica gonadotrófica muito semelhante à LH, pelo que é usada como substituta para obtenção do pico LH e consequente ovulação na prática clínica [76]. Contudo, embora a hCG e a LH tenham funções biológicas semelhantes, a hCG tem uma clearance metabólica mais lenta [76]. Além disso, a hCG aparenta melhorar a qualidade do endométrio e a função dos fibroblastos para a implantação do óvulo [76].

A hCG pode ser de origem urinária (hCGu) ou recombinante (hCGr), sendo a segunda mais utilizada para EOC [76]. Em Portugal, esta hormona é comercializada com o nome Ovitrelle na forma de solução injetável em caneta pré-cheia na dosagem de 250 µg/0,5 ml.

A) Farmacocinética

A hCG é administrada por via subcutânea e a semivida de eliminação é cerca de 30 horas, tendo uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 40% [77].

B) Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais frequentes após administração de hCG são cefaleias, Síndrome de Hiperestimulação Ovárica leve a moderada e reação no local da injeção [77]. Estão descritos outros efeitos menos frequentes como desconforto abdominal, diarreia, vômitos, Síndrome de Hiperestimulação Ovárica grave [77].

6.5. Análogos GnRH

Os análogos da GnRH são moduladores endócrinos usados durante a estimulação da ovulação, com o propósito de evitar a antecipação do pico espontâneo de LH, incumbido pela ovulação e luteinização folicular [78]. Com a administração de análogos de GnRH não existe pico espontâneo de LH, logo é necessário reproduzir esse pico, usando um *trigger*. O *trigger* pode ser a hCG ou um agonista de GnRH quando se usa antagonista como bloqueio hipofisário [78].

Os análogos da GnRH sintetizados apresentam uma semivida superior à GnRH endógena, para além de exibir maior afinidade pelos recetores da hipófise [68]. Contudo, poderá haver redução da densidade mineral óssea com a utilização análogos da GnRH [68].

6.5.2.1. Cetrorelix

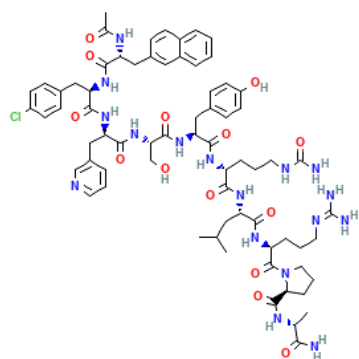


Fig. 9| Estrutura molecular do Cetrorelix [87]

Cetrorelix é comercializado em Portugal sob a designação de Cetrotide na dosagem 0,25 mg/1 ml na forma farmacêutica de pó e solvente para solução injetável.

A) Farmacocinética

Após administração subcutânea a biodisponibilidade absoluta do Cetrorelix é aproximadamente de 85 % [88].

6.5.2.2. Ganirelix

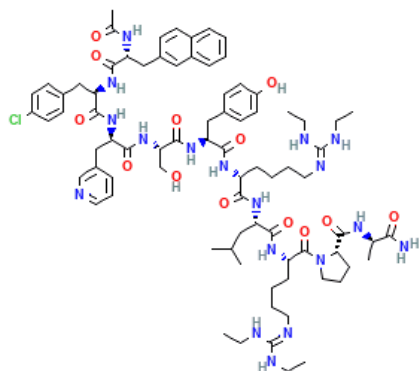


Fig. 10| Estrutura molecular do Ganirelix [89]

Ganirelix é um composto comercializado sob a forma de solução injetável em seringa pré -cheia na dosagem de 0,25 mg/0,5 ml. Em Portugal é comercializado sob a designação de Orgalutran, Ganirelix Theramex e Ganirelix Gedeon Richter.

A) Farmacocinética

A partir da análise farmacocinética verificou-se uma relação inversa entre o peso corporal da mulher e as concentrações séricas de Garrelix [90].

Após uma administração de 0,25 mg de Garrelix, os valores séricos aumentam rapidamente, atingindo uma concentração máxima ao fim de 1 a 2 horas [98]. A biodisponibilidade deste fármaco após administração subcutânea é cerca de 91 % [98]. A semivida de eliminação é aproximadamente 13 horas, sendo que a eliminação ocorre sobretudo por via fecal (75%) e urinária (22%) [90].

7.CONCLUSÃO

Como mencionado anteriormente, a infertilidade é um problema de saúde pública, pelo que é necessário investir nessa área, além de ajudar economicamente os casais que desejam proceder a tratamentos e eventual reprodução medicamente assistida.

Existe um número significativo de fármacos para o tratamento da infertilidade, nomeadamente feminina, contudo a taxa de sucesso não é tão considerável como desejável, visto que, na maioria dos casos existem um conjunto de fatores que são responsáveis pela infertilidade, não sendo possível executar um único tipo de tratamento.

Assim, tanto os profissionais de saúde como o governo de cada país devem auxiliar os casais, tanto a nível informativo como económico.

Dado a importância deste tema, bem como, a proximidade do farmacêutico com os utentes para explicar e tirar qualquer dúvida que surja, proporcionei uma ação de formação no âmbito da terapia farmacológica para o tratamento da infertilidade feminina para a equipa da Farmácia da Estação, sendo que o documento de suporte está no **anexo 5**.

Tema 2| Antagonistas dos recetores H3 da Histamina: Uma nova abordagem terapêutica na Narcolepsia

1. HISTAMINA

A histamina é uma substância biologicamente ativa, encontrada em vários seres vivos, apesar de forma desigual, pelo reino animal, em várias plantas e bactérias e no veneno dos insetos [91]. Quimicamente classificada como uma amina é biossintetizada *in situ* a partir da descarboxilação de um aminoácido da dieta, a L-histidina. [92]. A histamina controla uma diversidade de funções fisiológicas, tendo um papel relevante na resposta inflamatória do organismo [93]. Esta amina biogénica está distribuída pelos tecidos e órgãos do organismo humano, contudo em diferentes concentrações [93]. Esta substância tem como principais alvos o aparelho respiratório, cardiocirculatório, gastrointestinal e sistema nervoso central (SNC) [93].

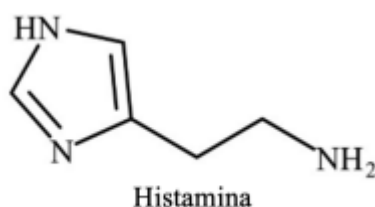


Fig. 11 | Estrutura molecular da Histamina [94]

1.1. SÍNTESE E METABOLISMO

A histamina tem como precursor a L-histidina, que tem capacidade de atingir o líquido cefalorraquidiano e o citoplasma dos neurónios através do transportador L-aminoácidos (LAAT). A L-histidina, por ação da enzima L-histidina descarboxilase, sofre a remoção do grupo carboxilo, convertendo-se em histamina [95].

Após sintetizada, alguns tipos de células são capazes de armazenar a histamina nos seus grânulos, nomeadamente, os mastócitos e os basófilos [95]. Contudo, esta molécula também pode ser libertada por plaquetas, células dendríticas ou linfócitos, neurónios histaminérgicos e células enterocromafins (ECL) [95]. Contudo, estas células não são capazes de armazenar histamina.

Na presença de um estímulo imunológico ou não imunológico, poderá ocorrer a desgranulação de mastócitos e basófilos, libertando-se histamina, que irá exercer o seu efeito nos órgãos-alvo [104]. A nível do SNC a libertação de histamina é ainda controlada por outros sistemas, incluindo acetilcolina, adrenalina, serotonina e orexina. [96]

No que concerne ao metabolismo, a histamina pode ser degradada por duas vias metabólicas que compreendem sobretudo reações de metilação ou oxidação [97]. Uma das vias metabólicas tem como intermediário a enzima histamina N-metiltransferase (HNMT), que está presente no SNC [97]. Essa enzima é responsável pela metilação da histamina em N-metilhistamina [97]. Subsequentemente, a N-metilhistamina é convertida no ácido N-metilimidazol-4-acético por ação da monoamina oxidase (MAO) e da enzima aldeído desidrogenase (ALDH). A inativação da histamina pode também ocorrer por via de desaminação oxidativa catalisada pela diamina oxidase (DAO), a nível do epitélio intestinal, originando o imidazol acetaldeído [97,98]. Esse composto, na presença da ALDH é convertido no ácido imidazol-4-acético, que é seguidamente conjugado com uma molécula de ribose [97,98].

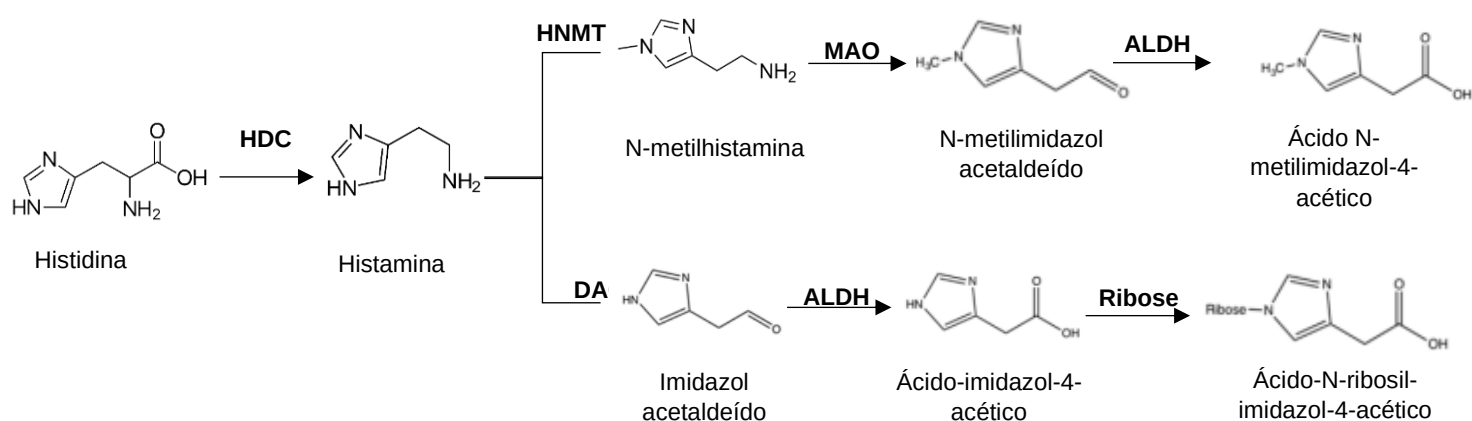


Fig. 12| Esquema das vias de metabolização da histamina

1.2. A HISTAMINA E OS RECETORES-ALVO

A histamina participa em diversos processos fisiológicos e fisiopatológicos do organismo humano. Esta amina a nível do sistema nervoso comporta-se como um neurotransmissor, articulando um conjunto de funções corporais, como a regulação da temperatura, o ritmo circadiano, aprendizagem e memória, entre outras [99]. A nível não neuronal, a histamina é capaz de promover a contração do músculo liso dos pulmões, útero e intestino, além de regular a secreção do ácido gástrico no estômago, a vasodilatação e modulação da frequência cardíaca [100]. A histamina é ainda um potente mediador inflamatório, comumente associado a reações alérgicas.

1.2.1. RECETORES HISTAMINÉRGICOS

A histamina só é capaz de exercer as funções descritas quando os recetores-alvo são estimulados. São conhecidos 4 tipos de recetores metabotrópicos de histamina: recetores H1, H2, H3 e H4. Os subtipos de recetores de histamina pertencem à família dos recetores acoplados à proteína G (GPCR) [101]. A conformação ativa e inativa dos recetores histaminérgicos estão em equilíbrio, pelo que, os agonistas dos recetores permitem a estabilização da conformação ativa, enquanto os antagonistas desses recetores estabilizam a conformação inativa [102]. Está descrito que a expressão e/ou a atividade dos recetores de histamina são afetadas pelo envelhecimento, tendo como consequências alterações nos sistemas imunológico, neurológico e psicológico [102]. Além disso, as enzimas HDC e DAO podem favorecer a progressão de reações alérgicas e doenças neurológicas associadas à idade [102].

1.2.1.1. RECETOR H1

O recetor H1, codificado no cromossoma 3p25 humano, está acoplado à proteína Gq/11 e fosfolipase C, tendo efeitos principalmente excitatórios [103]. Este recetor, no organismo humano, apresenta uma distribuição ubiquitária, estando presente em células endoteliais, epiteliais e nervosas; em células imunes, nomeadamente, nos eosinófilos e linfócitos B, assim como, no músculo liso dos vasos e do aparelho respiratório [103,104]. Assim, quando recetor H1 é estimulado leva à produção de mediadores inflamatórios que induzem broncoconstrição e aumento da permeabilidade vascular [103,105]. O recetor mencionado está envolvido, portanto, nas reações de hipersensibilidade do tipo I, onde se observam prurido, eritema e edema.

1.2.1.2. RECETOR H2

O recetor H2, localizado no cromossoma 5q35.5, está acoplado à proteína G_s, e tal como o recetor H1, têm efeitos sobretudo excitatórios [103]. Este recetor é expresso numa multiplicidade de células, incluindo linfócitos B, linfócitos T, células parietais gástricas, células do músculo liso, células dendríticas e nos tecidos cardíaco e cerebral [103]. A histamina quando se liga ao recetor H2 tem como consequência final a potencialização da atividade da bomba H⁺/K⁺ - ATPase [106]. Entre outras ações, a estimulação deste recetor induz a produção de secreções mucosas nas vias respiratórias e aumento da permeabilidade vascular [103]. Contudo, o efeito mais relevante é a secreção de ácido gástrico, resultante da intensificação da bomba de protões H⁺/K⁺-ATPase, encontrada nas células parietais do estômago.

1.2.1.3. RECETOR H3

O recetor H3, expresso no cromossoma 20q13.33, apresenta uma elevada homologia com o recetor H4 no que diz respeito à sequência de proteínas humanas (38-58%) [107].

O recetor H3 encontra-se predominantemente localizado no SNC, sendo detetado com maior expressão nos gânglios basais, hipocampo, hipotálamo e nas áreas neuronais do córtex cerebral [108, 109]. A distribuição deste recetor está relacionada com a modulação da libertação de outros neurotransmissores, nomeadamente, dopamina, serotonina, adrenalina, acetilcolina, glutamato e ácido gama aminobutírico (GABA), para além de regular a síntese e libertação de histamina da membrana pré-sináptica para o espaço sináptico. [110]. Além disso, o recetor H3 é um autorrecetor que regula a libertação de histamina via *feedback* negativo [110].

No que concerne à via de transdução de sinal, quando o recetor H3 acoplado à proteína G é estimulado, observa-se um conjunto de mecanismos de sinalização intracelular ativados [107]. Desde a inibição da adenil ciclase; ativação da proteína cinase; estimulação da fosfolipase A2; redução do cálcio intracelular que leva à redução da libertação de noradrenalina nos terminais nervosos do miocárdio; ativação da via do mitogénio ativador das proteínas cinase (MAPK), intimamente ligada com a patogénese de várias doenças neurodegenerativas, entre outros mecanismos [107,111].

1.2.1.4. RECETOR H4

O recetor H4 está extensamente envolvido na imunomodulação, pelo que está localizado preferencialmente na medula óssea e células hematopoiéticas periféricas do sistema imune inato e adaptativo [110,112]. Este recetor é expresso ainda, apesar de forma menos acentuada, no timo, baço, intestino e coração [110]. A ativação do recetor H4 causa, portanto, quimiotaxia em mastócitos e eosinófilos, conduzindo à acumulação de células inflamatórias e controlo da evasão de citocinas pelas células dendríticas e células T [110,113,114]. Pelo facto mencionado anteriormente, este recetor aparenta assumir importância no desenvolvimento de doenças autoimunes, na neoplasia da mama e do cólon e na patologia alérgica [115].

2. FUNÇÕES DA HISTAMINA NO SNC E DISTÚRBIOS ASSOCIADOS

Os neurónios histaminérgicos são a principal fonte de produção de histamina a nível cerebral. Apesar destes neurónios estarem restritos a uma pequena área cerebral, as suas projeções são extensamente distribuídas pelo cérebro, compreendendo o cerebelo, hipófise posterior e a medula espinal [116]. Como mencionado anteriormente, a histamina tem um papel fundamental na regulação do sono e vigília,

aprendizagem, memória e metabolismo, pelo que a modulação dos recetores histaminérgicos é uma potencial aplicação clínica [115].

Durante o desenvolvimento deste assunto, irá ser abordado com maior profundidade o potencial uso de antagonistas H3 seletivos que bloqueiam a ação da histamina, mas também a ação como agonistas inversos. Desde a descoberta das funções dos recetores H3 a nível do SNC têm sido desenvolvidos, tanto a nível académico como industrial, antagonistas seletivos e potentes dos recetores H3 para o tratamento de várias condições neurológicas como, Narcolepsia; Hipersonia; doença de Parkinson; dor; doença de Alzheimer e epilepsia, e de doenças psiquiátricas, nomeadamente, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; Esquizofrenia [116]. Os antagonistas H3 são também capazes de atuar no controlo de alergias, dependência com o álcool e obesidade. Outras condições poderão ser tratadas com estes antagonistas, como a síndrome de Tourette, Esclerose Múltipla, Depressão, doença de Huntington e Autismo, contudo ainda estão em fases muito precoces de investigação [116].

2.1. DISTÚRBIOS DO SONO – NARCOLEPSIA

No decorrer da passagem do estado de vigília para o sono, os neurónios histaminérgicos interrompem a transmissão de impulsos nervosos, pelo que não há libertação de histamina para as sinapses. Em oposição, durante a mudança do sono para um estado de vigília, os neurónios histaminérgicos localizados no SNC sofrem despolarização [116].

Cientificamente, a histamina inibe indiretamente os neurónios do núcleo pré-ótico ventrolateral (VLPO), que têm sido implicados na estimulação do sono, através da ativação do interneurónio GABAérgico, que desinibe os neurónios histaminérgicos para proporcionar o estado de vigília [117]. Contudo, a histamina também pode regular diretamente os neurónios glutamatérgicos do tálamo, promovendo um efeito excitatório em várias regiões cerebrais.

A Narcolepsia é um distúrbio de sono caracterizado por sonolência diurna excessiva e sono com rápido movimento dos olhos (REM), provocando Cataplexia, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas (alucinações ao adormecer) e hipnopômicas (alucinações ao despertar) [118].

Estima-se que 1 em cada 2000 indivíduos sofra de Narcolepsia e aproximadamente metade não seja diagnosticado [119]. Um estudo entre 2008 – 2010 nos Estados Unidos revelou que a prevalência de Narcolepsia apresentava diferenças em idade ou sexo, pelo que, o sexo feminino tem uma prevalência de 79,4/100000 pessoas, enquanto os homens têm 65,8/100.000 pessoas. Verificou-se ainda que entre os 21 – 30 anos de idade a prevalência de sofrer de Narcolepsia é superior em relação a outras faixas etárias [120].

De acordo com a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono, a Narcolepsia é dividida em 2 tipos, Narcolepsia com Cataplexia (Narcolepsia tipo 1) e Narcolepsia sem Cataplexia (Narcolepsia tipo 2) com etiologia desconhecida [121]. A Narcolepsia tipo 1 é gerado pela perda de neurónios de orexina. A orexina é um neuropéptido produzido no hipotálamo lateral que permite o estado de vigília. Esta perda de neurónios oxinérgicos poderá estar relacionada com processos autoimunes e inflamatórios. É conhecido que as reduções dos níveis de orexina conduzem a alterações no metabolismo, que bloqueia a homeostase energética basal, provocando obesidade, diabetes *mellitus* tipo I, baixa temperatura corporal e baixa pressão arterial [122]. Além disso, foi também descrito a presença de um número crescente de neurónios histaminérgicos na NT1, sugerindo que o organismo compensa a perda de orexina pelo envolvimento de neurónios histaminérgicos [123].

2.1.1. TRATAMENTO CLÁSSICO

Não existe cura para a Narcolepsia, por isso, o tratamento é orientado para a sintomatologia de cada doente.

O tratamento sintomático para a Narcolepsia envolve tanto uma abordagem não farmacológica como uma abordagem farmacológica. Relativamente, ao tratamento farmacológico, Modafinil e Armodafinil são a primeira linha de tratamento na Narcolepsia [124]. Modafinil inibe a recaptção de dopamina por ligação aos recetores dopaminérgicos levando, por isso, ao aumento extracelular de dopamina. Este fármaco ativa ainda os circuitos Glutamatérgicos e inibe os circuitos GABAérgicos [124]. Segundo a base de dados de farmacovigilância, o Modafinil foi associado ao uso recreativo, além da má utilização, tolerância, abuso e até na promoção de desempenho de atletas [124].

Enquanto os psicoestimulantes clássicos, como as anfetaminas, são usados como segunda linha de tratamento, sendo que o benefício da toma destes fármacos nem sempre compensa os riscos, uma vez que a tolerância, abuso, supressão de apetite e risco cardíaco são potenciais efeitos secundários [125]. Todavia, têm surgido desenvolvimentos no tratamento da Narcolepsia, nomeadamente, numa vertente que integra o recetor H3 como alvo, sendo que em 2016, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) autorizou a entrada de um novo fármaco no mercado para o tratamento da Narcolepsia com ou sem cataplexia, designado Pitolisant [126].

2.1.2. PITOLISANT

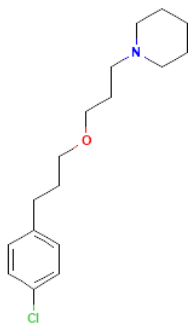


Fig. 13| Estrutura molecular do Pitolisant [127]

Pitolisant, originalmente chamado BF2.649, é um antagonista/ agonista inverso do recetor H3 que apresenta um novo mecanismo de ação que se diferencia das terapias preexistentes. Este fármaco, reconhecido como órfão pela EMA e FDA, presumivelmente bloqueia os autoreceptores de histamina, acentuando a concentração de histamina e atividade histaminérgica no cérebro [128,129]. Este fármaco obteve autorização de introdução no mercado em toda a União Europeia a 31 de março de 2016 [128]. Pitolisant é comercializado nas doses 4,5 mg e 18 mg, apresentando como nomes comerciais, Ozowade e Wakix Contudo, em Portugal não existem apresentações comercializadas.

Pitolisant pode também modular outros neurotransmissores, como a acetilcolina, a dopamina, a noradrenalina, tendo como efeito o seu aumento e libertação no SNC [129].

Observou-se uma redução significativa na pontuação da Escala de Sonolência de Epworth (ESS) em doentes narcolépticos e com Cataplexia com a administração oral de Pitolisant [129]. A ESS é uma ferramenta utilizada para determinar o grau de sonolência diurna em adultos a partir de um questionário preenchido pelo próprio e depois interpretado a partir da pontuação obtida [130].

Em ensaios clínicos de fase III, Pitolisant demonstrou reduzir a frequência de ataques de cataplexia e sonolência diurna excessiva, bem como, melhorou o nível de atenção em tarefas que exigiam maior grau de concentração [131]. Contudo, são necessários estudos adicionais a longo prazo para avaliar a possibilidade do Pitolisant ser usado como tratamento de primeira linha.

A) FARMACOCINÉTICA

Este fármaco é rapidamente absorvido, atingindo o pico de concentração máxima após 3h da administração. A semivida plasmática do Pitolisant é de 10h -12h, sendo por isso, vantajoso, uma vez

que só é necessária uma toma diária [132]. Além do mais, no final do dia, verificam-se reduzidos níveis séricos de Pitolisant, pelo que minimiza os efeitos de vigília durante a noite [133].

No que concerne ao metabolismo, Pitolisant é maioritariamente metabolizado pela enzima CYP2D6 e em menor escala pela enzima CYP3A4, obtendo principalmente metabolitos farmacologicamente inativos [133]. A maioria dos metabolitos são excretados pela urina (aproximadamente 90%) e uma reduzida quantidade nas fezes (2,3%) [133].

Os estudos efetuados demonstraram que não existe uma diferença clinicamente significativa na farmacocinética do Pitolisant no que se refere à idade, sexo, raça ou peso corporal. Contudo, é importante referenciar que em doentes com insuficiência renal moderada e grave é aconselhado um ajuste de dose de Pitolisant [134].

B) POSOLOGIA

Pitolisant deve ser usado na dose efetiva mais baixa, sendo bastante variável entre doentes, num regime de aumento de dose até ao máximo de 18 mg/dia. A dose diária total deve ser administrada como uma única dose de manhã, ao pequeno-almoço. A dose de manutenção deve ser avaliada periodicamente pelo médico [132].

B) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tabela 5] Interações medicamentosas entre Pitolisant e outros fármacos [134]

CATEGORIA	EXEMPLOS	EFEITO DA INTERAÇÃO
Inibidores Fortes da CYP2D6	Paroxetina; Fluoxetina; Bupropiona	Aumento da exposição do Pitolisant em 2,2 x.
Indutores Fortes da CYP3A4	Fenitoína; Rifampicina; Carbamazepina	Diminuição da exposição do Pitolisant em 50%.
Antagonistas do recetor H1 que atravessam a Barreira Hematoencefálica	Maleato de Feniramina; Difenidramina; Prometazina	Redução da eficácia do Pitolisant.
Medicamentos que prolongam o intervalo QT	Quinidina; Amiodarona; Clorpromazina	Pode aumentar o efeito QT do Pitolisant, aumentando o risco de arritmia cardíaca.

C) EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos mais comumente notificados compreendem insônia (8,4%), cefaleia (7,7%), náusea (4,8%), ansiedade (2,1%), irritabilidade (1,8%), tontura (1,4%), depressão (1,3%), tremor (1,2%), distúrbios do sono (1,1%), fadiga (1,1%), vômito (1,0%), vertigem (1,0%), dispepsia (1,0%), aumento de peso (0,9%) e dor abdominal superior (0,9%). Os efeitos mais graves reportados são o aborto espontâneo (0,09%) e a diminuição de peso anormal (0,09%) [132].

D) EFICÁCIA DO PITOLISANT EM COMPARAÇÃO COM MODAFINIL

O estudo principal para avaliar a eficácia do Pitolisant, designado Harmony 1, foi um estudo de fase III, randomizado e duplo cego com indivíduos com Narcolepsia de 5 países europeus diferentes [135]. O tratamento durou 8 semanas controlado por um placebo de Pitolisant (10 – 40 mg/dia) em adultos com Narcolepsia com ou sem Cataplexia, tendo Modafinil (100 – 400 mg/dia) como comparador ativo. O placebo era apenas uma cápsula contendo lactose [135].

As conclusões primárias do estudo mostraram a diferença entre o Pitolisant e o placebo na mudança de pontuações da ESS, na Manutenção do Teste e Vigília e do Sono de Latência, pelo que houve melhorias nos adultos com e sem Cataplexia submetidos a tratamento com Pitolisant. Contudo, quando comparado o Pitolisant com o Modafinil não se observou mudanças de pontuação significativas [135].

Porém, segundo a análise dos dados obtidos, o número diário de ataques de Cataplexia durante o estudo diminuiu com a administração de Pitolisant em comparação com o placebo. Mas, não houve alteração significativa dos ataques de Cataplexia com o uso de Modafinil em comparação com o placebo [135].

O ensaio clínico foi bem tolerado pelos voluntários, sendo que a dor de cabeça foi o efeito adverso mais frequente com o uso de Pitolisant e os distúrbios gastrointestinais foram mais usuais com o Modafinil [135]. A síndrome de abstinência foi identificada em 3 pessoas com a interrupção abrupta do Modafinil, ao contrário daqueles que tomaram Pitolisant [135].

3. CONCLUSÃO

O conhecimento e identificação dos recetores H3 de histamina representaram um avanço na área da saúde, sobretudo pelo surgimento de novas alternativas para o tratamento de determinadas doenças, inclusive do fórum do sistema nervoso. Ao conhecer as várias atividades da histamina nos recetores H3 inferiu-se a possibilidade de atuar ao nível do estado vigília/sono do organismo humano e, portanto, nos distúrbios do sono, como a Narcolepsia.

A Narcolepsia é um distúrbio que afeta a qualidade de vida do indivíduo, além de promover o surgimento de outras comorbidades, como, diabetes *melitus* tipo II, obesidade e hipertensão. Assim, é fundamental regular os sintomas associados à Narcolepsia, visto que atualmente, ainda não existe cura.

O fármaco de 1ª linha, usualmente, escolhido para o tratamento da Narcolepsia é o Modafinil, que atua nos recetores dopaminérgicos, promovendo um estado de vigília. Contudo, não apresenta um efeito redutor da Cataplexia e, por vezes, é capaz de interferir no sono noturno. Outros fármacos usados neste distúrbio de sono são as Anfetaminas, Antidepressivos Tricíclicos e Oxibato de sódio que reduz os efeitos de Cataplexia. Porém, estes fármacos apresentam um efeito significativo de dependência.

O surgimento do Pitolisant para o tratamento da Narcolepsia com ou sem Cataplexia despertou ainda mais o interesse pela ação da histamina no corpo humano, permitindo “abrir caminho” para a investigação da síntese de novos análogos com diferentes efeitos nos vários sistemas do organismo.

O Pitolisant tem um mecanismo de ação totalmente díspar dos fármacos usados, até então, para o tratamento da Narcolepsia. Assim, foi possível eliminar alguns efeitos adversos, como a dependência, tolerância e uso para fins recreativos, além de melhorar a adesão terapêutica, uma vez, que só é necessária uma dose diária.

Conclusão Global

O estágio curricular foi fundamental para compreender as funções e atividades diárias que o farmacêutico hospitalar e comunitário desenvolvem nos respetivos ramos.

O estágio nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Lusíadas Porto foi essencial para aprender e assimilar conhecimentos acerca de gestão de qualidade, ambientes estéreis, preparação de citotóxicos, possíveis interações medicamentosas e assuntos regulamentares. Durante o período de 2 meses debati ainda ideias com outros colegas farmacêuticos sobre protocolos de quimioterapia, vantagens e desvantagens de determinado citotóxico em relação a outros, observei a implementação de novos projetos, além de, presenciar o processo envolvido desde a chegada do medicamento ou produto de saúde até à saída dos Serviços Farmacêuticos. Este estágio evidenciou a importância do farmacêutico hospitalar para o bom funcionamento de todos os serviços do hospital.

O estágio na Farmácia da Estação possibilitou a integração numa equipa com vários elementos, pelo que, aprendi a expor a minha opinião e dúvidas sem receio. Nesse período tive mais contacto com o público adquirindo também experiência no domínio da comunicação farmacêutico/utente, assim como, saber lidar com as variadas situações que surgem ao balcão da farmácia.

Apercebi-me da confiança que alguns utentes têm com os farmacêuticos, porque surgiam bastantes dúvidas e questões que não tinham feito ao médico porque que se sentiam constrangidos. Além disso, durante os atendimentos, percebi a importância do farmacêutico na seleção e informação acerca de produtos de saúde e MNSRM que é transmitida nas redes sociais e entre colegas/família, ajudando o utente a tomar decisões.

Na integra, o período de estágio foi bastante positivo em vários aspetos, acrescentando sobretudo competências a nível de comunicação e aplicação de conhecimentos teóricos em casos práticos.

Bibliografia

- [1] Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. Diário da República nº251/ 2ª Série. Ministro da Defesa Nacional, Júlio de Lemos de Castro Caldas. - A Ministra da Saúde, Maria Manuela de Brito Arcanjo Marques da Costa. Lisboa
- [2] Capítulo I: Processos de Suporte. In: Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, [Online]. Ordem dos Farmacêuticos; 2018 [cited 2023 Feb 2]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpbfh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf
- [3] Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Diário da República nº216/2ª Série. Ministra da Saúde, Francisco Ventura Ramos, Secretário de Estado da Saúde — O Ministro Adjunto do primeiro-ministro, José Socrates Carvalho Pinto de Sousa. Lisboa
- [4] Gouveia, A., Silva, A.S., Bernardo, D., Fernandes, J.M., Martins, M.A., Cunha, M.T., Borges, S.I., Sernache, I. (2013). Manual de Preparação de Citotóxicos. Ordem dos Farmacêuticos.Gráfica Lda.
- [5] Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos [Online]. Wwww.dgs.pt. 2018. Available from: <https://www.dgs.pt/programa-de-prevencao-e-controlo-de-infecoes-e-de-resistencia-aos-antimicrobianos/apresentacao.aspx>
- [6] Despacho n.º 10901/2022, de 8 de setembro. Diário da República nº 174/2022, 2ª Série. Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, António Lacerda Sales.
- [7] Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (2018). Recomendações sobre Antibioterapia. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Orienta%C3%A7%C3%A3o+n%C2%BA+7+-+Antibioterapia/ed0f1313-dd35-4745-8ca3-f90eb0ab9106>
- [8] Ratto D, Joyner R. Dantrolene. StatPearls [Online]. 2022 Jun 5 [cited 2022 Jul 23]; Available from: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/20255>
- [9] Kaur H, Katyal N, Yelam A, Kumar K, Srivastava H, Govindarajan R. Malignant Hyperthermia. Missouri medicine [Online]. 2019 [cited 2019 Nov 20];116(2):154–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461318/>
- [10] Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Updated guide for the management of malignant hyperthermia. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie. 2018 Mar 29;65(6):709–21.
- [11] Liu T, Jiang S, Teng X, Zhong L, Liu M, Jin Y, et al. A comparison of panitumumab and cetuximab in the treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Immunopharmacology and Immunotoxicology [Online]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Jul 18];45(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35950851/>
- [12] Gürsoy P, Çakar B, Almuradova E, Karateke M, Doğanavşargil B, Sezak M, et al. The effectiveness of cetuximab and panitumumab when combined with FOLFIRI in second-line treatment of KRAS wild

type metastatic colorectal cancers. Single centre experience. *Journal of Chemotherapy* (Florence, Italy) [Online]. 2021 May 1 [cited 2022 Nov 7];33(3):180–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349195/#:~:text=The%20efficacy%20of%20cetuximab%20vs%20panitumumab%20on%20over>

[13] Merck Europe B.V. Erbitux 5 mg/ml solução para perfusão: Resumo das características do medicamento (aprovado em 29/06/2004 pela EMA). Países Baixos. Merck Europe B.V. 2004

[14] Amgen Europe B.V. Vectibix 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão: Resumo das características do medicamento (aprovado em 03/12/2007 pela EMA). Países Baixos. Amgen Europe B.V. 2007

[15] Jochimsen PR. Handling of Cytotoxic Drugs by Healthcare Workers A Review of the Risks of Exposure. *Drug Safety*. 1992;7(5):374–80.

[16] Nurgat ZA, Lawrence M, Elhassan TA, Al Nahedh M, Ashour M, Alaboura D, et al. Comparison of closed system transfer devices for turnaround time and ease of use. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2018 Jun 29;25(5):1142–51.

[17] Vigneron J, D'Huart E, Demoré B. Stability studies in oncology: A marketing tool for pharmaceutical companies, a scientific mission for hospital pharmacists. *European Journal of Oncology Pharmacy* [Online]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Jul 18];2(2):e12. Available from: https://journals.lww.com/ejop/fulltext/2019/06000/stability_studies_in_oncology__a_marketing_tool.2.aspx

[18] Alan-Shaun., Vibeke, V., Michael, C., Marc, Sutton. Extending Practical (In-Use) Shelf Life of Drug Vials with the Tevadaptor® Closed System Transfer Device (CSTD). Available from: https://www.simplivia.com/files/pdf/Tevadaptor_Brochures/Simplivia_Tevadaptor_Implementation_of_Beyond_Use.pdf

[19] Seara.com. 30 anos de medicamentos genéricos em Portugal [Online]. Ordem dos Farmacêuticos. [cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/30-anos-de-medicamentos-genericos-em-portugal/>

[20] Dylst P, Simoens S. Generic Medicine Pricing Policies in Europe: Current Status and Impact. *Pharmaceuticals*. 2010 Mar 5;3(3):471–81.

[21] World Health Organization. Diarrhoeal disease [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2017. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>

[22] Khediri F, Mrad AI, Azzouz M, Doughi H, Najjar T, Mathiex-Fortunet H, et al. Efficacy of Diosmectite (Smecta)® in the Treatment of Acute Watery Diarrhoea in Adults: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study. *Gastroenterology Research and Practice*. 2011; 2011:1–8.

- [23] González R, Sánchez F, Martínez-Augustin O, Nieto A, Gálvez J, Risco S, et al. Anti-inflammatory effect of diosmectite in hapten-induced colitis in the rat. 2004 Mar 1;141(6):951–60.
- [24] Guarino A, Lo Vecchio A, Pirozzi MR. Clinical role of diosmectite in the management of diarrhea. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology [Online]. 2009 Apr 1 [cited 2023 April 2];5(4):433–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19379128/>
- [25] Mahraoui L, Heyman M, Plique O, Droy-Lefaix MT, Desjeux JF. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by basal tumour necrosis factor-alpha. Gut [Online]. 1997 Mar 1 [cited 2023 April 2];40(3):339–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1027083/>
- [26] Kevin Da Silva, Guilly S, Thirion F, Emmanuelle Le Chatelier, Pons N, Roume H, et al. Long-term diosmectite use does not alter the gut microbiota in adults with chronic diarrhea. 2022 Feb 12;22(1).
- [27] Johnson & Johnson, Lda. Imodium 2 mg cápsulas: resumo das características do medicamento (aprovado em 30-09-2022 pelo Infarmed). Porto Salvo: Johnson & Johnson, Lda; 2022.
- [28] Wu PE, Juurlink DN. Clinical Review: Loperamide Toxicity. Annals of Emergency Medicine. 2017 Aug;70(2):245–52.
- [29] Formulário Hospitalar Nacional de Medicamento (9ª edição): Medicamentos anti-infecciosos Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1594079/Anexo+formulario/a995d754-90dd-4474-9203-eb396a0737a0>
- [30] Factores de Risco [Online]. Fundação Portuguesa Cardiologia. Accessed on 2023 Jun 05. Available from: <https://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/>
- [31] Afonso A. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. Hipertensão Arterial: definição e classificação [Internet]. 2011. Available from: https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/hipertensao-arterial_definicao-e-classificacao.pdf
- [32] Afonso A. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus [Online]. 2011. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2011/01/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus.pdf>
- [33] Infográfico INSA — Hipertensão - INSA [Online]. Min-saude.pt. 2018. Available from: <https://www.insa.min-saude.pt/infografico-insa-%E2%94%80-hipertensao/>
- [34] José C. Hipertensão arterial na diabetes mellitus tipo 2 - Evidência para a abordagem terapêutica. 2005 Nov 1;21(6):597–604.
- [35] World Health Organization. Infertility [Online]. World Health Organization. 2020. [Acedido a 25 maio 2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>

- [36] Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*. 2017 Sep;108(3):393–406.
- [37] R.D. Nachtigall, International disparities in access to infertility services, *Fertil. Steril.* 85 (4) (2006) 871–875
- [38] Relatório da OMS diz que 1 em cada 6 pessoas, no mundo, é afetada por infertilidade | ONU News [Online]. [news.un.org](https://news.un.org/pt/story/2023/04/1812312). 2023. Available from: <https://news.un.org/pt/story/2023/04/1812312>
- [39] Cunningham J. Infertility. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2017 Sep;30(9):19–25.
- [40] Sétima alteração à Lei nº 32/2006, de 26 de junho, aumentando de três para cinco ciclos de tratamentos de segunda linha de Procriação Medicamente Assistida, comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde. Grupo Parlamentar. Deputados do Grupo Parlamentar do CDS-PP
- [41] Eijkemans MJC, van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, te Velde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Human Reproduction* [Online]. 2014 Mar 27 [cited 2020 Jan 27];29(6):1304–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4389129/>
- [42] M.N. Mascarenhas, et al., National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys, *PLoS Med.* 9 (12) (2012) e1001356
- [43] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); February 2013:1–63. (Clinical guideline no. 156)
- [44] Boutari C, Pappas PD, Mintziori G, Nigdelis MP, Athanasiadis L, Goulis DG, et al. The effect of underweight on female and male reproduction. *Metabolism*. 2020 Jun;107:154229.
- [45] Crawford NM, Steiner AZ. Age-related Infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2015 Mar;42(1):15–25.
- [46] Infertilidade – AP Fertilidade [Online]. [cited 2023 May 19]. Available from: https://apfertilidade.org/infertilidade/?doing_wp_cron=1685371308.4751930236816406250000#causes
- [47] Fraser I, Critchley H, Broder M, Munro M. The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding. *Seminars in Reproductive Medicine* [Internet]. 2011 Sep [cited 2019 Jul 7];29(05):383–90. Available from: <http://www.pharllc.com/wp-content/uploads/2014/03/Fraser-Semin-Reprod-Med-2011.pdf>

- [48] Herbison AE. A simple model of estrous cycle negative and positive feedback regulation of GnRH secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2020 Apr;57:100837.
- [49] Bomsel-Helmreich O, Gougeon A, Thebault A, Saltarelli D, Milgrom E, Frydman R, et al. Healthy and atretic human follicles in the preovulatory phase: differences in evolution of follicular morphology and steroid content of follicular fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Online]. 1979 Apr 1;48(4):686–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/429512/>
- [50] Stocco C, Telleria C, Gibori G. The Molecular Control of Corpus Luteum Formation, Function, and Regression. *Endocrine Reviews* [Online]. 2007 Feb 1;28(1):117–49. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/28/1/117/2355026>
- [51] Speroff, L. and Fritz, M. (2005) *The clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [52] Despacho n.º 10910/2009, de 22 de abril. Diário da República nº 83 – 2ª série. Infarmed - Gabinete Jurídico e Contencioso
- [53] Kamel RM. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Online]. 2010 Mar 6 ;8(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844387/>
- [54] PubChem. Clomiphene citrate [Online]. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. [cited 2023 May 19] Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3033832#section=Structures>
- [55] Laboratórios Effik, Sociedade Unipessoal, Lda. Dufine 50 mg comprimidos: Resumo das características do medicamento [aprovado em 29/10/2021 pelo Infarmed]. Algés. Laboratórios Effik, Sociedade Unipessoal, Lda. 2021
- [56] Wheeler KM, Sharma D, Kavoussi PK, Smith RP, Costabile R. Clomiphene Citrate for the Treatment of Hypogonadism. *Sexual Medicine Reviews*. 2019 Apr;7(2):272–6.
- [57] ACOG Practice Bulletin No. 194. *Obstetrics & Gynecology*. 2018 Jun;131(6):e157–71.
- [58] sanofi-aventis U.S. LLC. Citrato de Clomifeno comprimidos: Resumo das características do medicamento [revisto em outubro 2012 pela FDA].
- [59] Wallach EE, Adashi EY. Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action—a hypothesis revisited*. *Fertility and Sterility* [Online]. 1984 Sep 1;42(3):331–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216480696?via%3Dihub>
- [60] Mbi Feh MK, Wadhwa R. Clomiphene [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559292/>

- [61] NOVARTIS FARMA - Produtos Farmacêuticos, Lda. Femara 2,5 mg comprimidos revestidos por película: Resumo das características do medicamento [aprovado em 25/01/2021 pelo Infarmed]. Porto Salvo. NOVARTIS FARMA - Produtos Farmacêuticos, Lda. 2021
- [62] Novartis Pharmaceuticals Corporation. Letrozol 2,5 mg comprimidos: Resumo das características do medicamento. FDA. New Jersey.] Novartis Pharmaceuticals Corporation.
- [63] Mitwally MFM, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertility and Sterility*. 2001 Feb;75(2):305–9.
- [64] Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jul 10;371(2):119–29.
- [65] CASPER RF, MITWALLY MFM. Use of the Aromatase Inhibitor Letrozole for Ovulation Induction in Women With Polycystic Ovarian Syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011 Dec;54(4):685–95.
- [66] Birch Petersen K, Pedersen NG, Pedersen AT, Lauritsen MP, la Cour Freiesleben N. Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a clinical review on ovulation induction. *Reproductive BioMedicine Online*. 2016 Jun;32(6):563–83.
- [67] Tannus S, Burke YZ, Kol S. Treatment Strategies for the Infertile Polycystic Ovary Syndrome Patient. *Women's Health*. 2015 Nov;11(6):901–12.
- [68] Martins, C.M.R.B (2021). Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovárica na obtenção de óócitos maduros (MII): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina. Universidade Beira Interior. 60 pp.
- [69] FERRING PHARMACEUTICALS INC. Menopur: Resumo das características dos medicamentos [revisto em 02/2014 pela FDA]. FERRING PHARMACEUTICALS INC. 2014
- [70] Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda. MENOPUR 1.200 UI Pó e solvente para solução injectável: Resumo das características do medicamento [aprovado em 11/12/2019 pelo Infarmed]. Linda-a-Velha. Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda. 2019
- [71] Orvieto R, Nahum R, Rabinson J, Ashkenazi J, Anteby EY, Meltzer S. Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? *Fertility and Sterility* [Online]. 2009 Apr;91(4 Suppl):1522–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18851846/>

- [72] Gedeon Richter Plc. Bemfola solução injetável em caneta pré-cheia: Resumo das características do medicamento [autorizado em 27/03/2014 pela EMA]. Hungria. Gedeon Richter Plc. 2014
- [73] N.V. Organon. Puregon solução injetável: Resumo das características do medicamento [autorizado em 03/05/1996 pela EMA]. Países Baixos. N.V. Organon. 1996
- [74] PUREGON® follitropin beta [rch] New Zealand Consumer Medicine Information [Online]. [cited 2023 May 20]. Available from: <https://www.medsafe.govt.nz/consumers/cmi/p/puregon.pdf>
- [75] N.V. Organon. Elonva microgramas solução injetável: Resumo das características do medicamento [aprovado em 25/01/2010 pela EMA]. Países Baixos. N.V. Organon. 2010. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elonva-epar-product-information_pt.pdf
- [76] Beretsos P, Partsinevelos GA, Arabatzis E, Drakakis P, Mavrogianni D, Anagnostou E, et al. “hCG priming” effect in controlled ovarian stimulation through a long protocol. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2009;7(1):91.
- [77] Merck Europe B.V. Ovitrelle 250 microgramas/0,5 ml, solução injetável em seringa pré-cheia: Resumo das características do medicamento [aprovado em 02/02/2001 pela EMA]. Países Baixos. Merck Europe B.V. 2001.
- [78] Newton CL, Riekert C, Millar RP. Gonadotropin-releasing hormone analog therapeutics. *Minerva Ginecologica*. 2018 Oct;70(5).
- [79] Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH agonists vs antagonists. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [Online]. 2007 Feb 1;21(1):57–65. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693406001027>
- [80] Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reproductive BioMedicine Online*. 2002 Jan 1; 5:1–7. Available from: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(11\)60210-1/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(11)60210-1/pdf)
- [81] PubChem. Goserelin [Online]. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. [cited 2023 May 22]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5311128#section=Structures>
- [82] AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Zoladex 3,6 mg implante: Resumo das Características do medicamento [aprovado em 21/06/2019 pelo Infarmed]. Queluz de Baixo. AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. 2019
- [83] PubChem. Triptorelin [Online]. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. [cited 2023 May 22]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Triptorelin#section=2D-Structure>

- [84] Ipsen Portugal, Produtos Farmacêuticos S.A. Decapeptyl 3,75 mg/2 ml pó e veículo para suspensão injetável: Resumo das características do medicamento [aprovado em 28/07/2017 pelo Infarmed]. Ipsen Portugal, Produtos Farmacêuticos S.A. Algés. 2017
- [85] Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Decapeptyl 0,1 mg, pó e solvente para solução injetável: Resumo das características do medicamento [aprovado em 04/12/2015 pelo Infarmed]. Ipsen Portugal, Produtos Farmacêuticos S.A. Algés. 2015
- [86] Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, Moretti RM, André V, Marzagalli M, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Human Reproduction Update* [Online]. 2015 Dec 29; 22(3):358–81. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/22/3/358/2457855>
- [87] PubChem. Cetorelix [Online]. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. [cited 2023 May 22]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25074887#section=2D-Structure>
- [88] Merck Europe B.V. Cetrotide 0,25 mg pó e solvente para solução injetável: Resumo das características do medicamento [aprovado em 13/04/1999 pela EMA]. Merck Europe B.V. Países Baixos. 1999
- [89] PubChem. Ganirelix [Online]. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. [cited 2023 May 24]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16130957#section=2D-Structure>
- [90] N.V. Organon. Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml solução injetável: Resumo das características do medicamento [aprovado em 17/05/2000 pela EMA]. N.V. Organon. Países Baixos. 2000
- [91] The Editors of Encyclopaedia Britannica. Nonmetal | chemistry. In: *Encyclopædia Britannica* [Online]. 2019. Available from: <https://www.britannica.com/science/nonmetal>
- [92] The Editors of Encyclopaedia Britannica. histamine | Description & Facts. In: *Encyclopædia Britannica* [Online]. 2019. Available from: <https://www.britannica.com/science/histamine>
- [93] Patel RH, Mohiuddin SS. Biochemistry, Histamine [Online]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557790/>
- [94] Histamine [Online]. go.drugbank.com. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB05381>
- [95] Couto S, Martins C, Borrego L. Histamina e seus recetores: Da fisiologia à patologia. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* [Online]. 2023 Mar 22 [cited 2023 Apr 02];31(1):13–22. Available from: [https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/artigo-de-reviso\(7\).pdf](https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/artigo-de-reviso(7).pdf)
- [96] Sadek B, Saad A, Sadeq A, Jalal F, Stark H. Histamine H3 receptor as a potential target for cognitive symptoms in neuropsychiatric diseases. *Behavioural Brain Research*. 2016 Oct;312:415–30.

- [97] Sudarikova AV, Fomin MV, Yankelevich IA, Ilatovskaya DV. The implications of histamine metabolism and signaling in renal function. *Physiological Reports*. 2021 Apr;9(8).
- [98] Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou M del C. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules* [Online]. 2020 Aug 14;10(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7463562/>
- [99] Branco ACCC, Yoshikawa FSY, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. *Mediators of Inflammation* [Online]. 2018 Aug 27 2018:1–10. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2018/9524075/>
- [100] Obara I, Telezhkin V, Alrashdi I, Chazot PL. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief. *British Journal of Pharmacology*. 2019 Jun 7;177(3).
- [101] Di Mauro P, Anzivino R, Distefano M, Borzì DD. Systemic mastocytosis: The roles of histamine and its receptors in the central nervous system disorders. *Journal of the Neurological Sciences* [Online]. 2021 Aug 15;427:117541. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34139449/>
- [102] Branco ACCC, Yoshikawa FSY, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. *Mediators of Inflammation* [Online]. 2018 Aug 27;2018:1–10. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2018/9524075/>
- [103] Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M, Mathias CB, et al. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology* [Online]. 2018 Aug 13;9(1873). Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01873/full>
- [104] Akdis CA, Simons FER. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *European Journal of Pharmacology*. 2006 Mar;533(1-3):69–76.
- [105] Hu W, Chen Z. The roles of histamine and its receptor ligands in central nervous system disorders: An update. *Pharmacology & Therapeutics* [Online]. 2017 Jul;175:116–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725817300633?via%3Dihub>
- [106] Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiological Reviews* [Online]. 2020 Apr 1;100(2):573–602. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7327232/>
- [107] Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, Jiang X, Pyati J, Huvar A, et al. Cloning and functional expression of the human histamine H3 receptor. *Molecular Pharmacology* [Online]. 1999 Jun 1;55(6):1101–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10347254/>

- [108] Gemkow MJ, Davenport AJ, Harich S, Ellenbroek BA, Cesura A, Hallett D. The histamine H3 receptor as a therapeutic drug target for CNS disorders. *Drug Discovery Today*. 2009 May;14(9-10):509–15.
- [109] Martinez-Mir MI, Pollard H, Moreau J, Arrang JM, Ruat M, Traiffort E, et al. Three histamine receptors (H1, H2 and H3) visualized in the brain of human and non-human primates. *Brain Research*. 1990 Sep;526(2):322–7.
- [110] Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Progress in Neurobiology*. 2001 Apr;63(6):637–72.
- [111] Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara-Hannas Z, Valatx JL, Watanabe T, Lin JS. Anatomical, Physiological, and Pharmacological Characteristics of Histidine Decarboxylase Knock-Out Mice: Evidence for the Role of Brain Histamine in Behavioral and Sleep–Wake Control. *The Journal of Neuroscience*. 2002 Sep 1;22(17):7695–711.
- [112] Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2009 Mar 20;157(1):24–33.
- [113] Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, Katja Zwingmann, Stark H, Werfel T. The histamine H4 receptor is functionally expressed on TH2 cells. 2009 Mar 1;123(3):619–25.
- [114] Mommert S, Jahn M, Schaper-Gerhardt K, Gutzmer R, Werfel T. Expression of histamine receptors H2R and H4R are predominantly regulated via the IL-4/IL-13 receptor type II on human M2 macrophages. *Allergy*. 2021 Jul 3;76(9):2886–90.
- [115] Stark H. Histamine receptor subtypes a century of rational drug design. *Frontiers in Bioscience*. 2012;S4(2):461–88.
- [116] Takahashi K, Lin JS., Sakai K. Neuronal Activity of Histaminergic Tuberomammillary Neurons During Wake-Sleep States in the Mouse. *Journal of Neuroscience*. 2006 Oct 4;26(40):10292–8.
- [117] Liu WL. Histamine H4 receptor antagonists for the treatment of inflammatory disorders. *Drug Discovery Today*. 2014 Aug;19(8):1222–5.
- [118] Romigi A, Vitrani G, Lo Giudice T, Centonze D, Franco V. Profile of pitolisant in the management of narcolepsy: design, development, and place in therapy. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018 Aug;Volume 12:2665–75.
- [119] Morse AM. Narcolepsy in Children and Adults: A Guide to Improved Recognition, Diagnosis and Management. *Medical Sciences*. 2019 Nov 27;7(12):106.
- [120] Scheer D, Schwartz SW, Parr M, Zgibor J, Sanchez-Anguiano A, Rajaram L. Prevalence and incidence of narcolepsy in a US health care claims database, 2008–2010. *Sleep*. 2019 Apr 20;42(7).

- [121] Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. Chest [Online]. 2014 Nov ;146(5):1387–94. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/3b1f/643e6f9304dca3dffc99b251872c49fcf07d.pdf>
- [122] Morrison I, Riha RL. Excessive daytime sleepiness and narcolepsy — An approach to investigation and management. European Journal of Internal Medicine. 2012 Mar;23(2):110–7.
- [123] Alexandre C, Andermann ML, Scammell TE. Control of arousal by the orexin neurons. Current Opinion in Neurobiology [Online]. 2013 Oct ;23(5):752–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438813000974>
- [124] Greenblatt K, Adams N. Modafinil [Online]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531476/>
- [125] Morrison I, Riha RL. Excessive daytime sleepiness and narcolepsy — An approach to investigation and management. European Journal of Internal Medicine. 2012 Mar;23(2):110–7.
- [126] CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 211150Orig2s000 CLINICAL REVIEW(S) [Online. [cited 2023 Apr 5]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/211150Orig2s000MedR.pdf
- [127] PubChem. Pitolisant [Online. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9948102#section=2D-Structure>
- [128] Wakix (pitolisant) [Online]. European Medicines Agency. 2023 [cited 2023 Apr 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/wakix-epar-summary-public_en.pdf
- [129] Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, Poverennova I, Krylov S, Jankovic S, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology. 2017 Mar;16(3):200–7.
- [130] Guimarães C, Martins MV, Vaz Rodrigues L, Teixeira F, Moutinho Dos Santos J. Epworth Sleepiness Scale in obstructive sleep apnea syndrome--an underestimated subjective scale. Revista Portuguesa De Pneumologia [Online]. 2012 Nov 1;18(6):267–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22743061/>
- [131] Sahni AS, Carlucci M, Malik M, Prasad B. Management Of Excessive Sleepiness In Patients With Narcolepsy And OSA: Current Challenges And Future Prospects. Nature and Science of Sleep. 2019 Oct;Volume 11:241–52.
- [132] Bioprojet Pharma. Wakix: Resumo das características do medicamento. [aprovado em 31/03/2016 pela EMA]. Paris. Bioprojet Pharma. 2016.

- [133] Schwartz JC. The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *British Journal of Pharmacology*. 2011 May 26;163(4):713–21.
- [134] Li S, Yang J. Pitolisant for treating patients with narcolepsy. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020 Jan 23;13(2):79–84.
- [143] Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2013 Nov;12(11):1068–75.

Anexos

Anexo 1 | Panfleto de apoio ao esclarecimento da diferença de preços entre medicamento genérico e medicamento de “marca”



MARCA



VS

GENÉRICO



O QUE É UM MEDICAMENTO GENÉRICO?

O MEDICAMENTO GENÉRICO TEM A MESMA EFICÁCIA TERAPÊUTICA QUE O MEDICAMENTO DE MARCA?

Farmácia da Estação 2023
Ana Rita Tavares Teixeira

DO MEDICAMENTO DE MARCA AO GENÉRICO

- 1 EMPRESA FARMACÊUTICA DESCOBRE UMA NOVA SUBSTÂNCIA
- 2 PEDIDO DE PATENTE PARA EVITAR QUE OUTRAS EMPRESAS POSSAM PRODUZIR E VENDER O MESMO MEDICAMENTO

A PATENTE, GERALMENTE, TEM UM PRAZO DE 20 ANOS, DURANTE O QUAL A EMPRESA PRODUZ E VENDE ESSE MEDICAMENTO SOB O NOME DE UMA MARCA

- 3 APÓS A PATENTE EXPIRAR OUTRAS EMPRESAS PODEM PRODUZIR E VENDER UM MEDICAMENTO IDÊNTICO - GENÉRICO

AO LONGO DO TEMPO...

AS PESSOAS COMEÇAM A ASSOCIAR A SUBSTÂNCIA ATIVA AO NOME DA MARCA

EXEMPLO:

PARACETAMOL → **ben-u-ron**

SUBSTÂNCIA ATIVA MARCA COMERCIAL

MEDICAMENTO DE MARCA VS GENÉRICO

SEMELHANÇAS	DIFERENÇAS
SUBSTÂNCIA ATIVA	EXCIPIENTES (INGREDIENTES SEM ATIVIDADE TERAPÊUTICA)
DOSE	TAMANHO
FORMA FARMACÊUTICA (COMPRIMIDO; POMADA; ...)	FORMA
QUALIDADE	MEDICAMENTO GENÉRICO É MAIS BARATO
SEGURANÇA	
ESTABILIDADE	

BARATO?



INVESTIMENTO NA INVESTIGAÇÃO, PATENTE, DESENVOLVIMENTO E MARKETING.

→ **MEDICAMENTOS DE MARCA SÃO MAIS CAROS**

AS EMPRESAS FARMACÊUTICAS QUE PRODUZEM E VENDEM MEDICAMENTOS GENÉRICOS AVANÇAM A FASE DE INVESTIGAÇÃO E PATENTE, VISTO QUE A SUBSTÂNCIA JÁ FOI DESCOBERTA.

→ **MEDICAMENTOS DE GENÉRICOS SÃO MAIS BARATOS**

O objetivo dos medicamentos genéricos é reduzir o custo e disponibilizar os medicamentos a preços mais acessíveis

SIM

OS MEDICAMENTOS GENÉRICOS ANTES DE ENTRAREM NO MERCADO SÃO SUBMETIDOS A **TESTES ESPECÍFICOS** PARA DEMONSTRAREM **BIOEQUIVALÊNCIA** COM O MEDICAMENTO DE MARCA. ALÉM DISSO, TODOS OS MEDICAMENTOS SÃO SUPERVISIONADOS PELA AUTORIDADE NACIONAL REGULADORA DE MEDICAMENTOS, O INFARMED.

 **OS MEDICAMENTOS GENÉRICOS SÃO, EM MÉDIA, 80 A 85% MAIS BARATOS DO QUE OS MEDICAMENTOS DE MARCA**

Anexo 2 | Cartaz de divulgação da atividade que decorreu no dia 30 de maio



MAIO

- MÊS DO
CORAÇÃO -

DIA 30/05 NA NOSSA FARMÁCIA

MEDIÇÃO DE GLICEMIA

→

JEJUM OU 2H APÓS
UMA REFEIÇÃO



MEDIÇÃO DA TENSÃO
ARTERIAL

GRATUITO




Anexo 3 | Cartão destinado ao utente com os intervalos de valores de tensão arterial e glicemia e respetiva classificação

NOME:
IDADE:
PRESSÃO ARTERIAL :
GLICEMIA :

PRESSÃO ARTERIAL			
CATEGORIA	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA	e/ou	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA
ÓTIMA	< 120 mmHg	e	< 80 mmHg
NORMAL	120-129 mmHg	e/ou	80-84 mmHg
ELEVADA	130-139 mmHg	e/ou	85-89 mmHg
HIPERTENSÃO ESTADIO 1	140-159 mmHg	e/ou	90-99 mmHg
HIPERTENSÃO ESTADIO 2	160-179 mmHg	e/ou	100-109 mmHg



Anexo 4| Tabela para apontamento dos valores obtidos na medição de tensão arterial e glicemia de cada utente

IDADE	PATOLOGIAS (HIPERTENSO/DIABÉTICO)	PRESSÃO ARTERIAL	GLICEMIA	
			JEJUM	PÓS-PANDRIAL
45	Hipertenso	142/95	_____	105
53	_____	121/78	100	_____
35		93/63	_____	_____
66	_____	117/71	110	_____
64	Hipertenso	132/86	98	_____
60	Hipertenso/Diabético	127/77	_____	_____
77	Hipertensa	113/74	107	_____
32	_____	100/70	_____	95
36	_____	103/77	_____	94
61	Diabético	142/85	_____	182
61	_____	124/62	_____	_____
53	Hipertenso	146/94	_____	250
33	_____	108/75	_____	105
69	Hipertenso	129/65	_____	133
65	_____	128/87	_____	126
47	Hipertenso	129/75	_____	127
22	_____	97/73	_____	88
64	Hipertensa	149/88	_____	_____
62	_____	113/75	_____	_____
32	_____	96/66	_____	101
52		123/58	_____	_____

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA INFERTILIDADE FEMININA



Infertilidade

"Doença do sistema reprodutor masculino ou feminino determinada pela incapacidade de alcançar uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais frequentes desprotegidas [1]."

Em Portugal existem cerca de 300.000 casais inférteis, ou seja, 15% da população em idade reprodutiva [2].



Amplificação da taxa de infertilidade devido a:



Adiamento da idade de concepção [2]



Dieta rica em gorduras [2]



Múltiplos parceiros sexuais [2]



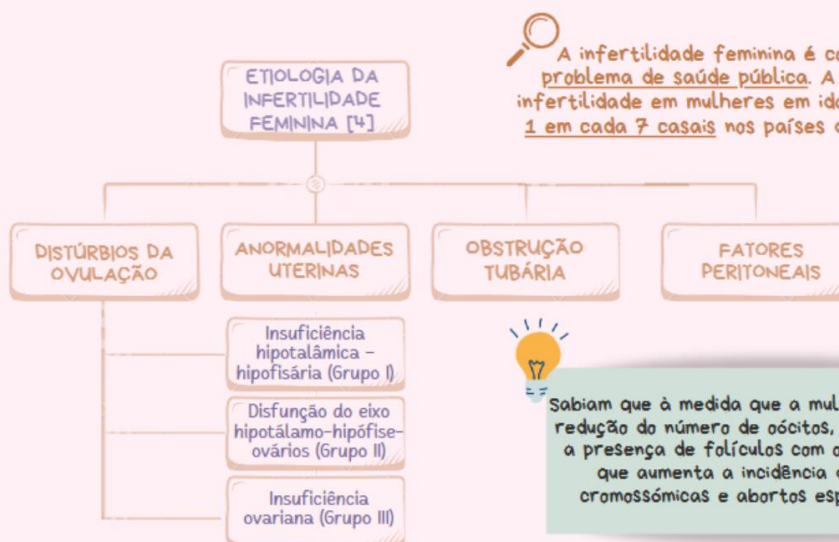
Tabaco, álcool e drogas [2]



Estilo de vida sedentário [2]



Poluição [2]



A infertilidade feminina é considerada um problema de saúde pública. A prevalência de infertilidade em mulheres em idade reprodutiva é 1 em cada 7 casais nos países desenvolvidos [3].



Sabiam que à medida que a mulher envelhece há redução do número de óocitos, bem como, existe a presença de folículos com óocitos anormais, que aumenta a incidência de anomalias cromossómicas e abortos espontâneos [5].

Ciclo menstrual

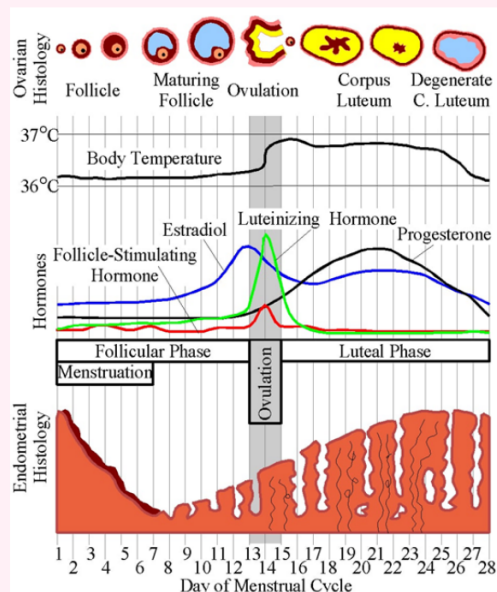


Fig. 1] Esquema ilustrativo das fases do ciclo menstrual e flutuação dos níveis das hormonas envolvidas neste ciclo [10]

O ciclo menstrual é o conjunto de alterações anatómicas e fisiológicas que ocorrem no organismo da mulher, controlado pela ação de hormonas, com o objetivo de se preparar para a possibilidade de gravidez a cada mês [6].

Pode ser subdividido em:
 Fase Folicular ou Fase Proliferativa (↑ GnRH, ↑ FSH, ↑ estrogénio) [7]
 Ovulação (↑ LH, ↑ progesterona) [8];
 Fase Lútea ou Secretora (↓ GnRH, ↓ FSH, ↓ LH, ↓ estrogénio, ↓ progesterona) [9].



O ciclo menstrual é regulado pelo sistema endócrino a partir de uma complexa interação entre o Hipotálamo, Hipófise Anterior e Ovários.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO



CLOMIFENO

CLASSE	Modificador seletivos do recetor de estrogénio para indução da ovulação	NOME COMERCIAL	Dufine [11]
INDICAÇÕES	Síndrome Poliquística dos Ovários e Amenorreia Hipotalâmica [12]	POSOLOGIA	Início no 5º dia do ciclo menstrual com 50 mg por dia, ou seja, 1 comprimido durante 5 dias [11,13].
FORMA FARMACÉUTICA	Comprimido [11]	EFEITOS ADVERSOS	Dor ou distensão abdominal/pélvica; gravidez múltipla; náuseas; vômitos; cefaleias;... [13,14]
FARMACOCINÉTICA	T1/2: 5 - 7 dias eliminado pela urina, fezes e sobretudo através da biliar [11]	MECANISMO DE AÇÃO	Liga-se seletivamente aos recetores de estrogénio endógeno. Em resposta há aumento de FSH e LH [13,15].



Caso não ocorra ovulação após o primeiro ciclo de terapia, um **segundo ciclo** de Clomifeno deve ser **iniciado**, administrando-se **100 mg por dia** (2 comprimidos de 50 mg) em dose única durante 5 dias [11,13]. O 2º ciclo pode ser iniciado 30 dias após o 1º ciclo.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO



CLASSE

1. Gonadotrofinas para indução da ovulação em combinação com coito programado/inseminação intrauterina

MECANISMO DE AÇÃO

Preparações que contêm FSH ligam-se a receptores alvo nos ovários estimulando a produção de estrogênio e, por isso, o desenvolvimento e crescimento do folículo, bem como o processo de ovulação, que é atingido na presença de LH. [16]

1.1. Gonadotrofina Menopáusica Humana urinária (HMGu)/ Menotropina

A Menotropina contém FSH e LH de origem urinária, sendo esta extraída da urina de mulheres na menopausa [17].

INDICAÇÕES

Síndrome Poliquística dos Ovários e Amenorreia Hipotalâmica [12]

NOME COMERCIAL

Menopur [17]

FORMA FARMACÊUTICA

Caneta pré-cheia e em pó e solvente para solução injetável [18]

FARMACOCINÉTICA

Excretada maioritariamente por via renal [17]

POSOLOGIA

Iniciado nos primeiros 7 dias do ciclo menstrual. A dose inicial de Menopur é 75-150 UI diárias, devendo ser mantida, pelo menos, 7 dias [17,18].
Com suporte na monitorização clínica, a posologia seguinte deve ser ajustada a cada mulher [17,18].
Se for obtida uma resposta ótima, é administrada uma injeção de 5.000 UI a 10.000 UI de hCG 1 dia após a última injeção de Menopur [18].

EFEITOS ADVERSOS

Dor abdominal; náuseas, distensão abdominal; cefaleias; reações no local da injeção; ; síndrome de hiperestimulação ovariana [17]

1.2. FSH recombinante (FSHr)

FSH recombinante (Folítropina alfa ou beta) é produzida em laboratório, apresentando assim, um potencial ilimitado de produção [19].

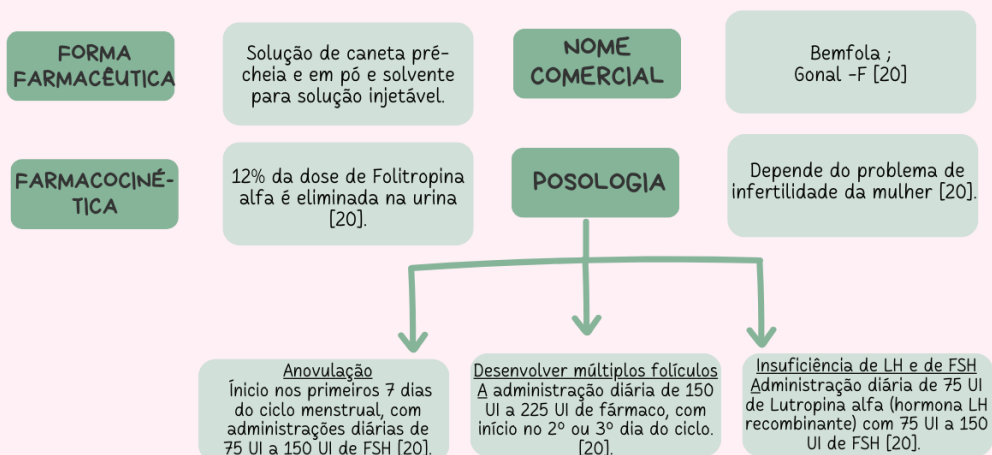
INDICAÇÕES

Mulheres adultas que não responderam ao tratamento com Clomifeno; Estimulação do desenvolvimento de folículos quando se pretende uma superovulação [20]

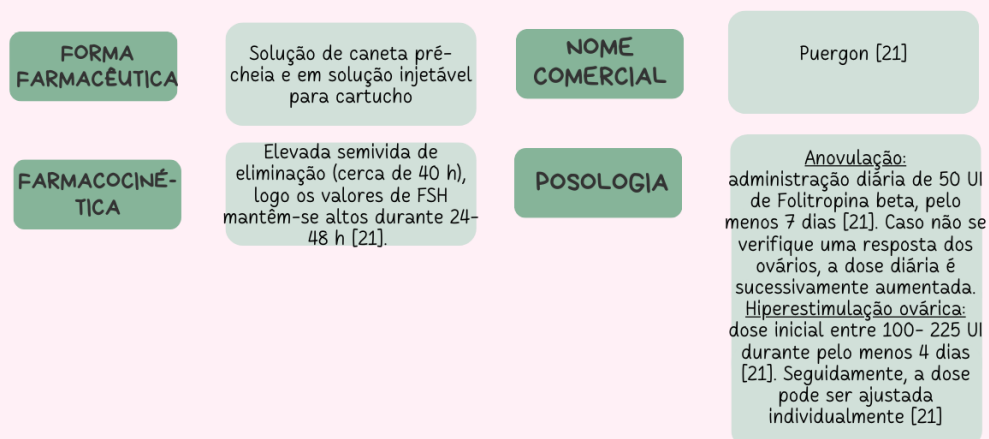
EFEITOS ADVERSOS

Idênticos aos encontrados na Menotropina [20]

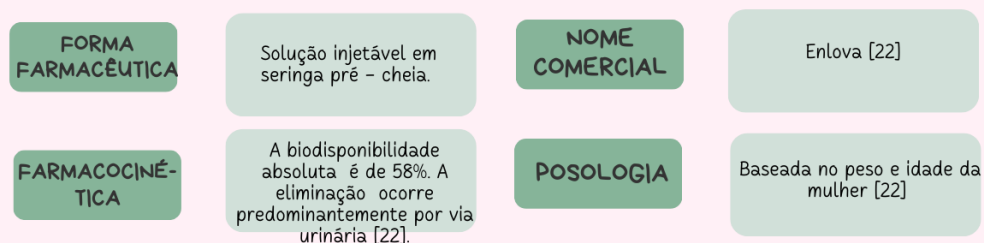
1.2.1. Folitropina alfa



1.2.2. Folitropina beta



1.2.3. Corifolitropina alfa



Forma recombinante de FSH de **libertação prolongada**, pelo que uma única injeção de Corifolitropina alfa é suficiente para iniciar e manter o desenvolvimento de vários folículos no decorrer dos primeiros sete dias de estimulação ovárica, pelo que requer **menos intervenções medicamentosas** [22].

Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG)

INDICAÇÕES

Desencadear a maturação folicular final e fase secretora após uso de medicamentos que estimulam o desenvolvimento folicular [23]

NOME COMERCIAL

Ovitrelle [23]

FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia

POSOLOGIA

Seringa pré-cheia de hCG (250 µg) administrado 24 a 48 horas após a última administração de uma preparação contendo a hormona FSH ou a Gonadotrofina Menopáusica Humana ou terem alcançado o desenvolvimento folicular ótimo [24].

FARMACOCINÉTICA

T 1/2 de eliminação é cerca de 30 horas, tendo uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 40% [24].

EFEITOS ADVERSOS

Cefaleias, Síndrome de Hiperestimulação Ovárica leve a moderada e reação no local da injeção, diarreia, vômitos [24]

CLASSE

2. Análogos GnRH

Os análogos da Hormona Libertadora de Gonadotrofina (GnRH) são **moduladores endócrinos** usados durante a estimulação da ovulação, com o propósito de evitar a antecipação do pico espontâneo de LH, incumbido pela ovulação e luteinização folicular [25].



Os análogos da GnRH sintetizados apresentam uma semi-vida superior à GnRH endógena, além de exibir maior afinidade pelos receptores da hipófise [16]. Contudo, poderá haver redução da densidade mineral óssea com a utilização análogos da GnRH [16].

2.1. Agonistas GnRH

MECANISMO DE AÇÃO

Ligam-se a receptores específicos na hipófise anterior, induzindo inicialmente a libertação de uma grande quantidade de FSH e LH [26]. Contudo, a contínua ocupação dos receptores hipofisários ao longo de 14 dias leva a uma progressiva internalização do complexo agonista – receptor GnRH, provocando uma dessensibilização com supressão da secreção de FSH e LH [26,27].

EFEITOS ADVERSOS

Síndrome de Hiperestimulação Ovárica, hipertrofia ovárica e dor pélvica e/ou abdominal [27]. Cefaleias, diminuição da libido, distúrbios de sono, alteração do humor, afrontamentos, astenia, dismenorreia e hemorragia genital [27].

2.1.1. GOSERRELINA

FORMA FARMACÉUTICA	Implante	NOME COMERCIAL	Zoladex [28]
FARMACOCINÉTICA	A biodisponibilidade é praticamente total [28]	POSOLOGIA	Administração do implante no dia 7 do ciclo menstrual até ao dia 21. Depois inicia-se o processo de superovulação com gonadotropina. No momento indicado a gonadotropina é suspensa e administra-se hCG. [28]

2.1.2. TRIPTORRELINA

FORMA FARMACÉUTICA	Pó e veículo para suspensão injetável (3.75 mg/2 ml) ou pó e solvente para suspensão injetável (0.1 mg/ml) [29].	NOME COMERCIAL	Dcapeptyl
FARMACOCINÉTICA	Semivida terminal média de 3 a 5 horas em indivíduos saudáveis [29].	POSOLOGIA	Na dosagem de 3.75 mg/2 ml, a Triptorrelina é administrada no segundo dia do ciclo menstrual [29]. Quando é optado pela dosagem de 0.1 mg/ml existem dois protocolos: curto e longo [30].

2.2. Antagonistas GnRH

MECANISMO DE AÇÃO	Ligam-se aos recetores GnRH, bloqueando-os de forma competitiva, impedindo a secreção de gonadotrofinas [31].	 A capacidade dos antagonistas GnRH impedirem o surgimento do pico de LH endógeno sem necessidade de um efeito de estimulação inicial, coloca-os uma posição mais vantajosa quando comparados com os agonistas GnRH [31].
EFEITOS ADVERSOS	Reações locais na zona de injeção, nomeadamente, eritema, edema e prurido [31].	

2.2.1. CETRORRELIX

FORMA FARMACÊUTICA	Pó e solvente para solução injetável.	NOME COMERCIAL	Cetrotide
FARMACOCINÉTICA	Biodisponibilidade absoluta é aproximadamente de 85 % [32].	POSOLOGIA	A quantidade de Cetrorrelix presente no frasco para injetáveis deve ser administrado uma vez por dia, de manhã ou à noite [32]. O tratamento deve ser iniciado no dia 5 ou 6 da estimulação do desenvolvimento dos folículos ovários com gonadotropinas [32]

2.2.2. GANIRRELIX

FORMA FARMACÊUTICA	Solução injetável em seringa pré -cheia	NOME COMERCIAL	Orgalutran, Ganirelix Theramex e Ganirelix Gedeon Richter.
FARMACOCINÉTICA	Valores séricos atingem uma concentração máxima ao fim de 1 a 2 horas [33]. A biodisponibilidade é cerca de 91 % [33]. A semivida de eliminação é aproximadamente 13 horas, sendo que a eliminação ocorre sobretudo por via fecal (75%) e urinária (22%) [33].	POSOLOGIA	Ganerrelix (0,25 mg) deve ser administrado por via subcutânea uma vez por dia, com início no dia 5 ou dia 6 de administração da FSH ou corifolotropina alfa [33]. O tratamento diário com Ganirelix deve ser contínuo até ao dia em que se obtenham folículos em número suficiente e de dimensão adequada [33].

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] World Health Organization. Infertility [Internet]. World Health Organization. 2020. [Acedido a 25 maio 2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
- [2] Sétima alteração à Lei nº 32/2006, de 26 de junho, aumentando de três para cinco ciclos de tratamentos de segunda linha de Procriação Medicamente Assistida, participados pelo Serviço Nacional de Saúde. Grupo Parlamentar. Deputados do Grupo Parlamentar do CDS-PP
- [3] M.N. Mascarenhas, et al., National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys, PLoS Med. 9 (12) (2012) e1001356
- [4] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); February 2013:1-63. (Clinical guideline no. 156)
- [5] Crawford NM, Steiner AZ. Age-related Infertility. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 2015 Mar;42(1):15-25.
- [6] Fraser I, Critchley H, Broder M, Munro M. The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding. Seminars in Reproductive Medicine [Internet]. 2011 Sep [cited 2019 Jul 7];29(05):383-90. Available from: <http://www.pharllc.com/wp-content/uploads/2014/03/Fraser-Semin-Reprod-Med-2011.pdf>
- [7] Herbison AE. A simple model of estrous cycle negative and positive feedback regulation of GnRH secretion. Frontiers in Neuroendocrinology. 2020 Apr;57:100837.
- [8] Bomsel-Helmreich O, Gougeon A, Thebault A, Saltarelli D, Milgrom E, Frydman R, et al. Healthy and atretic human follicles in the preovulatory phase: differences in evolution of follicular morphology and steroid content of follicular fluid. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism [Internet]. 1979 Apr 1;48(4):686-94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/429512/>
- [9] Stocco C, Telleria C, Gibori G. The Molecular Control of Corpus Luteum Formation, Function, and Regression. Endocrine Reviews [Internet]. 2007 Feb 1;28(1):117-49. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/28/1/117/2355026>
- [10] Geeky Medics. The Menstrual Cycle | Geeky Medics [Internet]. Geeky Medics. 2011. Available from: <https://geekymedics.com/the-menstrual-cycle/>

- [11] Laboratórios Effik, Sociedade Unipessoal, Lda. Dufine 50 mg comprimidos: Resumo das características do medicamento [aprovado em 29/10/2021 pelo Infarmed]. Algés. Laboratórios Effik, Sociedade Unipessoal, Lda. 2021
- [12] Wheeler KM, Sharma D, Kavoussi PK, Smith RP, Costabile R. Clomiphene Citrate for the Treatment of Hypogonadism. *Sexual Medicine Reviews*. 2019 Apr;7(2):272–6.
- [13] sanofi-aventis U.S. LLC. Citrato de Clomifeno comprimidos: Resumo das características do medicamento [revisto em outubro 2012 pela FDA].
- [14] Mbi Feh MK, Wadhwa R. Clomiphene [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559292/>
- [15] Wallach EE, Adashi EY. Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action—a hypothesis revisited*. *Fertility and Sterility* [Internet]. 1984 Sep 1;42(3):331–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216480696?via%3Dihub>
- [16] Martins, C.M.R.B (2021). Avaliação dos protocolos de estimulação controlada ovária na obtenção de oócitos maduros (MI): estudo retrospectivo em procedimentos de Procriação Medicamente Assistida. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina. Universidade Beira Interior. 60 pp.
- [17] FERRING PHARMACEUTICALS INC. Menopur: Resumo das características dos medicamentos [revisto em 02/2014 pela FDA]. FERRING PHARMACEUTICALS INC. 2014
- [18] Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda. MENOPUR 1.200 UI Pó e solvente para solução injetável: Resumo das características do medicamento [aprovado em 11/12/2019 pelo Infarmed]. Linda-a-Velha. Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda. 2019
- [19] Orvieto R, Nahum R, Rabinson J, Ashkenazi J, Anteby EY, Meltzer S. Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? *Fertility and Sterility* [Online]. 2009 Apr;91(4 Suppl):1522–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18851846/>
- [20] Gedeon Richter Plc. Bemfola solução injetável em caneta pré-cheia: Resumo das características do medicamento [autorizado em 27/03/2014 pela EMA]. Hungria. Gedeon Richter Plc. 2014
- [21] N.V. Organon. Puregon solução injetável: Resumo das características do medicamento [autorizado em 03/05/1996 pela EMA]. Países Baixos. N.V. Organon. 1996
- [22] N.V. Organon. Elonva microgramas solução injetável: Resumo das características do medicamento [aprovado em 25/01/2010 pela EMA]. Países Baixos. N.V. Organon. 2010.
- [23] Beretos P, Partsinevelos GA, Arabatzi E, Drakakis P, Mavrogianni D, Anagnostou E, et al. “hCG priming” effect in controlled ovarian stimulation through a long protocol. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2009;7(1):91.
- [24] Merck Europe B.V. Ovitrelle 250 microgramas/0,5 ml, solução injetável em seringa pré-cheia: Resumo das características do medicamento [aprovado em 02/02/2001 pela EMA]. Países Baixos. Merck Europe B.V. 2001.
- [25] Newton CL, Riekert C, Millar RP. Gonadotropin-releasing hormone analog therapeutics. *Minerva Ginecologica*. 2018 Oct;70(5).
- [26] Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH agonists vs antagonists. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [Online]. 2007 Feb 1;21(1):57–65. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693406001027>
- [27] Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reproductive BioMedicine Online*. 2002 Jan 1; 5:1–7. Available from: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(11\)60210-1/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(11)60210-1/pdf)
- [28] AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Zoladex 3,6 mg implante: Resumo das Características do medicamento [aprovado em 21/06/2019 pelo Infarmed]. Queluz de Baixo. AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. 2019
- [29] Ipsen Portugal, Produtos Farmacêuticos S.A. Decapeptyl 3,75 mg/2 ml pó e veículo para suspensão injetável: Resumo das características do medicamento [aprovado em 28/07/2017 pelo Infarmed]. Ipsen Portugal, Produtos Farmacêuticos S.A. Algés. 2017
- [30] Ipsen Portugal – Produtos Farmacêuticos, S.A. Decapeptyl 0,1 mg, pó e solvente para solução injetável: Resumo das características do medicamento [aprovado em 04/12/2015 pelo Infarmed]. Ipsen Portugal, Produtos Farmacêuticos S.A. Algés. 2015
- [31] Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, Moretti RM, André V, Marzagalli M, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Human Reproduction Update* [Online]. 2015 Dec 29; 22(3):358–81. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/22/3/358/2457855>
- [32] Merck Europe B.V. Cetrotide 0,25 mg pó e solvente para solução injetável: Resumo das características do medicamento [aprovado em 13/04/1999 pela EMA]. Merck Europe B.V. Países Baixos. 1999
- [33] N.V. Organon. Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml solução injetável: Resumo das características do medicamento [aprovado em 17/05/2000 pela EMA]. N.V. Organon. Países Baixos. 2000



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt