



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Maria Helena Pinto Ferreira



2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Maria Helena Pinto Ferreira



Farmácia Ramos



Hospital da Luz – Arrábida

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.^a Ana Seabra

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. ^o Gonçalo Cubal

Setembro de 2024

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, 02 de setembro de 2024

Maria Helena Pinto Ferreira

Resumo

O estágio curricular é o culminar do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O estágio teve duas componentes: 4 meses em Farmácia Comunitária e 2 meses em Farmácia Hospitalar.

Neste relatório está descrito o percurso, bem como funções e valências exploradas, quer na Farmácia Ramos (nos períodos de 15 de janeiro a 1 de março e 15 de maio a 23 de julho), quer nos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Luz da Arrábida (no período de 4 de março a 30 de abril).

Em ambas as componentes do estágio foram realizadas atividades que evidenciassem a competência técnico-científica do farmacêutico e a sua importância para o bem-estar dos seus utentes. Assim, relativamente ao período de estágio em Farmácia Comunitária são incluídas 3 atividades: deteção dos efeitos adversos causados pela interação entre os medicamentos “Pylera®” e “Priadel®”, deteção dos efeitos adversos causados pela interação entre os medicamentos Sinemet® e “Ferro Tardyferon®” e uma formação sobre Farmacovigilância. São abordadas mais 3 atividades referentes ao estágio em Farmácia Hospitalar: uma intervenção farmacêutica na validação de uma prescrição pediátrica, a monitorização da terapêutica de vancomicina e a manipulação do citostático “Trodelvy-Sacituzumab govitecano”.

Relativamente aos temas de desenvolvimento, são explorados 2 temas que despertaram interesse durante o estágio em Farmácia Comunitária. Deste modo, é descrito o papel da tibolona na terapia de reposição hormonal e a sua comparação com a terapia convencional. Como segundo tema, procura-se explicitar os papéis da tansulosina e da silodosina, ou seja, as suas posições como opções terapêuticas, tanto no uso *on-label* (no caso do tratamento dos sintomas do trato urinário inferior na Hiperplasia Benigna da Próstata) como no uso *off-label* (no caso do tratamento dos sintomas do trato urinário inferior em mulheres e da terapia expulsiva médica de cálculos ureterais), comparando os dois fármacos quando possível.

Agradecimentos

Os 5 anos de duração do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foram um desafio constante, pautados por momentos nem sempre fáceis. Sem o apoio dos que me são mais queridos, nada teria sido igual.

Ao meu pai, pelo esforço incondicional que fez para que eu chegasse aqui. Sem ele nunca teria entrado na faculdade, muito menos na FFUP. Por me ter sempre feito sentir segura. Por cada chamada antes de cada exame. Por ter motivado cada conquista minha e por me ter dado sempre “espaço para falhar”.

À minha mãe, pela força e resiliência. Por ter passado os seus domingos ao longo destes 5 anos a preparar-me “tupperwares de comida” e roupa para que a minha estadia no Porto fosse mais tolerável.

Aos meus irmãos e afilhados.

Aos meus amigos do Porto: o Tiago, o Xico, o Lou, a Raquel, a Alice, o Ramalho, a Gi, a Raquel Martins, o Quintão e a Beebs por terem contribuído para que o Porto fosse mais casa nestes 5 anos.

Aos meus amigos de Celorico, os que já faziam parte da minha vida e os que se foram juntando neste caminho: a Gabi, o Sócio, a Maria, o Márcio, a Bruna, o Pedro, o Alexandre e todos os demais que sempre esperaram por mim ao fim da semana.

À nowScience, pelo crescimento pessoal e profissional que me proporcionou.

À equipa da Farmácia Ramos e dos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Luz da Arrábida, pelos conhecimentos que me transmitiram, pela paciência e pela compreensão que tiveram comigo.

Ao Professor Doutor Carlos Afonso, por ter orientado o meu relatório de estágio neste período.

A todos os que se cruzaram comigo nos meus 22 anos, e me fizeram tornar na pessoa que sou hoje.

Por fim, a Deus, por me ter guiado e encaminhado sempre.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vi
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas.....	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ix
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1-Contextualização do estágio curricular.....	1
2-Cronograma e sua explicação	1
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	3
Atividade 1: Interação medicamentosa entre o antibiótico “Pylera®” e o antidepressivo “Priadel®”	3
Atividade 2: Intervenção farmacêutica no espaçamento de tomas de “Sinemet®” e “Ferro-Tardyferon®”	5
Atividade 3: Farmacovigilância (a sua importância e como notificar)	7
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar.....	9
1-Contextualização do estágio curricular.....	9
2-Cronograma e sua explicação	10
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	11
Atividade 4 – Intervenção farmacêutica no processo de validação farmacêutica	11
Atividade 5 – Monitorização terapêutica da vancomicina.....	14
Atividade 6: Manipulação do Citostático “Trodelvy® - Sacituzumab govitecano	17
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1 – Tibolona na terapia de reposição hormonal pós-menopausa	20
1. A menopausa, pré-menopausa, peri-menopausa e pós-menopausa	20
1.1. Hormonas envolvidas no ciclo menstrual e sintomas da menopausa.....	20
2. Indicações da terapia de reposição hormonal na menopausa	21
2.1.1. Sintomas Vasomotores	21
2.1.2. Perda de Densidade Óssea	21
2.1.3. Risco de Doença Cardiovascular (DCV)	21
2.1.4. Síndrome Geniturinário da Menopausa (GSM).....	22
2.1.5. Hipoestrogenismo prematuro.....	22
2.2. TRH convencionais.....	22

3. A Tibolona.....	23
3.1. Os efeitos da tibolona nos sintomas da menopausa.....	24
3.1.1. Nos VMS e sofrimento psicológico.....	24
3.1.2. Qualidade de Vida (QV).....	25
3.1.3. GSM.....	25
3.1.4. Prevenção da perda óssea.....	26
3.2. Os efeitos da tibolona no Sistema Cardiovascular.....	26
3.3. Os riscos da tibolona.....	27
3.3.1. Tibolona e o cancro da mama.....	27
3.3.2. Tibolona e o cancro endometrial.....	28
4. Conclusão.....	28
Tema 2 - Tansulosina e Silodosina: Usos <i>On-Label</i> e <i>Off-Label</i>	30
1. A tansulosina.....	30
2. A Silodosina.....	31
3. Tansulosina e Silodosina: Uso On-Label.....	32
3.1. Tansulosina versus Silodosina no tratamento de STUI resultantes da HPB.....	32
4. Tansulosina e Silodosina: Usos Off-Label.....	34
4.1 Tratamento dos STUI em mulheres.....	34
4.1.1 A tansulosina no tratamento de STUI em mulheres.....	35
4.1.2 A silodosina no tratamento de STUI em mulheres.....	35
4.2 Terapia Expulsiva Médica.....	36
4.2.1 A tansulosina na MET.....	36
4.2.2 A silodosina na MET.....	37
4.2.3 Tansulosina versus Silodosina na MET.....	38
5. Conclusão.....	39
Conclusão global.....	40
Bibliografia.....	41
Anexos.....	49

Índice de Figuras

Figura 1-Estrutura química da tibolona	243
Figura 2-Mecanismo de redução do estrogénio no tecido mamário, pela tibolona..	27
Figura 3-Estrutura química do cloridrato de tansulosina.....	30
Figura 4-Estrutura química da silodosina	31

Índice de Tabelas

Tabela 1 -Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia Ramos ...	24
Tabela 2-Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio no Hospital da Luz	10
Tabela 3-Dados analíticos e biométricos.....	12
Tabela 4-Fármacos e doses prescritas.....	13

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

17a-HSD-1: 17-hidroxiesteroide-desidrogenase

ApoA: Apoproteína A

ApoB: Apoproteína B

ATP: Adenosina trifosfato

AUC: Área sob a curva

AUC₂₄: Área sob a curva ao longo de 24 horas

AUASS: Escala de sintomas da Associação Americana de Urologia

AVC: Acidente vascular cerebral

BHE: Barreira hematoencefálica

CEE: Estrogénio equino conjugado

CIM: Concentração mínima inibitória

CNTNm: Cancro da mama triplo negativo

CT: Colesterol total

DCV: Doença cardiovascular

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DMO: Densidade mineral óssea

DMT1: Transportador de metal divalente 1

DSD: Dissinergia do esfíncter detrusor

EMA: Agência europeia de medicamentos

ERC: Ensaio clínico randomizado

E₂: Estradiol

FSH: Hormona folículo estimulante

FSFI: Índice de função sexual feminina

GSK-3: Glicogénio sintetase quinase

HBP: Hiperplasia benigna da próstata

HDL: Lipoproteína de alta densidade

IPSS: Escala internacional de sintomas prostáticos

IMC: Índice de massa corporal

KMD-32126: Conjugado glucoronido de silodosina

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

LH: Hormona luteinizante

Lp(a): Lipoproteína A

MET: Terapia expulsiva médica

MPA: Acetato de medroxiprogesterona

MRSA: Staphylococcus aureus resistente à meticilina

MRS: Escala de avaliação da menopausa

NETA: Acetato de noretisterona

OAB-q: Questionário da bexiga hiperativa

OMS: Organização mundial da saúde

PRAC: Comité de Avaliação de Risco em Farmacovigilância

Qmáx: Fluído urinário máximo

QV: Qualidade de vida

RAM: Reação adversa a medicamentos

RCM: Resumo das características do medicamento

ROS: Espécies reativas de oxigénio

SER: Taxa de expulsão de cálculos

SET: Tempo de expulsão de cálculos

SNC: Sistema nervoso central

SNF: Sistema nacional de farmacovigilância

SGM: Síndrome geniturinária da menopausa

STUI: Sintomas do trato urinário inferior

TDM: Transtorno depressivo major

TRH: Terapia de reposição hormonal

Trop-2: Antigénio 2 da superfície celular trofoblástica

UE: União Europeia

ITU: Infecções do trato urinário

VMS: Sintomas vasomotores

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

Realizei o estágio em Farmácia Comunitária em dois períodos: decorreu de 15 de janeiro a 01 de março de 2024 e de 13 de maio a 23 de julho do mesmo ano, ambos na Farmácia Ramos, no Porto.

A Farmácia Ramos localiza-se na cidade do Porto, numa zona residencial, com uma população sobretudo idosa, além disto localiza-se a menos de um quilómetro da Casa de Saúde da Boavista, e muitos dos seus utentes são idosos polimedicados. A farmácia encontra-se aberta das 9h00 às 19h30 nos dias úteis e das 9h00 às 13h00 aos sábados, encerra aos domingos e feriados e não realiza serviços permanentes.

A direção técnica está entregue ao Drº Gonçalo Cubal, que foi também o meu monitor de estágio, a equipa é composta por mais duas farmacêuticas – Drª Ana Moreiras e Drª Cristiana Vital – bem como por uma técnica de farmácia – Drª Helena Cubal e pelo dono e responsável de vendas - Drº Paulo Cubal. Toda a equipa me acompanhou durante o meu estágio, contribuindo para a minha aprendizagem e evolução.

De todos os serviços possíveis de serem implementados numa farmácia comunitária (descritos na Portaria nº 97/2018, publicada dia 9 de abril) a Farmácia Ramos oferece: administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, administração de injetáveis, medição de parâmetros bioquímicos (colesterol total, glicemia, triglicédeos e ácido úrico), medição da pressão arterial, peso, altura e IMC. Destaco positivamente a medição da pressão arterial, pois é o serviço mais utilizado pelos utentes, possibilitando um controlo mais eficaz deste parâmetro.

Durante o meu estágio utilizei o software Spharma da SoftReis®, este programa fornece todas as capacidades digitais à farmácia para realização e receção de encomendas, gestão de stocks, devoluções, atendimentos completos (com acesso ao RCM do medicamento e à ficha de cliente completa do utente), registo de administração de vacinas e injetáveis e controlo de prazos de validade.

2-Cronograma e sua explicação

A tabela 1 demonstra as atividades que tive oportunidade de realizar durante o meu estágio em farmácia comunitária, na Farmácia Ramos, distribuídas em linha temporal.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia

Ramos

Atividade/Mês	Janeiro	Fevereiro	Maio	Junho	Julho
Receção de encomendas					
Armazenamento e reposição de stock					
Conferência de prazos de validade					
Devoluções de produtos					
Observação de atendimentos					
Atendimento supervisionado					
Atendimento autónomo					
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos					
Momentos de formação externa oferecidos à farmácia					
Formação sobre Farmacovigilância					

Tal como descrito, durante o meu estágio tive oportunidade de realizar diversas atividades. Nas primeiras duas semanas, estive integrada no *backoffice* da farmácia. No entanto, também visualizei vários atendimentos.

Dentro do *backoffice*, logo no primeiro dia aprendi a rececionar e conferir as encomendas que chegam diariamente à farmácia, quer de manhã, quer no período da tarde. Também fui ensinada a realizar devoluções, embora só o tenha começado a fazer em fevereiro, e comecei também a etiquetar todos os produtos de venda livre, bem como a arrumar todo o material rececionado. Este contacto próximo com o *backoffice* ajudou-me a perceber como funciona a logística da farmácia, desde a entrada dos medicamentos até à sua saída, passando pela definição de preço (se aplicável), pela arrumação dos mesmos e pela satisfação de reservas.

Ainda em janeiro, como referido, tive oportunidade de observar vários atendimentos, o que me permitiu retirar algumas informações relevantes sobre os fármacos mais vendidos e sobre o perfil dos utentes da farmácia, a maior deles idosos e polimedicados, assim como consegui apreender como funciona o software da farmácia no aviamento ao balcão, nomeadamente com a realização de vendas suspensas ou a regularização das mesmas.

Passadas as duas primeiras semanas de estágio, participei também na conferência de validades do stock, algo fundamental para a correta gestão dos produtos disponíveis na farmácia, uma vez que, depois desta conferência são realizadas promoções para tentar escoar os produtos com fim de validade próxima ou então são realizadas devoluções dos produtos expirados.

Em meados de fevereiro comecei a realizar atendimentos supervisionados, essencialmente atendimentos de MSRM.

No final de fevereiro marquei presença numa formação externa: uma masterclasse da “Eucerin” sobre o seu novo produto da gama “Anti-Pigment”.

Em março e abril interrompi o meu estágio em Farmácia Comunitária, retomando em 15 de maio. Quando regresssei iniciei o atendimento autónomo, para além de continuar a realizar as tarefas já anteriormente aprendidas. Já em julho, preparei e apresentei à equipa uma formação sobre Farmacovigilância, que adaptei para a minha atividade nº3.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Interação medicamentosa entre o antibiótico “Pylera®” e o antidepressivo “Priadel®”

a) Contextualização

Durante um atendimento uma mulher, na casa dos 50 anos, queixou-se que se sentia extremamente cansada, muito sonolenta, desorientada e confusa há alguns dias. Isto afetava, naturalmente, a sua qualidade de vida e diminuía as suas capacidades habituais. A utente realçou que sofre de depressão *major* e que um dos medicamentos que toma, há alguns anos, é o “Priadel®”. Depois de algumas perguntas revelou também que tinha começado há cerca de

4 dias a tomar o medicamento “Pylera®”. O facto do início dos sintomas coincidir com o início da toma de “Pylera®” chamou-me à atenção para uma possível interação.

b) Desenvolvimento/Intervenção

O medicamento “Priadel®” tem como substância ativa carbonato de lítio, na dosagem de 400 mg por comprimido, e integra-se na classe terapêutica dos antipsicóticos. É usado maioritariamente na prevenção de episódios maníacos e hipomaníacos em doentes que sofrem de bipolaridade, no entanto também está indicado para o controlo de comportamentos agressivos e no tratamento da perturbação depressiva *major* (TDM).^[1]

Por sua vez, o medicamento “Pylera®” corresponde a uma associação tripla de: subcitrato de bismuto potássico (140 mg), metronidazol (125 mg) e tetraciclina (125 mg) respetivamente um sal de bismuto, um antibacteriano e antiprotzoário, e um antibacteriano. Tem como indicações a erradicação da bactéria “*Helicobacter Pylori*” - causadora de úlceras – assim como a prevenção das referidas úlceras.^[2,3]

No caso da utente que se apresentou na farmácia, o carbonato de lítio é usado no tratamento da TDM e o “Pylera®” para erradicar a bactéria “*Helicobacter Pylori*.”

A utente referiu que começou a sentir-se progressivamente mais fatigada e sonolenta por volta do começo da toma de “Pylera®”, o que despertou interesse numa possível interação entre os 2 fármacos. Posto isto, com o auxílio do meu monitor de estágio, procurei evidências sobre alguma interação ou mecanismo de sobredosagem, consultando os RCM dos medicamentos e o site “[Drugs.com – Drug Interaction Checker](#)”.

O mecanismo de ação do lítio não é conhecido, no entanto algumas evidências indicam que atua na depleção do inositol, atingindo principalmente a inositol monofosfatase, a inositol polifosfatase e a glicogénio sintetase quinase 3 (GSK-3), o que ajuda a regular positivamente a resposta neuronal e hormonal. Já no caso de “Pylera®” cada uma das suas substâncias ativas tem o seu mecanismo de ação: o subcitrato de bismuto parece dever a sua ação à toxicidade direta sobre a membrana, o metronidazol forma radicais livres e o cloridrato de tetraciclina impede a síntese proteica de *H. Pylori*.^[3,4]

Verifica-se que o carbonato de lítio provoca muito facilmente reações de sobredosagem, devendo a sua posologia ser ajustada a cada doente conforme a concentração plasmática do mesmo, e interfere com variadas classes de fármacos, nomeadamente com o cloridrato de tetraciclina e o metronidazol^[5]. Esta interação deve-se ao facto do cloridrato de tetraciclina e o metronidazol diminuírem a depuração do carbonato de lítio^[6], aumentando a sua concentração em circulação e, naturalmente, exacerbando os seus efeitos. Isto, por sua vez leva a sintomas como sonolência, desorientação e cansaço extremo (manifestados pela utente), assim como sintomas de sobredosagem: náuseas, vómitos, visão turva ou tonturas^[5].

c) Conclusão

Nesta atividade, o primeiro passo foi ouvir com atenção todos os sintomas que a utente relatou, assim como pesquisar informação pormenorizada sobre os fármacos que afirmou fazerem parte da sua terapêutica, nomeadamente as suas possíveis interações, destacando o início da toma de “Pylera®” coincidente com o início dos efeitos adversos. Posto isto, a pesquisa realizada, sustenta a hipótese de sobredosagem de lítio, algo que pode levar à morte ^[7] ou a sequelas crónicas, nomeadamente neurológicas (perda de memória ou ataxia).^[8] Assim, considero que a realização desta atividade foi muito pertinente e relevante, terminando com a indicação para utente procurar ajuda médica rapidamente.

Atividade 2: Intervenção farmacêutica no espaçamento de tomas de “Sinemet®” e “Ferro-Tardyferon®”

a) Contextualização

No decorrer de um atendimento uma senhora, cuidadora do marido, procurou a farmácia para obter ajuda. Referiu que, após o almoço, o marido, na casa dos 70 anos, sofrendo da doença de Parkinson, se sentia fraco, sem forças e tinha dificuldade em movimentar-se. Após questionada sobre a medicação que o marido toma na hora de almoço, informou-nos tratar-se de “Sinemet 25/250®” (25 mg de carbidopa + 250 mg de levodopa) conjuntamente com “Ferro-Tardyferon®” (247,25 mg de sulfato ferroso, que equivalem a 80 mg de Ferro (Fe²⁺)).

b) Desenvolvimento/Intervenção

O “Sinemet 25/250®” deve a sua ação às substâncias ativas “carbidopa” e “levodopa” e está indicado para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson, nomeadamente tratamento dos tremores, movimentos involuntários e rigidez muscular.^[9] Já a substância ativa do “Ferro-Tardyferon®” é o sulfato ferroso, e é usado para repor a deficiência de ferro no organismo.^[10]

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa que se manifesta em movimentos progressivamente mais lentos e menores (bradicinesia), rigidez muscular, tremores involuntários e, que a longo prazo, impossibilita o equilíbrio postural e o ato de caminhar ^[11]. Isto deve-se a uma diminuição da quantidade de dopamina libertada na substância negra do mesencéfalo e à formação de corpos de Lewy neuronais nos neurónios dopaminérgicos. Dentro destes corpos acumulam-se alfa-sinucleína e ubiquitina, proteínas tóxicas. ^[12]

A terapia farmacológica preferencial na doença de Parkinson consiste, habitualmente, na toma de carbidopa e levodopa, em associação. A levodopa é um precursor metabólico da dopamina bem absorvido a nível do trato gastro intestinal e que consegue atravessar a barreira hematoencefálica, ao contrário da própria dopamina, porque utiliza as proteínas transportadoras de aminoácidos. No entanto, a levodopa sofre metabolização devido a enzimas

como a DOPA-descarboxilase, antes de atingir o SNC. Para reduzir esta metabolização associa-se a carbidopa, um inibidor da DOPA-descarboxilase. Esta ação permite que mais levodopa atinja o seu local de ação.^[12]

Por outro lado, o sulfato ferroso repõe o ferro em déficit, integrando-se na classe dos antianémicos.^[10] O ferro é um constituinte crucial da hemoglobina e da mioglobina e, deste modo, assume um importante papel fisiológico no transporte de oxigénio pelo sangue, na produção de ATP, na síntese de DNA e na eritropoiese. Assim, a toma de sulfato ferroso permite uma absorção mais rápida e eficaz do ferro, repondo as suas reservas (na forma de ferritina), já que o transportador de metal divalente 1 (DMT1) capta o sulfato ferroso do duodeno e jejuno proximal, fazendo-o ultrapassar a membrana do endossoma e entrar no macrófago, onde pode ficar armazenado na referida forma de ferritina ou, então, ser exportado pela ferroportina.^[12] Posto isto sofre oxidação a ferro férrico (Fe^{3+}) e depois conjuga-se à transferrina, com a qual é transportado para a medula óssea onde integra a síntese de hemoglobina, combinando-se com a porfirina e as cadeias de hemoglobina.^[13]

No entanto, o sulfato ferroso interage com a levodopa e carbidopa, nomeadamente o sulfato ferroso diminui a biodisponibilidade de ambas, dificultando a sua absorção e manifestando-se em sintomas como a dificuldade na locomoção e a falta de força, visto que a formação de dopamina diminui. Na verdade, o sulfato ferroso pode diminuir a AUC (área sob a curva) da levodopa até 30%, bem como em 47% o seu pico de concentração plasmática e o mesmo acontece com a carbidopa que pode sofrer uma redução da sua AUC até 75%.^[14] Esta diminuição deve-se à formação de complexos insolúveis entre o ferro, já oxidado à sua forma férrica - (Fe^{3+}) – e a levodopa que, desta forma, não é extensamente absorvida no trato gastrointestinal e não irá seguir o seu percurso metabólico normal, não cumprindo o seu objetivo terapêutico de aumentar os níveis de dopamina no SNC.^[15]

Deste modo, quando a toma concomitante de sulfato ferroso e de levodopa + carbidopa é necessária, é aconselhado que as tomas dos dois fármacos sejam espaçadas, de modo que a absorção da levodopa esteja completamente concluída antes da toma do sulfato ferroso. Isto para que se alcance a reposição de dopamina e, assim, não surjam efeitos prejudiciais para o doente, como os verificados nesta atividade.^[15]

c) Conclusão

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) cerca de 1% da população mundial com mais de 65 anos sofrem da doença de Parkinson, o que se traduz em mais de 7 milhões de pessoas, número este que se prevê continuar a aumentar.^[16] Em território nacional, existem aproximadamente 20 000 casos diagnosticados, detetando-se cerca de 2 000 a cada ano.^[17]

Paralelamente, a deficiência em ferro também é uma condição muito presente. A nível mundial a OMS afirma que um quarto da população sofre de anemia, 50% dos casos devido à referida deficiência em ferro, enquanto nacionalmente dados de 2021 apontam que 32% da população portuguesa sofre de ferropénia e 20% desenvolveu anemia devido a esse mesmo défice.^{[16][18]}

Sendo assim, apesar de não existirem dados que demonstrem haver uma relação entre desenvolver a doença de Parkinson e, simultaneamente, deficiência em ferro, sabemos que uma percentagem não desprezável da população está diagnosticada com estas condições clínicas, e, por conseguinte, pode ocorrer a toma conjunta de carbidopa + levodopa e sulfato ferroso, no caso relatado, “Sinemet 25/250®” e “Ferro-Tardyferon®”, com possível desenvolvimento dos mesmos sintomas secundários descritos. Posto isto, considero que a realização desta intervenção farmacêutica foi assertiva e importante terminando com o aconselhar do espaçamento das tomas de ambos os fármacos, por exemplo manter a toma do “Sinemet 25/250®” na hora de almoço e mudar a toma do “Ferro-Tardyferon®” para a hora de deitar, algo simples que irá melhorar a qualidade de vida do doente.

Atividade 3: Farmacovigilância (a sua importância e como notificar)

a) Contextualização

A Farmacovigilância é definida pela OMS “como o conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos”.^[19] Deste modo, a Farmacovigilância é um processo sistemático que visa garantir a segurança e efetividade dos medicamentos.^[19,20] Tal só é possível se profissionais de saúde e/ou cidadãos notificarem as reações adversas. Posto isto, achei oportuno elaborar uma formação sobre este tema para a equipa da Farmácia Ramos, de forma a todos ficarem mais elucidados sobre Farmacovigilância e capacitados para intervir.

b) Desenvolvimento/Intervenção

Durante a fase de desenvolvimento de um medicamento, este é sujeito a ensaios pré-clínicos e clínicos rigorosos antes de ser aprovada a sua autorização no mercado. No entanto nem todas as reações adversas que pode causar são identificadas nesta fase. É, por isso, natural que com o seu uso alargado à população em geral surjam novos dados.^[19-21] Sabemos que todos os medicamentos acarretam riscos, por isso considera-se que “segurança” é o balanço entre o benefício e o risco de cada um e, assim, uma relação sempre dependente.^[19]

Quando se discute Farmacovigilância importa definir, em primeiro lugar, o que é uma Reação Adversa a Medicamento(s) (RAM). Atualmente, por legislação europeia, definimos RAM

como “uma reação nociva e não intencional a um medicamento” ^[19] e subentende-se que as mesmas aparecem aquando do uso de doses apropriadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento. ^[19] A classificação das RAM divide-se em dois ramos: dose-dependentes (as mais comuns e, por norma, menos graves) e previsíveis, e não dose-dependentes (menos comuns e, geralmente, mais graves), que são imprevisíveis e podem ser alérgicas ou idiossincráticas. ^[22]

A necessidade de desenvolver sistemas de Farmacovigilância tornou-se evidente com o “desastre da talidomida”. ^[19] O uso da talidomida, em mulheres grávidas no final da década de 1950 e início da seguinte resultou no nascimento de crianças deficientes, nomeadamente com focomelia ou amelia, bem como em milhares de abortos espontâneos. A partir de 1962, com a Emenda Kefauver-Harris, passou a ser obrigatório nos Estados Unidos da América demonstrar a eficácia clínica de cada fármaco, antes deste ter autorização para entrar no mercado. Começaram também a surgir sistemas nacionais de Farmacovigilância, sendo a Holanda pioneira, em 1963. ^[19]

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) nasceu em 1992, alavancado pela adesão portuguesa à comunidade económica europeia. ^[19-21] Nos dias de hoje, é formado pela Direção Geral do Risco de Medicamentos do INFARMED (que é responsável pela sua integração) e por 9 Unidades Regionais de Farmacovigilância (Porto, Lisboa, Braga, Coimbra, Covilhã, Évora, Faro, Ponta Delgada e Funchal). Cada unidade recebe as notificações de RAM alocados à sua região, bem como promove ações de consciencialização. ^[21]

Numa visão europeia, em 1995, foi criada a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) com o objetivo de garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos de uso humano e veterinário em toda a União Europeia (UE). Em 2012, surgiu, por legislação, o Comité de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC), que é atualmente um dos Comités centrais da EMA, e é responsável por emitir pareceres em qualquer assunto relacionado com atividades de Farmacovigilância e sistemas de gestão de risco. O Sistema Europeu de Farmacovigilância é coordenado pelas entidades competentes de cada estado-membro, pela Comissão Europeia e pela EMA e está construído de forma a integrar informações, harmonizar processos e evitar duplicação de esforços. ^[19]

No SNF, desde 1997 que os farmacêuticos se juntaram aos médicos como notificadores de RAM. O papel do farmacêutico, como “especialista do medicamento”, passa por ser proativo na deteção de RAM e na monitorização da efetividade do tratamento, não descartando a sua segurança. O farmacêutico é determinante na notificação, porque para além do seu elevado conhecimento científico é também o profissional de saúde mais próximo do utente. Muitas vezes, é o único profissional que acompanha o utente antes, durante e após o tratamento, estando alerta para quaisquer alterações. ^[19]

Desde 2017, que para notificar basta preencher o formulário disponível no sítio eletrónico “PortalRAM”.^{[19][23]} São necessárias informações sobre a RAM, o medicamento, o utente e o notificador. Este último será contactado pelo INFARMED com uma resposta à sua notificação.^[23]

c) Conclusão

Ano após ano, a notificação de RAM aumenta, no entanto existe ainda um cenário de subnotificação. Para mudar isto, é importante consciencializar os profissionais de saúde sobre o processo de notificação. Com a formação que realizei na Farmácia Ramos, e da qual resultou esta atividade, obtive o *feedback* que toda a equipa ficou mais informada sobre o tema e motivada para prevenir, identificar, notificar e monitorizar, visto que conseguiram perceber que é um processo acessível, fácil e rápido. Além disso, contribuir para o contínuo desenvolvimento da Farmacovigilância é também contribuir para tomas de decisões atempadas, elaboração de planos de gestão de risco e relatórios periódicos de segurança.^[19]

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio nos Serviços Farmacêuticos do hospital da Luz – Arrábida decorreu no período de 4 de março de 2024 a 30 de abril do mesmo ano.

O hospital da Luz – Arrábida localiza-se no Arrábida Shopping, em Gaia. Além dos serviços de consultas externas, o hospital possui ainda 3 pisos dedicados exclusivamente a internamentos, incluindo maternidade e unidade de cuidados intensivos. Um dos pisos de internamento é dedicado quase exclusivamente a cirurgias programadas de ortopedia, com doentes que permanecem uma ou duas noites internados. Para além do referido internamento, existe um hospital de dia dedicado à oncologia, onde centenas de doentes fazem quimioterapia. A manipulação de citostáticos também decorre no hospital, dentro de um isolador e é da inteira responsabilidade dos serviços farmacêuticos.

Os serviços farmacêuticos são dirigidos pela Dr^a Alexandra Madureira. No entanto, a equipa é composto por mais 3 farmacêuticos – a Dr^a Ana Seabra (que foi a minha monitora), a Dr^a Vanessa Sousa e o Dr^o Márcio Freitas – por 3 técnicos de farmácia – Dr^a Helena Alvarenga, Dr^a Isabel Patrão e Dr^o Daniel Baptista – e por uma técnica auxiliar de farmácia – Ana Teixeira.

Toda equipa me acompanhou durante o meu estágio de igual forma. Nos dois meses, acompanhei as funções de cada um, que me deram todo o suporte necessário e se mostraram disponíveis para me esclarecem qualquer dúvida ou questão.

2-Cronograma e sua explicação

A tabela 2 demonstra as atividades que tive oportunidade de realizar durante o meu estágio em Farmácia Hospitalar, nos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Luz - Arrábida, distribuídas em linha temporal.

Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio no Hospital da Luz

Atividade/Mês	Março	Abril
Armazenamento e reposição de stock		
Distribuição clássica (Método <i>Kanban</i>)		
Distribuição individual em dose unitária		
Devolução de medicamentos		
Observação do processo de reembalagem de medicamentos		
Reposição do “Armazém de Segurança”		
Observação da validação farmacêutica e validação supervisionada		
Observação da validação farmacêutica de prescrições oncológicas		

Observação do circuito de dispensa de estupefacientes		
Observação e ajuda na manipulação de citostáticos		
Acompanhamento de uma consulta farmacêutica		

Nos dois meses que estagiei no Hospital da Luz – Arrábida foi-me dada a oportunidade de contactar com várias tarefas. Nas primeiras semanas permaneci maioritariamente com os técnicos de farmácia. Desde o primeiro dia armazenei e repus os stocks da farmácia, o que me permitiu ter conhecimento de quais os medicamentos de uso hospitalar existentes. Ainda na primeira semana, comecei a realizar a distribuição clássica de medicamentos (pelo método *Kanban*) diretamente para os vários pisos do hospital, bem como auxiliei na distribuição individual em dose unitária preparada para cada doente internado. Também pude observar o processo de reembalagem de medicamentos, assim como repor stocks do “Armazém de Segurança”.

Decorrido o primeiro mês passei a ser maioritariamente acompanhada pelos farmacêuticos, sem deixar de auxiliar, quando necessário, nas tarefas que fiz anteriormente. Com os farmacêuticos pude participar no processo de validação farmacêutica de prescrições médicas (provenientes do internamento), observar a validação de prescrições oncológicas (provenientes do hospital de dia), conhecer o circuito dos estupefacientes e dispensá-los, manipular citostáticos e assistir a uma consulta farmacêutica feita a um doente oncológico.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 4 – Intervenção farmacêutica no processo de validação farmacêutica

a) Introdução

Todas as prescrições destinadas a doentes internados no Hospital da Luz – Arrábida passam pelos serviços farmacêuticos da Unidade Hospitalar, carecendo de validação farmacêutica. O caso que relato nesta atividade é de uma criança, do sexo feminino, de 5 anos

que deu entrada no internamento de otorrinolaringologia para ser submetida a uma adenoamigdalectomia (cirurgia de remoção das amígdalas e adenoides) programada. Na sua prescrição pós-cirúrgica constava um fármaco não aprovado para uso pediátrico (pantoprazol [40 mg, pó para solução injetável]) e uma forma farmacêutica também não recomendada nesta população (cetorolac de trometamina [10 mg, comprimido]).

b) Desenvolvimento/Intervenção

Durante o processo de validação, o farmacêutico tem acesso ao processo clínico do doente, ao seu histórico, às anotações clínicas feitas pelos médicos e enfermeiros, aos seus dados biométricos e a todas as suas análises laboratoriais.

O processo de validação farmacêutica seque um processo sequencial: em primeiro lugar o farmacêutico analisa o processo clínico do internado, nomeadamente o seu diagnóstico clínico e, se for o caso, cirurgia(s) a que se submeteu durante o internamento, bem como o seu perfil farmacoterapêutico completo. De seguida, observa os seus resultados laboratoriais, com especial foco no hemograma, leucograma, proteína C-reativa e creatinina. Posto isto, com o valor de creatina e o peso, calcula a *clearance* (depuração plasmática), e com isto avalia a função renal e eventuais ajustes de dose necessários. A função hepática também é avaliada, podendo levar também a ajustes de dose. A última etapa é a verificação de interações existentes entre os fármacos prescritos. No caso de estarem presentes interações é ponderado o risco-benefício das mesmas antes de ser contactado o médico responsável pelo doente.

Como já descrito, o caso que abordo nesta atividade é o de uma criança, do sexo feminino, de 5 anos, que foi internada no serviço de otorrinolaringologia para ser submetida a uma adenoamigdalectomia, que decorreu sem complicações. Os dados analíticos e biométricos relevantes para esta atividade estão listados na tabela abaixo (tabela 3).

Tabela 3 - Dados analíticos e biométricos

Peso	17 kg
Alergias	Amoxicilina
Creatinina	0.38
Clearance	71.3 ml/min

O peso e *clearance* da utente estão dentro dos valores de referência para a sua idade. Após a cirurgia, o médico anestesista responsável pela utente realizou a sua prescrição, que consta na tabela seguinte (tabela 4).

Tabela 4 - Fármacos e doses prescritas

Paracetamol, 10mg/ml, solução para perfusão	250 mg, 8/8horas
Pantoprazol, 40 mg, pó para solução injetável	10 mg, 24/24 horas
Ondansetron, 4 mg/ml, solução injetável	1 mg em S.O.S (em dose única)
Cetorolac, 10 mg, comprimido	9 mg, 8/8 horas

No seguimento da validação farmacêutica, seguiu-se a averiguação (nos RCM dos respetivos fármacos) das indicações clínicas, posologias e formas farmacêuticas prescritas. Isto com o objetivo de perceber se as mesmas estavam recomendadas para uma criança de 5 anos e 17 kg. Verificou-se que o pantoprazol (40 mg, pó para solução injetável) e o cetorolac (10 mg, comprimido) não têm aprovação para crianças com menos de 18 e 16 anos respetivamente.

Como referido, verificou-se a adequação da indicação clínica, posologia e forma farmacêutica de cada fármaco prescrito. No caso do paracetamol (10mg/ml, solução para perfusão) este está indicado, entre outros, “para o tratamento, de curta duração, da dor moderada, especialmente após cirurgia” ^[24]. A sua dose por administração, para crianças entre os 10 e os 33 kg corresponde a 15 mg/kg, nunca excedendo a dose máxima de 60 mg/kg por dia, ou 3g e em intervalos de, pelo menos, 4 horas, sem ultrapassar as 4 tomas diárias – o que se traduz, no caso da criança em questão, em 255 mg por dose ou um limite máximo de 1020 mg por dia, o que se adequa à dose de 250mg de 8/8 horas prescritas.^[24]

Já no caso do ondansetron (4 mg/2ml, solução injetável), entre as suas indicações clínicas aprovadas no uso pediátrico encontra-se a “prevenção e tratamento de náuseas e vômitos do pós-operatório”. Em relação à sua posologia esta deve ser de 0,1 mg/kg, em dose única, sem nunca ultrapassar o limite de 4 mg – assim sendo, a posologia de 1 mg em S.O.S está dentro dos intervalos estabelecidos.^[25]

Por outro lado, o pantoprazol (40 mg, pó para solução injetável) “não está recomendado para utilização em doentes com idade inferior a 18 anos” devido à inexistência de estudos de segurança e eficácia.^[26] Deste modo, houve a necessidade de procurar uma solução terapêutica alternativa, que neste caso, foi o esomeprazol (20 mg, comprimido gastrorresistente). Este fármaco tem aprovação clínica para utilização na população pediátrica para “doentes que necessitam de terapêutica contínua com anti-inflamatórios não esteroides (AINE)” (o cetorolac é um AINE).^[27] A posologia proposta na intervenção farmacêutica foi de 20 mg, uma por vez por dia. Realço que, está também nas *guidelines* internas do Hospital da Luz – Arrábida a sugestão

de alteração do pantoprazol (40 mg, pó para solução injetável) por esomeprazol (20 mg, comprimido gastrorresistente) durante a validação farmacêutica sempre que o doente é uma criança.

Por fim, o cetorolac de trometamina (10 mg, comprimido) tem como única indicação terapêutica o tratamento da dor aguda, sempre em curto prazo.^[28] No entanto, não está indicado em crianças até aos 16 anos, sendo a sua alternativa a escolha da forma injetável. Assim, também o cetorolac foi incluído na intervenção farmacêutica, onde foi recomendado ao médico responsável optar por cetorolac de trometamina (10mg/ml, solução injetável) na posologia de 9 mg de 8/8 horas, que tem exatamente a mesma indicação que a forma oral e pode ser utilizado na população pediátrica, em doses de 0,5mg/kg e num tratamento nunca superior a 2 dias^[29] (a alta da criança estava prevista para o dia seguinte, logo o tratamento não ultrapassaria as 48 horas).

Foram verificadas as interações globais entre os 2 fármacos validados e os 2 recomendados na intervenção farmacêutica, tendo em conta as suas posologias, mas nenhuma foi encontrada.^[30] De qualquer forma, a monitorização da utente estaria garantida, uma vez que estava e continuaria internada, pelo menos, mais 24 horas. Realço ainda que não foi prescrito, nem recomendado na intervenção farmacêutica um antibiótico, já que, nas *guidelines* internas do Hospital da Luz – Arrábida não está recomendada a antibioterapia profilática em adenoamigdalectomias.

c) Conclusão

A intervenção farmacêutica relatada nesta atividade, que propôs a alteração de um fármaco não aprovado para uso pediátrico para outro com aprovação (pantoprazol [40 mg, pó para solução injetável] para esomeprazol [20 mg, comprimido gastrorresistente]) e propôs a troca de uma forma farmacêutica não recomendada em crianças para uma aprovada (cetorolac de trometamina [10 mg, comprimido] para cetorolac de trometamina [10mg/ml, solução injetável]), foi aceite pelo médico, sendo que, revela a importância da validação farmacêutica e, assim, do papel do farmacêutico no meio hospitalar, já que foi essencial para assegurar a eficácia do tratamento e segurança da utente.

Atividade 5 – Monitorização terapêutica da vancomicina

a) Introdução

A vancomicina é um antibiótico da classe dos glicopeptídeos e tem ação contra bactérias gram-positivos, sendo especialmente reservada para infeções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) ^[31-33], por norma graves e com necessidade de internamento. A sua utilização requer monitorização terapêutica e, nesse sentido, desde 2009

existem *guidelines* internacionais publicadas^[31,32] que visam assegurar uma correta utilização da vancomicina. Nesta atividade, descrevo o caso clínico de uma mulher, com 62 anos, internada no Hospital da Luz – Arrábida com uma infeção por MRSA após cirurgia de colocação de prótese da anca.

b) Desenvolvimento

Tal como os fármacos da sua classe, o mecanismo de ação da vancomicina deve-se à inibição da normal síntese da parede celular do microrganismo em que atua. Este antibiótico liga-se às terminações acil-D-alanina-D-alanina dos precursores do peptidoglicano, impedindo que a formação da parede celular prossiga normalmente. Isto resulta na formação de uma parede celular disfuncional que não consegue assegurar à bactéria uma correta pressão osmótica, acabando por ocorrer lise celular e morte da mesma.^[33]

A vancomicina entrou no arsenal terapêutico no início da segunda metade do século XX^[31] e foi, desde logo, bastante utilizada devido à sua ação contra *Corynebacterium*, *Listeria*, *Bacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, entre outros.^[31,32] Durante a década de 80 teve o seu grande *boom* no combate às MRSA e, também por poder ser utilizada em pacientes alérgicos à penicilina e a cefalosporinas semissintéticas^[31]. Oralmente é usada no tratamento de *Clostridium difficile*.^[31,32]

As *guidelines* sobre a utilização deste antibiótico dizem que o seu uso deve ser monitorizado, uma vez que tem uma margem terapêutica estreita. Por um lado, doses sub terapêuticas não garantem a eficácia do fármaco, contribuindo até para o desenvolvimento de resistências. Por outro lado, doses elevadas conduzem muito frequentemente a nefrotoxicidade, a ototoxicidade (não tão frequentemente) e aumentam a ocorrência de efeitos secundários, tais como: hipotensão, dor, espasmos musculares, flebite e falta de ar.^[31-33] A metabolização da vancomicina é alvo de muita variabilidade interindividual, devido à idade, sexo, peso, gravidez, ou patologias pré-existentes (como a diabetes *mellitus* e insuficiência cardíaca)^[31,32].

Tal como referido, a utilização da vancomicina está associada a nefrotoxicidade. Sabe-se que a mesma aumenta em 2,5 vezes a ocorrência de lesão renal aguda^[33], que normalmente se desenvolve 4 a 17 dias depois do início da terapêutica e que, quase sempre é reversível após a paragem da mesma.^[31,33] Após a filtração glomerular, uma percentagem muito elevada da vancomicina é excretada no lúmen proximal na sua forma não metabolizada, seguindo-se reabsorção. Também a sua capacidade de inibir a glicoproteína P, contribui para a sua acumulação nas células tubulares, e consequente aumento do tempo de exposição a substâncias nefrotóxicas, levando à formação de ROS, ativação do complemento e processos inflamatórios, que conduzem a lesão.^[33]

A ocorrência de ototoxicidade não é relatada com tanta frequência como a nefrotoxicidade, e, ao contrário desta, não está diretamente relacionada com a concentração sérica de vancomicina. No entanto, este antibiótico, por vezes, causa lesões no oitavo nervo craniano, levando a perda auditiva, com maior expressão em doentes previamente com perda. Por esta razão o risco-benefício da toma nestes doentes deve ser tido em conta antes de iniciar a terapêutica. Após 20 dias de administração, situações de neutropenia devem ser consideradas (embora no internamento esta situação seja diariamente verificada nas análises clínicas realizadas).^[31]

Em 2009, as *guidelines* publicadas indicavam que a monitorização da vancomicina poderia ser feita apenas com a determinação das concentrações séricas máximas da mesma, defendendo-se que se fosse atingida a concentração mínima inibitória (CIM) [15,20] mg/l, não era necessário calcular a razão AUC_{24} (área sobre a curva ao longo de 24 horas) /CIM. No entanto, ao longo dos anos, vários estudos demonstraram que este método conduzia a resultados falaciosos (25%) que, por sua vez, conduziam à utilização de doses exageradas deste fármaco.
[31-33]

Assim, em 2020 novas *guidelines* foram divulgadas, passando a protocolar-se que para a correta monitorização da vancomicina deve ser sempre calculada a AUC_{24}/CIM , e que esta deve atingir valores entre [400,600] para assegurar um tratamento eficaz e seguro em infeções graves (assumindo-se uma CIM de 1 mg/l). A estimativa da AUC diária é feita com base em determinações das concentrações séricas em dois momentos distintos: pico e o vale.^[31-33]

A recolha de sangue para determinação do pico deve ser feita 1 a 2 horas após o fim da perfusão da vancomicina, intervalo em que a distribuição do fármaco está a ocorrer e se atingem concentrações séricas máximas. Já a recolha para a determinação do vale deve ocorrer cerca de 30 minutos antes da próxima perfusão, período que corresponde às concentrações séricas mínimas da vancomicina.^[33] É crucial que ambas as recolhas sejam feitas em relação à mesma toma e que esta monitorização ocorra nas primeiras 48 horas da terapêutica^[31,33]

Por normal, o valor do vale terá sempre de estar compreendido entre [15,20] mg/l, para se obter uma AUC superior a 400 mg/h/l.^[32] Para infeções não complicadas assume-se o intervalo entre [10,15] mg/l como ideal.^[31]

O caso clínico que relato é de uma paciente, do sexo feminino, de 64 anos, 62 kg e 155 cm, coma uma infeção pós- cirúrgica por MRSA na prótese da anca. A doente encontrava-se no quinto dia da terapêutica com vancomicina IV (16/04/2024). Durante dias, a posologia administrada foi de 1000 mg de 12/12horas (às 9h00 e 21h00). O valor do pico (amostra recolhida às 22h00 do dia 15/04/2024) foi de 26,57 mg/l, enquanto o valor do vale (amostra

recolhida às 8h25 do dia 16/04/2024) foi de 16,63 mg/l, já a creatinina era de 0,66 (8h25 do dia 15/04/2024).

No programa “TDMx” e no programa “DoseMeRx” foram inseridos os dados descritos acima da paciente. Ambos os programas sugeriram alterar a posologia para 1150 mg de vancomicina IV de 12/12horas nos próximos 3 dias (fazendo uma previsão da AUC₂₄/CIM de 578,5 mg/l, de pico de 34,5mg/l e de vale de 15,8 mg/).^[34,35] Posto isto, e analisados os resultados fornecidos, foi recomendada a alteração da terapêutica, já que assim se conseguirá alcançar uma AUC₂₄/CIM compreendida no intervalo [400,600] e um vale (concentração mínima sérica) entre [15,20] mg/l (com a posologia anterior o intervalo de AUC₂₄/CIM não estava a ser alcançado).

c) Conclusão

A realização desta atividade realça o impacto da monitorização da vancomicina, nomeadamente na eficácia do tratamento. Especificamente, a posologia administrada até à análise não estava a permitir alcançar valores de AUC₂₄ superiores a 400 mg/h/l, o que não só não potencia o efeito máximo da terapêutica, como também favorece o desenvolvimento de estripes bacterianas resistentes. Por outro lado, caso a AUC₂₄ estivesse acima de 600 mg/h/l o risco de lesão renal aguda estaria aumentado.^[31-33]

Atividade 6: Manipulação do Citostático “Trodelvy® - Sacituzumab govitecano

a) Introdução

O citotóxico Trodelvy®, composto por sacituzumab govitecano, é um conjugado anticorpo-fármaco citotóxico dirigido para o antígeno 2 da superfície celular trofoblástica (Trop-2).^[36,37] Isto porque o sacituzumab é um anticorpo monoclonal que reconhece o Trop-2. Já o SN-38, que é um derivado do irinotecano, é um inibidor da topoisomerase I.^[37]

Este medicamento está indicado “para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo irressecável ou metastático (CMTNm) que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma delas para doença avançada”. Atualmente existe um acordo entre o seu titular de AIM e o INFARMED para que seja utilizado nos hospitais portugueses.^[37]

Nos serviços farmacêuticos do Hospital da Luz-Arrábida o Trodelvy®- sacituzumab govitecano foi, pela primeira vez, manipulado durante o meu estágio curricular.

b) Desenvolvimento

O mecanismo de ação do Trodelvy®- sacituzumab govitecano deve-se à ligação do sacituzumab às células tumorais que têm expresso o Trop-2. Quando ocorre a internalização do fármaco, ocorre também a libertação de SN-38. Como o SN-38 é um inibidor da topoisomerase

I provoca danos no DNA das referidas células tumorais, resultando em apoptose e morte celular. Importa referir que o Trop-2 é uma proteína transmembranar expressa em bastantes células tumorais (em mais de 90% dos cancros da mama) relevante na proliferação destas e, assim, no crescimento do tumor. O facto de o sacituzumab ter afinidade para o Trop-2, e deste estar expresso nas células tumorais faz o quimioterápico govitecano dirigir-se diretamente às células.

[36,37]

O relatório público de avaliação deste medicamento, publicado em 14/09/2023, considerou que este representa uma alternativa à quimioterapia convencional com elevado valor acrescentado. Para retirar esta conclusão baseou-se num estudo multicêntrico, de fase 3 e randomizado, que incluiu 529 doentes adultos diagnosticados com cancro da mama triplo negativo, anteriormente submetidos a, pelo menos, dois regimes quimioterápicos, mas que eram refratários ou estavam em recidiva. Neste estudo, 267 doentes foram tratados com sacituzumab govitecano e 262 foram tratados com quimioterapia convencional (eribulina, vinorelbina, capecitabina ou gemcitabina). Os resultados demonstraram que o tempo mediano até ocorrer progressão da doença ou morte foi maior com o sacituzumab govitecano (4.8 meses vs 1.7 meses) e que o tempo mediano até à morte também foi maior com o medicamento testado (11.8 meses vs 6.9 meses).^[37]

A única via de administração aprovada para Trodelvy® - sacituzumab govitecano é a via intravenosa, nomeadamente na forma de perfusão intravenosa, com a posologia de 10 mg/kg uma vez por semana, no 1º e 8º dia de cada ciclo de 21 dias. Recomenda-se que a primeira perfusão ocorra em 3 horas e as seguintes no intervalo de 1 ou 2 horas. Em todas as perfusões o doente deve ser observado durante 30 minutos para identificar possíveis reações adversas, como náuseas e vómitos ou reações de hipersensibilidade. No caso das náuseas e vómitos, que acontecem pelo potencial emetogénico do medicamento, estes podem ser prevenidos pela administração de dexametasona, com um antagonista dos recetores 5-HT3 ou dos recetores NK-1. Já no caso das reações de hipersensibilidade as mesmas podem ser prevenidas com antipiréticos, antagonistas H1 ou H2.^[36]

Uma das reações adversas mais comuns é a neutropenia, esta reação pode ser fatal e por vezes exige modificações da dose ou mesmo adiamento do tratamento.^[36,37] No caso da contagem de neutrófilos ser inferior a 1500/mm³ no 1º dia do ciclo ou 1000/mm³ no 8º dia, a administração deve ser adiada 2 a 3 semanas. Por outro lado, as modificações de doses devem ser adequadas ao número da ocorrência da neutropenia, assim se for a primeira ocorrência não será necessário reduzir a dose, numa segunda ocorrência a dose deve ser modificada para 25%, numa terceira para 50% e numa quarta o tratamento deve ser descontinuado.^[36]

Por ser um citotóxico, o Trodelvy®- sacituzumab govitecano requer cuidados especiais de manipulação.^[36] No Hospital da Luz – Arrábida todos os citotóxicos são manipulados, por um técnico de farmácia, num isolador que está inserido numa sala fechada com pressão negativa. Um farmacêutico permanece na sala adjacente ficando responsável por validar a prescrição oncológica vinda do médico, calcular as doses corretas a preparar, preparar todo o material e validar os volumes retirados e preparados.

O Trodelvy®- sacituzumab govitecano apresenta-se como um pó concentrado, que requer reconstituição e diluição. Para que se dê a correta reconstituição dos frascos necessários, estes devem ser deixados a aquecer à temperatura de 20-25°C. De seguida, com uma seringa estéril, 20 ml de cloreto de sódio injetável a 9 mg/ml devem ser injetados em cada frasco e após homogeneização suave deve-se seguir imediatamente a diluição. Para isto, deve ser calculado o volume final da solução necessário para cumprir a dose estabelecida (num intervalo de 1,1 – 3,4 mg/ml de concentração de fármaco), a seguir um volume de cloreto de sódio igual ao calculado deve ser retirado e descartado do saco de perfusão e, com uma seringa, deve ser injetado, no referido saco, o volume calculado do conteúdo dos frascos. Após a diluição, o saco de perfusão tem de ser protegido da luz (pode ser refrigerado entre 2-8°C até 4 horas) e durante a administração a proteção deve continuar. A perfusão deve ocorrer com o auxílio de uma bomba de perfusão e, uma vez terminada, é recomendado que a linha intravenosa seja lavada com 20 ml de cloreto de sódio injetável a 9 mg/ml.^[36]

c) Conclusão

Em Portugal, o cancro da mama é a quinta causa de morte por neoplasia, com uma prevalência a 5 anos de 503 por 100 000 habitantes. O cancro da mama triplo negativo, que como referido, é o único para o qual o Trodelvy®- sacituzumab govitecano está indicado, é responsável por 15 a 20% destes cancros. Além disso, o prognóstico de sobrevivência para cancro triplo negativos é, em média, de 18 meses. Posto isto, medicamentos como o Trodelvy®- sacituzumab govitecano vêm trazer valor acrescentado às alternativas terapêuticas existentes (taxanos, antraciclinas e platinas numa 1ª linha de doença metastática e capecitabina, eribulina, vinorelbina ou gemcitabina numa 2ª linha).^[37]

A monitorização de reações adversas, nomeadamente a neutropenia grave, realça o papel do farmacêutico que, em cada dia de tratamento, analisa o leucograma do doente e pondera sobre a necessidade de modificações das doses recomendadas.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Tibolona na terapia de reposição hormonal pós-menopausa

1. A menopausa, pré-menopausa, peri-menopausa e pós-menopausa

A OMS define menopausa como “a cessação permanente da menstruação resultante da perda de atividade folicular ovariana”. Para que se possa afirmar que uma mulher está, de facto, na menopausa, são necessários 12 meses consecutivos após a última menstruação. Estes 12 meses de amenorreia (ausência de menstruação) não devem dever-se a outras causas fisiológicas, patológicas ou à utilização de qualquer método anticoncepcional. ^[38]

A pré-menopausa é todo o período reprodutivo da mulher, antes de qualquer alteração devida à menopausa. Não existem alterações endócrinas e os níveis hormonais são, geralmente, estáveis, assim como os ciclos menstruais regulares. ^[38-40]

A peri-menopausa corresponde ao período que precede a menopausa e aos 12 meses seguintes. Na peri-menopausa os níveis hormonais tornam-se mais irregulares, assim como os ciclos e os primeiros sintomas da menopausa podem começar a notar-se. ^[38-40]

Já a pós-menopausa corresponde aos anos seguintes à menopausa, onde a capacidade reprodutiva já não existe. ^[38-40]

1.1. Hormonas envolvidas no ciclo menstrual e sintomas da menopausa

Durante a fase reprodutiva da mulher os estrogénios são o tipo de hormonas femininas mais libertadas. Produzidos pelos ovários, têm como principal função o desenvolvimento do endométrio e a regulação da ovulação. Na menopausa há uma queda abrupta dos seus níveis, resultando na perda de menstruação. ^[41]

Os ovários, nomeadamente o corpo lúteo, também produzem progesterona durante a fase lútea do ciclo menstrual, fortalecendo o útero para uma gravidez. Na peri-menopausa a quantidade de progesterona libertada diminui e com a menopausa cessa. ^[41]

Por outro lado, a hormona folículo estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH) vêm os seus níveis aumentados na menopausa, porque o mecanismo de feedback negativo, em relação ao estrogénio, pelo qual se regulam diminui. ^[41]

Nos países ocidentais a menopausa ocorre, em média, aos 51.4 anos, mas pode ocorrer entre os 40 e os 58 anos. Quando ocorre na idade igual ou inferior a 39 anos denomina-se menopausa precoce. ^[40]

Existem alguns sintomas típicos da menopausa, os quais nem todas as mulheres experienciam, são eles: ondas de calor (que podem ser sentidas na cara, pescoço e peito) e que podem resultar em tonturas, suores noturnos (que podem implicar dificuldade em dormir), palpitações, enxaquecas, dores musculares e nas articulações, ganho de peso e alterações

corporais, redução da libido, secura vaginal que pode causar dor, comichão ou desconforto durante as relações sexuais, infecções urinárias recorrentes, incontinência urinária.^[38,39] A nível psicológico podem ocorrer mudanças repentinas de humor, ansiedade e baixa de autoestima, assim como problemas de memória e concentração.^[39]

Estes sintomas, por norma, começam na peri-menopausa e podem durar alguns meses ou até anos após a menopausa.^[39]

2. Indicações da terapia de reposição hormonal na menopausa

O tratamento mais comum para combater os sintomas referidos da menopausa é a terapia de reposição hormonal (TRH), nomeadamente os sintomas vasomotores (VSM) e a síndrome geniturinária da menopausa (SGM). Em mulheres saudáveis, que estão há menos de 10 anos na menopausa e têm menos de 60 anos os benefícios superam os riscos da TRH e esta é uma opção viável para elas a nível de segurança e eficácia. Quando se opta por realizar TRH é, portanto, importante ter em consideração a idade da mulher, há quantos anos está na menopausa, qual será a formulação escolhida, a sua via de administração e a presença de comorbilidades.^[42,43]

Os dados existentes apontam que os sintomas vasomotores e a SGM atingem, respetivamente, 80% e 50% das mulheres, diminuindo a sua qualidade de vida.^[43]

2.1.1. Sintomas Vasomotores

A TRH está indicada como terapia de primeira linha para o tratamento de VSM incómodos.^[43,44] Estes sintomas contribuem para má qualidade do sono, irritabilidade, perda de poder de concentração, ansiedade, entre outros. Depois de abandonar a terapêutica, os sintomas retomam em 50% das mulheres.^[44]

2.1.2. Perda de Densidade Óssea

Na menopausa existe um aumento da reabsorção óssea. A TRH diminui esta reabsorção e, por isso, está indicada na prevenção da perda óssea e na redução de fraturas em mulheres na pós-menopausa que não têm diagnóstico de osteoporose pré-existente. A Iniciativa da Saúde da Mulher, o maior ensaio clínico sobre a TRH em mulheres entre os 50 e os 79 anos, demonstrou que esta é benéfica na prevenção de perda óssea apenas durante a continuidade da terapia, sendo que após a sua interrupção os marcadores regressam aos valores pré-tratamento. Foi demonstrado que 5 a 7 anos de TRH reduzem o risco de fraturas da coluna, quadril e não-vertebrais.^[44]

2.1.3 Risco de Doença Cardiovascular (DCV)

Após a menopausa o risco de DCV aumenta, sendo que a doença cardíaca coronariana é a causa mais comum de morte em mulheres na pós-menopausa.^[43] Pensa-se que a queda significativa da produção de estrogénio pelos ovários contribui para este efeito. Uma meta-

análise que teve em consideração 39 049 mulheres e 23 ensaios concluiu que quando iniciada até 10 anos após a menopausa a TRH reduz em 32% a ocorrência de doença coronariana, no entanto, se iniciada após este período não tem qualquer influência neste risco.^[43]

2.1.3.SGM

A TRH tem-se mostrado eficaz no tratamento da atrofia vulvovaginal e dispareunia (dor nas relações sexuais). O SGM deve-se à queda abrupta de estrogénio na menopausa.^[44] A secura vaginal e incontinência que dele resultam prejudicam a qualidade de vida da mulher e a sua perceção sobre a menopausa, sendo que uma revisão sistemática concluiu que mulheres que vêm a menopausa com uma visão negativa, têm tendência a ter mais sintomas da mesma.^[38] Normalmente, a opção preferencial é a aplicação de estrogénio por via tópica, sendo que a aplicação de estrogénio vaginal provoca a diminuição da incidência de incontinência e bexiga hiperativa.^[44]

2.1.4. Hipoestrogenismo prematuro

Outra indicação aprovada para a TRH é o hipoestrogenismo prematuro, que consiste num défice em estrogénio antes da idade prevista. O hipoestrogenismo resulta do hipogonadismo, ooforectomia bilateral ou insuficiência ovariana primária. Mulheres com este problema têm um risco aumentado de fraturas, DCV, diabetes *mellitus*, VMS, perda de fertilidade, SGM, perda cognitiva e glaucoma de ângulo aberto. A TRH está recomendada até à idade típica da menopausa (50-52 anos).^[44]

2.2. TRH convencionais

De forma convencional, a TRH é feita com estrogénios, progestagénios e a combinação dos dois.^[43-46]

Terapia só com estrogénios: Inclui estrogénios equinos conjugados (CEE), estrogénios conjugados sintéticos, 17 β -estradiol micronizado e etinilestradiol. Pode ser administrada por via oral, transdérmica, vaginal ou injetável.^[43] Deve ser usada a dose mais baixa que se verifique ser eficaz na redução dos VMS, perda de densidade óssea e SGM.^[44] A terapia exclusiva com estrogénios deve ser prescrita apenas a mulheres sem útero, uma vez que aumenta o risco de cancro endometrial.^[44,45]

Terapia só com progestagénios: Inclui progestagénios sintéticos e progesterona. Dos primeiros fazem parte o acetato de medroxiprogesterona (MPA), levonorgestrel e acetato de noretisterona (NETA). A terapia exclusiva com progestagénios só é utilizada em mulheres que não podem tomar estrogénios, já que, por norma, os progestagénios são adicionados aos estrogénios para conceder proteção endometrial.^[44,45]

Terapia combinada de estrogénios e progestagénios: É a terapia mais utilizada porque confere os benefícios da terapia com estrogénios, enquanto confere também proteção endometrial, devido aos progestagénios. ^[44,45] Pode ser realizada por via oral [(acetato de estradiol/NETA), (estradiol/drospirenona), (CEE/bazedoxifeno)] ou transdérmica [(estradiol/levonorgestrel), (acetato de estradiol/NETA)].^[46]

3. A Tibolona

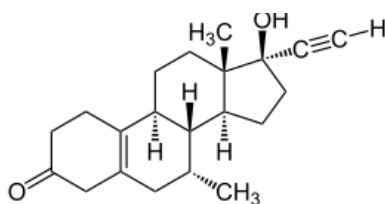
A tibolona é um esteroide combinado ^[45] com propriedades estrogénicas, progestagénicas e androgénicas. ^[47,48] É um pró-fármaco que é metabolizado em três isómeros ativos: o isómero 3 α – OH – tibolona (isómero α), o isómero 3 β – OH – tibolona (isómero β) e o isómero Δ 4-tibolona (isómero Δ) ^[45,48]. Os isómeros α e β têm atividade estrogénica, já o isómero Δ tem atividade progestagénica e androgénica. Como os metabolitos com propriedades estrogénicas manifestam atividades diferentes mediante o tecido em questão, a tibolona é considerada um “regulador seletivo da atividade estrogénica no cérebro, vagina e ossos, mas não no endométrio e na mama” ^[49], razão pela qual não acarreta risco acrescido de desenvolvimento de cancro da mama, ao contrário da TRH convencional. ^[45]

A TRH é a sua principal indicação clínica, nomeadamente os sintomas resultantes da deficiência em estrogénio, como os VMS e a atrofia do trato urogenital. Também é eficaz contra a prevenção de fraturas ósseas, variações de humor e melhora da qualidade do sono. ^[47,48] A tibolona é preferível em relação às TRH com estrogénios e progestagénios em mulheres que se queixam da redução da libido, ajudando a manter a função sexual. ^[48,50,51] Para além disso, é ainda mais eficaz na redução de sangramentos uterinos. ^[47,48,51]

A tibolona também está indicada para a prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com elevado risco de fraturas ósseas, às quais está contraindicada a terapia com outros fármacos aprovados para a mesma indicação. ^[47] Em ambos os casos, a posologia deve ser de 2.5 mg uma vez por dia e a toma não deve ser iniciada até 12 meses após a menopausa. ^[47,48]

Este pró-fármaco, cuja estrutura química está representada na figura 1, é administrado por via oral, sendo extensamente absorvido e metabolizado, razão pela qual os seus níveis plasmáticos são baixos (máximos entre a primeira e quarta hora após a toma). A sua excreção é quase na totalidade fecal e biliar. ^[47]

Figura 1. Estrutura química da tibolona



3.1. Os efeitos da tibolona nos sintomas da menopausa

3.1.1. Nos VMS e sofrimento psicológico

Como já referido, os VMS afetam 80% das mulheres que passam pela menopausa. A tibolona mostra efetividade a combatê-los, sendo que após 4 semanas há melhorias e após 12 o efeito é máximo. ^[45] Num ensaio clínico que comparou ActiVelle® (acetato de estradiol 1 mg /NETA 0.5 mg) com Livial® (tibolona 2.5mg) foi demonstrado que os VMS tiveram melhorias semelhantes com ambos os medicamentos, no entanto as mulheres que foram submetidas à terapia com tibolona sofreram menos sangramentos uterinos anormais, bem como menos dor mamária. ^[45,46]

Um estudo prospetivo, que durou 9 anos, comparou a TRH com a terapia com tibolona na eficácia contra os VMS e no sofrimento psicológico. Este estudo adotou questionários iguais para todas as mulheres no estudo, nomeadamente um questionário modificado da escala climatérica de Greene (uma escala breve de avaliação de sintomas), o inventário de personalidade Maudsley e um questionário de adaptabilidade, parceria, crescimento, afeto e resolução. ^[50]

Foram incluídas no estudo 196 mulheres, no entanto verificou-se perda de seguimento e apenas 58 foram acompanhadas até à décima segunda e final semana do estudo. Foi demonstrado que todos os parâmetros avaliados (ansiedade, depressão, sintomas sintomáticos, VMS, queixas somáticas, sintomas obsessivo-compulsivos, hostilidade e sintomas adicionais) melhoraram de forma semelhante as ambas as terapias. O único parâmetro que difere entre os grupos é “sensação de tontura ou desmaio” que demonstrou melhorias mais significativas com a tibolona. ^[50]

Esta melhora deve-se à estimulação dos recetores das células musculares lisas arteriais na zona vertebrobasilar que os isómeros α e β , com ação estrogénica, da tibolona exercem, provocando o seu relaxamento e conseguinte aumento da circulação sanguínea na área. ^[50]

Outro estudo, que teve como objetivo comparar a eficácia da tibolona com a do estrogénio transdérmico em mulheres pós-menopáusicas com útero, testou 57 mulheres (26 iniciaram terapia com tibolona e 31 com estrogénio transdérmico). Todas foram avaliadas passado 6 meses, usando a escala de avaliação da menopausa (MRS). O estudo demonstrou que ambas as opções terapêuticas são eficazes no tratamento dos VMS e que as diferenças entre eles são insignificantes após ajuste ao IMC. ^[52]

3.1.2. Qualidade de Vida (QV)

É importante referir que a avaliação da QV está classificada em três parâmetros: qualidade de vida relacionada à saúde, qualidade de vida específica da menopausa e qualidade de vida global.^[45] A qualidade de vida é um parâmetro subjetivo e pode ser avaliada por questionários desenvolvidos pela OMS, ou por outros questionários uniformes adotados por estudos ou ensaios clínicos.^[53] Um ensaio clínico randomizado (ECR) relatou que a tibolona em comparação com placebo e estradiol melhorou o humor, problemas em adormecer e manter o sono, memória, poder de concentração, cansaço e dores de cabeça significativamente mais.^[45] Outro ensaio, que se baseou nas pontuações do questionário da saúde da mulher demonstrou que a tibolona, assim como Actívelle® melhoram a QV, no entanto destacou que a tibolona teve melhores resultados na função sexual, aumentou a massa muscular, bem como reduziu o perímetro cintura-quadril das mulheres no estudo.^[45]

3.1.3. SGM

O SGM engloba todas as alterações causadas pela menopausa na vagina, bexiga, uretra e área genital, que se devem, como referido, à queda dos níveis de estrogénio no SNC.^[45] A secura vaginal, sensação de ardor e diminuição da lubrificação natural que causam desconforto e dor nas relações sexuais são frequentes.^[44,45]

Já os sintomas do trato urinário inferior incluem noctúria, urgência em urinar, incontinência e ITUs frequentes.^[44,45,51]

Um estudo prospetivo e não randomizado, decorrido entre dezembro de 2012 e março de 2021, pretendeu comparar os efeitos da tibolona versus TRH convencional no alívio dos sintomas do trato urinário inferior e na função sexual feminina. Cada mulher foi observada na quarta e décima segunda semana de tratamento e preencheu questionários uniformes. Os sintomas climatéricos foram avaliados na escala Likert de 4 pontos, os sintomas do trato urinário inferior pela versão chinesa da escala internacional de sintomas prostáticos (IPSS) e a função sexual pelo índice de função sexual feminina (FSFI).^[51]

No que concerne aos sintomas climatéricos os resultados demonstram que não existe disparidade entre a tibolona e a TRH. No entanto, a TRH não demonstrou efeitos positivos na incontinência e noctúria enquanto a tibolona sim. No caso da função sexual, os parâmetros “desejo”, “lubrificação” e todos os outros do FSFI também melhoraram com a toma de tibolona, mas não com a TRH. A diferença basal entre as duas terapias não se torna mais evidente com o avanço temporal da terapia.^[51]

O estudo concluiu que a melhora da noctúria, relatado como o sintoma mais incómodo e difícil de controlar, com a tibolona se deve à melhoria da qualidade do sono.^[51]

Em relação à função sexual, o efeito da tibolona deve-se ao seu isómero Δ , que possui ação androgénica. Os androgénios, na mulher, são responsáveis pela libido. Como existe uma melhoria da libido, existe também melhoria da lubrificação e consequente diminuição do desconforto e dor durante relações sexuais. A TRH convencional, nomeadamente a medroxiprogesterona utilizada no estudo, possui propriedades androgénicas baixas.^[51]

3.1.4 Prevenção da perda óssea

Em diversos estudos a tibolona demonstrou ser eficaz na prevenção da perda óssea e na redução de fraturas vertebrais e não vertebrais.^[45,54,55] Foram testadas, num ERC, a terapia com 2.5 mg de tibolona durante 2 anos, assim como a terapia com 1.25 mg de tibolona comparada com TRH (E_2 2mg/NETA 1mg), este estudo demonstrou que existe prevenção da perda óssea em ambas as terapêuticas. No entanto, a tibolona é melhor tolerada.^[54]

Outra revisão sistemática e meta-análise concluiu que a tibolona aumenta a densidade mineral óssea (DMO) na coluna lombar, colo femoral e quadril total em comparação com placebo, mas que demonstra os mesmos resultados que a terapia estrogénica, ao fim de 24 meses.^[55]

3.2. Os efeitos da tibolona no Sistema Cardiovascular

Como já descrito, a menopausa aumenta o risco de DCV. Com a menopausa, o perfil lipídico da mulher torna-se mais aterogénico, resultado de um aumento no colesterol total (TC), de um aumento do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos e apolipoproteína B (ApoB), enquanto se verifica uma diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL).^[56] A lipoproteína A [Lp(a)], que sofre um aumento na menopausa, está ligada covalentemente à apolipoproteína A (ApoA), é pró-trombótica e aterogénica, sendo considerada um fator de risco independente para a DCV.^[45,56]

Uma meta-análise visou determinar a diferença entre a TRH e a tibolona nas concentrações de Lp(a) em mulheres na menopausa, uma vez que os dados até à data eram contraditórios. Esta meta-análise relatou que a TRH em comparação com placebo ou nenhum tratamento é mais eficaz na redução da Lp(a) (com uma diferença de -20.35%). Quanto à tibolona o mesmo se verifica, mas a diferença é de -23.84%. Por fim, visando cumprir o objetivo principal, a meta-análise relatou que não existe uma discrepância significativa entre a TRH e a tibolona no que concerne à redução de Lp(a) (a diferença é de apenas 2.05%).^[57]

As Diretrizes de Terapia Hormonal da Menopausa, publicadas em 2020, referem que a terapia com tibolona provoca uma redução de 20% do HDL, 10% do CT e 20% dos triglicerídeos. O LDL também é reduzido.^[45] A redução do HDL deve-se ao aumento da atividade da lipase hepática.^[57]

Um ERC, que visou perceber a segurança e eficácia na tibolona em mulheres na pós-menopausa com cancro da mama, demonstrou que a terapêutica com 2.5 mg de tibolona não se refletiu no aumento da incidência de AVC, tromboembolismo venoso ou doença arterial coronariana. [45,58]

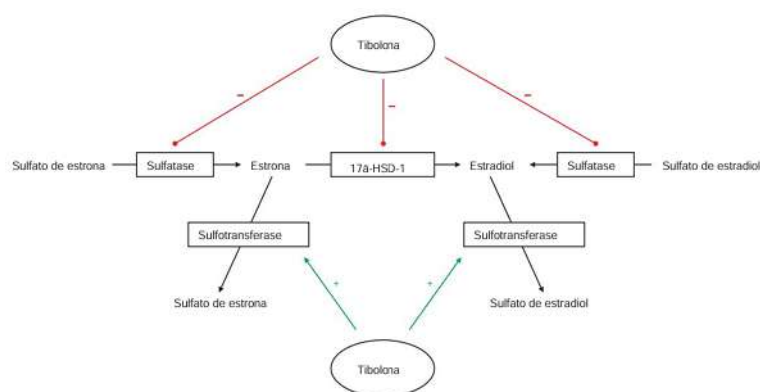
3.3. Os riscos da tibolona

3.3.1. Tibolona e o cancro da mama

Como referido, a tibolona é um regulador seletivo da atividade estrogénica tecidual que despoleta atividade estrogénica no cérebro, vagina e ossos, mas não no endométrio e no tecido mamário. Esta molécula não provoca o aumento da densidade mamária (o aumento da densidade mamária é um fator de risco para o cancro da mama) e diminui a sensibilidade mamária, daí reduzir a dor mais que a terapia com estrogénios. [45,49]

Como explica a figura 3 (abaixo representada) os isómeros resultantes da metabolização da tibolona suprimem a sulfatase e a 17-hidroxiesteróide desidrogenase (17 α -HSD-1). Sem estas enzimas o sulfato de estrona não é convertido em estradiol. Além disso, os isómeros α e β acentuam a atividade da sulfotransferase que reverte o sulfato de estrona em estrona novamente. O isómero Δ induz a apoptose celular e inibe a proliferação celular. [49] Deste modo, o estrogénio no tecido mamário diminui. [45,49] Este mecanismo está representado na figura 2.

Figura 2. Mecanismo de redução do estrogénio no tecido mamário, pela tibolona. [49]



Um ERC comparou a densidade mamária em mulheres sujeitas à terapia com tibolona 2.5 mg e TRH convencional. Este estudo, com duração de 12 meses, demonstrou que no grupo tratado com tibolona a densidade sofreu uma redução de 2.22 para 1.67, enquanto no grupo tratado com TRH aumentou de 1.84 para 2.63, bem como o marcador celular de proliferação celular Ki-67 diminuiu 80% com a tibolona e aumentou 78.9% com TRH. [49]

Para além disso, um estudo de caso-controlo, que acompanhou 31 516 mulheres, documentou que houve um aumento do cancro da mama em mulheres que faziam TRH, mas

não houve um aumento significativo do mesmo cancro com o tratamento com tibolona. Contudo, descreveu que o número de casos deste cancro aumentou em mulheres que mudaram a terapia de TRH para tibolona.^[49]

Outro ensaio, realizado com o objetivo de analisar a causalidade entre a toma de tibolona e a recorrência de cancro da mama, demonstrou que no grupo de 1556 mulheres que tomaram tibolona 15.2% sofreram uma recaída, enquanto das 1542 mulheres no grupo placebo apenas 10.7% recaíram, o que revela um aumento de incidência em 1.4. Deste modo, terapia de reposição hormonal com tibolona não é recomendada em mulheres com histórico de cancro da mama.^[45,49,58]

3.3.2. Tibolona e o cancro endometrial

A tibolona, como já mencionado, não induz atividade estrogénica no tecido do endométrio.^[45,59] Isto acontece porque no endométrio a tibolona é irreversivelmente convertida no seu isómero Δ , que favorece a sua ligação aos recetores da progesterona e androgénicos. Este isómero também provoca a inibição da 17 α -HSD-1 e da sulfatase e aumenta a degradação de metabolitos com atividade estrogénica.^[59] Como a tibolona não estimula o endométrio não é necessário adicionar um progestagénio para proteção do mesmo.^[45,59]

Um estudo multicêntrico, randomizado e duplamente-cego com 3240 participantes que visou perceber os efeitos endometriais da tibolona, na posologia de 1.25mg e 2.5mg, assim como compará-los com os da TRH convencional (no caso, CEE 0.625mg/MPA 2.5mg) não detetou nenhum caso de hiperplasia endometrial ou cancro no grupo tratado com tibolona. Durante este seguimento, que durou 2 anos, foi ainda possível perceber que os sangramentos vaginais ocorreram em menor número quando comparados com o grupo CEE/MPA (ocorreram sangramentos em 3.2% e 4.1% das mulheres tratadas respetivamente com 1.25mg e 2.5 mg de tibolona, enquanto 11.6% tiveram sangramentos com CEE/MPA).^[59]

Desta forma, a tibolona não induz a hiperplasia ou carcinoma do endométrio, já que suprime a proliferação do mesmo. Simultaneamente, está associada a menos sangramentos vaginais do que a terapia combinada de estrogénios e progestagénios.^[45,59]

4. Conclusão

A menopausa é um processo natural pelo qual todas as mulheres têm de passar.^[38-40] Com a diminuição, principalmente dos níveis de estrogénio, surgem sintomas incómodos como os VMS (ondas de calor, suores noturnos, palpitações, enxaquecas), o SGM, o risco DCV e a perda óssea.^[38,39,44] A TRH é a terapia mais comum para combater estes sintomas e é recomendada em mulheres com menos de 60 anos, na menopausa há menos de 10 anos.^[43] Normalmente baseia-se na terapia só com estrogénios, só com progestagénios ou com a combinação de ambos.^[44,45]

A tibolona é um esteroide combinado com propriedades estrogénicas, progestagénicas e androgénicas, utilizado também na TRH.^[45] Está demonstrado que a tibolona tem uma eficácia semelhante à TRH convencional na redução dos VMS^[45,50], bem como na prevenção da perda óssea^[55,55] e na redução do DCV^[56,58]. No entanto, está também comprovado que a tibolona se destaca positivamente na melhora dos sintomas do SGM, nomeadamente a noctúrina, e também na melhora da função sexual, aumentando a libido em comparação com a TRH convencional ou placebo, sendo esta a principal vantagem em relação à TRH convencional.^[51]

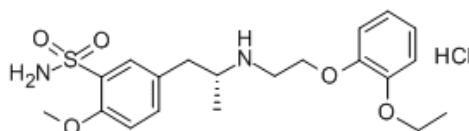
Quanto aos seus riscos, vários estudos comprovaram que a tibolona não acarreta risco acrescido, em relação à TRH convencional, de desenvolvimento de cancro da mama e até diminui a dor e densidade mamária. No entanto, aumenta a probabilidade de recaída do mesmo.^[49,58] O risco de cancro endometrial também não aumenta e os sangramentos vaginais diminuem.^[59]

Tema 2 - Tansulosina e Silodosina: Usos *On-Label* e *Off-Label*

1. A tansulosina

A tansulosina é utilizada farmacologicamente na forma de cloridrato de tansulosina, (cuja estrutura química está representada na figura 3) a sua forma mais estável e solúvel, o que facilita a sua absorção. A sua única indicação clínica aprovada é o tratamento de “sintomas do trato urinário inferior (STUI) associadas a hiperplasia benigna da próstata” (HBP).^[60]

Figura 3. Estrutura química do cloridrato de tansulosina ^[61]



A posologia recomendada é de 0.4 mg, via oral, uma vez por dia. Devido à sua libertação prolongada o comprimido de tansulosina tem de ser deglutido inteiro. Apesar de ver a sua absorção aumentada com a ingestão de gorduras, a tansulosina pode ser tomada independentemente das refeições. Está contraindicada em doentes com hipotensão ortostática (devido à diminuição da pressão sanguínea) ou insuficiência hepática grave.^[60] Este fármaco não tem interações com anti-hipertensores.^[62]

A tansulosina “é um antagonista dos recetores adrenérgicos seletivo para os subtipos α_{1A} e α_{1D} ”^[60,61]. São estes recetores que estão presentes em maior número no músculo liso da próstata, cápsula prostática, uretra e bexiga.^[62] A ligação da tansulosina a estes recetores, e consequente bloqueio, provoca o relaxamento do músculo, o que permite a melhoria do fluxo urinário máximo (Q_{máx}) e o alívio da pressão urinária, sintomas bastantes comuns da HBP.^[60,62]

Como a tansulosina tem seletividade alta para os recetores α_{1A} tem também maior seletividade para os tecidos prostáticos, onde estes estão em maior número, em vez dos vasculares (onde predominam os recetores α_{1B}). A sua ligação a estes recetores na próstata e bexiga, não permite a contração do músculo liso, o que melhora a micção, refletindo-se no aumento do Q_{máx}. Para além disto, a ligação aos recetores α_{1D} diminui a instabilidade do músculo detrusor, o que se reflete na diminuição dos sintomas de armazenamento, como a frequência urinária e urgência.^[62]

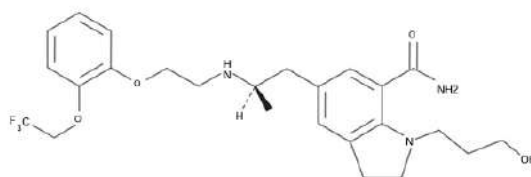
A nível farmacocinético apresenta uma cinética linear, sendo as concentrações plasmáticas no estado estacionário atingidas no intervalo de [4,7] dias. Numa amostragem de indivíduos saudáveis entre os 55 e 77 anos verificou-se que as AUCs foram 40% maiores do que em indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e os 32 anos.^[62] A sua absorção ocorre no intestino e devida à sua libertação prolongada os seus níveis mantêm-se estáveis ao longo de 24

horas.^[60] A sua metabolização ocorre maioritariamente no fígado, pelo citocromo C450, com especial contributo das enzimas CYP3A4 e CYP2D6 ^[60,62], razão pela qual a tansulosina não deve ser administrada com inibidores destas enzimas. A sua eliminação ocorre na urina. ^[60]

2. A Silodosina

Tal como a tansulosina, também a silodosina (representada quimicamente na figura 4) é um antagonista dos recetores α adrenérgicos, no entanto possui mais afinidade para os recetores α_{1A} . ^[63,64] A sua única indicação clínica aprovada é o “tratamento dos sinais e sintomas da HPB”. ^[64]

Figura 3. Estrutura química da silodosina [63]



A posologia comum é de 8 mg uma vez por dia, no entanto pode também ser ajustada para 4mg uma vez por dia. O ajuste de dose não é necessário em idosos, nem em doentes com compromisso renal ligeiro (clearance compreendida entre [50 e 80] ml/min). Já nos doentes com compromisso renal moderado (clearance entre [30 e 50]) recomenda-se a dose de 4mg e vigilância. ^[64]

Este fármaco deve ser tomado no mesmo horário, sempre acompanhado da ingestão de alimentos. Apesar de apenas estar contraindicado em casos de hipersensibilidade à SA ou aos excipientes, há populações que devem ter especial cuidado com a sua utilização, como doentes com episódios anteriores de hipotensão ortostática ^[64], embora a silodosina tenha menos tendência a criar efeitos secundários relacionados com a circulação sanguínea do que outros bloqueadores dos recetores α_1 , devido à baixa afinidade para os recetores α_{1B} . ^[63]

À semelhança da tansulosina, a silodosina liga-se aos recetores α_1 adrenérgicos, bloqueando-os e conduzindo ao relaxamento do músculo liso da bexiga, próstata e uretra prostática, aliviando os sintomas obstrutivos da HPB, como o início lento da micção e baixo Q_{máx}. O mecanismo de ação da silodosina difere-se da tansulosina porque esta tem uma afinidade mais significativa para os recetores α_{1A} , onde exerce efeito quase exclusivo. ^[63,64]

Todos os recetores α_1 são pós-sinápticos e estão presentes no músculo liso vascular e não vascular. Os α_{1A} são predominantes na musculatura lisa do trato geniturinário, regulando assim o músculo liso da bexiga e da próstata. Por sua vez os α_{1B} estão em maior número no músculo liso vascular, enquanto os α_{1D} regulam a contração do músculo detrusor da bexiga. ^[65]

Um estudo, que visou determinar a afinidade da silodosina para os diferentes tipos de recetores α_1 (α_{1A} , α_{1B} e α_{1D}), concluiu que este fármaco tem 162 vezes mais afinidade para os recetores α_{1A} do que para os α_{1B} , e por sua vez, 55 vezes mais do que para os α_{1D} .^[63]

A silodosina tem um perfil farmacocinético linear e atinge o seu equilíbrio após 3 dias de administrações. A sua absorção ocorre principalmente no intestino, sendo que foi determinado que em homens saudáveis, com idades médias de 55 ± 8 anos, com tomas de 8 mg após o pequeno-almoço, durante 7 dias se obtêm concentração máxima = 87 ± 51 ng/ml (DP) e $AUC = 433 \pm 286$ ng/h/ml. A sua metabolização é feita através das vias de glucuronidação (UGT2B7), da álcool-desidrogenase, da aldeído-desidrogenase e da via oxidativa (com ação da CYP3A4) e o seu principal metabolito ativo é o conjugado glucuronido da silodosina (KMD-3213G) que consegue atingir concentrações 4 vezes mais elevadas que a silodosina. A sua eliminação ocorre por via renal e por via fecal, sendo de aproximadamente 11 horas para o fármaco e de 18 para o KMD-3212G.^[64]

A silodosina é um substrato da glicoproteína P, razão pela qual fármacos que induzem ou inibem esta proteína devem ser administrados com precaução.^[64]

3. Tansulosina e Silodosina: Uso On-Label

3.1. Tansulosina versus Silodosina no tratamento de STUI resultantes da HPB

Como mencionado os antagonistas dos recetores α_1 adrenérgicos tansulosina e silodosina estão aprovados para o tratamento de STUI resultantes da HPB, sendo este o seu único uso *on-label*.^[60,64] Importa referir que a HPB afeta mais frequentemente homens idosos e os STUI que, por norma, provoca estão associados à micção (fluxo fraco, lento ou intermitente, dificuldade em iniciar a micção e micção incompleta ou gotejamento pós-miccional) ou ao armazenamento da urina (bastante frequência, urgência, incontinência e noctúria). O aumento gradual do número de células epiteliais na área periuretral da próstata, aumenta o tónus do músculo liso nessa área, causando constrição uretral e dificuldade no fluxo de saída.^[65,66]

Um estudo randomizado, comparativo e aberto pretendeu comparar a eficácia e tolerabilidade da tansulosina, silodosina e alfuzosina (também um antagonista dos recetores α adrenérgicos) no tratamento dos STUI provocados pela HPB. Este estudo incluiu 90 doentes com HPB, randomizados em 3 grupos de 30 elementos, respetivamente tratados com 10 mg de alfuzosina, 0.4 mg de tansulosina e 8 mg de silodosina e monitorizados na semana 2,4,8 e 12. Todos os homens tinham mais de 48 anos, $IPSS \geq 8$, $4ml \leq Q_{max} \leq 15ml$, volume de urina $\geq 100ml$. A gravidade dos sintomas foi avaliada pelo IPSS, com base em 7 questões.^[65]

Com a alfuzosina verificou-se uma diminuição progressiva do IPSS, com diminuição máxima após a segunda semana, e diminuição global de 88.18%, já o Q_{max} melhorou 25.34% em relação ao valor inicial. Com a tansulosina, a taxa de diminuição de IPSS foi de 72.12%, também máxima

após duas semanas e registou-se uma melhoria do Q_{máx} em 31.11%. Já com a silodosina, a melhoria no IPSS após o período do estudo de 82.23%, e também máxima após duas semanas, no entanto o Q_{máx} melhorou apenas 13.46%.^[65]

Conclui-se que os 3 fármacos, concretamente a tansulosina e a silodosina têm início de ação e melhora dos STUI eficazes, sustentados e semelhantes, sendo que Q_{máx} tem melhoras menos evidentes com a silodosina. Por outro lado, o oposto acontece com a noctúria (6.78%). Em relação a possíveis efeitos secundários, a disfunção ejaculatória foi mais significativa no grupo tratado com silodosina (30%), não se verificando no grupo sujeito a tansulosina. O contrário aconteceu com a hipotensão ortostática, que apenas demonstrou sintomas no grupo tratado com tansulosina e alfuzosina. Não existiu prolongamento do intervalo QT com a silodosina, o que a pode tornar uma opção mais segura para idosos com doença cardíaca.^[65]

Outro ECR incluiu 269 homens diagnosticados com HPB, todos com mais de 50 anos, IPSS leve a moderado e Q_{máx} ≤ 15ml/seg. Os doentes foram alocados em 3 grupos e sujeitos ao tratamento com 0.4mg de tansulosina, 8 mg de silodosina ou 10 mg de alfuzosina. O IPSS foi utilizado para avaliar os STUI, foram realizados eletrocardiogramas, ecografias dos rins, ureter, bexiga e próstata, bem como deteção do antígeno prostático específico sérico, ureia sanguínea, creatinina sérica, medição da pressão arterial. Nas semanas 1,4 e 12 do estudo os doentes foram monitorizados.^[66]

Os resultados deste estudo mostraram que o IPSS é comparável entre os três grupos, mostrando uma melhoria máxima na primeira semana (11.7) no grupo tratado com silodosina, que se verificou também no fim do primeiro mês. O Q_{máx} basal também foi comparável entre os 3 grupos, sendo registado máxima melhora no mesmo grupo (13.76). Estes parâmetros melhoraram nos 3 grupos. Em relação aos efeitos adversos, foram observados em 54 dos 269 pacientes (20.07%). A disfunção ejaculatória foi mais relatada no grupo tratado com silodosina (6.5% e 9.7% na segunda semana respetivamente), já a hipotensão ortostática apenas se verificou nos doentes medicados com tansulosina (3%).^[66]

Ainda outro ERC que pretendeu comprovar a não inferioridade da silodosina em relação à tansulosina no tratamento de STUI em doentes com HPB randomizou 209 pacientes com HPB em dois grupos: um tratado com silodosina (4 mg duas vezes por dia) e o outro tratado com tansulosina (0.2 mg uma vez por dia) por 12 semanas. Considerou como margem de não inferioridade a alteração do IPSS até 1.0, como medida primária de eficácia a alteração média do IPSS do início do estudo até ao final e como medidas de eficácia secundárias o Q_{máx} e a qualidade de vida relacionada com a saúde.^[67]

Nos resultados observou-se que 86.2% dos doentes tratados com silodosina tiveram uma redução de, pelo menos, 25% no IPSS, enquanto 81.9% tiveram essa mesma redução com a

tansulosina. A diferença média na alteração do IPSS em relação ao valor basal foi de -0.60. Já o aumento de Q_{máx} e da qualidade de vida relacionada com a saúde foram comparáveis entre ambos os grupos ($P > 0.05$) e semelhantes, embora a sua melhoria seja mais rápida com a silodosina. Como efeitos secundários, no grupo tratado com silodosina ocorreram mais casos de disfunção ejaculatória (9.7%, enquanto 1.0% com a tansulosina). Por outro lado, a tansulosina reduziu a pressão arterial sistólica significativamente mais do que a silodosina, o que no quotidiano de um idoso pode levar a quedas e fraturas.^[67]

4. Tansulosina e Silodosina: Usos Off-Label

Apesar de só terem indicação clínica aprovada para o tratamento de STUI associada à HBP, a tansulosina e a silodosina também são frequentemente utilizadas “*off-label*” no tratamento de STUI em mulheres^[68-71] e na eliminação de cálculos ureterais.^[72]

4.1 Tratamento dos STUI em mulheres

Os STUI têm uma prevalência significativa em homens e mulheres com mais de 60 anos em todo o mundo, aumentando a sua prevalência com a idade. A sua prevalência global é de 19%.^[70] No caso dos homens, os bloqueadores dos recetores α_1 adrenérgicos estão preconizados como tratamento de 1ª linha, no entanto nas mulheres este uso ainda não está aprovado, apesar de existirem vários ensaios clínicos desenvolvidos neste campo.^[68,71] Esta classe de fármacos tem sido mais utilizada em mulheres com disfunção miccional feminina, causada por atividade contráctil ou hipoativa do músculo detrusor e obstrução da saída da bexiga. Por provocarem o relaxamento do músculo liso do trato geniturinário, colo da bexiga e várias regiões do assoalho pélvico, os recetores α_1 adrenérgicos melhoram o fluxo urinário.^[70,71]

Existem diferenças entre os STUI nos 2 sexos: as mulheres têm maior prevalência de sintomas de armazenamento (frequência urinária diurna, noctúria, urgência urinária e incontinência) enquanto os homens experienciam mais sintomas de micção (jato fraco ou intermitente, hesitação, esforço e gotejamento terminal) e pós-micção (sensação de esvaziamento incompleto e perda de urina pós-micção).^[68]

Uma revisão sistemática e meta-análise, publicada em 2021, documentou o efeito dos bloqueadores α_1 adrenérgicos no tratamento dos STUI em mulheres, incluindo 11 estudos: 5 compararam os bloqueadores α_1 em monoterapia com placebo, 2 compararam os bloqueadores α_1 com anticolinérgicos e 6 compararam a terapia combinada de bloqueadores α_1 à monoterapia com anticolinérgicos. Ficou demonstrado que os bloqueadores α_1 reduzem os sintomas urológicos (diferença média de -1.5) e melhoram a QV (diferença média de -0.35) em relação ao placebo. Em relação à comparação entre a terapia combinada com bloqueadores α_1 e anticolinérgicos versus a monoterapia anticolinérgica, a primeira não produz resultados

relevantes estatisticamente nem na melhora dos sintomas, nem na QV, sendo que os autores apontam não ter certezas sobre o impacto nas reações adversas.^[70]

4.1.1 A tansulosina no tratamento de STUI em mulheres

Uma revisão sistemática, publicada em 2012, analisou vários ensaios clínicos presentes na base de dados MEDLINE e EMBASE e selecionou 7 deles, para perceber se a tansulosina é uma opção viável para o tratamento de STUI em mulheres. Todos estes estudos demonstraram um alívio dos sintomas, com base nas pontuações IPSS (apesar do IPSS ter sido desenvolvido para HPB, o mesmo não é específico da doença ou género) e na escala de sintomas da associação americana de urologia (AUASS), assim como na QV e na qualidade do sono, dando suporte à ideia que a tansulosina é uma opção terapêutica segura e viável para as mulheres com STUI.^[68]

Outra revisão sistemática e meta-análise que pretendeu relatar a segurança e eficácia clínica da tansulosina no tratamento de STUI em mulheres foi publicada em 2019. Nesta revisão foram incluídos 6 ERCs que avaliaram a tansulosina versus placebo, tansulosina mais tratamentos aprovados versus tratamentos aprovados e tansulosina versus tratamentos aprovados. Os resultados foram expressos em pontuações IPSS, QV, questionário da bexiga hiperativa (OAB-q) ou diário miccional, Q_{máx}, taxa de fluxo média pressão de fechamento uretral e pressão em Q_{máx}.^[73]

Na melhoria total do IPSS, 2 dos estudos demonstraram que a tansulosina foi mais eficaz do que o placebo (diferença média de -4.8), no entanto quando comparada com solifenacina (tratamento aprovado) os resultados não tiveram diferença significativa. Na melhoria dos sintomas de armazenamento, a tansulosina também se mostrou mais eficaz do que o placebo (diferença média de -3.16), mas semelhante à solifenacina. O mesmo aconteceu para os sintomas de micção (diferença média de -2.40) e melhoria da QV (diferença média de -2.67).^[73]

Em 3 estudos, a tansulosina aumentou a taxa de fluxo média quando comparada com a prazosina (tratamento aprovado). Não foram relatadas reações adversas graves, sendo a tansulosina bem tolerada. Assim, esta revisão sistemática e meta-análise conclui que a tansulosina é eficaz no tratamento dos STUI nas mulheres, com valor terapêutico semelhante aos tratamentos aprovados.^[73]

4.1.2 A silodosina no tratamento de STUI em mulheres

A silodosina também é utilizada *off-label* no tratamento de STUI em mulheres, no entanto existem ainda poucos estudos publicados sobre a sua segurança e eficácia com este fim.^[74]

A Sociedade Internacional de Continência publicou, em 2023, um estudo retrospectivo que visou perceber se a silodosina é um tratamento seguro e eficaz no tratamento do STUI. Foram incluídas no estudo 170 mulheres, com idades compreendidas entre os 18 e 75 anos. Todas foram avaliadas com base na pontuação IPSS, bem como urofluxometria com resíduo pós-

miccional e sujeitas a tratamento com silodosina em monoterapia ou silodosina em combinação com outros fármacos. As pacientes apresentavam diferentes diagnósticos: bexiga hiperativa, obstrução da saída da bexiga, dissinergia do esfíncter detrusor (DSD) verdadeira e pseud e micção disfuncional.^[74]

Todas as pacientes foram avaliadas no fim do primeiro mês, verificando-se uma diminuição média do IPSS de 12.4 ± 7.4 , com diferença significativa, e OAB-q de 11.7 ± 7.5 , assim uma redução perante o valor inicial: 20.7 ± 7.7 . Quanto a reações adversas, 4.4% relataram tontura e 7.35% relataram insónia, valores coincidentes com os verificados no tratamento dos STUI associados à HPB nos homens. No total, 14 pacientes pararam o tratamento com silodosina, 10 por não sentirem melhorias nos STUI e 4 devido às referidas reações adversas. Este estudo conclui que a silodosina é eficaz e segura na disfunção miccional em mulheres, nomeadamente para sintomas de micção, uma vez que 73.5% das pacientes apresentaram melhorias, no entanto refere que são necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia, já que a amostragem usada foi reduzida.^[74]

Um novo ECR duplo-cego, que pretende comparar a eficácia e segurança da silodosina versus placebo em mulheres com STUI está a ser desenvolvido, no entanto ainda não foram publicados os seus resultados.^[75]

4.2 Terapia Expulsiva Médica

Os cálculos renais menores que 10 mm são geralmente tratados, em primeira linha, com terapia expulsiva médica (MET), de modo a evitar a necessidade de cirurgia invasiva. A expulsão espontânea dos cálculos é promovida pelo relaxamento dos músculos lisos ureterais e pela redução da atividade peristáltica. Quando os cálculos estão localizados no ureter existe ureterolítase, que causa obstrução do fluxo urinário. Dois fatores principais interferem com a passagem dos cálculos, são eles: fatores do cálculo (tamanho, número, localização no trato urinário) e fatores relacionados com o sistema urinário (espasmo uretral, edema, inflamação da mucosa e anatomia uretral).^[72,76,77]

Os 3 tipos de recetores α_1 adrenérgicos (α_{1A} , α_{1B} e α_{1D}) estão muito presentes no terço distal do músculo liso ureteral. Assim, como os bloqueadores α_1 inibem o tónus do músculo liso basal, a frequência e amplitude peristálticas, mas mantêm as contrações propulsivas tónicas, conseguem diminuir a pressão intrauretral e melhorar o fluxo, facilitando a passagem dos cálculos. Na MET também podem ser utilizados inibidores de fosfodiesterase-5, que provocam relaxamento ureteral.^[72,76,77]

4.2.1 A tansulosina na MET

A eficácia da tansulosina na MET ainda não é clara, existindo dados contraditórios, apesar deste fármaco ser amplamente utilizado em pacientes com cálculos renais ≤ 10 mm. Neste

sentido, uma revisão sistemática e meta-análise teve como objetivo estudar o efeito deste fármaco na promoção da passagem dos cálculos. Foram pesquisados ERCS duplos-cegos com placebo como termo de comparação nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e CENTRAL e selecionados 8 destes ensaios. A intervenção foi sempre a toma oral diária de 0.4 mg de tansulosina. Dentro da análise, dividiu-se os cálculos por tamanho (< 5 mm ou entre 5 e 10 mm).^[78]

Os resultados demonstraram que a passagem de cálculos com a tansulosina foi de 85%, enquanto com o placebo foi de 66%. A passagem de cálculos aumentou com a terapia com tansulosina, no entanto houve heterogeneidade substancial ($P \leq 0.001$). Da análise por tamanho do cálculo relatou-se que em cálculos maiores (5 a 10 mm) a tansulosina é mais eficaz do que o placebo (diferença média de 22%), já nos cálculos menores (< 5 mm) não se verifica uma diferença significativa (diferença média de -0.03%). A incidência de tonturas ou hipotensão ortostática não sofreu um aumento estatisticamente significativo, embora exista heterogeneidade nos dados recolhidos dos 8 ERCS.^[78]

4.2.2 A silodosina na MET

A silodosina também é utilizada na MET, nomeadamente em pacientes que apresentem cólica ureteral. Isto acontece porque este fármaco tem mais afinidade e seletividade para o ureter distal do que os restantes bloqueadores α_1 adrenérgicos. Uma revisão sistemática e meta-análise, publicada em 2023, teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da silodosina, na taxa de expulsão de cálculos (SER), na redução do tempo de expulsão dos cálculos (SET) e na redução da cólica ureteral, selecionando 6 ERCS que utilizaram 8 mg diárias de silodosina, pelo menos duas semanas consecutivas, como intervenção em comparação com placebo, ou nenhum tratamento.^[79]

Os resultados demonstraram que o SER foi maior aquando do tratamento com silodosina do que placebo (razão de chances OR = 3.33), que o SET foi menor (diferença média de -3.79), assim como a necessidade de toma de analgésicos também foi significativamente menor (OR=0.4), resultado da diminuição da cólica ureteral. Quanto a reações adversas leves, 9.2% dos pacientes em estudo relataram disfunção ejaculatória, 7.6% náusea e 6.7% tonturas, no entanto estes valores não comprometem a segurança do fármaco e nenhuma reação adversa grave ocorreu. A elevada seletividade da silodosina para os recetores α_{1A} , mas não para os recetores α_{1B} (predominantes nos vasos sanguíneos) e α_{1D} (predominantes nas artérias detrusoras e coronárias), concedem à silodosina elevada urosseletividade e baixa probabilidade de ocorrência de efeitos cardiovasculares (tal como no uso *on-label*).^[79]

4.2.3 Tansulosina versus Silodosina na MET

Estão publicados vários estudos comparativos, revisões sistemáticas e meta-análises que pretendem comparar a eficácia e segurança da tansulosina e silodosina na MET. Alguns comparam ainda estes fármacos, com outros como o Dextetopropeno e o Tadalafil.^[72,76,77,80]

Um desses estudos, um estudo comparativo entre a silodosina e tansulosina na MET, distribuiu por dois grupos 150 pacientes com cálculos ≤ 10 mm, de forma aleatória. O grupo I foi tratado com silodosina a 8 mg e o grupo II com tansulosina a 0.4 mg. O acompanhamento aconteceu 1 vez por semana durante 4 semanas. Os resultados mostraram que a SER foi de 82.4% no grupo I e de 61.5% no grupo II e que o SET foi menor no grupo I, nomeadamente de 9.4 ± 3.8 dias neste grupo e 12.7 ± 5.1 no grupo II, o que constitui uma diferença estatisticamente significativa. Quanto a reações adversas, ambos os grupos tiveram reações comparáveis, com tontura, hipotensão ortostática e ejaculação retrógrada reportadas, mas sem diferenças estatisticamente significativas. Este estudo propõe a maior seletividade da silodosina para os recetores α_{1A} como causa para a sua maior eficácia em comparação com a silodosina.^[80]

Outra comparação entre a silodosina e a tansulosina na MET, um estudo prospetivo randomizado, incluiu 80 pacientes com cálculos ureterais ≤ 10 mm, 40 tratados com 8 mg diários de silodosina e 40 com 0.4 mg diários de tansulosina, ambos durante 2 semanas ou até à passagem do cálculo, conforme o primeiro evento a ocorrer. A necessidade de analgésicos também foi avaliada. Com a silodosina, 95% dos pacientes expulsaram os cálculos, enquanto com a tansulosina isto só se verificou com 70%. A silodosina promoveu também melhor SET (10.15 contra 13.4 da tansulosina), assim como a necessidade de toma de analgésicos também foi menor (5.68 contra 8.4). Como reações adversas, 1 pessoa relatou hipotensão ortostática com a silodosina e 3 com a tansulosina, mas não houve diferenças estatisticamente relevantes.^[72]

Outros ERCs obtiveram resultados semelhantes: 83% de sucesso na expulsão espontânea do cálculo com silodosina contra 57% com tansulosina^[81] e 82% contra 58%.^[82]

Um estudo de coorte pretendeu avaliar e comparar a eficácia do dextetopropeno (grupo 1), tansulosina (grupo 2), silodosina (grupo 3) e tadalafil (grupo 4) na MET, apenas em homens. Após duas semanas, a SER foi de 42% no grupo 1, 68.8% no grupo 2, 71.4% no grupo 3 e 65.2% no grupo 4. A mesma tendência verificou-se ao fim de quatro semanas, sendo que as taxas de expulsão foram significativamente superiores nos grupos 2,3 e 4 do que no grupo 1, embora não o sejam entre os três grupos. Quanto a reações adversas, nenhuma reação grave foi reportada, considerando-se os três fármacos seguros. No entanto, a ocorrência de ejaculação anormal no grupo 3 foi significativamente maior e casos de hipotensão ortostática aconteceram mais no grupo 2, neste caso sem relevância estatística.^[76]

5. Conclusão

A tansulosina e a silodosina são bloqueadores dos recetores α_1 adrenérgicos, utilizados *on-label* para tratar os STUI resultantes da HBP.^[60,64] A sua ligação a estes recetores inibe a contração do músculo liso da bexiga, próstata e uretra, facilitando o fluxo urinário.^[62,63] Os dois fármacos têm eficácia comparável semelhante, no entanto a tansulosina está associada a mais episódios de hipotensão ortostática (o que pode levar a quedas e consequentes fraturas em idosos), enquanto a silodosina provoca mais frequentemente disfunção ejaculatória (o que pode constituir um problema em homens sexualmente ativos).^[65-67]

Ambos são utilizados *off-label* no tratamento de STUI em mulheres.^[68-71,73] Estudos publicados defendem a sua eficácia neste fim e o seu valor como alternativa terapêutica aos anticolinérgicos, embora refiram que é necessária mais investigação neste campo.^[68] [73,74]

Ainda *off-label* ambos os fármacos são opções comuns na MET de cálculos ureterais, sendo que, aqui a silodosina se revela mais eficaz na passagem dos cálculos, que ocorre mais rapidamente e com redução do número de episódios de cólicas ureterais (o que diminui a necessidade de toma de analgésicos).^[72] [76-82]

Em suma, a tansulosina e a silodosina, em todos os usos descritos neste tema são opções terapêuticas eficazes e seguras.^[62,63] [65-74] [76-82]

Conclusão global

É certo que o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é pautado por um grau de exigência e conhecimento técnico-científico bastante elevados. Considero que ao longo de 9 semestres são-nos dadas, enquanto futuros farmacêuticos, as ferramentas teóricas para sermos profissionais. No entanto, considero também que é apenas no semestre de estágio curricular que essas ferramentas são consolidadas.

O estágio em Farmácia Comunitária deu-me oportunidade de acompanhar diariamente, durante 4 meses, o papel do farmacêutico na população. Pude perceber que, para além da dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, o farmacêutico é muito procurado na dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica e produtos cosméticos, o que implica algum estudo deste mercado, de valor significativo para a farmácia.

Destaco igualmente, a relação de confiança e proximidade criada com o utente. Concretamente, na Farmácia Ramos os utentes são fidelizados e vêm a farmácia como “a sua farmácia”. Deste modo, quando procuram o farmacêutico esperam um aconselhamento personalizado ao seu historial clínico, objetivo e esclarecedor. Muitas vezes, os utentes procuram a farmácia para mostrar análises clínicas ou descrever algum sintoma, até antes de procurar o médico, o que evidencia o papel do farmacêutico como profissional de saúde na 1ª linha.

Relativamente ao estágio em Farmácia Hospitalar, o mesmo permitiu-me conhecer uma nova visão da profissão. Na verdade, considerei que ser farmacêutico numa Farmácia Comunitária ou numa Farmácia Hospitalar são praticamente profissões diferentes. Aqui, o farmacêutico desempenha também um papel mais rotineiro, mas igualmente importante para o bem-estar dos utentes, que passa pela validação de prescrições, manipulação de fármacos citostáticos e controlo do circuito de estupefacientes. Senti que o facto de todas as prescrições precisarem de ser validadas reconhece ao farmacêutico o seu papel de “especialista do medicamento”.

Posto isto, posso afirmar que o estágio curricular me ajudou a perceber melhor o papel do farmacêutico em ambos os ambientes, a sua multidisciplinariedade e necessidade de constante atualização de conhecimentos. Considero que foi de extrema importância para o meu futuro ter passado pelas duas componentes do meu estágio, que me fez despertar especial interesse pela Farmácia Comunitária.

Bibliografia

- [1] – Priadel, 400 mg, comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-11-2022 pelo INFARMED). Vision Exchange Building Triq it-Territorjals, Zone 1, Central Business District, Birkirkara, CBD 1070 Malta: Essential Pharma Limited
- [2] - Pylera, 140 mg, 125 mg, 125 mg, cápsula: resumo das características do medicamento (aprovado em 28-12-2022 pelo INFARMED). Estrada de Alfragide, 67 Alfrapark, Edifício D 2610-008 Amadora Portugal: AbbVie, Lda.
- [3] – DrugBank. (2005, June 13). *Metronidazole*. Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00916>
- [4]- DrugBank. (2018, July 11). *Lithium carbonate*. Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB14509>
- [5] - Drugs.com. (2024). *Drug interaction report: Lithium carbonate ER, Pylera*. https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1477-16548%2C388-11225&professional=1
- [6] - Teicher, M. H., Altesman, R. I., Cole, J. O., & Schatzberg, A. F. (1987). Possible nephrotoxic interaction of lithium and metronidazole. *JAMA*, 257(24), 3365–3366.
- [7] - Silva, A. L., Ourique, C., Martins, F., & Friões, F. (2017). Síndrome de Neurotoxicidade irreversível Causada Por Lítio. *Acta Médica Portuguesa*, 30(2), 151–153. <https://doi.org/10.20344/amp.7907>
- [8] - Souza, A., & Filho, A. (2013). *RELATO DE CASO NEUROTOXICIDADE POR USO DE CARBONATO DE LÍTIO: RELATO DE CASO*.
- [9] - Sinemet 25 mg, 250 mg, comprimidos, resumo das características do medicamento (aprovado em 30-01-2024 pelo INFARMED). Rua Alexandre Herculano, 50 – Piso 9 1250-011 Lisboa: Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
- [10] - Ferro-Tardyferon 247.25 mg, comprimido de libertação prolongada, resumo das características do medicamento (aprovado em 04-02-2023 pelo INFARMED). Rua Rodrigo da Fonseca n.º 178 - 2º Esq. 1099-067 Lisboa: Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda.
- [11] - MSD Manual. (n.d.). *Doença de Parkinson*. MSD Manual. Acedido a 19/03/2024, de <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos/transtornos-de-movimento-e-cerebelares/doen%C3%A7a-de-parkinson/>
- [12] - Beitz J. M. (2014). Parkinson's disease: a review. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 6(1), 65–74. <https://doi.org/10.2741/s415>

- [13] - DrugBank. (2017, June 23). *Ferrous sulfate*. Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB13257>
- [14] - Campbell, N. R., Rankine, D., Goodridge, A. E., Hasinoff, B. B., & Kara, M. (1990). Sinemet-ferrous sulphate interaction in patients with Parkinson's disease. *British journal of clinical pharmacology*, 30(4), 599–605. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1990.tb03819.x>
- [15] - Drugs.com (2024). *Drug interaction report: Carbidopa / levodopa, iron sulfate*. Drugs.com. https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=515-0%2C1082-13326&professional=1
- [16] - Kim, J. H., Oh, J. K., Wee, J. H., Min, C. Y., Yoo, D. M., & Choi, H. G. (2021). The Association between Anemia and Parkinson's Disease: A Nested Case-Control Study Using a National Health Screening Cohort. *Brain sciences*, 11(5), 623. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050623>
- [17] - *A Doença de Parkinson*. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. (2021, April). <https://www.medicina.ulisboa.pt/newsfmul-artigo/111/doenca-de-parkinson>
- [18] - Admin, R. (2021, November 25). *Deficiência de Ferro Afeta Cerca de 32% dos Portugueses - Raiox - O seu Jornal de Saúde Diário*. RAOX. <https://raiox.pt/deficiencia-de-ferro-afeta-cerca-de-32-dos-portugueses/>
- [19] - Oliveira Martins, S. (Ed.). (2018). *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos*. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. ISBN: 978-989-8369-17-8.
- [20] - Infarmed. (n.d.). *Farmacovigilância*. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Acedido a 13/07/2024, de <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>
- [21] - Infarmed. (n.d.). *FAQ*. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Acedido a 13/07/2024, de <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/faq>
- [22] - MSD Manuals. (n.d.). *Reações medicamentosas adversas*. In *MSD Manual - Versão para profissionais de saúde*. Acedido a 13/07/2024, de https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/rea%C3%A7%C3%B5es-medicamentosas-adversas/rea%C3%A7%C3%B5es-medicamentosas-adversas#Etiologia_v1109624_pt
- [23] - Infarmed. (n.d.). *Submissão de reações adversas a medicamentos (RAM)*. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Acedido a 18/07/2024, de <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
- [24] - Paracetamol: 10mg/ml, solução injetável: resumo das características do medicamento (aprovado em 24-06-2022 pelo INFARMED). Rua João de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal: Generis Farmacêutica, S.A.

- [25] - Ondansetrom: 4mg/ml, solução para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 14-03-2023 pelo INFARMED). Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN-1914, Malta: Eugia Pharma (Malta) Limited
- [26] - Pantoprazol: 40mg, pó para solução injetável: resumo das características do medicamento (aprovado em 27-03-2020 pelo INFARMED). World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Espanha: Accord Healthcare S.L.U.
- [27] - Esomeprazol: 20 mg, comprimidos gastrorresistentes: resumo das características do medicamento (aprovado em 02-05-2019). São Martinho do Bispo 3045-016 Coimbra Portugal: Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.
- [28] - Cetorolac de trometamina: 10 mg, comprimidos revestidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 01-03-2023 pelo INFARMED). Copenhagen Towers Ørestads Boulevard 108, 5.tv DK-2300 København S Dinamarca: Atnahs Pharma Netherlands B.V.
- [29] - Cetorolac de trometamina: 10mg/ml, solução injetável: resumo das características do medicamento (aprovado em 01-03-2023) pelo INFARMED). Copenhagen Towers Ørestads Boulevard 108, 5.tv DK-2300 København S Dinamarca: Atnahs Pharma Netherlands B.V.
- [30] - Drugs.com (2024). *Ketorolac Interactions Checker*. Drugs.com. Acedido a 12/07/2024, de https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1415.
- [31] - Hahn, S. R. (2019). *Protocolos de monitorização terapêutica de vancomicina: Impacto nos resultados clínicos dos doentes e contributos para a sua melhoria* (Tese de doutoramento, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Portugal). Orientadores: P. M. F. C. Fresco, J. A. F. Monteiro, & R. Linden.
- [32] - Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 May 19;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036. PMID: 32191793.
- [33] - Kan, W. C., Chen, Y. C., Wu, V. C., & Shiao, C. C. (2022). Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury: A Narrative Review from Pathophysiology to Clinical Application. *International journal of molecular sciences*, 23(4), 2052. <https://doi.org/10.3390/ijms23042052>
- [34]- ShinyApps. (n.d.). *Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring*. Disponível em <https://tdmx.shinyapps.io/vancomycin/>
- [35] - DoseMeRx. (n.d.). *Vancomycin Models*. Disponível em <https://doseme-rx.com/why-dosemerx/drug-packages-original/vancomycin-models>

- [36] - [1] – Trodelvy, 200 mg, pó para concentrado para solução para perfusão, resumo das características do medicamento (aprovado pelo INFARMED). Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irlanda: Gilead Sciences Ireland UC
- [37] - INFARMED. (2023). Relatório público de avaliação: Trodelvy (sacituzumab govitecano). INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
- [38] - Hoga, L., Rodolpho, J., Gonçalves, B., & Quirino, B. (2015). Women's experience of menopause: a systematic review of qualitative evidence. *JB database of systematic reviews and implementation reports*, 13(8), 250–337. <https://doi.org/10.11124/jbisrir-2015-1948>
- [39] - NHS. (n.d.). *Menopause*. Acedido a 13/08/2024, de <https://www.nhs.uk/conditions/menopause/>
- [40] - Patient. (n.d.). *Menopause*. Acedido a 13/08/2024, de <https://patient.info/womens-health/menopause>
- [41] - Cleveland Clinic. (n.d.). *Menopause*. Cleveland Clinic. Acedido a 13/08/2024, de <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21841-menopause>
- [42] - Nair, A. R., Pillai, A. J., & Nair, N. (2021). Cardiovascular Changes in Menopause. *Current cardiology reviews*, 17(4), e230421187681. <https://doi.org/10.2174/1573403X16666201106141811>
- [43] - Flores, V. A., Pal, L., & Manson, J. E. (2021). Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocrine reviews*, 42(6), 720–752. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab011>
- [44] - “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel (2022). The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, N.Y.)*, 29(7), 767–794. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>
- [45] - Academic Committee of the Korean Society of Menopause, Lee, S. R., Cho, M. K., Cho, Y. J., Chun, S., Hong, S. H., Hwang, K. R., Jeon, G. H., Joo, J. K., Kim, S. K., Lee, D. O., Lee, D. Y., Lee, E. S., Song, J. Y., Yi, K. W., Yun, B. H., Shin, J. H., Chae, H. D., & Kim, T. (2020). The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *Journal of menopausal medicine*, 26(2), 69–98. <https://doi.org/10.6118/jmm.20000>
- [46] - Hill, D. A., Crider, M., & Hill, S. R. (2016). Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. *American family physician*, 94(11), 884–889.
- [47] - Tibolona, 2.5 mg, comprimidos, resumo das características do medicamento (aprovado em 06-08-2024 pelo INFARMED). Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira, 2710-228 Sintra Portugal: PENTAFARMA – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

- [48] - Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (2020). *Tibolona Teva - DEFERIDO*. Infarmed. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/TibolonaTeva_DEFERIDO.pdf/27dc12ea-b170-4b43-8851-193196e9c717
- [49] - Lee, J. K., Yun, H., Kim, H., Yun, B. H., & Seo, S. K. (2023). Tibolone and Breast Cancer. *Journal of menopausal medicine*, 29(3), 92–96. <https://doi.org/10.6118/jmm.23032>
- [50] - Hsiao, S. M., & Liao, S. C. (2024). Effect of tibolone vs hormone replacement therapy on climacteric symptoms and psychological distress. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, 87(2), 189–195. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000001012>
- [51] - Hsiao, S. M., & Chang, S. R. (2024). Effect of tibolone versus hormone replacement therapy on lower urinary tract symptoms and sexual function. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 123(6), 710–715. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2023.12.007>
- [52] - Kim, H. K., Jeon, S. H., Ryu, K. J., Kim, T., & Park, H. (2019). Comparison of the Efficacy of Tibolone and Transdermal Estrogen in Treating Menopausal Symptoms in Postmenopausal Women. *Journal of menopausal medicine*, 25(3), 123–129. <https://doi.org/10.6118/jmm.19205>
- [53] - World Health Organization. (n.d.). *WHOQOL: Measuring quality of life*. World Health Organization. Disponível em <https://www.who.int/tools/whoqol>
- [54] - Kalder, M., Kyvernitakis, I., Hars, O., Kauka, A., & Hadji, P. (2016). Comparison of combined low-dose hormone therapy vs. tibolone in the prevention of bone loss. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 19(5), 471–477. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1198313>
- [55] - Castrejón-Delgado, L., Castelán-Martínez, O. D., Clark, P., Garduño-Espinosa, J., Mendoza-Núñez, V. M., & Sánchez-Rodríguez, M. A. (2021). Effect of Tibolone on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology*, 10(3), 211. <https://doi.org/10.3390/biology10030211>
- [56] - Anagnostis, P., Galanis, P., Chatzistergiou, V., Stevenson, J. C., Godsland, I. F., Lambrinoudaki, I., Theodorou, M., & Goulis, D. G. (2017). The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 99, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.009>
- [57] - von Eckardstein, A., Crook, D., Elbers, J., Ragoobir, J., Ezech, B., Helmond, F., Miller, N., Dieplinger, H., Bennink, H. C., & Assmann, G. (2003). Tibolone lowers high density lipoprotein cholesterol by increasing hepatic lipase activity but does not impair cholesterol efflux. *Clinical endocrinology*, 58(1), 49–58. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01666.x>

- [58] - Kenemans, P., Bundred, N. J., Foidart, J. M., Kubista, E., von Schoultz, B., Sismondi, P., Vassilopoulou-Sellin, R., Yip, C. H., Egberts, J., Mol-Arts, M., Mulder, R., van Os, S., Beckmann, M. W., & LIBERATE Study Group (2009). Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet. Oncology*, 10(2), 135–146. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70341-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70341-3)
- [59] - Archer, D. F., Hendrix, S., Gallagher, J. C., Rymer, J., Skouby, S., Ferenczy, A., den Hollander, W., Stathopoulos, V., & Helmond, F. A. (2007). Endometrial effects of tibolone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(3), 911–918. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2207>
- [60] - Tansulosina, 0.4 mg, comprimidos de libertação prolongada, resumo das características do medicamento (aprovado em 20-06-2013 pelo INFARMED). Lagoas Park Edifício 5 - Torre C, Piso 6 2740-245 Porto Salvo: Astellas Farma, Lda.
- [61] - ChemWhat. (n.d.). *Cloridrato de tansulosina CAS 106463-17-6*. Acedido a 24/08/2024, de <https://www.chemwhat.pt/cloridrato-de-tansulosina-cas-106463-17-6/>
- [62] - Michel, M. C., & Vrydag, W. (2006). Tamsulosin: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs*, 66(2), 231-250. DOI: 10.2165/00003495-200666020-00005
- [63] - Yoshida, M., Homma, Y., & Kawabe, K. (2007). Silodosin, a novel selective alpha 1A-adrenoceptor selective antagonist for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert opinion on investigational drugs*, 16(12), 1955–1965. <https://doi.org/10.1517/13543784.16.12.195>
- [64] - Silodosina, 4/8mg, cápsula, resumo das características do medicamento (aprovado em 18-09-2014 pelo INFARMED). Raheens East Ringaskiddy Co. Cork Irlanda: Recordati Ireland Ltd.
- [65] - Manjunatha, R., Pundarikaksha, H. P., Madhusudhana, H. R., Amarkumar, J., & Hanumantharaju, B. K. (2016). A randomized, comparative, open-label study of efficacy and tolerability of alfuzosin, tamsulosin and silodosin in benign prostatic hyperplasia. *Indian journal of pharmacology*, 48(2), 134–140. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.178825>
- [66] - Manohar, C. M. S., Nagabhushana, M., Karthikeyan, V. S., Sanjay, R. P., Kamath, A. J., & Keshavamurthy, R. (2017). Safety and efficacy of tamsulosin, alfuzosin or silodosin as monotherapy for LUTS in BPH - a double-blind randomized trial. *Central European journal of urology*, 70(2), 148–153. <https://doi.org/10.5173/cej.2017.924>
- [67] - Yu, H. J., Lin, A. T., Yang, S. S., Tsui, K. H., Wu, H. C., Cheng, C. L., Cheng, H. L., Wu, T. T., & Chiang, P. H. (2011). Non-inferiority of silodosin to tamsulosin in treating patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU international*, 108(11), 1843–1848. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10233.x>

- [68] - Meyer, L. E., & Brown, J. N. (2012). Tamsulosin for voiding dysfunction in women. *International urology and nephrology*, 44(6), 1649–1656. <https://doi.org/10.1007/s11255-012-0275-0>
- [69] - Jindan, L., Xiao, W., & Liping, X. (2022). Evolving Role of Silodosin for the Treatment of Urological Disorders - A Narrative Review. *Drug design, development and therapy*, 16, 2861–2884. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S373659>
- [11] Abdullah, A., Basoo Gupta, Y., Selvaraj, S., Ganapathy, R., Ilangovan, A. K., Sivalingam, S., & Prasad, S. (2023). A Comparison Between Silodosin and Tamsulosin for Medical Expulsive Therapy of Distal Ureteric Calculus. *Cureus*, 15(10), e47008. <https://doi.org/10.7759/cureus.47008>
- [70] - Kang, T. W., Kim, S. J., Chang, K. D., Kim, M. H., & Chung, H. C. (2021). Effect of the symptom-based alpha-blocker treatment on lower urinary tract symptoms in women: systematic review and meta-analysis. *Therapeutic advances in urology*, 13, 17562872211053679. <https://doi.org/10.1177/17562872211053679>
- [71] - Boyd, K., & Hilas, O. (2014). α -adrenergic blockers for the treatment of lower-urinary-tract symptoms and dysfunction in women. *The Annals of pharmacotherapy*, 48(6), 711–722. <https://doi.org/10.1177/1060028014524174>
- [72] - Abdullah, A., Basoo Gupta, Y., Selvaraj, S., Ganapathy, R., Ilangovan, A. K., Sivalingam, S., & Prasad, S. (2023). A Comparison Between Silodosin and Tamsulosin for Medical Expulsive Therapy of Distal Ureteric Calculus. *Cureus*, 15(10), e47008. <https://doi.org/10.7759/cureus.47008>
- [73] - Zhang, H. L., Huang, Z. G., Qiu, Y., Cheng, X., Zou, X. Q., & Liu, T. T. (2017). Tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in women: a systematic review and meta-analysis. *International journal of impotence research*, 29(4), 148–156. <https://doi.org/10.1038/ijir.2017.12>
- [74] - Alenezi A., Salem S., Taleb S., Almazeedi A., Alfahad M., Alkabbani M., Alyousef R Al-Terki A., Al-Shaiji T. (2023). Silodosin in Females with Voiding Dysfunction: Safety and Efficacy, A Pilot Study. Acedido a 30/08/2024, de [ICS 2023 Abstract #382 Silodosin in Females with Voiding Dysfunction: Safety and Efficacy, A Pilot Study](#).
- [75] - CTV. (n.d.). *Silodosin vs placebo in the treatment of female LUTS*. Acedido a 30/08/2024, de <https://ctv.veeva.com/study/silodosin-vs-placebo-in-the-treatment-of-female-luts>
- [76] - Gur, M., Ulu, M. B., Caliskan, S. T., Ozturk, K., & Akdeniz, E. (2021). Dexketoprofen vs. Tamsulosin vs. Silodosin vs. Tadalafil as Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones in Men. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*, 31(8), 947–952. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.08.947>

- [77] - Abdelaal, M. A., & El-Dydamony, E. M. (2023). Comparative study between Tamsulosin, Silodosin and Tadalafil as a medical expulsive therapy for lower ureteral stones. *Archivio italiano di urologia, andrologia: organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica*, 95(1), 10849. <https://doi.org/10.4081/aiua.2023.10849>
- [78] - Wang, R. C., Smith-Bindman, R., Whitaker, E., Neilson, J., Allen, I. E., Stoller, M. L., & Fahimi, J. (2017). Effect of Tamsulosin on Stone Passage for Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of emergency medicine*, 69(3), 353–361.e3. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.06.044>
- [79] - Ramadhani, M. Z., Kloping, Y. P., Rahman, I. A., Yogiswara, N., Soebadi, M. A., & Renaldo, J. (2023). Silodosin as a medical expulsive therapy for distal ureteral stones: A systematic review and meta-analysis. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*, 39(1), 21–26. https://doi.org/10.4103/iju.iju_115_22
- [80] - Gharib, T., Mohey, A., Fathi, A., Alhefnawy, M., Alazaby, H., & Eldakhakhny, A. (2018). Comparative Study between Silodosin and Tamsulosin in Expectant Therapy of Distal Ureteral Stones. *Urologia internationalis*, 101(2), 161–166. <https://doi.org/10.1159/000490623>
- [81]- Elgalaly, H., Sakr, A., Fawzi, A., Salem, E. A., Desoky, E., Shahin, A., & Kamel, M. (2016). Silodosin vs tamsulosin in the management of distal ureteric stones: A prospective randomised study. *Arab Journal of Urology*, 14(1), 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2015.11.004>
- [82] - Gupta, S., Lodh, B., Singh, A. K., Somarendra, K., Meitei, K. S., & Singh, S. R. (2013). Comparing the efficacy of tamsulosin and silodosin in the medical expulsion therapy for ureteral calculi. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 7(8), 1672–1674. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6141.3241>

Farmacovigilância



Formação desenvolvida no âmbito do estágio curricular para conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Maria Helena Pinto Ferreira
(up201907563)

Sobre o que vamos falar?...

- 1º - O que é a Farmacovigilância?;
- 2º - O que é uma Reação Adversa a Medicamento(s)?;
- 3º - A História da Farmacovigilância;
- 4º - Farmacovigilância na União Europeia;
- 5º - Metodologias em Farmacovigilância;
- 6º - O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF);
- 7º - O papel do Farmacêutico Comunitário;
- 8º - Como notificar?
- 9º - Conclusão.

O que é a Farmacovigilância?

- A Farmacovigilância é definida pela OMS “como o conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexo de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos”.
- Deste modo, é um processo sistemático que visa monitorizar e avaliar as reações adversas do medicamento e assim, assegurar a segurança de quem o usa.
- O uso seguro dos medicamentos é uma defesa dos doentes e da Saúde Pública. Também ajuda na redução de custos associados às RAMs.

Segurança = Relação risco/benefício de um medicamento

(esta relação é sempre dependente)

O que é uma Reação Adversa a Medicamento(s)?

- Não tem sido fácil criar uma só definição para o termo, mas uma das definições aceites é “qualquer reação prejudicial (noxious), não procurada e que aparece nas doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento ou para modificação de função fisiológica”.
- No entanto, esta definição não inclui, por exemplo, falhas terapêuticas. Em 2010, o Parlamento Europeu legislou, por Diretiva que se passaria a definir RAM como “uma reação nociva e não intencional a um medicamento”.

Habitualmente, as RAMs dividem a sua classificação em

Dose-dependentes

São previsíveis e estão diretamente relacionadas com a dose do fármaco (80% das RAMs, + comuns – graves)

Não Dose-dependentes (+ graves – comuns)

São imprevisíveis

Alérgicas

Idiossincráticas

A História da Farmacovigilância

- Apesar de, há mais de um século, se conseguir associar o uso de certas substâncias ao desenvolvimento de reações adversas, foi o “Desastre da Talidomia” (em finais de 1961) que deu o grande *boom* ao desenvolvimento da Farmacovigilância.
- A partir de 1962, nos Estados Unidos da América, passou a ser obrigatório demonstrar a eficácia clínica de qualquer fármaco antes deste ser colocado no mercado, com a **Emenda Kefauver-Harris**.
- A partir daqui foram criadas estratégias de harmonização de dados e informação, métodos de fabrico, autorizações de introdução no mercado e procedimentos.
- Foram desenvolvidos sistemas de notificações de reações adversas (**Farmacovigilância**) em vários países. Por exemplo, no Reino Unido foi criado o “Yellow Card Scheme”, em 1964.

A História da Farmacovigilância

- Em 1978, a OMS lançou o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos;
- Em 1990, nasceu a Conferência Internacional de Harmonização (ICH) que veio a criar *guidelines* para elaboração de relatórios de segurança coesos entre os países da União Europeia, o Japão e os EUA. Nomeadamente veio impor o “Documento Técnico Comum”

Documento Técnico Comum: Tem 5 módulos.

- 1º módulo:** Informação administrativa;
- 2º módulo:** Sumário geral, de informação pré-clínica e clínica
- 3º módulo:** Documentação química, farmacêutica e biológica
- 4º módulo:** Relatórios de ensaios toxicológicos e farmacológicos
- 5º módulo:** Relatórios dos ensaios clínicos

- A partir do final do século XX, o avanço tecnológico permitiu a criação de bases de dados digitais e de softwares que registam e analisam as RAM.

Farmacovigilância na União Europeia

- O sistema europeu de Farmacovigilância na União Europeia é coordenado pelas autoridades competentes de cada Estado Membro, pela Comissão Europeia e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA).
- A EMA foi criada, em 1995, com o objetivo de garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos de uso humano e veterinário em toda a UE. A EMA é responsável pela concessão de AIM a qualquer medicamento usado na Europa e também assume a responsabilidade de controlar todas as áreas inerentes ao mesmo, incluindo a Farmacovigilância.
- O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) surgiu, por legislação, em 2012, visando atingir uma maior proatividade e menor duplicação dos esforços entre cada EM. O aumento da transparência em relação às RAM permitiu a toma de medidas atempadas e generalizadas. O PRAC é composto por membros nomeados pelos EM e pela Comissão Europeia e é responsável por emitir pareceres em qualquer assunto relacionado com atividades de Farmacovigilância e sistemas de gestão de risco, assumindo um papel central dentro dos Comitês da EMA.

Metodologias em Farmacovigilância

Quadro 3. Principais metodologias/ ferramentas utilizadas em farmacovigilância

Notificação de RAM	Monitorização Adicional	Gestão de sinal
Relatórios periódicos de segurança (RPS)	Planos de Gestão de Risco (PGR)	Estudos de Segurança Pós-autorização (PSS)
Procedimentos urgentes de segurança da UE (artigo 107)	Artifícios: artigos 31 e 20	Comunicações de segurança
Inspeções de farmacovigilância	Outras atividades	
	Renovações	Renovações anuais Alterações de segurança

Notificação de RAM:

- Cobre toda a população;
- Abrange todo o ciclo de vida do medicamento;
- Não interfere na prescrição;
- Vem do contacto direto com a população;
- É o "início" da Farmacovigilância.

Monitorização Adicional:

- Partilha de informação entre profissionais de Saúde;
- Analisar dúvidas em relação ao risco/benefício de um medicamento;
- Resultou na criação de uma lista, que é mensalmente atualizada e publicada pela EMA e pelos EM, que agrupa todos os medicamentos sujeitos a monitorização adicional.

Gestão de Sinal:

- Compreende várias etapas, que são: 1º: Detecção do sinal, 2º: Validação do sinal, 3º: Análise do sinal e atribuição de prioridade, 4º: Avaliação do sinal, 5º: Decisão sobre as medidas a desencadear e 6º: Troca de informação;
- No fundo, mostra a relação direta entre causa-efeito (fármaco-RAM) e contribui para desenvolvimento atempado de medidas de segurança em relação a riscos pré-conhecidos.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF)

- O SNF foi criado em 1992, fruto da adesão portuguesa à CEE. Desde a sua criação, verifica-se um aumento contínuo das notificações de RAM, o que naturalmente contribui para uma definição cada vez mais precisa do perfil de segurança dos medicamentos em causa e para a adoção de medidas preventivas.
- Passou por 2 mudanças significativas. Uma em 2012, quando se tornou possível a notificação direta de RAM às autoridades competentes e outra em 2017, quando um novo portal RAM foi lançado.
- Atualmente, o SNF é formado pela Direção Geral do Risco de Medicamentos do INFARMED (que é responsável por toda a sua integração) e por 9 Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF), que são no Porto, Lisboa, Braga, Coimbra, Covilhã, Évora, Faro, Ponta Delgada e Funchal. Cada unidade recebe as notificações e promove ações na sua respetiva área, sendo depois as informações coordenadas nacionalmente.
- Os farmacêuticos passaram a poder notificar RAM, e portanto a ter um papel ativo no SNF, em 1997. Até aí, só os médicos o podiam fazer.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF)

- Existem duas formas de notificações de RAM: **Notificação direta** e **Notificação indireta**.

Notificação direta: Feita por profissionais de saúde e pelos próprios doentes.

Notificação indireta: Feita pelos TAIM (titulares de autorização de introdução no mercado de medicamentos).

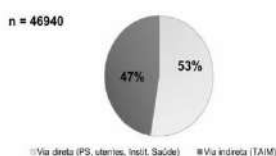


Figura 3. Distribuição das Notificações no SNF - via direta e via indireta no período de 1992 a 2017

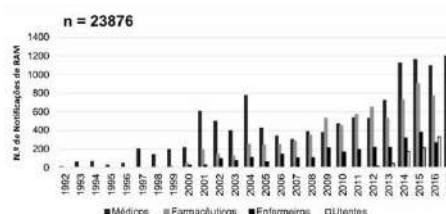


Figura 4. Evolução das notificações de RAM de via direta por notificador no período de 1992 a 2017

- O médico continua a ser quem mais notifica e o farmacêutico hospitalar comunica 3 vezes mais que o comunitário.

O papel do Farmacêutico Comunitário

- Como sabemos, milhares de medicamentos são prescritos diariamente, quer para tratamento, quer para prevenção de diversas patologias. Existem diferenças entre a efetividade e a segurança demonstradas nos ensaios clínicos prévios à introdução no mercado e a real efetividade e segurança destes quando utilizados pela população em geral.
- Quando um fármaco começa a ser utilizado por toda uma comunidade, que não possui as características restritas de um ensaio, começam a ser detetadas mais RAM e também mais interações medicamentosas.
- O farmacêutico e a farmácia são determinantes na notificação de RAM devido à sua natureza de proximidade com a população e com a sua presença em todo o território nacional. Em muitas localidades a farmácia é o único estabelecimento onde a população consegue, em tempo útil e com relativa facilidade, contactar com um profissional de saúde.
- Com o contacto quotidiano dos utentes com a farmácia, surge uma relação de confiança no farmacêutico. O cuidado e a atenção dispensada aos utentes leva a que, atualmente este reconheça as capacidades e formação científica do farmacêutico, valorize as suas opiniões e siga os seus conselhos. Desta forma, o papel do farmacêutico na Farmacovigilância é crucial, já que este é o único profissional que acompanha o utente durante todo o tratamento e até antes e depois do mesmo, estando mais atento a quaisquer alterações.

O papel do Farmacêutico Comunitário

- Por outro lado, o farmacêutico é o profissional de saúde mais informado no que toca a fármacos, sendo o “especialista do medicamento” e, por isso, naturalmente, é o que está mais apto para assegurar que as formas farmacêuticas são adequadas ao utente, que este sabe qual o esquema terapêutico e que está ciente de possíveis interações, podendo assim, mais facilmente, reportá-las.
- Deste modo, cabe ao farmacêutico ser proativo na deteção de RAM e na monitorização da efetividade do tratamento, não descartando a sua segurança.
- Apesar da notificação espontânea por parte do farmacêutico comunitário ter vindo a aumentar nos últimos anos, verifica-se que ainda há espaço para melhorar. Vejamos, o farmacêutico é o profissional mais capacitado para “prevenir, identificar, notificar e monitorizar RAM” pelos motivos já referidos, mas sabemos que ainda estamos num cenário de subnotificações das mesmas.
- Hoje em dia, qualquer cidadão pode notificar uma RAM que aconteça consigo mesmo, diretamente no portal RAM. Posto isto, o papel do farmacêutico, tem que passar por incentivar os seus utentes a fazê-lo e, se necessário, prontificar-se a ajudá-los no processo.

Como notificar?

1º passo: Aceder ao Portal RAM (em www.infarmed.pt)



Como notificar?

2º passo: Escolher se quem está a notificar é **utente ou profissional de saúde** (no nosso caso: **profissional de saúde**)



Informed
Sistema de Informação

Administrador | Profissional de saúde | Citatela

Entidades

Medicamentos de uso humano | Diagnósticos médicos | Cirurgias | Licenciamentos

Reações Adversas

Se tiver ocorrido mais do que uma reação, podemos adicionar "Outra Reação?"

Outra Reação

Reação Adversa

Descrição da RA: (ao preferir, insira um ícone ao final para colocar os sintomas da doença médica associada)

Evolução da Reação	Critérios de Gravidade
Data de início 01/01/2011 Duração da Reação 10 dias Tratamento da reação adversa	Data de fim 01/01/2011 Causalidade

The screenshot shows the 'Medicamento' form within the Infarmed application. The interface is in Portuguese and includes a top navigation bar with the Infarmed logo and menu items like 'Medicamentos', 'Dispositivos médicos', 'Consultas', and 'Licenciamentos'. The left sidebar contains 'Entidades'. The main form area is titled 'Medicamento' and contains several input fields: 'Nome*' (with a dropdown arrow), 'Tipo de Autorização' (with a dropdown arrow and an information icon), 'Farmácia' (with a dropdown arrow), 'Data de início' (with a calendar icon and a dropdown arrow), 'Data de fim' (with a calendar icon and a dropdown arrow), 'Via de Administração' (with a dropdown arrow), 'Dosagem' (with a dropdown arrow), 'Forma Farmacéutica' (with a dropdown arrow and an information icon), 'Modo de Tomada' (with a dropdown arrow), and 'Indicação Terapêutica' (with a dropdown arrow).

informad

Medicamento:

Nome do medicamento: _____

Assinatura: _____

Prescrição: _____

Data de emissão: _____

Valor da receita: _____

Farmácia: _____

Endereço: _____

Medicamento:

Nome do medicamento: _____

Assinatura: _____

Prescrição: _____

Data de emissão: _____

Valor da receita: _____

Farmácia: _____

Endereço: _____

Como notificar?

3º passo: Preencher o formulário (3º parte é relativa ao “Doente”)

The screenshot shows the 'Doente' (Patient) section of a form. It includes fields for 'Iniciais' (Initials), 'Sexo' (Gender), 'Data de Nascimento' (Date of Birth) in DD/MM/AAAA format, 'Idade à Data de RAM' (Age at Date of RAM), 'Peso (kg)' (Weight in kg), and 'Altura (cm)' (Height in cm). Each field has a corresponding input box or dropdown menu.

Como notificar?

3º passo: Preencher o formulário (4º parte é relativa ao “Notificador”)

The screenshot shows the 'Notificador' (Notifier) section of a form within the Informed system. The header includes the Informed logo and navigation tabs: 'Cidadãos', 'Profissionais de saúde', 'Entidades', 'O Informed', and 'Ajuda'. A sidebar on the left lists categories: 'Medicamentos de uso humano', 'Dispositivos médicos', 'Cosméticos', and 'Licenciamentos'. The main form fields include 'Nome Próprio*', 'Apelido(s)*', 'Gonçalves*', 'Local de Trabalho*' (with options: Farmácia, Hospital, Local de venda de medicamentos, Centro de saúde/USP, Outro), 'Código Postal', 'Localidade', 'Qualificação*', 'Email*', 'Telefone/Idemóvel', and 'NP Carteira/Códulo Profissional'. A 'Guardar dados' button is visible on the right.

Como notificar?

3º passo: Preencher o formulário (5ª parte é relativa a “Outras Informações”) – Segue-se a submissão do formulário

The screenshot shows the Infarmed website interface. The top navigation bar includes links for 'Cidadãos', 'Profissionais de saúde', 'Entidades', 'O Infarmed', and 'Ajuda'. A secondary navigation bar lists categories: 'Medicamentos de uso humano', 'Dispositivos médicos', 'Cosméticos', and 'Licores'. The main content area is titled 'Outras Informações' and contains several text input fields. The first field is labeled 'Medicamento Concomitante' and the second is 'Ocorreu Efeito de Medicção?'. Below these fields, there is a list of instructions for filling out the form, including: 'Preencha com outras informações relevantes, tais como:', 'Via de administração se não especificado anteriormente;', 'História clínica e farmacológica;', 'Alergias conhecidas;', 'Resultados de exames e análises relacionados com a reação adversa;', 'Informação sobre reatância ou risco de reação adversa com a reintrodução do medicamento;', 'Se suspeita que a reação adversa resultou de interação com outros medicamentos, produtos à base de plantas ou suplementos alimentares para enriquecimento, para desportistas, vitaminas, etc.);', 'Se exposição a grávidas p.f. refere-se a reação ocorreu no bebé, na mãe ou em ambos, o tempo de gestação à data da toma; outros medicamentos usados durante a gravidez; informação de gravidez anterior; dados de ecografias e resultado das intervenções; após o parto referir também o tempo de gestação e informações do bebé, como peso, índice APGAR e eventuais problemas detetados;'. At the bottom of the form, there is a 'Submeter' button.

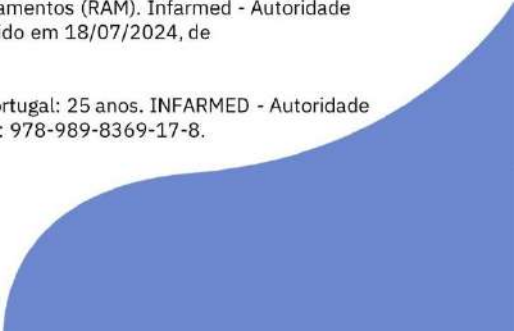
Conclusão

- Após a análise do formulário por parte do INFARMED, o notificador receberá uma resposta. Caso tal não aconteça, o mesmo deve contactar o INFARMED por email (cimi@infarmed.pt) ou por contacto telefónico (217987373). Pode existir um contacto para obter mais esclarecimentos, se possíveis.
- Realço que a notificação de efeitos indesejáveis em relação a suplementos alimentares deve ser endereçada para a Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação (DSNA) da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), por email (dsna@dgav.pt), por contacto telefónico (213 613 271) ou por fax (213 613 277).

Notificar as Reações Medicamentosas Adversas é o que o faz o INFARMED e a EMA tomarem conhecimento das mesmas, e posteriormente definir a sua relação “causa-efeito”. A relação “risco-benefício” de cada medicamento vai sendo cada vez mais pormenorizada com a Farmacovigilância, tornando o seu uso cada vez mais seguro e eficaz.



Bibliografia

- Infarmed. (n.d.). Farmacovigilância. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Acedido em 13/07/2024, de <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>
 - Infarmed. (n.d.). FAQ. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Acedido em 13/07/2024, de <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/faq>
 - Infarmed. (n.d.). Submissão de reações adversas a medicamentos (RAM). Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Acedido em 18/07/2024, de <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
 - Oliveira Martins, S. (Ed.). (2018). Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. ISBN: 978-989-8369-17-8.
- 



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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