



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Salomé Maria de Sá Bóia

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Salomé Maria de Sá Bóia



Farmácia Juncal

janeiro de 2024 a abril de 2024

e

julho de 2024



Hospital CUF Porto

1 de maio de 2024 a 30 de junho de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Maria Lúcia Marques Ferreira de Sousa Saraiva

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Almeida

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Hugo Cunha

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 referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 17 de setembro de 2024

Salomé Maria de Sá Bóia

Resumo

O estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) representa a fase final do percurso académico, e proporciona uma oportunidade crucial para aplicação do conhecimento teórico-científico em situações práticas, em prol da saúde dos doentes. Esta componente curricular permitiu-me integrar os conceitos aprendidos na faculdade, na realidade do exercício profissional farmacêutico.

De forma a resumir da melhor forma o percurso ao longo deste período de estágio, e todo o trabalho desenvolvido, este documento encontra-se dividido em duas partes.

A parte 1 está subdividida em duas secções, referindo-se a secção A ao estágio em farmácia comunitária e a secção B ao estágio em farmácia hospitalar. É nesta primeira parte que se encontram desenvolvidas as competências que explorei ao longo do meu percurso e que surgiram da minha atividade farmacêutica. No âmbito do estágio em farmácia comunitária (secção A), desenvolvi três atividades, sendo elas: a sobredosagem de Paracetamol com a toma concomitante de Paracetamol (Ben-u-ron) e Paracetamol e Maleato de Clorofenamina (Griponal), uma atividade de intervenção na comunidade para a sensibilização sobre o glaucoma e a utilização da Trazodona no tratamento da insónia crónica. Já na secção B, relativa ao estágio em farmácia hospitalar, encontram-se explanadas três atividades neste contexto: a elaboração de uma Informação para a Comissão de Farmácia e Terapêutica relativamente ao Aflibercept 8mg IO, o impacto das variações do gene DPYD na toxicidade do 5-FU em pacientes com cancro colorretal e a utilização de Ácido Tranexâmico no tratamento e prevenção de Hemorragias Pós-Parto.

A parte 2 deste documento engloba dois temas de desenvolvimento científico desenvolvidos em contexto de farmácia comunitária, tendo surgido no âmbito do atendimento ao público e de acordo com a sua pertinência. O primeiro tema aborda o uso da Gabapentina no tratamento da dor neuropática, enquanto o segundo diz respeito aos efeitos do Ospemifeno na atrofia vulvovaginal e outros sintomas pós-menopausa.

Sendo assim, o presente relatório de estágio oferece uma visão abrangente e detalhada da experiência formativa adquirida durante o período de prática profissional. Nele estão evidenciados os diversos conhecimentos científicos assimilados através da realização de atividades práticas e da condução de pesquisas bibliográficas aprofundadas.

Agradecimentos

A mim, antes de tudo. Por nunca ter desistido mesmo quando as coisas pareceram impossíveis. Que depois de todas as lágrimas e sorrisos, olho para trás e valeu tudo a pena. Saio daqui com a certeza de que sou capaz de conquistar o céu, e foram estes 5 anos que me provaram isso.

Aos meus pais, a quem devo o que sou. Obrigada pelo suporte incondicional e por estarem sempre presentes.

Ao meu irmão, Sebastião, que é dono do melhor abraço e é a minha felicidade em pessoa. Sem ti a vida não tinha as mesmas cores.

Aos meus avós, Domingos, Neca e Mena, que sempre acreditaram em mim e que se enchem de orgulho por cada etapa que eu conquiste.

À minha avó Cristina que desde que eu era pequena me dizia que eu ia chegar longe. Isto também é teu.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que foi a minha segunda casa durante esta jornada. A casa que me fez crescer e aprender, que me deu o gosto pela profissão farmacêutica e que, mais do que tudo, me deu pessoas que levo no meu coração.

Ao Tiago, que sem saber me deu vida. Obrigada por teres trazido o brilho que faltava a isto. És o meu porto seguro.

Aos amigos que estão comigo deste o início, Raquel, Eunice, Vidal, Eduarda e Lourenço. Este caminho não tinha sido igual sem vocês ao meu lado.

À minha Fabiana. Ao rebento mais bonito que eu podia ter. Há escolhas que são a melhor coisa que nós fazemos e eu sei que esta foi uma delas. “Nada é por acaso”. É difícil expressar o quão bonita tu tornaste a minha vida, desde o primeiro dia.

Ao Miguel, o pequeno que acolhi de braços abertos e olhos fechados, e que me mostrou o verdadeiro significado de resiliência e responsabilidade. És uma lufada de ar fresco.

Ao Gonçalo e à Luísa por todo o apoio e por todo o carinho. Não sabem o quanto gosto de vocês.

À Falcão, que me deu a confiança e o conforto que eu não sabia que precisava. Contigo todos os momentos são especiais.

E finalmente à equipa de profissionais que me acompanhou e orientou ao longo do período de estágio:

À equipa da Farmácia Juncal por todos os ensinamentos, em especial à Vanessa e ao André, que em tão pouco tempo conseguiram deixar a sua marca.

Ao Nuno e ao Zé do Hospital CUF, por fazerem da farmácia do hospital um sítio onde dia após dia se quer voltar.

À professora Lúcia Saraiva por toda a disponibilidade e amabilidade durante este final de percurso. Por todas as orientações e por toda a paciência.

E claro, à magnífica equipa da Farmácia Familiar, à Marta, à Ana Luísa, à Carminho e ao Bruno por me terem recebido com o maior carinho e confiança, tornando os meus dias de trabalho mais coloridos. Obrigada por me mostrarem que no trabalho também se tem uma família. Está a ser uma aventura incrível.

Por fim, estendo o meu agradecimentos a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que este caminho fosse mais bonito. Cada palavra de apoio, cada gesto de carinho e compreensão fez toda a diferença. A todos, o meu mais sincero e profundo Obrigada.

Índice geral

Declaração de Integridade	III
Resumo	IV
Agradecimentos	V
Índice geral.....	VII
Índice de Figuras, Tabelas e Anexos	IX
Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos	X
Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1-Contextualização do estágio curricular	1
2-Cronograma e sua explicação.....	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1 – Sobredosagem de Paracetamol com a toma concomitante de Paracetamol (Ben-u-ron) e Paracetamol e Maleato de Clorofenamina (Griponal)	4
Atividade 2 – Visão Clara: Da Prevenção ao Tratamento do Glaucoma	6
Atividade 3 – A Trazodona no tratamento da insónia crónica.....	8
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	10
1-Contextualização do estágio curricular	10
2-Cronograma e sua explicação.....	11
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	14
Atividade 1 – Elaboração de uma Informação para a CFT relativamente ao Aflibercept 8mg IO	14
Atividade 2 - Impacto das variações do gene DPYD na toxicidade do 5-FU em pacientes com cancro colorretal.....	16
Atividade 3 – O Ácido Tranexâmico como tratamento e prevenção de Hemorragias Pós-Parto	18
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento.....	21
Tema 1 – O uso da Gabapentina no Tratamento da Dor Neuropática.....	21

Tema 2 – Efeitos do Ospemifeno na atrofia vulvovaginal e outros sintomas pós-menopausa....	30
Conclusão global	39
Bibliografia	40
Anexos	46

Índice de Figuras, Tabelas e Anexos

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Diagnóstico da dor neuropática

Figura 2 - Alterações sensoriais identificadas em pessoas com dor neuropática

Figura 3 - Exemplos da distribuição neuroanatômica da dor e das anomalias sensoriais

Figura 4 - Comparação das estruturas químicas da Gabapentina, GABA, Leucina e Isoleucina

Figura 5 - Subunidades dos canais de cálcio

Figura 6 - Ação da Gabapentina nos recetores $\alpha 2\delta$ -1NMDA

Figura 7 - Estrutura química do Ospemifeno

Figura 8 - Ospemifeno e os seus metabolitos

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Cronograma mensal das atividades desenvolvidas durante o período de estágio na Farmácia Juncal

Tabela 2 - Sintomatologia característica de indivíduos após sobredosagem com Paracetamol

Tabela 3 - Cronograma semanal das atividades desenvolvidas durante o período de estágio no HCP

Tabela 4 - Comparação da posologia do Aflibercept 2mg e do Aflibercept 8m, em função do diagnóstico de DMI ou EMD

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 – Panfleto GLAUCOMA: O Que Precisa Saber Sobre Esta Doença

Anexo 2 – Informação para a CFT

Anexo 3 – Apresentação suporte da formação interna em farmácia comunitária

Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

5- HT	Serotonina
5- HT2	Serotonina Tipo 2
5- HT_{2A}	Recetores 2A da Serotonina
5-FU	Fluorouracilo ou 5 Fluorouracilo
AAM	Auxiliares de Ação Médica
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADT	Antidepressivos Tricíclicos
AIRS	Antagonista e Inibidor da Recaptação de Serotonina
AUC	Área sobre a curva
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVV	Atrofia Vulvovaginal
CCR	Cancro Colorretal
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CPIC®	Consórcio de Implementação de Farmacogenética Clínica
CYP	Citocromo P450
DHFU	Di-Hidrofluorouracilo Não Citotóxico
DM	Dispositivo Médico
DMI	Degenerência Macular relacionada com a Idade
DPD	Dihidropirimidina Desidrogenase
EMD	Edema Macular Diabético
FDA	Food and Drug Administration
FEFO	First Expired, First Out
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GPAA	Glaucoma Primário de Ângulo Aberto
GPAF	Glaucoma Primário de Ângulo Fechado
GSH	Glutationa
H1R	Recetores H1 da Histamina
HCP	Hospital CUF Porto
HPP	Hemorragia Pós-Parto

ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IMC	Índice de Massa Corporal
IRSN	Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
IV	Intravenoso
JCI	Joint Commission International
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NAPQI	N-acetil-p-benzo-quinona imina
NMDA	N-metil-D-aspartato
PIO	Pressão Intraocular
PNV	Plano Nacional de Vacinação
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RE	Recetor de Estrogénio
SERM	Modulador Seletivo dos Recetores de Estrogénio
SF	Serviços Farmacêuticos
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TEV	Tromboembolismo Venoso
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
TS	Timidilato Sintetase
TXA	Ácido Tranexâmico
UCIN	Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes
VEGF-1	Recetores 1 do Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VEGF-2	Recetores 2 do Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VEGF-A	Fator de Crescimento Vascular A

Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular decorreu na Farmácia Juncal, uma das farmácias do grupo Cruz&Reis, por um período de tempo de 4 meses, de 15 de janeiro de 2024 a 30 de abril de 2024 e de 1 de julho de 2024 a 13 de julho de 2024, sob a monitorização do Dr. Hugo Cunha.

A Farmácia Juncal fica localizada na Estrada de Brito 1335, 4410-206, em São Félix da Marinha e tem um horário de funcionamento das 8h às 22h, todos os dias da semana, incluindo fins de semana e feriados. Este fácil acesso à farmácia, quer pelo horário alargado quer pela localização privilegiada à face da A29 – na fronteira entre os concelhos de Espinho e de Gaia, explica a grande afluência de um público bastante variado e fidelizado à farmácia.

De forma a garantir todos os procedimentos diários como a gestão e receção de encomendas, controlo de stocks, etiquetagem de produtos e dispensa de produtos e respetiva faturação, a farmácia recorre ao software licenciado 4DigitalCare®. Dentro deste software, é possível aceder aos três fornecedores da farmácia (OCP Portugal, Empifarma® e Alliance Healthcare), para a verificação em tempo real do *stock* de produtos nos armazenistas e posterior encomenda com confirmação imediata da disponibilidade e prazo de entrega previsto.

Entre os serviços disponibilizados pela farmácia Juncal aos seus utentes, como a dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), Dispositivos Médicos (DM) e outros Produtos de Saúde, a farmácia conta também com a medição de parâmetros biomédicos (pressão arterial, glicemia, colesterol total e triglicéridos) e antropométricos (peso, altura e índice de massa corporal), administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), e a possibilidade de agendamento de consultas de nutrição e de podologia, de acupuntura e de massagem terapêutica. A acrescentar, também está envolvida nos projetos da “APPTOTEST”, que consiste na disponibilização gratuita de autotestes à população, como reforço ao combate ao VIH-SIDA, bem como no de recolha de medicamentos fora do prazo de validade ou sem uso, através da *Valormed*. Relativamente à dispensa de Medicamentos Manipulados, esta é assegurada pela parceria com a Farmácia Clérigos e a Farmácia Faria, ambas situadas na cidade do Porto, que são responsáveis pela produção dos Medicamentos Manipulados, após envio da respetiva receita médica.

A equipa profissional da farmácia Juncal é constituída pela diretora técnica, por nove farmacêuticos, uma técnica de farmácia em regime part-time e uma responsável administrativa, corpo profissional que se mostrou completamente disponível para me auxiliar, no que precisasse, durante todo o período de estágio.

2-Cronograma e sua explicação

Na **Tabela 1** encontram-se destacadas as atividades que desenvolvi, na Farmácia Juncal, ao longo dos 4 meses de estágio em farmácia comunitária

Tabela 1: Cronograma mensal das atividades desenvolvidas durante o período de estágio na Farmácia Juncal.

Atividades desenvolvidas	janeiro	fevereiro	março	abril	julho
Encomendas (Receção, Gestão de Stocks, Armazenamento, Gestão de Prazos de Validade, Etiquetagem, etc)					
Atendimento ao público com supervisão					
Determinação de Parâmetros Bioquímicos					
Aconselhamento Farmacêutico (Dispensa de MNSRM e de MSRM, Promoção da Adesão à Terapêutica, Posologias e Modos de Administração)					
Aconselhamento e Dispensa de outros produtos de saúde (Dermofarmácia e Higiene, Suplementos Alimentares, Medicamentos e outros produtos veterinários e DM)					
Reposição de Lineares					
Participação em formações					
Dinamização da atividade: “Visão Clara: Da Prevenção ao Tratamento do Glaucoma” (Parte 1, Secção A, Anexo 2)					
Formação Interna sobre “O Uso da Gabapentina no tratamento da Dor Neuropática” (Tema 1, Anexo 3)					

As primeiras semanas foram particularmente importantes, uma vez que foram essenciais tanto para me adaptar ao funcionamento da farmácia como à sua equipa. Foi também nesta altura que comecei por acompanhar e mais tarde ganhar autonomia na receção e gestão de encomendas assim como algum conhecimento chave sobre o circuito de distribuição do medicamento. A par disto, uma das tarefas que me foi designada desde logo foi a arrumação e gestão dos stocks da farmácia, seguindo o método *FEFO (First Expired, First Out)*, para que fosse possível preservar a integridade, qualidade e eficácia dos produtos.

Desta forma, para além de me ter conseguido orientar mais facilmente no armazém da farmácia, tive a oportunidade de estar em contacto com a enorme variedade de medicamentos e outros produtos de saúde disponíveis no mercado. Ainda neste período, pude observar atendimentos ao utente por parte de vários colegas farmacêuticos e de aprofundar os meus conhecimentos científicos sobre os MSRM, MNSRM, DM e outros produtos de saúde.

A partir do início do mês de fevereiro, foi-me dada a oportunidade de iniciar o atendimento ao público de forma autónoma, estando segura de que tinha a possibilidade de esclarecer dúvidas, sempre que fosse necessário, com qualquer colega farmacêutico.

À medida que o estágio foi decorrendo, procurei meter em prática as capacidades que fui adquirindo ao longo do curso, de forma a assegurar com responsabilidade a posição do farmacêutico, tendo sempre como prioridade o bem-estar e a segurança dos utentes, assim como o uso correto dos medicamentos. Deste modo, conforme fui aprimorando as minhas capacidades de aconselhamento farmacêutico, fui percebendo a importância de existir uma comunicação clara e empática por parte do farmacêutico, para que se consiga chegar a todos os utentes.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 – Sobredosagem de Paracetamol com a toma concomitante de Paracetamol (Ben-u-ron) e Paracetamol e Maleato de Clorofenamina (Griponal)

CONTEXTUALIZAÇÃO

O Paracetamol devido à sua eficácia e ao seu baixo custo, é um dos fármacos mais utilizados no mundo. Posto isto, o seu consumo generalizado é responsável pela ocorrência de intoxicações graves, algumas das vezes fatais devido a eventos de lesão hepática. Uma das situações que despertou a minha atenção ao estar no atendimento ao balcão, foi a quantidade de pessoas que tomam, concomitantemente, Paracetamol (Ben-u-ron) e Paracetamol e Maleato de Clorofenamina (Griponal), para o alívio de sintomas de constipação, excedendo a dose máxima diária de paracetamol. Também é habitual, chegarem à farmácia com queixas de vômitos, enxaquecas e mal-estar abdominal, e no seguimento do atendimento mencionarem que estão a fazer essa mesma medicação.

DESENVOLVIMENTO

PARACETAMOL

O Paracetamol é um fármaco com propriedades analgésicas e antipiréticas, sendo uma das suas indicações o tratamento da sintomatologia da gripe e febre^[2]. Nos adultos, a posologia do Paracetamol 1g comprimidos é de 1 comprimido, entre 2 a 4 vezes ao dia, sem exceder a dose máxima diária recomendada de 4g^[2, 3].

O Paracetamol é absorvido célere e integralmente no trato gastrointestinal, atingindo o seu pico de concentração após 0,5-1,5h^[4, 5]. A taxa de absorção depende da taxa de esvaziamento gástrico. Em concentrações plasmáticas terapêuticas, a ligação a proteínas plasmáticas é limitada (apenas 10%), sendo a sua distribuição rápida e uniforme pelos tecidos^[6]. Aproximadamente 25% do Paracetamol sofre o efeito de 1ª passagem no fígado^[7], onde posteriormente cerca de 90% é metabolizado através de reações de fase II, como glucoronidação (45% a 55%) e sulfatação (20% a 30%)^[2, 8]. O restante (5 a 15 %) é oxidado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) (reações de fase I), resultando a formação de um metabolito extremamente tóxico, a N-acetil-p-benzo-quinona imina (NAPQI)^[9]. Com doses terapêuticas de Paracetamol, este intermediário é conjugado com a glutathione (GSH) (reação de fase II). O complexo formado é posteriormente convertido em ácido mercaptúrico e cisteína não tóxica, metabolitos inativos^[10, 11]. O Paracetamol apresenta um tempo de semi-vida de 1,5-2,5h e a sua excreção pela urina é completa ao fim de 24h^[4], sendo 2% do fármaco excretado na sua forma inalterada^[8].

Em contextos de sobredosagem, tanto o metabolismo do fármaco como a sua excreção sofrem alterações. A ingestão de doses mais elevadas, resulta na saturação das vias de glucoronidação e sulfatação hepáticas, redirecionando o metabolismo para o sistema CYP, com consequente aumento da produção de NAPQI. Situações em que os níveis de GSH é reduzida a mais de 70%, propicia a acumulação deste metabolito tóxico, favorecendo a formação de aductos que induzem a um processo irreversível de lesão hepatocelular^[12].

As manifestações clínicas são apresentadas ao longo de quatro fases distintas e podem variar dependendo do grau de hepatotoxicidade^[1]. Na **Tabela 2** estão descritos os sintomas característicos de indivíduos intoxicados com Paracetamol.

Tabela 2: Sintomatologia característica de indivíduos após sobredosagem com Paracetamol^[1].

	<i>Tempo</i>	<i>Sintomas</i>
<i>Fase 1</i>	24h	Mal-estar, Náuseas, Vômitos, Palidez, Sudorese
<i>Fase 2</i>	24 a 72h	Dor abdominal no quadrante superior direito
<i>Fase 3</i>	72 a 96h	Náuseas, Vômitos, Icterícia, Insuficiência hepática
<i>Fase 4</i>	4 dias a 2 semanas	Depressão do SNC, Hipotermia, Convulsões, Hipoglicemia, Edema pulmonar

GRIPONAL

A única indicação terapêutica associada a este medicamento é o tratamento sintomático de estados gripais e constipações, tendo cada comprimido 500mg de Paracetamol e 4g de Maleato de Clorofenamina. A farmacocinética desta última substância é marcada por absorção célere a nível do trato gastrointestinal, atingindo o seu pico de concentração após 2-3h. Contrariamente ao Paracetamol, a Clorofenamina tem um tempo de semi-vida de 12-15h. Em adultos, a dose recomendada é de 1 comprimido 3 a 4 vezes ao dia^[13].

Considerando a toma destes dois fármacos em conjunto, o problema surge quando as pessoas não se apercebem que estão a ingerir a mesma substância em medicamentos diferentes, muitas vezes pela não associação das substâncias ativas ao seu nome, mas sim à marca das mesmas.

CONCLUSÃO

Em situações em que o farmacêutico se apercebe de posologias acima das 4g/dia, havendo ou não o aparecimento de sintomatologia característica de episódios de sobredosagem, deve alertar logo os utentes do que se está a passar, aconselhando sempre a irem ao hospital fazer o devido tratamento de desintoxicação para que a situação não avance para um quadro clínico mais grave.

Atividade 2 – Visão Clara: Da Prevenção ao Tratamento do Glaucoma

CONTEXTUALIZAÇÃO

A visão constitui um meio de comunicação primordial nas dinâmicas sociais e atividades humanas, possuindo, assim, um valor social considerável. Ademais, é reconhecida a necessidade de proteção da capacidade visual desde o nascimento, sendo crucial a prevenção e o tratamento de patologias oculares, que resultam numa redução da qualidade de vida e, em determinadas situações, em custos substanciais.

Na esfera do atendimento farmacêutico, é significativo o número de pacientes que se dirige às farmácias para adquirir medicação para o tratamento do glaucoma, revelando a prevalência desta condição oftalmológica na população.

DESENVOLVIMENTO

Dados da Associação Mundial do Glaucoma, indicam que 78 milhões de pessoas no mundo sofrem de glaucoma e que até 2040, 112 milhões de pessoas desenvolverão esta doença^[14].

O glaucoma é uma doença ocular crônica e progressiva, em que há a degeneração do nervo ótico, levando à perda do campo visual. Esta perda da visão começa nas extremidades do perímetro visual e vai lentamente afetando a visão central^[15].

Existem 10 diferentes tipos de glaucoma, sendo os mais comuns o Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA) e o Glaucoma Primário de Ângulo Fechado (GPAF)^[16]. De um modo geral, o que decorre é uma perturbação da dinâmica dos fluídos intraoculares com consequente acumulação, causando um aumento da pressão sobre as células nervosas, que culmina com a sua morte e eventual cegueira. Por outro lado, existem outros mecanismos igualmente associados ao glaucoma, em que a pressão intraocular (PIO) se mantém nos seus valores normais^[17].

Os danos ocorridos nas fibras do nervo ótico são evidenciados pelo aparecimento de pequenos pontos cegos na visão periférica, sendo por este motivo que a maioria das pessoas com glaucoma não se apercebe da doença até começar a perder efetivamente a visão^[16]. O GPAF, pelo contrário, uma vez que a acumulação da pressão no olho se dá rapidamente, carrega alguns sintomas visíveis ao doente, como o campo de visão desfocado ou diminuto, halos ou “arco-íris” à volta das luzes, dor intensa nos olhos, dor de cabeça, náuseas e vômitos^[16, 18].

Embora o glaucoma possa advir em qualquer pessoa, é importante reconhecer que há determinados fatores de risco que aumentam significativamente a probabilidade de desenvolver essa doença, tais como uma idade superior a 60 anos, a existência de histórico familiar (o GPAA é

hereditário), uma PIO elevada, uma córnea central fina, a presença de uma lesão ocular^[19], e também patologias como a miopia^[20, 21], a hipertensão arterial^[21, 22] e a diabetes^[21, 23]. De acordo com a Direção Geral da Saúde, em Portugal, cerca de 200 mil pessoas apresentam hipertensão intraocular e destas um terço sofre de glaucoma^[24].

É essencial reconhecer que, no contexto atual, a prevenção total do glaucoma ainda não é uma realidade alcançável. Por esse motivo, destaca-se a importância vital da existência de um diagnóstico precoce e de um tratamento adequado para ser possível desempenhar um papel fundamental na preservação da visão, considerando que, na ausência de tratamento, o glaucoma pode resultar em cegueira permanente^[16].

Dado que os danos provocados são irreversíveis, os tratamentos disponíveis têm o propósito de controlar a PIO^[21, 25]. Estão incluídos os colírios que facilitam a drenagem adequada do humor aquoso e/ou reduzem a produção de fluído intraocular pelo olho, cirurgia laser ou cirurgia de incisão^[16, 25]. A opção pelo tratamento mais adequado deve ser sempre decidida individualmente, com base na avaliação realizada pelo médico^[16].

CONCLUSÃO

Neste sentido, face ao elevado número de indivíduos com esta patologia, desenvolvi um panfleto para distribuir ao longo da Semana Mundial do Glaucoma de 2024, que se realizou na semana de 10 a 16 de março, com o principal objetivo de chamar a atenção para este importante problema de saúde pública, que é a principal causa de cegueira no mundo^[16] (**Anexo 1**).

Os panfletos foram todos distribuídos na semana estipulada, provocando um despertar de interesse notável por parte das pessoas. Muitas delas compartilharam que, de facto, conheciam pelo menos um indivíduo que enfrentasse esta questão, sendo na sua maioria membros da própria família.

Esta atividade ilustra o papel crucial dos farmacêuticos comunitários na educação da comunidade, mostrando que a farmácia comunitária constitui um ponto essencial de promoção contínua da saúde pública.

Atividade 3 – A Trazodona no tratamento da insónia crónica

CONTEXTUALIZAÇÃO

O sono representa aproximadamente um terço da vida das pessoas, tendo uma fundamental importância na recuperação tanto física como psíquica dos indivíduos. Em Portugal, cerca de 28,1% da população com idade superior a 18 anos, sofre com sintomas de insónia, pelo menos 3 noites por semana^[26].

Na sequência de um assíduo número de prescrições de trazodona, como fármaco indicado para o tratamento da insónia, surge a necessidade de entender melhor as indicações deste fármaco, bem como os seus mecanismos de ação, posologias e vantagens do uso do mesmo nestas situações.

DESENVOLVIMENTO

A INSÓNIA

De acordo com a Classificação Internacional das Perturbações do Sono (ICSD – *International Classification of Sleep Disorders*)^[27], a insónia é definida de acordo com as seguintes características: um padrão do sono alterado, definido pela dificuldade em adormecer, pela insuficiente duração do sono, por um despertar matinal prematuro, despertares ao longo do sono e variabilidade do padrão do sono, de noite para noite. A qualidade do sono, caracterizada por ansiedade ou agitação, antes ou durante o sono, sensação de cansaço ao acordar e a ocorrência de pesadelos. Por fim, a presença de sequelas diurnas como a sonolência, fadiga, dificuldade de concentração e mudanças de humor^[28]. A insónia crónica tem uma duração mínima de 3 meses^[29] podendo durar anos. Estudos^[30-32] mostraram que a insónia, ministra um risco 2x maior para o desenvolvimento de depressão nos anos consecutivos, bem como um risco de 2x maior de ideação e comportamento suicida.

A TRAZODONA NO TRATAMENTO DA INSÓNIA

A trazodona é um fármaco antidepressivo aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA)^[33], exclusivamente para o tratamento da depressão *major*, no entanto a sua utilização *off-label* como auxiliar do sono, ultrapassa a sua indicação primária como antidepressivo^[34]. A trazodona pertence à classe de fármacos antagonistas e inibidores da recaptção de serotonina (AIRSs), atuando desta forma pela inibição do transportador de serotonina (5-HT) e dos recetores de serotonina tipo 2 (5-HT₂). A inibição da recaptção deste neurotransmissor pelos recetores pré-sinápticos, leva ao aumento da sua disponibilidade a nível da fenda sináptica, permitindo uma melhor ativação dos recetores pós-sinápticos. Consequentemente há a potencialização da transmissão do sinal nervoso contribuindo para o seu efeito terapêutico^[35]. Para esta ação são necessárias doses elevadas de 150-600mg diárias, dada a baixa afinidade da trazodona pelos transportadores de 5-HT^[36].

Em situações de dificuldade constante em adormecer ou manter o sono, as doses de trazodona administradas são mínimas, situadas no intervalo de 25-100mg por dia. Este efeito hipnótico resulta não só do bloqueio dos recetores 2A da serotonina (5-HT_{2A}), mas também da capacidade de bloqueio dos recetores α 1 adrenérgicos e dos H1 da histamina (H1R). O antagonismo dos H1R é o maior responsável pela indução do sono, uma vez que diminui os níveis deste mediador químico, a nível cerebral, provocando uma sensação de sonolência^[35].

A histamina é uma amina endógena com um papel crucial em vários processos fisiológicos, nomeadamente na regulação do ciclo sono-vigília. Esta monoamina é produzida maioritariamente por mastócitos e basófilos, com uma ampla distribuição dos seus recetores pelo corpo humano, incluindo o sistema nervoso central (SNC). Quando os H1R são ativados no SNC, há a libertação de histamina a nível cerebral que, posteriormente, ativa outros recetores propiciando a libertação de neurotransmissores como a acetilcolina e a noradrenalina, que juntamente promovem o estado de alerta^[37]. Na presença de um fármaco com propriedades anti-histamínicas, como é o caso da trazodona, o bloqueio destes recetores vai impedir a libertação da histamina, que impossibilita a libertação dos outros neurotransmissores. Esta ação anti-histamínica, é aumentada com o bloqueio dos recetores α 1 adrenérgicos, que diminuem a vigília e promovem o estado de sonolência, pelo mesmo mecanismo^[35].

Apesar da trazodona apresentar esta ação anti-histamínica e poder ser utilizada apenas para induzir o sono, este medicamento é sujeito a receita médica e, por isso, é usado somente com indicação do médico. Desta forma, não é um medicamento que qualquer pessoa possa adquirir livremente, aquando da presença de queixas em adormecer.

CONCLUSÃO

O antagonismo 5-HT_{2A} juntamente com o efeito anti-histamínico H1 e o antagonismo α 1 adrenérgico, são a explicação para as ações terapêuticas da trazodona como indutor do sono num intervalo de doses de 25-100 mg diárias. Acrescentando o facto da trazodona não causar dependência, uma vez que não interfere com o sistema dopaminérgico, e ter uma semi-vida relativamente curta, estamos na presença de um agente hipnótico “ideal”.

Nos dias de hoje, são vários os medicamentos em que a sua utilização ultrapassa a indicada pelo Infarmed, sendo de extrema importância o farmacêutico exercer um estudo contínuo sobre os fármacos de forma a conseguir compreender as suas diferentes utilizações, e consequentemente ser capaz, não só, de oferecer um excelente atendimento à comunidade, mas também de conseguir findar todas as dúvidas colocadas por parte dos utentes.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular prestado em farmácia hospitalar decorreu nos serviços farmacêuticos do Hospital CUF Porto (HCP), por um período de tempo de 2 meses, de 2 de maio de 2024 a 28 de junho de 2024, sob a monitorização do Dr. Pedro Almeida.

O HCP, inaugurado em 2010, é um hospital privado, localizado na Estrada da Circunvalação, 14341, 4100-180, no Porto, pertencente à rede de hospitais e clínicas CUF distribuídos de norte a sul do país, com acreditação pela *Joint Commission International* (JCI), que garante a qualidade de todos os serviços do hospital e dos cuidados de saúde bem como a segurança de todos os utentes.

Os Serviços Farmacêuticos (SF) do HCP encontram-se no piso -1 do hospital, com um horário de funcionamento das 8h às 20h, de segunda a sexta-feira e sábado das 9h às 17h. Fora deste período, o acesso à farmácia pode ser feito por um enfermeiro, acompanhado por um segurança, que recolhe a medicação necessária e regista o momento num livro reservado ao efeito. Este acesso possui, no entanto, uma exceção, a dispensa de fármacos psicotrópicos e estupefacientes, que é apenas permitida na presença de um farmacêutico.

A farmácia em si encontra-se organizada por 6 áreas distintas, como a zona de receção de encomendas, a zona de armazenamento, o laboratório de preparação de manipulados e de reembalagem, a zona de preparação da medicação individual unitária, a zona destinada ao serviço de oncologia e, finalmente, uma sala destinada ao acondicionamento dos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, uma vez que estes necessitam de um controlo estreito.

A equipa da farmácia hospitalar é composta por seis auxiliares de ação médica (AAM) e oito farmacêuticos, sendo a direção técnica da responsabilidade da Dr^a. Ana Plácido, que se demonstrou sempre à disposição para qualquer necessidade que apresentasse. A equipa de farmacêuticos encontra-se dividida em duas principais áreas: a área da distribuição, sendo esta subdividida em farmácia clínica e em distribuição logística (dirigida a estupefacientes, psicotrópicos, hemoderivados e unidose) e a área de oncologia. Além disso, nos serviços farmacêuticos do HCP é utilizado o sistema de gestão integrada do circuito do medicamento da *Glintt*[®], onde é possível encontrar a informação relativa ao medicamento, dados clínicos dos doentes, consulta e validação das prescrições médicas.

O HCP oferece uma variedade de serviços clínicos com Atendimento Permanente Pediátrico e Adulto, Internamento, Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) e Polivalentes (UCIP), Bloco Operatório Central, Maternidade, Unidade de Cuidados Paliativos e Cuidados Domiciliários.

Os SF asseguram o acesso à medicação necessária a estas unidades, sendo da responsabilidade farmacêutica o circuito do medicamento. Aliado a esta responsabilidade, o farmacêutico hospitalar também garante a aquisição, armazenamento, dispensa e distribuição quer do medicamento, quer dos produtos de saúde e dispositivos médicos. Por isso mesmo, cabe ao farmacêutico o cumprimento dos requisitos legais, inerentes aos fármacos psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados, bem como a validação, preparação e libertação profissional dos medicamentos, particularmente no que diz respeito à terapia anticancerígena.

O HCP disponibiliza ainda cuidados oncológicos, integrados na rede CUF Oncologia, e cabe aos SF a validação dos protocolos, preparação da medicação e libertação dos lotes, sendo responsáveis também por este processo nos Hospitais CUF de Viseu e Coimbra.

2-Cronograma e sua explicação

Ao longo do período de estágio curricular no HCP, a adoção de um regime rotacional a cada 3 semanas, permitiu-me ter a oportunidade de contactar com os diferentes setores dos SF do hospital, bem como observar todo o trabalho de um farmacêutico hospitalar. As atividades desenvolvidas no decorrer dos dois meses, encontram-se destacadas na **Tabela 3** com o respetivo período de execução.

Tabela 3: Cronograma semanal das atividades desenvolvidas durante o período de estágio no HCP.

Atividades desenvolvidas	Semanas							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Validação de prescrições de oncologia								
Inventário de oncologia								
Dispensa e libertação de lotes								
Preparação de formas farmacêuticas não estéreis								
Análise de prescrições oncológicas								
Dispensa de estupefacientes e hemoderivados								
Inventário de estupefacientes								
Preparação de unidose								
Análise de prescrições								
Participação em reuniões com profissionais de saúde								

Legenda: Código de cores para identificação dos módulos correspondentes a cada atividade: **Oncologia**, **Distribuição Logística** e **Farmácia clínica**.

Os citotóxicos são um grupo de medicamentos que apresentam um risco elevado para a saúde do indivíduo saudável. Por este motivo, alguns fármacos deste grupo são preparados numa câmara presente nos SF do HCP. Uma vez preparados, são enviados para o Hospital de Dia, através dos

AAM, terminando o seu circuito aquando da chegada ao doente oncológico. Durante as semanas que dediquei a este serviço pude acompanhar validação de prescrições oncológicas, analisando de forma rigorosa as análises clínicas de cada utente. A seguir à validação das prescrições, pude preparar os tabuleiros que contêm as ampolas necessárias para a preparação dos citotóxicos e os seus veículos, bem como a rotulagem e os nomes dos doentes. Após entrada dos tabuleiros no isolador, acompanhei, do lado de fora, a preparação destas medicações, observando todas as técnicas e cuidados a ter para a manutenção da esterilidade do ambiente e dos fármacos, com o devido material de proteção individual.

Para além do acompanhamento da preparação de formas farmacêuticas estéreis, realizei formas farmacêuticas não estéreis, como é o caso do colutório de nistatina, usado aquando da presença de mucosite oral por parte dos doentes, sintomatologia que provém da realização de tratamentos oncológicos. Semanalmente, existem outras tarefas inerentes ao serviço como a preparação da agenda para própria semana, a realização do inventário de todos os fármacos oncológicos, a separação da medicação oral para a semana seguinte e a realização das fichas de preparação de mitomicinas.

No segundo conjunto de três semanas, estive na unidade que diz respeito à distribuição logística, onde acompanhei o circuito dos medicamentos sujeitos a receitas médicas especiais, como os estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados. No caso dos estupefacientes pude executar o preenchimento dos anexos VII e X necessários para a requisição e dispensa desta medicação para as unidades de saúde, com o registo no livro de controlo de requisições. Ainda de destacar, a necessidade da realização de inventários semanais destes fármacos, bem como o arquivo do consentimento informado para o uso *off-label* do misoprostol.

Nas duas últimas semanas estive na unidade de Farmácia Clínica que é a unidade responsável pela validação de prescrições vindas de todos os serviços do HCP, pela preparação da medicação unidose e pela distribuição dos medicamentos, de forma a garantir que todos os doentes têm acesso à medicação necessária. Foi nesta unidade que tive a oportunidade de analisar as alergias dos doentes, os parâmetros bioquímicos necessários para a validação das prescrições e presenciar reuniões multidisciplinares na Unidade dos Cuidados Intensivos Polivalentes. A medicação unidose é preparada pelas AAM a partir das 13h30, compreendendo a medicação dos utentes desde as 16h do próprio dia, às 16h do dia seguinte, sendo seguidamente verificada e validada por um farmacêutico. Enquanto estive neste serviço, tive a oportunidade de preparar a medicação unidose e de, posteriormente, acompanhar os AAM no circuito da medicação até ao correspondente do HCP. Ainda nesta unidade, tive a oportunidade de observar e participar na preparação de

manipulados não estéreis como a suspensão oral de ondansetrom 0,8mg/ml realizada a partir de comprimidos de 8mg e a suspensão oral de vancomicina.

De referir também que no HCP são estabelecidos ensaios clínicos os quais estão à responsabilidade de 3 farmacêuticos. A minha passagem por este departamento foi transitória, na medida em que apenas adquiri conhecimentos no que diz respeito ao seu armazenamento e controlo de temperatura.

Por último, o farmacêutico hospitalar desempenha um papel crucial na garantia do acesso seguro e eficaz aos medicamentos, contribuindo para a melhoria do bem-estar dos doentes. Deste modo, o farmacêutico hospitalar torna-se um elemento indispensável para o bom funcionamento do Serviço Nacional de Saúde (SNS), assegurando a disponibilização do tratamento mais adequado a cada paciente.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 – Elaboração de uma Informação para a CFT relativamente ao Aflibercept 8mg IO

CONTEXTUALIZAÇÃO

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) desempenha um papel imprescindível na seleção e padronização dos medicamentos hospitalares, tendo como sua responsabilidade a avaliação da incorporação de novos medicamentos^[38]. Quando um médico hospitalar deseja introduzir um novo medicamento, a CFT atua como um órgão consultivo e deliberativo através da análise de evidências científicas, segurança e custo-efetividade do medicamento, em comparação com as opções já existentes. Desta forma, a CFT garante que a incorporação de novos medicamentos é baseada em evidências científicas sólidas e que atende às necessidades do hospital e dos pacientes.

Durante o meu período nos SF do HCP, foi-me solicitada uma pesquisa sobre o Aflibercept 8mg IO, uma vez que o serviço de oftalmologia do hospital queria introduzi-lo num tratamento. Posto isto, elaborei uma Informação para a CFT - **Anexo 2**, com toda a pesquisa deste novo fármaco e a sua comparação com a alternativa já existente no HCP.

DESENVOLVIMENTO

O Aflibercept é uma proteína de fusão recombinante constituída por porções dos domínios extracelulares, dos recetores 1 e 2 do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF-1 e VEGF-2) responsáveis pela formação de novos vasos sanguíneos no olho, prescrito no tratamento de adultos que apresentem Degenerência Macular relacionada com a Idade (DMI) Neovascular ou Edema Macular Diabético (EMD)^[39]. Tanto a DMI como o EMD são caracterizados por uma anormal angiogénese e por um aumento da permeabilidade vascular na retina, sendo por essa razão utilizados fármacos anti-VEGF no seu tratamento, uma vez que o VEGF funciona como um mediador crítico da angiogénese. O Aflibercept quando administrado diretamente no olho, atua como um recetor “chamariz” solúvel que se liga ao Fator de Crescimento Vascular-A (VEGF-A), inibindo-o. A inibição do VEGF-A impede a formação de novos vasos sanguíneos anormais e reduz a permeabilidade vascular, uma vez que este fator, quando ativado, é responsável por uma neovascularização patológica e uma permeabilidade vascular excessiva^[40].

Aquando da proposta de introdução do Aflibercept 8mg IO no HCP, a alternativa em uso era o Aflibercept 2mg IO, a mesma substância ativa na mesma forma de administração, apenas com uma dosagem inferior. Posto isto, a maior diferença entre estes dois fármacos, prende-se assim à diferente dosagem que os fármacos apresentam e, consequentemente, aos intervalos de administração a que estarão sujeitos^[41] - **Tabela 4**.

Tabela 4: Comparação da posologia do Aflibercept 2mg e do Aflibercept 8m, em função do diagnóstico de DMI ou EMD.

<i>Fármaco</i>	<i>Posologia</i>	
<i>Aflibercept 2mg IO</i>	DMI	O tratamento inicia com 1 injeção intravítrea por mês durante <u>três doses consecutivas</u> , seguido de uma injeção a cada dois meses.
	EMD	O tratamento inicia com 1 injeção intravítrea por mês durante <u>5 doses consecutivas</u> , seguido de uma injeção a cada dois meses.
<i>Aflibercept 8mg IO</i>	DMI e EMD	O tratamento inicia com 1 injeção intravítrea por mês durante <u>3 doses consecutivas</u> . Posteriormente, os intervalos podem ser prolongados até 4-5 meses.

Uma vez que com o Aflibercept 8mg tem-se intervalos de dose mais longos, há uma redução da carga de tratamento para o doente, o que pode levar a que este adira melhor à terapêutica. Foram realizados dois estudos, um de PULSAR^[42] em relação à DMI, e um de PHOTON^[43] quanto ao EMD, em que se compararam os dois fármacos no que concerne à sua segurança e eficácia, de forma a avaliar se a administração de doses com um maior espaçamento entre administrações, seria tão ou mais eficaz que o Aflibercept 2mg. De acordo com os resultados, tanto na DMI como no EMD, o Aflibercept 8mg administrado a cada 12 semanas, ou a cada 16 semanas, não demonstrou uma eficácia inferior ao Aflibercept 2mg administrado a cada 8 semanas, em termos de ganho de acuidade visual^[42, 43]. No que diz respeito aos eventos adversos, estes foram semelhantes entre os dois grupos, sugerindo que o aumento da dose não tem grande expressão no risco de efeitos colaterais, mantendo um perfil de segurança aceitável^[39, 41]. Por outro lado, em novembro do presente ano, haverá a entrada no mercado de medicamentos genéricos do Aflibercept 2mg IO por perda da patente, o que sugere que este fármaco irá passar a ter um preço mais baixo, reduzindo o custo deste tratamento para o doente face ao Aflibercept 8mg IO, que ao estar sob patente detém de um custo muito mais elevado.

CONCLUSÃO

Desta forma, embora a comodidade do doente seja importante, se forem pesados todos os indicadores, o Aflibercept 8mg IO não apresenta diferenças consideráveis. Por fim, tendo em conta

o custo-efetividade do mesmo, o valor inferior do Aflibercept 2mg IO (bem como a existência esperada de medicamentos genéricos), para uma eficácia similar fazem com que a utilização da nova dosagem de Aflibercept não se torne atrativa.

Atividade 2 - Impacto das variações do gene DPYD na toxicidade do 5-FU em pacientes com cancro colorretal

CONTEXTUALIZAÇÃO

O cancro colorretal (CCR) é o terceiro tipo de cancro mais comum no mundo^[44] e a principal causa de morte por cancro em Portugal, sendo detetados, por ano, aproximadamente 7000 novos casos de CCR^[45]. O CCR, como o nome indica, localiza-se no cólon ou no reto, e começa com o crescimento anómalo de tecido epitelial na parede do intestino, designado de pólipos. Ainda que exista semelhanças biológicas entre os tumores presentes no cólon e no reto, a diferente localização anatómica dos mesmos pode levar a diferenças a nível da terapêutica medicamentosa adotada^[46]. No período em que estive no Serviço de Oncologia dos SF do HCP, no decorrer da validação, pelo farmacêutico, das prescrições diárias, apercebi-me de que eram vários os casos em que surgia a terapêutica com fluoropirimidinas, nomeadamente o Fluorouracilo ou 5-Fluorouracilo (5-FU), para o tratamento do CCR. Sendo este um fármaco em que a dosagem depende da presença ou ausência do gene DPYD, despontou uma breve pesquisa relativa a esse gene e ao impacto que as mutações ocorrentes no mesmo podem ter no decorrer do tratamento de doentes com CCR.

DESENVOLVIMENTO

O 5-FU é um análogo do uracilo, que para conseguir exercer a sua função como fármaco citotóxico, precisa de ser previamente ativado no compartimento intracelular. A utilização deste fármaco antineoplásico deve-se à sua capacidade para inibir a produção da enzima Timidilato Sintetase (TS) e de interferir na duplicação e transcrição do ADN (Ácido Desoxirribonucleico), promovendo a apoptose celular^[47]. Após a sua administração intravenosa, cerca de 80-85% do fármaco é inativado pela Dihidropirimidina Desidrogenase (DPD), a primeira enzima da via de catabolismo do 5-FU, convertendo-o em Di-Hidrofluorouracilo não citotóxico (DHFU), posteriormente eliminado na urina^[48]. Desta forma, a citotoxicidade gerada nas células tumorais e nos tecidos normais é causada por apenas 1-3% do fármaco^[47].

A DPD exerce a sua atividade na maior parte dos tecidos humanos, estando em níveis mais elevados no fígado e nas células mononucleadas do sangue. Em 1992, Fleming realizou um estudo onde provou existir uma relação direta entre a atividade desta enzima nos linfócitos e a remoção do 5-FU do plasma, confirmando que, indivíduos que exibissem níveis de atividade da DPD muito baixos, acabavam por apresentar toxicidades graves quando submetidos a tratamentos com 5-FU. Tendo

isto em conta, após estes resultados, passou a ser obrigatório os doentes antes de iniciarem a quimioterapia com 5-FU, serem submetidos a testes de quantificação da atividade enzimática da DPD nos linfócitos, para se perceber se os mesmos podem ser sujeitos ao tratamento com este fármaco, até porque o 5-FU tem uma janela terapêutica estreita, que se traduz numa pequena diferença entre a dose mínima eficaz e a dose máxima tolerável, atingindo-se facilmente o limiar tóxico^[49]. No entanto, de forma a que os doentes possam iniciar a quimioterapia enquanto aguardam os resultados, o médico recorre a uma redução em 50% da dose inicial de 5-FU, o que mesmo assim, pode levar a episódios de toxicidade no primeiro ciclo, nos indivíduos que sejam desprovidos da DPD ou apresentem alguma mutação nessa enzima^[50].

Nestes últimos anos, foram realizados vários estudos dirigidos à pesquisa de mutações no gene que codifica a DPD (*DPYD*), na tentativa de associar as alterações a nível molecular com os cenários de toxicidade presentes em doentes tratados com 5-FU, como diarreias, vômitos, inflamação das mucosas e neutropenias graves^[51].

O *DPYD* codifica uma proteína com 1025 aminoácidos e é formado por 23 exões. É um gene bastante polimórfico com diversos polimorfismos genéticos descritos, entre os quais alguns deles levam à redução da função da enzima ou mesmo a uma enzima não funcional, tendo como principais variações: *DPYD**2A, c.2846A>T, c.1679T>G e c.1236G>A. A mutação *DPYD**2A (c.1905+1G>A) é a mais prevalente e, conseqüentemente, a mais estudada pela comunidade científica^[52]. Esta mutação consiste na substituição G→A no *splice donor site* do exão 14, causando a sua deleção por completo^[51].

A atividade da DPD varia amplamente entre os indivíduos, estando estimada que 3-8% da população é parcialmente deficiente da DPD, com um decréscimo da atividade enzimática de, aproximadamente, 50%. Por outro lado, a completa ausência de atividade enzimática é muito mais rara, tendo uma incidência estimada de 0,1%^[53].

Segundo o *Consórcio de Implementação de Farmacogenética Clínica (CPIC®)*^[50], nos casos em que há deficiência parcial da DPD o tratamento deve ser feito com uma redução da dose de 25-50%, enquanto que nos casos de deficiência completa da enzima, os indivíduos não podem ser tratados com 5-FU, devendo ser suspenso o tratamento inicial em que houve uma redução de 50% da dose e, posteriormente, a alteração da terapia quimioterápica.

CONCLUSÃO

Uma vez que o 5-FU constitui o tratamento adjuvante de primeira linha do CCR, a confirmação da associação entre as mutações da DPD e a toxicidade face ao tratamento, permite definir quais os

doentes com um risco acrescido de toxicidade, mesmo antes de se iniciar a terapêutica, de maneira a garantir a segurança dos mesmos.

Por fim, cabe ao farmacêutico hospitalar assegurar que a prescrição médica e a dispensa dos medicamentos anticancerígenos sejam realizadas de modo cuidadoso e em conformidade com as condições previamente definidas para o tratamento em questão, tendo sempre em consideração o perfil individualizado de cada paciente.

Atividade 3 – O Ácido Tranexâmico como tratamento e prevenção de Hemorragias Pós-Parto

INTRODUÇÃO

Durante o meu período em Farmácia Clínica, nos SF do HCP, no processo de validação das prescrições do dia, mostrou-se frequente a prescrição de Ácido Tranexâmico (TXA) para utilização no pós-parto. Uma vez que, até ao momento, apenas conhecia o TXA pela sua ação no tratamento e prevenção de hiperpigmentações da pele, surgiu a curiosidade de perceber em que medida é que este ativo é vantajoso nestas situações.

DESENVOLVIMENTO

Mais de 500 mil mulheres, em todo o mundo, morrem todos os anos com problemas relacionados com a gravidez e o parto, sendo a hemorragia pós-parto (HPP) uma das principais causas de mortalidade materna, contando com aproximadamente 14 milhões de casos todos os anos^[54].

Durante o período de gestação, o volume de sangue da mulher aumenta para, aproximadamente 6L, permitindo que haja um volume de sangue que possa ser perdido durante o parto, sem que afete negativamente os níveis sanguíneos da gestante^[55]. Por outro lado, quando a placenta se separa da parede uterina também ocorrem alterações fisiológicas e homeostáticas para reduzir as hemorragias, como contrações miométriais fortes, aumento da atividade plaquetária, libertação em massa de fatores de coagulação e consequentemente, o aumento da atividade fibrinolítica^[56].

A HPP acontece quando a mulher perde quantidades de sangue superiores a 500mL ou a 1L, após o parto normal ou de cesariana, respetivamente^[55, 57], podendo ser desencadeada por diversos fatores como a rutura uterina durante o parto, ou a atonia uterina e a retenção do tecido placentário após o parto^[57].

De forma a controlar a HPP e a evitar que esta acarrete graves problemas para a vida da mulher, é utilizado o TXA que é conhecido pelo círculo científico por pertencer à classe dos fármacos Antifibrinolíticos.

O TXA, patenteado nos anos 60, é um derivado sintético da lisina, frequentemente usado em contexto operatório e pós-operatório, para diminuir hemorragias e evitar que haja grandes perdas sanguíneas^[58]. Este fármaco exerce os seus efeitos de forma indireta, ligando-se e bloqueando os locais de ligação da lisina nas moléculas de plasminogénio, inibindo competitivamente a sua ativação em plasmina. Desta forma, o TXA impede a degradação dos coágulos de fibrina, diminuindo consideravelmente, as perdas de sangue^[59].

O ensaio WOMAN (World Maternal Antifibrinolytic Trial) foi um ensaio clínico randomizado, publicado em 2010, que visou determinar a eficácia do TXA no tratamento da HPP. Este estudo incluiu 15 mil mulheres com diagnóstico clínico de HPP e o tratamento consistiu numa dose de TXA (1g IV) ou de placebo (cloreto de sódio 0,9%), administradas logo após a randomização. No final do estudo, o TXA mostrou-se eficaz no controlo da HPP, com uma diminuição de aproximadamente 100ml na perda média de sangue pós-parto^[60].

De acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do TXA 100mg/mL, este está disponibilizado no mercado sob a forma de ampolas para injeção intravenosa (IV) lenta, com 500mg de TXA cada^[61]. Este tratamento consiste na administração de uma dose de 1g, podendo ser necessário recorrer a doses de manutenção com a mesma dosagem, caso a hemorragia continue após 30 minutos da primeira administração ou caso recomece num período de 24h^[62]. Adicionalmente, o TXA também pode ser administrado a título preventivo quando existem fatores de risco como obesidade, histórico de HPP, primiparidade ou um trabalho de parto prolongado^[63]. Nestes casos, a administração deve ser realizada no intervalo entre a saída do bebé e a expulsão da placenta, que consiste por si só no momento crítico para a prevenção da hemorragia^[57].

No que toca a efeitos indesejáveis, o TXA tem o potencial de provocar reações adversas, a nível gastrointestinal, como náuseas, vômitos e diarreia, e está contraindicado a qualquer pessoa que apresente hipersensibilidade a esta substância, episódios de trombose venosa ou arterial aguda, compromisso renal grave e/ou histórico de convulsões^[61].

CONCLUSÃO

A implementação do TXA como medida preventiva e terapêutica no pós-parto apresenta-se como uma estratégia eficaz e segura para a redução da HPP. A incorporação deste fármaco nos protocolos de cuidados pós-parto, não só fortalece a resposta clínica, como pode ser particularmente benéfica em regiões em que o acesso a cuidados especializados é limitado.

Para terminar, é de destacar a participação ativa dos farmacêuticos hospitalares na gestão e dispensa deste medicamento, bem como na orientação da dosagem correta, na monitorização dos efeitos colaterais e na garantia de que o medicamento está disponível quando necessário. Esta

abordagem multidisciplinar é fundamental para o sucesso desta terapêutica, de forma a assegurar que todas as pacientes recebem um cuidado integral e de alta qualidade.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – O uso da Gabapentina no Tratamento da Dor Neuropática

CONTEXTUALIZAÇÃO

A dor neuropática é uma condição que afeta aproximadamente 7% a 8% da população mundial, observando-se uma maior prevalência no sexo feminino^[64]. Esta patologia engloba uma série de doenças heterogêneas, e é frequentemente grave e difícil de gerir, o que pode resultar numa doença crónica que afeta negativamente o funcionamento geral e a qualidade de vida dos doentes. A farmacoterapia da dor neuropática é um desafio e, para muitos doentes, não existe um tratamento eficaz^[65].

Devido aos resultados positivos comprovados, comparativamente a outras abordagens farmacológicas e não farmacológicas, a gabapentina tem-se tornado cada vez mais uma opção de primeira ou segunda linha no tratamento desta patologia.

A DOR NEUROPÁTICA

Em 2020, a definição de Dor foi revisada pela *IASP – International Association for the Study of Pain*, passando esta a ser descrita como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante àquela associada a dano real ou potencial ao tecido”. A Dor é ainda classificada quanto à sua duração como aguda ou crónica e quanto à sua fisiopatologia como nociceptiva, neuropática ou psicogénica^[66].

A dor neuropática é definida como uma dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial^[67, 68]. Esta não tem uma função biológica protetora, e é considerada uma doença em virtude da incapacidade que provoca^[66].

Quando as lesões do sistema nervoso ocorrem periférica ou centralmente, podem levar a perda sensorial no território de inervação dos nervos danificados ou nas partes do corpo a que correspondem esse território. Desta forma, uma característica importante de distinção na maioria dos tipos de dor neuropática é a combinação paradoxal de perda sensorial e dor, com ou sem fenómenos de hipersensibilidade sensorial na área dolorosa. Um grande grupo de condições que diferem não só da sua etiologia subjacente, mas também da sua localização anatómica, está associado ao diagnóstico da dor neuropática^[69, 70].

DIAGNÓSTICO

Atualmente, ainda não existe um padrão de ouro ou um conjunto de biomarcadores que possam documentar a dor neuropática, tornando-se um desafio diferenciar esta dor de outros tipos de dor

e diagnosticar a lesão ou doença causadora. Por esta razão, foi desenvolvido um sistema hierárquico, que se baseia numa classificação da evidência para a presença de dor neuropática. De acordo com este sistema, são propostos 3 níveis de certeza: possível, provável e definitiva^[71] -

Figura 1.

Doente com História sugestiva de dor neuropática		
	Sinais sensoriais	Teste diagnóstico
Dor neuropática definitiva	+	+
Dor neuropática provável	-	+
	+	-
Dor neuropática não confirmada	-	-

Figura 1 - Diagnóstico da dor neuropática^[71]

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A avaliação do sistema somatossensorial, através de ferramentas de diagnóstico simples e acessíveis, permite a identificação de alterações do toque, vibração, frio, calor e de sensibilidade à dor. A alteração da relação entre um estímulo e a sensação percebida deve ser descrita quantitativamente como sintomas positivos e negativos, e qualitativamente - **Figura 2** - e avaliada através de testes sensoriais^[71].

Os sintomas positivos são sintomas dolorosos como parestesias, que, por definição, são sensações anormais não dolorosas (por exemplo, formiguelo e sensação de picada). Os sintomas negativos habitualmente incluem défices sensoriais neurológicos na área dolorosa, juntamente com outros défices (cognitivos e motores) dependendo da localização da lesão^[64, 66].

Alterações sensoriais quantitativas	Negativas	Hipoestesia	Redução da sensibilidade ao estímulo táctil ou térmico
		Hipoalgesia	Diminuição da resposta dolorosa a um estímulo doloroso
	Positivas	Hipoestesia	Aumento da sensibilidade ao estímulo táctil ou térmico
		Hipoalgesia	Aumento da resposta dolorosa a um estímulo doloroso
Alterações sensoriais qualitativas	Positivas	Alodinia	• Dor provocada em resposta a estímulo não nociceptivo • Mecânica (estática ou dinâmica) • Térmica (frio ou calor)
		Parestesia	Sensação anormal, espontânea ou evocada
		Disestesia	Sensação desagradável, espontânea ou evocada

Figura 2 - Alterações sensoriais identificadas em pessoas com dor neuropática^[71]

CAUSAS DA DOR NEUROPÁTICA

As causas da dor neuropática dividem-se em periféricas e centrais - **Figura 3**. Como exemplos de causas periféricas são a neuralgia do trigêmeo, amputação e neuralgia pós-herpética. Quanto às causas centrais elas podem ser esclerose múltipla, epilepsia, lesões tumorais ou vasculares^[64, 66, 69, 72].

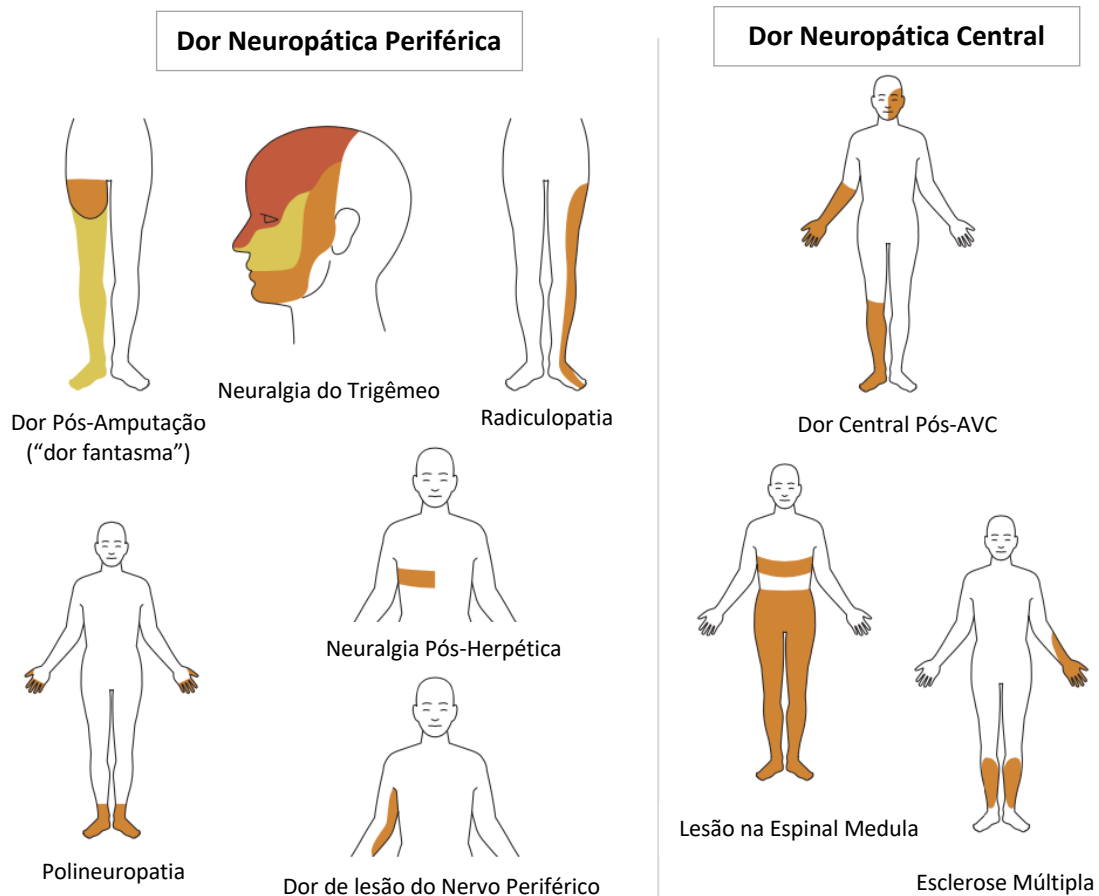


Figura 3 - Exemplos da distribuição neuroanatômica da dor e das anomalias sensoriais^[71]

TRATAMENTO

A dor neuropática é uma patologia crônica que requer tratamento e monitorização ao longo da vida. O tratamento da dor neuropática inclui uma abordagem farmacológica e não farmacológica como mobilização, reabilitação e psicoterapia^[66, 73].

Os tratamentos farmacológicos de primeira linha disponíveis para a gestão da sintomatologia e consequências desta patologia incluem antidepressivos tricíclicos (ADT) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e/ou anticonvulsivantes, onde se insere a gabapentina^[74, 75].

Os ADT e os IRSN inibem a recaptação pré-sináptica da serotonina e da noradrenalina, o que leva a pensar que as suas atividades analgésicas surgem da ativação de vias aminérgicas descendentes em

locais espinais ou supra-espinais, embora também se sugira que estejam envolvidos mecanismos periféricos.

No que diz respeito aos gabapentinóides, como a gabapentina, a sua ação analgésica resulta da interação com os canais de cálcio dependentes da voltagem e os recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), inibindo assim a libertação de transmissores excitatórios e diminuindo a hiperexcitabilidade neuronal^[69].

A GABAPENTINA

A gabapentina, lançada pela primeira vez no mercado em 1993, é um gabapentinóide pertencente à classe dos anticonvulsivantes^[76]. Este fármaco é um análogo estrutural dos aminoácidos Leucina e Isoleucina e do neurotransmissor GABA (ácido γ -aminobutírico) (**Figura 4**), no entanto não tem qualquer efeito na ligação, absorção ou degradação deste neurotransmissor^[69, 77].

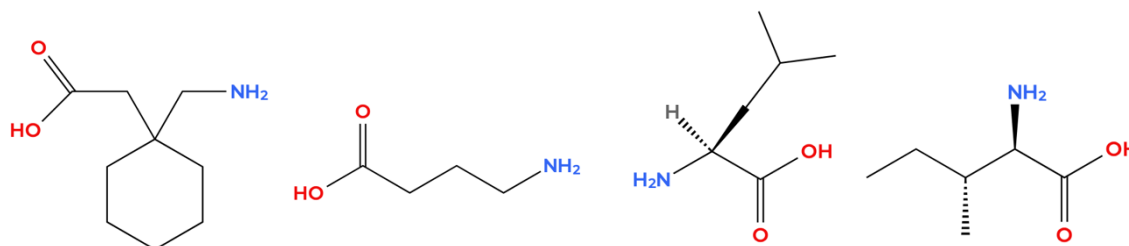


Figura 4: Comparação das estruturas químicas da Gabapentina, GABA, Leucina e Isoleucina

De acordo com o RCM da gabapentina, esta tem descritas como indicações terapêuticas o tratamento da epilepsia e o tratamento da dor neuropática periférica^[78].

Em Portugal, a gabapentina é comercializada sob a forma de cápsulas com dosagens de 100mg, 300mg e 400mg, e de comprimidos revestidos por película com dosagens de 600mg e 800mg. A administração é diária, perfazendo 300mg no primeiro dia, 600mg no segundo dia, 900mg no terceiro dia, mantendo esta dosagem ao longo do tratamento. Alternativamente a este esquema posológico, a terapêutica pode iniciar imediatamente com as 900mg diárias, administradas em 3 doses individuais.

No entanto, há ensaios clínicos que mostraram eficácia no intervalo posológico de 900 a 3600 mg/dia. O tratamento pode ser iniciado conforme descrito acima e, com base na resposta e tolerabilidade individual do doente, a dose é aumentada em incrementos de 300 mg/dia, a cada 2-3 dias, até um máximo de 3600 mg/dia.

Apenas se tem informação da eficácia e segurança da gabapentina para um período de até 5 meses^[79]. Se um doente necessitar de tratamento por um período de tempo superior para a dor neuropática periférica, o médico deve realizar uma avaliação cuidadosa da condição clínica do doente. Com base nessa avaliação, o médico poderá determinar a necessidade de terapêutica adicional, assegurando assim a continuidade do cuidado e a otimização do tratamento a longo prazo^[78].

MECANISMO DE AÇÃO

Os canais de cálcio dependentes de voltagem são componentes críticos de todos os tipos de células excitáveis, uma vez que são responsáveis pela despolarização da membrana em funções celulares como a contração muscular e a secreção de neurotransmissores excitatórios^[80]. Estes juntamente com as suas subunidades desempenham um papel crucial no funcionamento cerebral e estão intimamente relacionados com a dor, em particular com a dor neuropática.

Os canais de cálcio são compostos, no que diz respeito a esta patologia, por 3 subunidades diferentes: α_1 , β e $\alpha_2\delta$. A subunidade α_1 apresenta 24 hélices α transmembranares, que se organizam em 4 repetições homólogas (I-IV). O quarto segmento transmembranar de cada repetição (S4) tem 5 aminoácidos carregados positivamente, que juntamente com os segmentos S1, S2 e S3, compreende o domínio de detecção de voltagem do canal. As subunidades β são constituídas por um domínio de homologia e um domínio guanilato cinase, ligados por uma região de ligação variável. Através do seu domínio guanilato cinase, ligam-se ao ligante intracelular entre os domínios I e II da subunidade α_1 . A subunidade $\alpha_2\delta$ é uma glicoproteína ancorada na membrana, constituída por α_2 , que é uma subunidade extracelular, ligada por dissulfureto à subunidade δ ^[81] -

Figura 5.

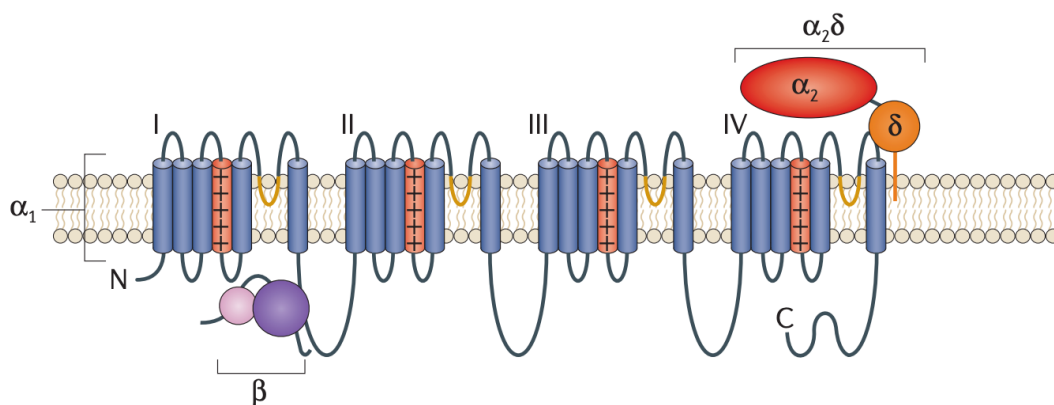


Figura 5: Subunidades dos canais de cálcio^[81]

As subunidades $\alpha 2\delta$ aumentam as densidades de corrente, modulam a cinética de ativação e inativação e podem ser responsáveis por uma mudança hiperpolarizante na dependência de voltagem de ativação e inativação^[82].

A dor neuropática está frequentemente associada a disfunções nos canais de cálcio e das suas subunidades, nomeadamente as $\alpha 2\delta$ presentes nos recetores NMDA^[83]. As proteínas $\alpha 2\delta$ são amplamente expressas no cérebro e no sistema nervoso periférico. Estas subunidades servem como proteínas reguladoras dos canais de cálcio dependentes de voltagem e, nas células nervosas, regulam funções pré-sinápticas e pós-sinápticas^[84].

São conhecidas 4 isoformas da $\alpha 2\delta$: $\alpha 2\delta$ -1, $\alpha 2\delta$ -2, $\alpha 2\delta$ -3 e $\alpha 2\delta$ -4^[82]. A $\alpha 2\delta$ -1, identificada pela primeira vez no músculo esquelético, possui uma distribuição bastante ubíqua, estando presente no músculo cardíaco e liso, bem como no cérebro, formando um complexo heteromérico com os recetores NMDA na medula espinhal^[80]. Por outro lado, as isoformas $\alpha 2\delta$ -2, $\alpha 2\delta$ -3 são expressas em neurónios e alguns tecidos, enquanto que a isoforma $\alpha 2\delta$ -4 apresenta uma expressão não neuronal^[80, 81, 85, 86].

Os recetores NMDA são recetores de glutamato que desempenham um papel crucial em várias funções cerebrais. Estes recetores são canais iónicos que se abrem em resposta à ligação deste neurotransmissor e medeiam o influxo de cálcio^[87]. A sobreexpressão da isoforma $\alpha 2\delta$ -1, nestes recetores, aumentam a sua expressão e atividade pré- e pós-sináptica, contribuindo para a hipersensibilidade à dor^[80].

A gabapentina exerce os seus efeitos analgésicos, maioritariamente, fruto da sua ligação às isoformas $\alpha 2\delta$ -1 e $\alpha 2\delta$ -2, pela sua presença abundante nos tecidos cerebrais^[82]. Esta interação induz a seguinte sequência de efeitos:

- a) **Redução do tráfico de canais de cálcio:** A gabapentina inibe o tráfico direto dos canais de cálcio contendo $\alpha 2\delta$, do corpo celular para os terminais pré-sinápticos. Isto resulta em menos canais de cálcio nas terminações nervosas.
- b) **Diminuição da libertação de neurotransmissores:** A redução do número de canais de cálcio funcionais nos terminais nervosos, diminui a libertação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato e a noradrenalina.
- c) **Alteração da excitabilidade neuronal:** Esta é proveniente da diminuição da libertação de neurotransmissores excitatórios, que reduzem a transmissão sináptica excitatória.

- d) **Inibição do transporte sináptico dos complexos $\alpha 2\delta$ -1-NMDAR:** $\alpha 2\delta$ -1 promove o transporte sináptico e a entrega de NMDAR à superfície celular. Esta inibição reduz a sua atividade sináptica dos NMDAR^[88] - **Figura 6.**

Desta forma, a disfunção nos canais de cálcio dependentes de voltagem e nos recetores NMDA, têm sido associadas a uma variedade de distúrbios neurológicos, mais concretamente as isoformas $\alpha 2\delta$, como a doença de Parkinson, epilepsia, enxaquecas e doenças neuropáticas^[82].

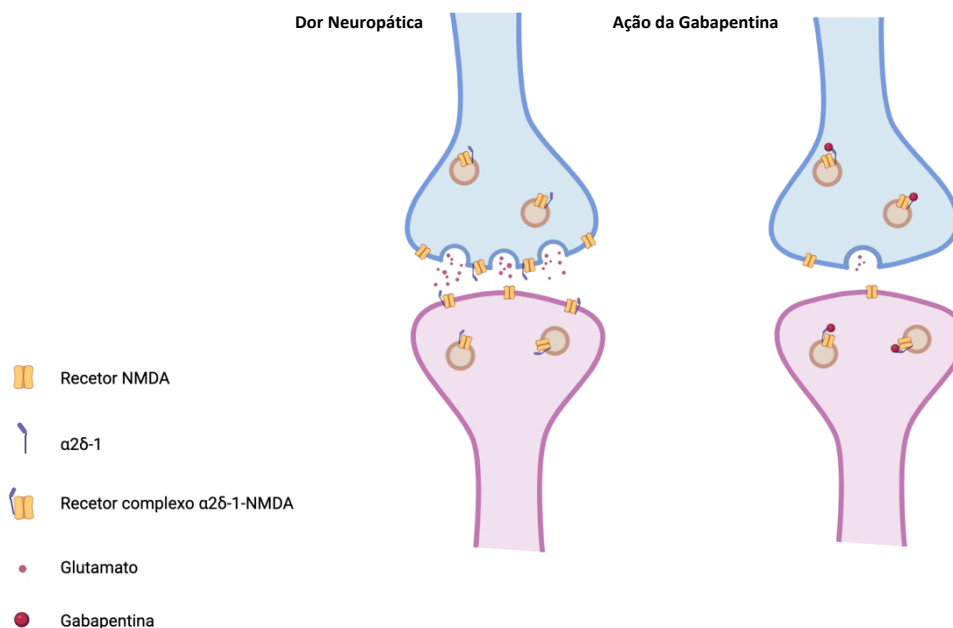


Figura 6: Ação da Gabapentina nos recetores $\alpha 2\delta$ -1NMDA

FARMACOCINÉTICA

Após administração oral, a gabapentina atinge o seu pico de concentração passadas 2-3h^[73, 78, 89]. Pensa-se que a absorção da gabapentina ocorre através do transporte facilitado do transportador LAT1. Uma vez que este é um processo saturável, a biodisponibilidade da gabapentina é inversamente proporcional à dose administrada, ou seja, à medida que a dose é aumentada, a biodisponibilidade diminui^[90]. Esta é de aproximadamente 60% para doses de 900mg/dia, enquanto que para doses de 1200 mg/dia, a biodisponibilidade diminui para 47%^[73]. No que diz respeito aos alimentos, estes não têm um efeito apreciável na taxa e extensão da absorção da gabapentina^[73, 78, 89].

Em concentrações plasmáticas terapêuticas, a ligação a proteínas plasmáticas é reduzida (abaixo de 3%) sendo a sua distribuição imediata^[73, 78, 89]. Desta forma, um volume de distribuição elevado indica uma maior concentração nos tecidos que no plasma.

Em humanos, a gabapentina não é metabolizada de forma apreciável (os metabolitos representam <1% da dose inicial do fármaco), sendo eliminado na sua forma inalterada^[89]. A semi-vida de eliminação do fármaco é independente da dose e tem uma duração média de 5-7h^[73, 78, 89], sendo a sua eliminação realizada, unicamente, por via renal. Em doentes com a função renal reduzida, em que os valores da clearance de creatinina é <30 ml/min, o tempo de semi-vida de eliminação aumenta para 52h. Por este motivo, é recomendado o ajuste da posologia em doentes com compromisso da função renal ou em doentes a fazer hemodiálise. Neste último caso, a gabapentina é removida pelo plasma^[73, 91].

EFEITOS SECUNDÁRIOS E REAÇÕES ADVERSAS

A gabapentina, assim como outros gabapentanóides, tem o potencial de provocar sonolência, tonturas, vertigens, dispneia, vômitos, náuseas, obstipação, xerostomia, leucopenia, diplopia, edema facial, exantema, prurido, fadiga e febre^[92]. Alguns efeitos potencialmente graves podem incluir alterações metabólicas como anorexia, alterações musculoesqueléticas, hipertensão e depressão^[78, 93].

Após a descontinuação a curto e a longo prazo do fármaco, foram observados sintomas de privação normalmente no prazo de 48h^[94]. Os sintomas mais frequentemente notificados incluem ansiedade, insónia, náuseas, dores, suores, tremores, cefaleias, depressão, tonturas e mal-estar^[78].

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA GABAPENTINA

Foram efetuadas uma revisão sistemática e uma meta-análise de 50 ensaios clínicos randomizados, com o intuito de avaliar a segurança e a eficácia dos gabapentinóides no tratamento da dor neuropática. O estudo teve como objetivo abordar as preocupações relativas ao potencial de abuso destes medicamentos, particularmente em doentes que necessitam de tratamento da dor a longo prazo.

Estes estudos incluíram um total de 12 398 participantes, distribuídos aleatoriamente, para receber gabapentinóides ou placebo, com uma duração de 4 a 20 semanas. Para a gabapentina foram utilizadas doses de 1200mg, 1800mg, 2400mg e 3600mg diárias, com períodos de titulação de 1 a 8 semanas.

Os resultados revelaram que os gabapentinóides têm uma ação significativa na redução da dor em comparação com o placebo, demonstrando a sua eficácia no tratamento da dor neuropática^[72].

No entanto, também foram identificadas uma série de efeitos adversos associados ao uso de gabapentinóides, nomeadamente ao uso da pregabalina. A maioria destes efeitos está relacionada com perturbações do sistema nervoso e do foro psiquiátrico^[94].

Curiosamente, a euforia foi notificada como efeito secundário, em seis estudos sobre a pregabalina, ao contrário dos estudos sobre a gabapentina. Esta observação é particularmente relevante, uma vez que a euforia é o único efeito secundário identificado que pode estar correlacionado com o potencial de dependência.

Isto sugere que, embora estes medicamentos possam ter efeitos secundários, o seu potencial de abuso pode ser menor do que se suspeitava inicialmente. No entanto, os autores sublinham a necessidade de mais investigação especificamente concebida para investigar o potencial de abuso dos gabapentinóides^[78].

CONCLUSÃO

A gabapentina representa um avanço significativo no tratamento da dor neuropática, oferecendo uma opção terapêutica eficaz e relativamente segura. No entanto, a variabilidade na resposta ao tratamento, e a presença de efeitos colaterais sublinham a importância de uma abordagem individualizada e baseada em evidências científicas.

Tema 2 – Efeitos do Ospemifeno na atrofia vulvovaginal e outros sintomas pós-menopausa

INTRODUÇÃO

A menopausa é uma fase natural de transição na vida da mulher que pode trazer diversas alterações físicas e emocionais. Uma das condições mais comuns e pouco faladas é a atrofia vaginal, que pode afetar a qualidade de vida da mulher desde a sua saúde mental ao seu bem-estar físico. A atrofia vaginal é determinada quando a mulher sofre uma diminuição dos níveis de estrogénio, causando inflamação e ressecamento das paredes vaginais, o que resulta em desconforto, dor durante as relações sexuais e infeções urinárias recorrentes. Esta condição afeta entre 40% a 60% da população feminina que se encontra nesta fase da vida, tendo mais tendência a ser exacerbada no período pós-menopausa.

Entender essa relação entre a menopausa e a atrofia vulvovaginal (AVV) é crucial para que as mulheres possam adotar estratégias eficazes de prevenção e tratamento, de forma a melhorar a sua qualidade de vida durante essa fase.

A MENOPAUSA

A menopausa é o termo atribuído ao processo natural de depleção definitiva do património folicular funcionante do ovário, marcando o fim da fase reprodutiva feminina. Habitualmente, ocorre entre os 45 e os 55 anos de idade, em 3 fases distintas: a perimenopausa, a menopausa e a pós-menopausa^[95].

A perimenopausa é o período antes da menopausa que marca a fase final da transição para o período não reprodutivo, durante o qual a produção de estrogénios é flutuante e os ciclos menstruais são irregulares^[96]. A menopausa propriamente dita é quando deixa de haver a libertação de óvulos pelos ovários, sendo esta diagnosticada em termos clínicos após 12 meses sucessivos de amenorreia sem outra causa identificada. A pós-menopausa é o período que se segue à última menstruação, durante o resto da vida da mulher, onde sintomas como ondas de calor, alterações de humor, do sono e da libido, suores noturnos e secura vaginal podem manter-se.

Nos dias de hoje, com os avanços na saúde e na qualidade de vida, as mulheres em condições normalizadas, passarão cerca de 40% das suas vidas na fase pós-menopausa. No entanto, existem alguns fatores que podem precipitar a menopausa, invalidando esta estatística como o tabagismo, nuliparidade e um Índice de Massa Corporal (IMC) baixo^[97, 98].

Embora a menopausa seja frequentemente tida como um momento temporal único, correlacionado com a cessação definitiva da produção ovariana de oócitos, a transição para a

menopausa ocorre de forma gradual e dinâmica, em que as mulheres experienciam mudanças tanto físicas como psicológicas, previsíveis e imprevisíveis no seu ciclo menstrual. Esta fase pode ser gerenciada com acompanhamento médico de forma a estabelecer tratamentos específicos para o alívio dos sintomas.

A ATROFIA VULVOVAGINAL

A parede vaginal comporta recetores de estrogénio, progesterona e androgénio^[99]. Durante os anos reprodutivos da mulher, o estímulo de estrogénios é responsável pela manutenção do trofismo do trato genital feminino e de um ambiente vaginal normal, o que inclui uma flora dominante em Lactobacilos, uma superfície vaginal rugosa, espessa e flexível, e um aumento do fluxo sanguíneo e da lubrificação^[100, 101]. Além disso, os estrogénios também permitem que as células do epitélio vaginal produzam glicogénio, que após ser libertado no lúmen vaginal é convertido em ácido láctico sob ação da flora bacteriana, mantendo o pH vaginal baixo, dentro dos valores adequados.

Quando chega a altura da menopausa, a produção hormonal de androgénios pelos ovários mantém-se, no entanto, a produção de estrogénios vai diminuindo até que seja interrompida por completo. Esta falência hormonal leva ao desenvolvimento da AVV, também conhecida por atrofia endometrial, ginecológica ou urogenital^[100].

Esta condição consiste numa inflamação da vagina e do canal vaginal caracterizada por um epitélio vaginal mais fino e menos elástico, onde a vagina pode ficar mais estreita e curta, juntamente com os pequenos lábios que ficam mais finos e, conseqüentemente, sofrem regressão. Também há a diminuição de secreções, do fluxo sanguíneo, da elasticidade e da flexibilidade da cúpula vaginal, bem como das células superficiais glicogenadas responsáveis pelas alterações na flora vaginal, que deixa de ser uma flora dominante em Lactobacilos e passa para uma flora anaeróbia de bastonetes Gram-negativos e cocos Gram-positivos, aumentando o pH vaginal^[102].

A AVV manifesta-se clinicamente com aparecimento de sintomas característicos na região vaginal onde se destaca a secura genital, prurido, ardor e irritação na vulva/vagina, disfunção sexual, dispareunia (desconforto e dor durante a atividade sexual proveniente de uma menor lubrificação vaginal), bem como a presença de um corrimento vaginal fino, líquido e com uma cor amarelada^[100, 102].

ATROFIA VULVOVAGINAL E A RELAÇÃO COM A SAÚDE MENTAL

A redução do desejo sexual e o declínio da excitação com o avanço da idade são eventos já documentados em mulheres na menopausa^[103, 104]. Estudos recentes indicam uma prevalência de disfunção sexual em até 70% das mulheres nesta fase da vida, representando um aumento substancial em comparação com fases anteriores^[105]. Simultaneamente, há uma associação significativa entre a disfunção sexual e quadros depressivos, sugerindo uma relação bidirecional entre a saúde mental e a função sexual^[106].

A AVV é uma das etiologias da disfunção sexual na menopausa, uma vez que as alterações hormonais associadas a esse período desencadeiam condições que reduzem o prazer feminino durante a atividade sexual^[107]. Assim, a falta de desejo sexual e a diminuição da *performance* podem resultar em sentimentos de frustração e inutilidade, promovendo um aumento da ansiedade em relação à atividade sexual.

A interação complexa entre a disfunção sexual, a autoestima reduzida e os sintomas depressivos criam um ciclo de retroalimentação negativa, que representa um risco elevado para o bem-estar físico e psicológico das mulheres afetadas. Mesmo na ausência de um parceiro sexual, os impactos psicológicos da disfunção sexual, podem contribuir para o desenvolvimento ou a exacerbação de quadros depressivos.

É importante ressaltar que a prevalência da disfunção sexual aumenta progressivamente com a idade, sendo a menopausa um ponto de inflexão nessa tendência ascendente. Esse aumento acentuado na prevalência durante a menopausa sublinha a necessidade de uma abordagem holística na avaliação e no manejo da saúde sexual feminina nessa fase da vida^[106, 108].

O OSPEMIFENO

O ospemifeno – **Figura 7** - introduzido no mercado em 2015, é o primeiro fármaco não estrogénico de administração oral, aprovado para a gestão da sintomatologia associada à AVV moderada a grave, em mulheres pós-menopáusicas que não possam usar estrogénios tópicos ou em casos em que os estrogénios sejam contraindicados^[109]. É um modulador seletivo dos recetores de estrogénio (SERMs) e é o SERM com maior atividade agonista estrogénica no epitélio vaginal^[110].

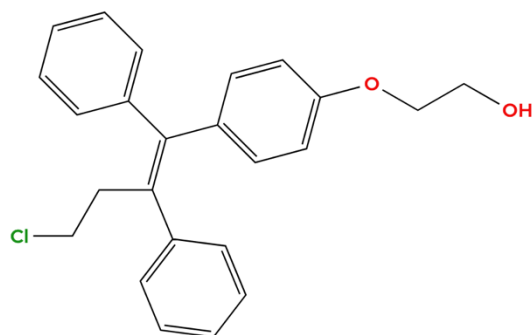


Figura 7 - Estrutura química do Ospemifeno

Este medicamento está disponível em Portugal, apenas na forma de comprimido oral na dosagem de 60mg, sob a marca Senshio®.

MECANISMO DE AÇÃO E METABOLISMO

O epitélio vaginal expressa duas isoformas do recetor de estrogénio (RE), RE- α e RE- β , sendo que após a menopausa, os níveis do RE- α predominam, pela diminuição dos RE- β ^[111, 112].

Os SERMs atuam como inibidores competitivos da ligação dos estrogénios aos seus recetores, podendo ter uma ação agonista ou antagonista, dependendo da localização anatómica do tecido alvo. Para o tratamento da AVV, o SERM ideal é o que demonstra ter efeitos agonistas, predominantemente no tecido vaginal, sendo o ospemifeno um fármaco exemplar.

O ospemifeno é rapidamente metabolizado pelas enzimas do CYP, nomeadamente o CYP3A4, presentes no fígado, no seu metabolito principal e ativo, o 4'-hidroxiospemifeno. O 4'-hidroxiospemifeno, o metabolito inativo é inferior a 7% e a sua síntese deve-se a diferentes citocromos como o CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6^[113] – **Figura 8**. O ospemifeno é excretado, de forma geral, na bÍlis e eliminado por via fecal (75% da dose é eliminada num intervalo de 24 horas). Desta forma, uma vez que a sua excreção principal não é por via urinária, a farmacocinética do fármaco não é afetada em utentes com a função renal comprometida^[114, 115].

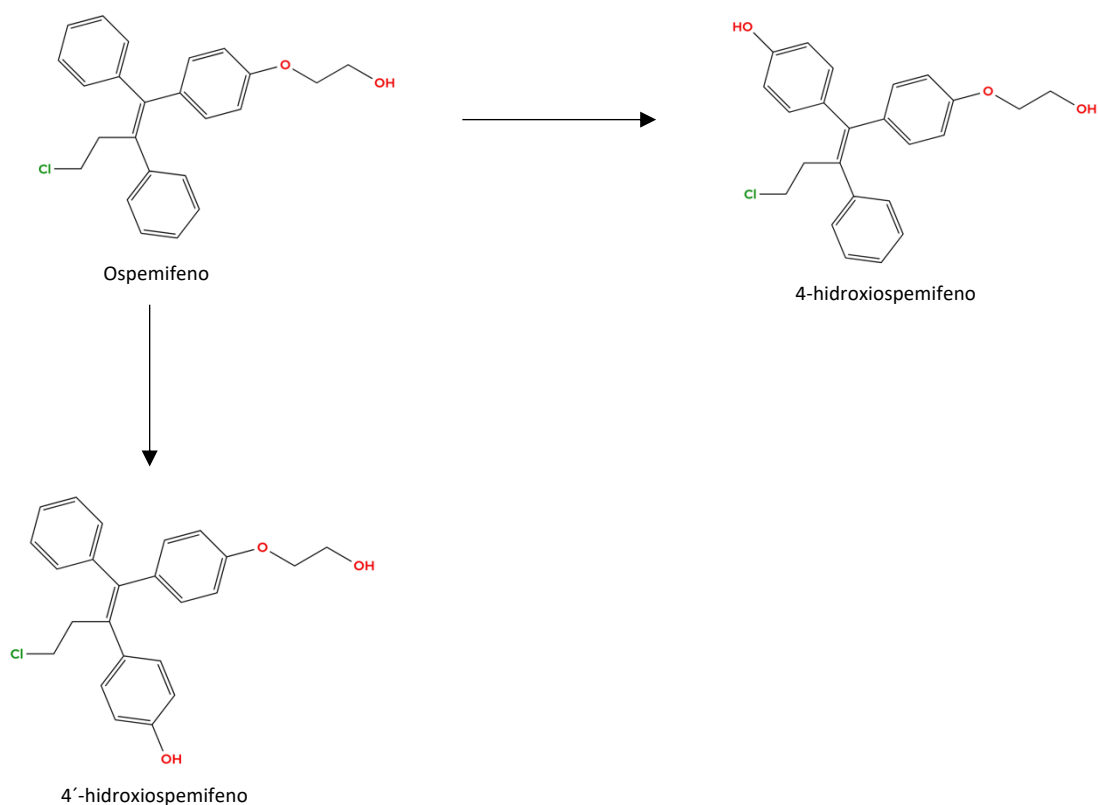


Figura 8 - Ospemifeno e os seus metabolitos

O mecanismo de ação do ospemifeno não é totalmente compreendido, mas sabe-se que o ospemifeno e o 4-hidroxiospemifeno ligam-se aos RE- α e RE- β promovendo a atividade estrogénica^[116]. A ligação a estes recetores estimula o aumento da maturação celular do epitélio vaginal e da vascularização dos tecidos, o aumento da produção de muco, melhorando a hidratação, elasticidade e secura vaginal, diminui o pH vaginal e alivia a dispareunia^[117].

ALTERAÇÕES DE HUMOR E BEM-ESTAR

A etiologia dos sintomas psicológicos associados à menopausa permanece um tópico de debate na comunidade científica, com incertezas quanto à preponderância das alterações hormonais *versus* fatores psicossociais e comportamentais.

A literatura acerca dos efeitos do ospemifeno no estado afetivo e bem-estar geral é limitada. No entanto, este fármaco demonstra potencial na atenuação da sintomatologia climatérica, incluindo ondas de calor e sudorese noturna, além de apresentar efeitos benéficos na mucosa vaginal e impacto positivo no humor e na libido^[118].

No que toca aos sintomas de ansiedade e depressão em mulheres na pós-menopausa, não há evidência científica que mostre que o ospemifeno tenha efeito, sendo a hipótese mais aceite a que

postula que a melhoria observada seja, predominantemente um efeito indireto, decorrente das alterações hormonais e físicas induzidas pelo fármaco.

O ospemifeno pode ocasionar efeitos adversos transitórios, incluindo afrontamentos, cefaleia, hemorragia vaginal, espasmos musculares e erupções cutâneas^[119]. Tais efeitos colaterais têm o potencial de contrariar o objetivo terapêutico, resultando possivelmente num impacto negativo no bem-estar geral da paciente^[120].

Em síntese, embora uma análise preliminar sugira efeitos benéficos do ospemifeno no humor e bem-estar de mulheres na pós-menopausa, as investigações acerca do mecanismo de ação fisiológico direto desta substância nesses parâmetros permanecem escassas. Deste modo, é importante ressaltar que a prescrição do ospemifeno deve ser individualizada, considerando o perfil de risco-benefício específico de cada paciente, e que são necessários estudos adicionais, para elucidar completamente seus efeitos na esfera psicológica durante o período pós-menopausa^[121].

RISCOS, EFEITOS SECUNDÁRIOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Mesmo com os benefícios do uso do ospemifeno amplamente reportados, os riscos e efeitos colaterais associados ao seu uso não devem ser ignorados. Alguns destes riscos passam pelos efeitos adversos associados à sua toma, sendo o de maior destaque os afrontamentos, o risco de tromboembolismos venosos (TEVs), como trombose venosa profunda e embolia pulmonar, e acidentes vasculares cerebrais (AVCs), sendo importante antes da prescrição avaliar os fatores de risco como a idade avançada, antecedentes familiares, obesidade grave (IMC>30 kg/m²) e lúpus eritematoso sistêmico, para o caso de TEVs, ou antecedentes de acidentes vasculares cerebrais, no caso de AVCs^[119].

As possíveis interações medicamentosas e os efeitos que essas exercem sobre o ospemifeno também acarreta uma ameaça para o sucesso da terapêutica. O fluconazol e o cetoconazol, como inibidores das enzimas do CYP450, aumentam a exposição do ospemifeno na sua forma principal, que apesar de haver um consequente aumento da área sobre a curva (AUC), não altera clinicamente o efeito do fármaco^[122]. A rifampicina, pelo contrário, como um potente indutor das enzimas CYP3A4 e CYP2C9, diminui a AUC do ospemifeno em 58%, e subsequentemente o efeito clínico do ospemifeno^[119].

A expectativa que a utente desenvolve face ao tratamento que vai começar ou que já começou, pode, da mesma forma, ser um risco para o êxito terapêutico. É fundamental, que o profissional de saúde que esteja a acompanhar a utente, seja o médico em consulta ou o farmacêutico no ato da dispensa do ospemifeno ou das visitas repetidas da utente à farmácia, tenha cuidado ao gerir as

expectativas da mesma, de forma a evitar frustrações pela ausência ou atraso no surgimento de resultados positivos. Quando estes atrasam, as expectativas demasiado elevadas levam ao desgosto, que pode causar devido ao *stress* e ao desânimo inferido a possibilidade de ocorrer o efeito inverso.

Apesar do ospemifeno ser um medicamento com resultados consideráveis e provados, tal como qualquer outro medicamento o seu efeito está comprometido a diversos fatores ambientais, genéticos e químicos, que leva a resultados desiguais para pessoas distintas. Por esta e por todas as razões mencionadas anteriormente, é importante que, no início do tratamento, a utente seja clarificada e elucidada de todas estes fatores, de maneira a que o tratamento seja levado de forma tranquila.

TERAPÊUTICAS ALTERNATIVAS E NÃO FARMACOLÓGICAS PARA A ATROFIA VULVOVAGINAL

Qualquer Terapia de Reposição Hormonal (TRH) tem o seu sucesso dependente de uma panóplia de fatores biológicos, sociais e ambientais. A TRH é utilizada para tratar os sintomas da menopausa, e a sua prescrição deve ser baseada em fatores como a idade e o tempo de menopausa, antecedentes patológicos e a medicação associada ao tratamento^[117].

Existem casos em que a terapêutica hormonal não é possível, ou porque a mulher não quer usar “hormonas” ou porque a sua utilização está contraindicada. Nestas situações, deve ser dada a opção de terapias não hormonais para que a mulher consiga alcançar o seu bem-estar^[117, 123].

Fitoestrogénios

- São compostos derivados de plantas que possuem efeitos estrogénicos e anti-estrogénicos. As isoflavonas têm maior afinidade para os RE- β do que para os RE- α . Incluem compostos encontrados em quantidades elevadas nas sementes de soja, lúpulo (*Humulus lupulus*) e sementes de linhaça.
- O DT56a (extrato de grãos de soja) é considerado um SERM fitoestrogénio. Trata-se de derivados da soja, associado a vitaminas, cálcio e rico em 20 aminoácidos, com uma ação desencadeada através dos recetores de estrogénio, que varia consoante o tecido em causa.

Extratos de pólen

- Os extratos purificados de pólen são suplementos que resultam da combinação de pólen e extratos de pistilo, cultivados a partir de espécies selecionadas.

- O seu mecanismo de ação é mediado pelo efeito serotoninérgico-*like*, devido à sua composição em triptofano, um precursor da serotonina. Exibe uma eficácia de 65% na redução da AVV, com boa tolerabilidade e segurança. Os extratos de pólen não contêm fitoestrogénios e não possuem atividade estrogénica. Devido ao processo de purificação, é seguro para quem tem alergia ao pólen.

Os métodos não hormonais utilizados topicamente para tratar a AVV são variados e incluem formulações hidratantes, que diferem entre si na composição e pH^[124].

Hidratantes e lubrificantes

- O seu mecanismo de ação consiste na alteração do conteúdo fluido do epitélio e baixar o pH vaginal. A sua aplicação deve ser diária ou duas a três vezes por semana. É importante que o creme/gel vaginal seja escolhido tendo em conta a composição de forma a mimetizar a osmolaridade e o pH fisiológico das secreções vaginais, de forma a não criar nenhuma irritação local.
- Os lubrificantes atuam de forma rápida e temporária, aliviando a secura vaginal e a dor durante a relação sexual, sendo especialmente benéfico nesta situação.

Terapia Laser

- O esquema de tratamento preconizado envolve três ciclos, com intervalos de 30 a 40 dias, numa primeira fase, e um ciclo por ano em manutenção, desconhecendo-se ainda por quanto tempo se mantêm os efeitos e durante quanto tempo se deve continuar o tratamento.
- O laser estimula a irrigação vascular da vagina, aumenta a proliferação celular, as reservas de glicogénio, a produção de matriz extracelular e a espessura do epitélio escamoso, melhorando a viabilidade do epitélio vaginal.

O sucesso de qualquer terapia não é dependente de si só. O farmacêutico comunitário exibe uma importância notória na adesão deste tipo de terapêuticas, na medida em que apresenta um papel fundamental na:

- Orientação sobre a importância da terapia de reposição hormonal, explicação de seu funcionamento, esclarecimento de dúvidas e alinhamento de expectativas, além de fornecer informações relevantes sobre possíveis efeitos colaterais.
- Monitorização da adesão à terapia, de forma a que as pacientes sigam as orientações prescritas e identifiquem possíveis fatores que possam comprometer a adesão.

- Intervenção em casos de baixa adesão à terapia, seja pela gestão dos efeitos adversos que possam estar a reduzir a continuidade do tratamento ou pela oferta de um acompanhamento mais próximo, quando necessário.

Há casos em que pode ser necessário discutir com o médico novas abordagens terapêuticas, de forma a que a utente se sinta bem e com vontade de continuar o tratamento. Deste modo, o farmacêutico tem o poder de contribuir positivamente na melhoria da adesão à terapia e consequentemente no sucesso do tratamento.

CONCLUSÃO

O ospemifeno tem demonstrado ser uma opção terapêutica eficaz e segura no tratamento da AVV em mulheres na pós-menopausa. Como SERM, o ospemifeno oferece uma abordagem não hormonal para o controlo da sintomatologia da AVV, que afeta significativamente a qualidade de vida de muitas mulheres.

No entanto são necessárias mais pesquisas para avaliar os efeitos a longo prazo e comparar com outras opções de tratamento já disponíveis. Adicionalmente, futuros estudos podem explorar o potencial uso deste fármaco em combinação com outras terapias, com o objetivo de otimizar os efeitos.

Conclusão global

E assim termina o que foi o período de estágio curricular para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, com a reunião do conhecimento científico adquirido ao longo dos 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e da sua aplicação prática, tanto em farmácia comunitária como em hospitalar.

Torna-se evidente a importância vital do farmacêutico na comunidade, que desempenha um papel multifacetado e indispensável no sistema de saúde atual. O farmacêutico emerge como um pilar fundamental da saúde pública, atuando na linha da frente no cuidado à saúde. Esta proximidade permite, não só uma intervenção rápida e eficaz em situações de urgência menor, como um acompanhamento contínuo de pacientes crônicos.

Por outro lado, o farmacêutico também desempenha um papel crucial ao assegurar o uso racional de medicamentos, identificar e prevenir interações medicamentosas potencialmente perigosas e promover a adesão ao tratamento, que é fundamental para o sucesso terapêutico.

Numa era de desinformação generalizada, o farmacêutico atua como um disseminador de informações precisas e baseadas em evidências, através da promoção da literacia em saúde de forma a que os indivíduos possam tomar decisões informadas sobre a sua saúde.

O farmacêutico não é apenas um “dispensador de caixinhas”, mas um profissional de saúde integral, cuja atuação vai desde a prevenção ao tratamento, passando pela educação e gestão da saúde.

À medida que os desafios de saúde se tornam mais complexos, o papel do farmacêutico na comunidade torna-se cada vez mais crucial. Desta forma, investir na valorização e no desenvolvimento contínuo destes profissionais é, portanto, investir diretamente na melhoria da saúde e da qualidade de vida da população.

Bibliografia

1. Roach, J.A. and B. Stacey, *Acetaminophen toxicity*. Orthop Nurs, 1997. **16**(3): p. 49-53; quiz 54-5.
2. Bene Farmacêutica, L., *Paracetamol Sandoz - Resumo das Características do Medicamento*. Portal INFOMED: Infarmed; , 2022.
3. Józwiak-Bebenista, M. and J.Z. Nowak, *Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern*. Acta Pol Pharm, 2014. **71**(1): p. 11-23.
4. Forrest, J.A., J.A. Clements, and L.F. Prescott, *Clinical pharmacokinetics of paracetamol*. Clin Pharmacokinet, 1982. **7**(2): p. 93-107.
5. Prescott, L.F., *Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin*. Br J Clin Pharmacol, 1980. **10 Suppl 2**(Suppl 2): p. 291s-298s.
6. Prescott, L.F., *Paracetamol (Acetaminophen): A Critical Bibliographic Review*. 2001: Taylor & Francis.
7. Bertolini, A., et al., *Paracetamol: new vistas of an old drug*. CNS Drug Rev, 2006. **12**(3-4): p. 250-75.
8. Davis, M., D. Labadarios, and R.S. Williams, *Metabolism of paracetamol after therapeutic and hepatotoxic doses in man*. J Int Med Res, 1976. **4**(4 Suppl): p. 40-5.
9. Dahlin, D.C., et al., *N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1984. **81**(5): p. 1327-31.
10. Bessems, J.G. and N.P. Vermeulen, *Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches*. Crit Rev Toxicol, 2001. **31**(1): p. 55-138.
11. Miller, R.P., R.J. Roberts, and L.J. Fischer, *Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults*. Clin Pharmacol Ther, 1976. **19**(3): p. 284-94.
12. Slattery, J.T., et al., *Dose-dependent pharmacokinetics of acetaminophen: evidence of glutathione depletion in humans*. Clin Pharmacol Ther, 1987. **41**(4): p. 413-8.
13. GmbH, P.G.H.G., *Gripopal - Resumo das Características do Medicamento*. Portal INFOMED: Infarmed;, 2022.
14. WGA. *What is glaucoma?* ; Available from: <https://wga.one/what-is-glaucoma/>.
15. Weinreb, R.N., T. Aung, and F.A. Medeiros, *The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review*. Jama, 2014. **311**(18): p. 1901-11.
16. Kang, J.M. and A.P. Tanna, *Glaucoma*. Med Clin North Am, 2021. **105**(3): p. 493-510.
17. Barbosa-Breda, J., et al., *Improved discrimination between normal-tension and primary open-angle glaucoma with advanced vascular examinations - the Leuven Eye Study*. Acta Ophthalmol, 2019. **97**(1): p. e50-e56.
18. Crabb, D.P., et al., *How does glaucoma look?: patient perception of visual field loss*. Ophthalmology, 2013. **120**(6): p. 1120-6.
19. Le, A., et al., *Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(9): p. 3783-9.
20. Czudowska, M.A., et al., *Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study*. Ophthalmology, 2010. **117**(9): p. 1705-12.
21. Schuster, A.K., et al., *The Diagnosis and Treatment of Glaucoma*. Dtsch Arztebl Int, 2020. **117**(13): p. 225-234.
22. Zhao, D., et al., *The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis*. Am J Ophthalmol, 2014. **158**(3): p. 615-27.e9.
23. Zhou, M., et al., *Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(8): p. e102972.
24. DGS, *Divisão de Doenças Genéticas, Crônicas e Geriátricas - Programa nacional para a saúde da visão*. 2005.

25. Heijl, A., et al., *Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial*. Arch Ophthalmol, 2002. **120**(10): p. 1268-79.
26. Ohayon MM, P.T., *Global sleep dissatisfaction for the assessment of insomnia severity in the general population of Portugal*. Sleep Medicine 2005. **6**: p. 435-441.
27. Diagnostic Classification Steering Committee, T.M., Chairman, *International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. (ICSD)*. . American Sleep Disorders Association, 1990.
28. Ferreira P, C.R., *Insónia*. Perspect Prat Med 1996. **1**(4):: p. 16-17.
29. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5*, ed. A.P. Publishing. 2013, Washington.
30. Baglioni C, B.G., Feige B, et al, *Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies*. J Affect Disord 2011. **135**: p. 10-19.
31. Bjørngaard JH, B.O., Romundstad P et al, *Sleeping problems and suicide in 75,000 Norwegian adults: A 20 year follow-up of the HUNT I Study*. Sleep, 2011. **34**: p. 1155-59.
32. Pigeon WR, P.M., Conner K, *Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors*. J Clin Psychiat 2012. **73**: p. 1160-67.
33. Schwasinger-Schmidt, T.E. and M. Macaluso, *Other Antidepressants*. Handb Exp Pharmacol, 2019. **250**: p. 325-355.
34. Jaffer, K.Y., et al., *Trazodone for Insomnia: A Systematic Review*. Innov Clin Neurosci, 2017. **14**(7-8): p. 24-34.
35. Stahl, S.M., *Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug*. CNS Spectr, 2009. **14**(10): p. 536-46.
36. Cusack, B., A. Nelson, and E. Richelson, *Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds*. Psychopharmacology (Berl), 1994. **114**(4): p. 559-65.
37. Sofia Couto, C.M., Luís M. Borrego, *Histamina e seus recetores: Da fisiologia à patologia*. Revista Portuguesa de Imunoalergologia, 2022.
38. Marco Ribeiro, I.T., Eugénie Nery, José Marcos e George Cunha, *Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFF)*. Pharmacia Brasileira 2011. **nº 83**
39. Bayer., A., *Eylea 114,3mg/ml - Resumo das Características do Medicamento*. Portal INFOMED: Infarmed;, 2024.
40. Regeneron Pharmaceuticals, I. *EYLEA HD Full Prescribing Information*. 2011.
41. AG, B., *Eylea 40mg/ml - Resumo das Caraterísticas do Medicamento*. Portal INFOMED: Infarmed;, 2012.
42. Lanzetta, P., et al., *Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial*. Lancet, 2024. **403**(10432): p. 1141-1152.
43. Brown, D.M., et al., *Intravitreal aflibercept 8 mg in diabetic macular oedema (PHOTON): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 2/3 trial*. Lancet, 2024. **403**(10432): p. 1153-1163.
44. Baidoun, F., et al., *Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes*. Curr Drug Targets, 2021. **22**(9): p. 998-1009.
45. Cancro, L.P.c.o. *App sobre o Cancro Colorretal* [cited 2024 17 de maio]; Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/educacaoinclusiva-colorretal/>.
46. CUF. *Cancro do Cólon e do Reto*. [cited 2024 17 de maio]; Available from: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/cancro-do-colon-e-reto>.
47. Dean, L. and M. Kane, *Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype*, in *Medical Genetics Summaries*, V.M. Pratt, et al., Editors. 2012, National Center for Biotechnology Information (US): Bethesda (MD).
48. Miura, K., et al., *5-fu metabolism in cancer and orally-administrable 5-fu drugs*. Cancers (Basel), 2010. **2**(3): p. 1717-30.

49. Fleming, R.A., et al., *Correlation between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral mononuclear cells and systemic clearance of fluorouracil in cancer patients*. Cancer Res, 1992. **52**(10): p. 2899-902.
50. CPIC®. *Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD*. [cited 2024 23 de maio]; Available from: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/>.
51. van Kuilenburg, A.B., et al., *Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(12): p. 4705-12.
52. Henricks, L.M., et al., *DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update*. Ann Oncol, 2017. **28**(12): p. 2915-2922.
53. S.L.U., A.H., *Fluorouracilo 50mg/ml - Resumo das Características do Medicamento*. Portal INFOMED: Infarmed; 2009.
54. WHO. *Maternal mortality*. [cited 2024; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>].
55. Anaposala, S., et al., *Postpartum Hemorrhage and Tranexamic Acid: A Literature Review*. Cureus, 2023. **15**(5): p. e38736.
56. Hellgren, M., *Hemostasis during normal pregnancy and puerperium*. Semin Thromb Hemost, 2003. **29**(2): p. 125-30.
57. Sentilhes, L., et al., *Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage*. Br J Anaesth, 2015. **114**(4): p. 576-87.
58. Tengborn, L., M. Blombäck, and E. Berntorp, *Tranexamic acid--an old drug still going strong and making a revival*. Thromb Res, 2015. **135**(2): p. 231-42.
59. Novikova, N., G.J. Hofmeyr, and C. Cluver, *Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(6): p. Cd007872.
60. Shakur, H., et al., *The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial*. Trials, 2010. **11**: p. 40.
61. SA., G.F., *Ácido Tranexâmico Generis - Resumo das Características do Medicamento Portal INFOMED: Infarmed; 2018*.
62. Roberts, I., A. Brenner, and H. Shakur-Still, *Tranexamic acid for bleeding: Much more than a treatment for postpartum hemorrhage*. Am J Obstet Gynecol MFM, 2023. **5**(2s): p. 100722.
63. Kramer, M.S., et al., *Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **209**(5): p. 449.e1-7.
64. Bouhassira, D., *Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology*. Rev Neurol (Paris), 2019. **175**(1-2): p. 16-25.
65. Moore, R.A., et al., *Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2014**(4): p. Cd007938.
66. Paliativa, M., *A Dor Neuropática*. Medicina Paliativa.
67. Pain, I.-I.A.f.t.S.o. *IASP Terminology*. Available from: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>.
68. Vranken, J.H., *Elucidation of pathophysiology and treatment of neuropathic pain*. Cent Nerv Syst Agents Med Chem, 2012. **12**(4): p. 304-14.
69. Finnerup, N.B., R. Kuner, and T.S. Jensen, *Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment*. Physiol Rev, 2021. **101**(1): p. 259-301.
70. Colloca, L., et al., *Neuropathic pain*. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**: p. 17002.
71. Jorge Hernâni-Eusébio, F.F., Rita Mendes, *Dor no doente com dor neuropática*.
72. Puljak, L., *Can Gabapentin Alleviate Chronic Neuropathic Pain in Adults?: A Cochrane Review Summary With Commentary*. Am J Phys Med Rehabil, 2020. **99**(6): p. 558-559.
73. Products; F.A.D., *Neurontin (gabapentin) for oral use*.

74. 13/07/2017, D.G.d.S.N.n.a.a. [cited 2024 1 de junho]; Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/12/23/tratamento-farmacologico-da-dor-neuropatica-no-adulto-e-idoso/>.
75. Attal, N., *Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations*. Rev Neurol (Paris), 2019. **175**(1-2): p. 46-50.
76. Meaadi, J., et al., *The safety and efficacy of gabapentinoids in the management of neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials*. Int J Clin Pharm, 2023. **45**(3): p. 556-565.
77. Alles, S.R.A. and P.A. Smith, *Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain*. Pharmacol Rev, 2018. **70**(2): p. 315-347.
78. Alter, S.A. *Gabapentina Alter - Resumo das Características do Medicamento*. Portal INFOMED: Infarmed;. 2003.
79. Wiffen, P.J., et al., *Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **6**(6): p. Cd007938.
80. Chen, J., et al., *The $\alpha 2\delta$ -1-NMDA Receptor Complex Is Critically Involved in Neuropathic Pain Development and Gabapentin Therapeutic Actions*. Cell Rep, 2018. **22**(9): p. 2307-2321.
81. Dolphin, A.C., *Calcium channel auxiliary $\alpha 2\delta$ and β subunits: trafficking and one step beyond*. Nat Rev Neurosci, 2012. **13**(8): p. 542-55.
82. Ablinger, C., et al., *Neuronal $\alpha(2)\delta$ proteins and brain disorders*. Pflugers Arch, 2020. **472**(7): p. 845-863.
83. Rosenberger, D.C., et al., *Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy*. J Neural Transm (Vienna), 2020. **127**(4): p. 589-624.
84. Maneuf, Y.P., Z.D. Luo, and K. Lee, *alpha2delta and the mechanism of action of gabapentin in the treatment of pain*. Semin Cell Dev Biol, 2006. **17**(5): p. 565-70.
85. Dolphin, A.C., *The $\alpha 2\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels*. Biochim Biophys Acta, 2013. **1828**(7): p. 1541-9.
86. Klugbauer, N., et al., *Molecular diversity of the calcium channel alpha2delta subunit*. J Neurosci, 1999. **19**(2): p. 684-91.
87. Senderovich, H. and G. Jeyapragasan, *Is there a role for combined use of gabapentin and pregabalin in pain control? Too good to be true?* Curr Med Res Opin, 2018. **34**(4): p. 677-682.
88. Russo, M., B. Graham, and D.M. Santarelli, *Gabapentin-Friend or foe?* Pain Pract, 2023. **23**(1): p. 63-69.
89. Bockbrader, H.N., et al., *A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin*. Clin Pharmacokinet, 2010. **49**(10): p. 661-9.
90. Fu, J.L. and M.D. Perloff, *Pharmacotherapy for Spine-Related Pain in Older Adults*. Drugs Aging, 2022. **39**(7): p. 523-550.
91. Curran, M.P. and A.J. Wagstaff, *Gabapentin: in postherpetic neuralgia*. CNS Drugs, 2003. **17**(13): p. 975-82.
92. Tang, J., et al., *Therapeutic Strategies for Postherpetic Neuralgia: Mechanisms, Treatments, and Perspectives*. Curr Pain Headache Rep, 2023. **27**(9): p. 307-319.
93. Kukkar, A., et al., *Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain*. Arch Pharm Res, 2013. **36**(3): p. 237-51.
94. Mathieson, S., et al., *Pregabalin and gabapentin for pain*. Bmj, 2020. **369**: p. m1315.
95. Takahashi, T.A. and K.M. Johnson, *Menopause*. Med Clin North Am, 2015. **99**(3): p. 521-34.
96. McCarthy, M. and A.P. Raval, *The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease*. J Neuroinflammation, 2020. **17**(1): p. 317.
97. Gold, E.B., et al., *Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women*. Am J Epidemiol, 2001. **153**(9): p. 865-74.
98. Parazzini, F., *Determinants of age at menopause in women attending menopause clinics in Italy*. Maturitas, 2007. **56**(3): p. 280-7.

99. Pérez-López, F.R., et al., *Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*. Gynecol Endocrinol, 2021. **37**(8): p. 746-752.
100. Chaves, J. *Atrofia vaginal: o que é, causas, sintomas e tratamento*. 2023 [cited 2024 6 de setembro]; Available from: <https://www.ics.pt/pt/blog-da-saude/atrofia-vaginal-o-que-e-causas-sintomas-e-tratamento>.
101. Talaulikar, V., *Menopause transition: Physiology and symptoms*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2022. **81**: p. 3-7.
102. Lev-Sagie, A., *Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiology, Clinical Presentation, and Treatment Considerations*. Clin Obstet Gynecol, 2015. **58**(3): p. 476-91.
103. Cawood, E.H. and J. Bancroft, *Steroid hormones, the menopause, sexuality and well-being of women*. Psychol Med, 1996. **26**(5): p. 925-36.
104. Dennerstein, L., et al., *Sexuality and the menopause*. J Psychosom Obstet Gynaecol, 1994. **15**(1): p. 59-66.
105. Dąbrowska-Galas, M., J. Dąbrowska, and B. Michalski, *Sexual Dysfunction in Menopausal Women*. Sex Med, 2019. **7**(4): p. 472-479.
106. Moyneur, E., et al., *Prevalence of depression and anxiety in women newly diagnosed with vulvovaginal atrophy and dyspareunia*. Menopause, 2020. **27**(2): p. 134-142.
107. Wurz, G.T., C.J. Kao, and M.W. DeGregorio, *Safety and efficacy of ospemifene for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy due to menopause*. Clin Interv Aging, 2014. **9**: p. 1939-50.
108. Yazdanpanahi, Z., et al., *Stress, anxiety, depression, and sexual dysfunction among postmenopausal women in Shiraz, Iran, 2015*. J Family Community Med, 2018. **25**(2): p. 82-87.
109. Barnes, K.N., et al., *Ospemifene in the treatment of vulvovaginal atrophy*. Ann Pharmacother, 2014. **48**(6): p. 752-7.
110. Morello, K.C., G.T. Wurz, and M.W. DeGregorio, *Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators*. Clin Pharmacokinet, 2003. **42**(4): p. 361-72.
111. Gebhart, J.B., et al., *Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **185**(6): p. 1325-30; discussion 1330-1.
112. Unkila, M., et al., *Vaginal effects of ospemifene in the ovariectomized rat preclinical model of menopause*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2013. **138**: p. 107-15.
113. Tolonen, A., et al., *Ospemifene metabolism in humans in vitro and in vivo: metabolite identification, quantitation, and CYP assignment of major hydroxylations*. Drug Metabol Drug Interact, 2013. **28**(3): p. 153-61.
114. Bondi, C., et al., *Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of ospemifene for the treatment of dyspareunia and genitourinary syndrome of menopause*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2016. **12**(10): p. 1233-46.
115. Pup, L.D. and R. Sánchez-Borrego, *Ospemifene efficacy and safety data in women with vulvovaginal atrophy*. Gynecol Endocrinol, 2020. **36**(7): p. 569-577.
116. McCall, J.L. and M.W. DeGregorio, *Pharmacologic evaluation of ospemifene*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2010. **6**(6): p. 773-9.
117. Florencio-Silva, R., et al., *Tratamento da atrofia vaginal da mulher na pós-menopausa*. Reprodução & Climatério, 2017. **32**(1): p. 43-47.
118. Cagnacci, A., A. Xholli, and M. Venier, *Ospemifene in the Management of Vulvar and Vaginal Atrophy: Focus on the Assessment of Patient Acceptability and Ease of Use*. Patient Prefer Adherence, 2020. **14**: p. 55-62.
119. B.V., S., *Ospemifeno - Resumo das Características do Medicamento*. Portal INFOMED: Infarmed; 2015.
120. Bruce, D. and J. Rymer, *Symptoms of the menopause*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2009. **23**(1): p. 25-32.

121. Komi, J., et al., *Effects of ospemifene and raloxifene on hormonal status, lipids, genital tract, and tolerability in postmenopausal women*. *Menopause*, 2005. **12**(2): p. 202-9.
122. Kubota, R., S. Matsumoto, and T. Wajima, *Population pharmacokinetics of ospemifene and safety evaluation of pharmacokinetic alterations caused by intrinsic and extrinsic factors* . *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017. **55**(4): p. 339-347.
123. Ana Fatela, A.R.N., Daniela Couto, Diana Arteiro, Fernanda Águas, Fernanda Geraldês, Irina Ramilo, Maria João Carvalho, Olga Caramelo, Sónia Gonçalves, Vera Ramos, *Consenso Nacional sobre Menopausa*. 2021.
124. Pan, M., et al., *Drugs for the treatment of postmenopausal symptoms: Hormonal and non-hormonal therapy*. *Life Sci*, 2023. **312**: p. 121255.

Anexos

Anexo 1 - Panfleto GLAUCOMA: O Que Precisa Saber Sobre Esta Doença

GRUPOS DE RISCO



Embora o glaucoma possa surgir a qualquer pessoa, há fatores de risco que aumentam a probabilidade do seu desenvolvimento, como:

- Idade superior a 60 anos
- Histórico familiar de doença ocular
- Pressão intraocular elevada
- Córnea central fina
- Lesões oculares
- Patologias como a miopia, a hipertensão arterial e a diabetes

DIAGNÓSTICO



- Atualmente, ainda **não é possível prevenir** completamente o glaucoma.

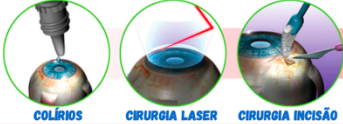
- A existência de um **diagnóstico precoce**, previne ao máximo a progressão da doença.

- Este diagnóstico é feito por um médico oftalmologista.



TRATAMENTO

Os **tratamentos disponíveis** têm como objetivo **controlar** a pressão intraocular.



COLÍRIOS **CIRURGIA LASER** **CIRURGIA INCISÃO**

A escolha do tratamento é individual, considerando a opinião do médico após a avaliação da situação.



1 EM CADA 7 INDIVÍDUOS CEGOS SOFRE DE GLAUCOMA



PREVENIR O GLAUCOMA SÓ DEPENDE DE SI.

PREVINA-SE



World Glaucoma Week
March 10 - 16, 2024



GLAUCOMA

O QUE PRECISA DE SABER SOBRE ESTA DOENÇA

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

FARMÁCIA JUNCAL
GRUPO CRUZ & REIS

78 MILHÕES DE PESSOAS NO MUNDO SOFREM DE GLAUCOMA



O QUE É?

- Doença ocular **crônica e progressiva**, causada por danos no nervo óptico, que leva à perda da visão.
- Esta perda começa nos limites do campo visual e vai lentamente afetando a visão central.

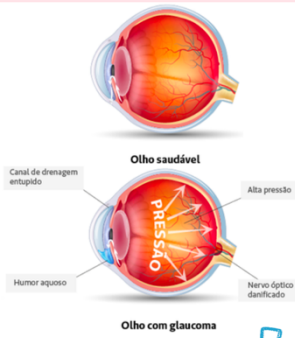


OLHO SAUDÁVEL **OLHO COM GLAUCOMA**

MAS AFINAL, O QUE ACONTECE NO OLHO?



- Surge um problema no fluxo dos líquidos dentro do olho, o que faz com que eles se acumulem. Isso **aumenta a pressão sobre as células nervosas**, levando à sua morte e, eventualmente, à cegueira.



Olho saudável **Olho com glaucoma**

Canal de drenagem entupido Alta pressão Nervo óptico danificado Humor aquoso

Por outro lado, existem outros mecanismos em que a pressão dentro do olho se mantém dentro dos valores normais.

SINTOMAS

O glaucoma é uma **doença silenciosa**, no entanto pode apresentar alguns sintomas dependendo do tipo.

QUAL É?

O facto de no **GPAF** o aumento da pressão intraocular ser muito rápida, surgem sintomas como:

- a visão desfocada ou diminuída
- aparecimento de "arco-íris" em volta das luzes
- dor intensa nos olhos e dor de cabeça
- náuseas e vômitos



Anexo 2 – Informação para a CFT

IMP.FAR.105.00

Informação para a CFT

Pág. 1 / 5

Medicamento/Assunto: Eylea (Aflibercept) 114,3 mg/ml solução injetável	Proposto por/Serviço: Oftalmologia Hospital CUF Porto
---	--

FHNM	
Form. JMS	
Classificação	15.6.3 - Outros medicamentos
INFARMED	Classificação ATC: S01LA05 - aflibercept

Princípio ativo	Aflibercept
Indicações	Indicado para adultos que apresentem: - Degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida) - Perda da visão devido à presença de edema macular diabético (EMD)
Posologia	A dose recomendada é de 8 mg de Aflibercept, equivalente a 0,07 ml de solução. A posologia é a mesma tanto para a DMI como para o EMD. A dose de 8 mg requer a utilização do frasco para injetáveis de Eylea 114,3 mg/ml. O tratamento com Eylea é iniciado com 1 injeção por mês durante 3 doses consecutivas. Os intervalos entre injeções podem ser prolongados até 4 meses, com base na avaliação médica visual e/ou resultados anatómicos. Posteriormente, os intervalos de tratamento podem ser prolongados até 5 meses, de acordo com o regime posológico “tratar e estender” (“<i>treat and extend</i>”), mantendo os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis. O intervalo mais curto entre 2 injeções é de 2 meses, na fase de manutenção. Não foram estudadas doses mensais de Eylea 8 mg para mais de 3 doses consecutivas. <u>POPULAÇÕES ESPECIAIS</u> Compromisso renal ou hepático: Não foram realizados estudos específicos em doentes com compromisso renal ou hepático. Os dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajustes posológicos nestes doentes. As exposições sistémicas ao Aflibercept, em doentes com compromisso renal ligeiro a grave, foram <u>semelhantes</u> às dos doentes com função renal normal. Os dados disponíveis de doentes com compromisso hepático ligeiro, não indicam uma influência nas exposições sistémicas ao Aflibercept, em comparação com doentes com função hepática normal. Idosos: Os dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajustes posológicos nestes doentes. População pediátrica: A segurança e eficácia de Eylea 114,3 mg/ml em crianças e adolescentes, com menos dos 18 anos de idade, não foram estabelecidas. Não existe uma utilização relevante de Eylea 114,3 mg/ml na população pediátrica nas indicações DMI e EMD.
Precauções	<u>PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS</u> <u>Rastreabilidade:</u> De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Informação para a CFT

Pág. 2 / 5

Reações relacionadas com a injeção intravítrea: As injeções intravítreas, incluindo as injeções com Eylea, foram associadas a endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogénico da retina, rasgaduras da retina e catarata traumática. Ao administrar Eylea têm de ser sempre utilizadas técnicas de injeção assépticas apropriadas. Os doentes devem ser instruídos a comunicar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou qualquer um dos acontecimentos acima mencionados e devem ser tratados adequadamente.

Aumento da pressão intraocular: Observaram-se aumentos transitórios da pressão intraocular, num período de 60 minutos após a administração de uma injeção intravítrea, incluindo injeções com Eylea. Por conseguinte, a pressão intraocular e a perfusão da cabeça do nervo ótico têm de ser monitorizadas e tratadas de forma apropriada. São necessárias precauções especiais em doentes com glaucoma mal controlado (não administrar Eylea enquanto a pressão intraocular for ≥ 30 mmHg).

Imunogenicidade: Aflibercept é uma proteína de fusão recombinante, constituída por porções de domínios extracelulares dos recetores 1 e 2 do **Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF)** humano, fundidas com a porção Fc da IgG1 humana. Este é produzido em células K1 do ovário de hamster Chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante. Como esta é uma proteína terapêutica, existe um potencial para imunogenicidade com Aflibercept. Após a administração de Eylea 114,3 mg/ml, até 48 semanas, foram detetados anticorpos emergentes do tratamento com Eylea 114,3 mg/ml em 1,2% a 3,8% dos doentes tratados com DMI e EMD. Não foi observada evidência do impacto de anticorpos anti-fármaco na farmacocinética, eficácia ou segurança. Os doentes devem ser informados de que devem comunicar quaisquer sinais ou sintomas de inflamação intraocular, como dor, fotofobia ou vermelhidão que possam ser um sinal clínico atribuível à hipersensibilidade.

Efeitos sistémicos: Foram notificados, após a injeção intravítrea de inibidores do VEGF, acontecimentos adversos sistémicos incluindo hemorragias não oculares e acontecimentos tromboembólicos arteriais (ATEs), sendo os ATEs reações adversas potencialmente relacionadas com a inibição sistémica do VEGF. Existe ainda um risco teórico de ATEs, incluindo acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio, após a utilização intravítrea de inibidores do VEGF. Nos estudos clínicos de aflibercept, em doentes com DMI e EMD, foi observada uma taxa de incidência de ATEs baixa. Entre as indicações **não foram observadas diferenças notáveis** entre os grupos tratados com Eylea 114,3 mg/ml e os grupos tratados com Eylea 40 mg/ml. Os dados sobre segurança, no tratamento de doentes com DMI e EMD com antecedentes de acidente vascular cerebral, de ataques isquémicos transitórios ou de enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, são limitados. Deve-se proceder com cautela durante o tratamento destes doentes.

Tratamento bilateral: A segurança e a eficácia do tratamento bilateral com Eylea 114,3 mg/ml em cada olho não foram estudadas. Se o tratamento bilateral for realizado ao mesmo tempo pode levar a um aumento da exposição sistémica, que poderá aumentar o risco de efeitos indesejáveis sistémicos.

Utilização concomitante de outro anti-VEGF: Os dados disponíveis sobre a utilização concomitante de Eylea com outros medicamentos anti-VEGF (sistémicos ou oculares) são limitados.

Interrupção do tratamento: O tratamento deve ser interrompido em caso de:

- Redução na melhor acuidade visual corrigida (BCVA) ≥ 30 letras em comparação com a última avaliação da acuidade visual
- Descolamento regmatogénico da retina ou buracos maculares de estágio 3 ou 4/73
- Rasgadura da retina
- Hemorragia subretiniana envolvendo o centro da fóvea ou, se a dimensão da hemorragia for $\geq 50\%$ da área total da lesão
- Cirurgia intraocular realizada nos 28 dias anteriores ou planeada para os próximos 28 dias

Informação para a CFT

Pág. 3 / 5

	Rasgadura do epitélio pigmentar da retina: Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de uma rasgadura do epitélio pigmentar da retina após terapêutica anti-VEGF para a DMI incluem um grande e/ou elevado descolamento do epitélio pigmentar da retina. Quando se inicia a terapêutica com Aflibercept, devem tomar-se precauções em doentes com estes fatores de risco de rasgadura do epitélio pigmentar da retina. Mulheres com potencial para engravidar: As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 4 meses após a última injeção intravítrea de Eylea 114,3 mg/ml. Populações com dados limitados: Existe apenas experiência limitada no tratamento com Eylea em doentes diabéticos com uma HbA1c superior a 12% ou com retinopatia diabética proliferativa. Eylea não foi estudado em doentes com infeções sistémicas ativas ou em doentes com afeções oculares concomitantes, tais como descolamento da retina ou buracos maculares. Também não existe experiência no tratamento com Eylea em doentes diabéticos com hipertensão não controlada. O médico deve ter em consideração esta falta de informação durante o tratamento destes doentes.								
Reações adversas frequentes	Não há reações adversas muito frequentes ($\geq 1/10$). As reações adversas frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) incluem hipersensibilidade (erupção cutânea, prurido e urticária), descolamento da retina, rasgadura da retina, rasgadura do epitélio pigmentar da retina, descolamento do epitélio pigmentar da retina, irite, iridociclite, vitrite, catarata cortical, catarata nuclear, catarata subcapsular, erosão da córnea, abrasão da córnea, visão turva, dor no local de injeção, sensação de corpo estranho nos olhos, aumento da lacrimação, hemorragia no local de injeção e hiperemia conjuntival.								
Alternativa terapêutica	<u>Eylea (Aflibercept) 40 mg/ml solução injetável FR IVTR</u> POSOLOGIA A dose recomendada é de 2 mg de Aflibercept, equivalente a 0,05 ml, tanto para DMI como para EMD. <table border="1"> <tr> <td>DMI</td><td>O tratamento com Eylea é iniciado com 1 injeção por mês durante 3 doses consecutivas, seguido de uma injeção a cada dois meses.</td></tr> <tr> <td>EMD</td><td>O tratamento com Eylea é iniciado com 1 injeção por mês durante 5 doses consecutivas, seguido de uma injeção a cada dois meses. Se os resultados visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar com a continuação do tratamento, Eylea deve ser interrompido.</td></tr> </table> EFEITOS FARMACODINÂMICOS Após tratamento: <table border="1"> <tr> <td>DMI</td><td>A espessura da retina central (CRT) diminuiu logo após o início do tratamento e o tamanho médio das lesões da neovascularização coroideia patológica (CNV) diminuiu.</td></tr> <tr> <td>EMD</td><td>Em doentes tratados com Eylea, a maioria tendo diabetes do tipo II, observou-se uma resposta rápida e robusta da morfologia da CRT.</td></tr> </table>	DMI	O tratamento com Eylea é iniciado com 1 injeção por mês durante 3 doses consecutivas , seguido de uma injeção a cada dois meses.	EMD	O tratamento com Eylea é iniciado com 1 injeção por mês durante 5 doses consecutivas , seguido de uma injeção a cada dois meses. Se os resultados visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar com a continuação do tratamento, Eylea deve ser interrompido.	DMI	A espessura da retina central (CRT) diminuiu logo após o início do tratamento e o tamanho médio das lesões da neovascularização coroideia patológica (CNV) diminuiu.	EMD	Em doentes tratados com Eylea, a maioria tendo diabetes do tipo II, observou-se uma resposta rápida e robusta da morfologia da CRT.
DMI	O tratamento com Eylea é iniciado com 1 injeção por mês durante 3 doses consecutivas , seguido de uma injeção a cada dois meses.								
EMD	O tratamento com Eylea é iniciado com 1 injeção por mês durante 5 doses consecutivas , seguido de uma injeção a cada dois meses. Se os resultados visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar com a continuação do tratamento, Eylea deve ser interrompido.								
DMI	A espessura da retina central (CRT) diminuiu logo após o início do tratamento e o tamanho médio das lesões da neovascularização coroideia patológica (CNV) diminuiu.								
EMD	Em doentes tratados com Eylea, a maioria tendo diabetes do tipo II, observou-se uma resposta rápida e robusta da morfologia da CRT.								
Custo alternativa (€)									
Fornecedor	Bayer AG / Eylea								

Informação para a CFT

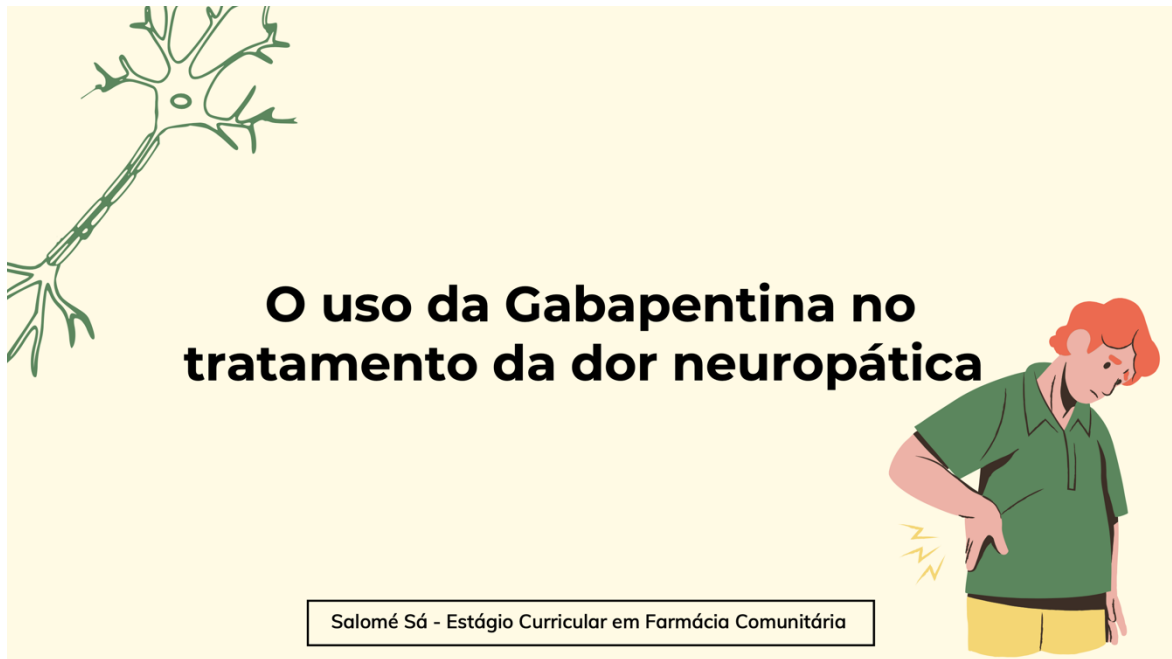
Custo (€)	
Previsão de tratamentos anuais	

Mais-valia terapêutica	EFEITOS FARMACODINÂMICOS Após tratamento e intervalos de 12 e 16 semanas: <table><tr><td>DMI</td><td>No grupo agregado de doentes tratados com Aflibercept 8 mg (administrado a cada 12 semanas e a cada 16 semanas), as reduções no tamanho da CNV na semana 12 foi de -1,63 mm² comparativamente a -1,17 mm² para os doentes tratados com Aflibercept 2 mg (administrado a cada 8 semanas).</td></tr><tr><td>EMD</td><td>Em doentes tratados com Eylea, a maioria tendo diabetes do tipo II, observou-se uma resposta rápida e robusta da morfologia da CRT.</td></tr></table> EFICÁCIA E SEGURANÇA Estudos PULSAR e PHOTON Degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida) O estudo PULSAR, que envolveu 1009 doentes, avaliou a eficácia e a segurança do Aflibercept 8 mg em comparação com o Aflibercept 2 mg. Os principais pontos de interesse do estudo incluem: <u>1. Eficácia Mantida com Intervalos de Dose mais Longos:</u> O Aflibercept 8 mg, administrado a cada 12 semanas (8q12) ou a cada 16 semanas (8q16), não demonstrou eficácia inferior ao Aflibercept 2 mg administrado a cada 8 semanas (2q8), em termos de ganho de acuidade visual corrigida (BCVA). Isso sugere que a versão de 8 mg pode manter a eficácia visual com menos injeções ao longo do tempo. <u>2. Redução da Carga de Tratamento e Melhor Adesão à Terapêutica:</u> O aumento do intervalo de dose para 12 ou 16 semanas com Aflibercept 8 mg, reduz o número de visitas ao médico e o número de injeções necessárias, o que melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes, a adesão à terapêutica e a redução dos encargos para os sistemas de saúde. <u>3. Segurança Comparável:</u> A incidência de eventos adversos oculares foi similar entre os grupos tratados com Aflibercept 8 mg e 2 mg, indicando que o aumento da dosagem não compromete a segurança do tratamento. Edema macular diabético (EMD) O estudo PHOTON, que envolveu 658 doentes, avaliou a eficácia e a segurança do Aflibercept 8 mg em comparação com o Aflibercept 2 mg. As principais vantagens e resultados são:	DMI	No grupo agregado de doentes tratados com Aflibercept 8 mg (administrado a cada 12 semanas e a cada 16 semanas), as reduções no tamanho da CNV na semana 12 foi de -1,63 mm² comparativamente a -1,17 mm² para os doentes tratados com Aflibercept 2 mg (administrado a cada 8 semanas).	EMD	Em doentes tratados com Eylea, a maioria tendo diabetes do tipo II, observou-se uma resposta rápida e robusta da morfologia da CRT.
DMI	No grupo agregado de doentes tratados com Aflibercept 8 mg (administrado a cada 12 semanas e a cada 16 semanas), as reduções no tamanho da CNV na semana 12 foi de -1,63 mm² comparativamente a -1,17 mm² para os doentes tratados com Aflibercept 2 mg (administrado a cada 8 semanas).				
EMD	Em doentes tratados com Eylea, a maioria tendo diabetes do tipo II, observou-se uma resposta rápida e robusta da morfologia da CRT.				

Informação para a CFT

Pág. 5 / 5

	<u>1. Eficácia Mantida com Menos Injeções:</u> O Aflibercept 8 mg administrado a cada 12 semanas (8q12) ou a cada 16 semanas (8q16) não mostrou ser inferior ao Aflibercept 2 mg administrado a cada 8 semanas (2q8) em termos de ganhos na acuidade visual corrigida (BCVA). Isso indica que as doses mais altas podem manter a eficácia visual apesar de uma frequência de tratamento reduzida. <u>2. Redução da Carga de Tratamento:</u> A necessidade de menos injeções intravítreas pode diminuir significativamente o cansaço do tratamento para os pacientes, reduzindo as visitas ao consultório e os custos associados, ao mesmo tempo que mantém a melhoria na visão, que é crucial para a qualidade de vida dos pacientes com EMD. <u>3. Segurança Comparável:</u> Os eventos adversos oculares relatados foram semelhantes entre os grupos tratados com Aflibercept 8 mg e 2 mg, sugerindo que o aumento da dose não aumenta o risco de efeitos colaterais, mantendo um perfil de segurança aceitável. <u>4. Benefício Potencial a Longo Prazo:</u> Com intervalos de dose mais longos e resultados de eficácia consistentes, o Aflibercept 8 mg pode oferecer um melhor regime de tratamento a longo prazo para a gestão de EMD, facilitando a adesão ao tratamento e potencialmente levando a melhores resultados de saúde visual. DESVANTAGEM DA UTILIZAÇÃO DO AFLIBERCEPT 114,3 MG/ML Custo mais elevado por tratamento - em novembro deste ano surgirão medicamentos genéricos do Aflibercept 40mg/ml por perda de patente.
Conclusões	De acordo com os estudos PULSAR e PHOTON, o Aflibercept 8 mg oferece a mesma eficácia e segurança do Aflibercept 2 mg, quer para o tratamento do EMD quanto para a DMI, mas com um preço mais elevado. Tendo isso em conta, embora a comodidade do doente seja importante, se pesados todos os indicadores, o custo inferior do fármaco fracionado (bem como a existência esperada para o mês de novembro do presente ano, de medicamentos genéricos do Aflibercept 40mg/ml) fazem com que a utilização da nova dosagem de Aflibercept não se torne atrativa quando analisamos o universo global de doentes com DMI.



O QUE É A DOR NEUROPÁTICA?

- Em 2020, a IASP – *International Association for the Study of Pain*, definiu dor como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante àquela associada a dano real ou potencial ao tecido".
- Esta pode ser classificada quanto à sua **duração como aguda ou crónica** e quanto à sua **fisiopatologia como nociceptiva, neuropática ou psicogénica**.

AFETA 7% A 8% DA POPULAÇÃO MUNDIAL, TENDO MAIOR PREVALÊNCIA O SEXO FEMININO



- A dor neuropática é definida como uma dor causada por uma **lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial**.
- Quando as lesões do sistema nervoso ocorrem periférica ou centralmente, podem levar a perda sensorial no território de inervação dos nervos danificados ou nas partes do corpo a que correspondem esse território.



DIAGNÓSTICO

- Não existem biomarcadores para diagnóstico
- Foi desenvolvido um sistema hierárquico, que se baseia numa classificação da evidência para a presença de dor neuropática.



3 níveis de certeza

Doente com História sugestiva de dor neuropática		
	Sinais sensoriais	Teste diagnóstico
Dor neuropática definitiva	+	+
Dor neuropática provável	-	+
	+	-
Dor neuropática não confirmada	-	-

Figura 1 - Diagnóstico da dor neuropática

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- A avaliação do sistema somatossensorial permite a identificação de alterações do **toque, vibração, frio, calor e de sensibilidade à dor**.
- A alteração da relação entre um estímulo e a sensação percebida deve ser descrita **quantitativamente como sintomas positivos e negativos, e qualitativamente e avaliada através de testes sensoriais**.

Alterações sensoriais quantitativas	Negativas	Hipoestesia	Redução da sensibilidade ao estímulo tátil ou térmico
		Hipoalgesia	Diminuição da resposta dolorosa a um estímulo doloroso
	Positivas	Hipoestesia	Aumento da sensibilidade ao estímulo tátil ou térmico
		Hipoalgesia	Aumento da resposta dolorosa a um estímulo doloroso
Alterações sensoriais qualitativas	Positivas	Alodinia	• Dor provocada em resposta a estímulo não nociceptivo • Mecânica (estática ou dinâmica) • Térmica (frio ou calor)
		Parestesia	Sensação anormal, espontânea ou evocada
		Disestesia	Sensação desagradável, espontânea ou evocada

Figura 2 - Alterações sensoriais identificadas em pessoas com dor neuropática

CAUSAS DA DOR NEUROPÁTICA

As causas
dividem-se em:



Periféricas ou Centrais

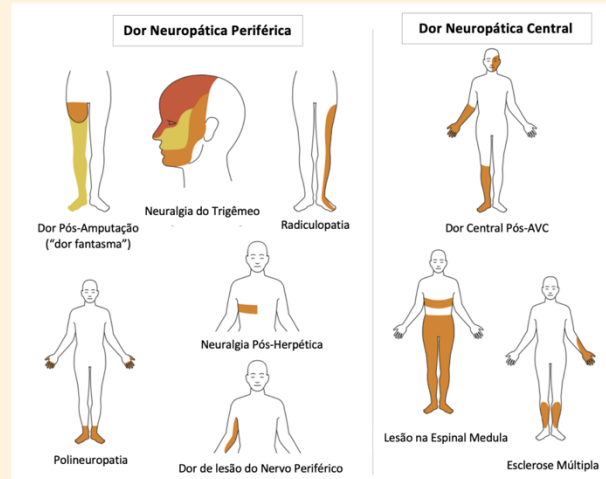


Figura 3 - Exemplos da distribuição neuroanatómica da dor e das anomalias sensoriais

TRATAMENTO

Abordagem farmacológica

Primeira Linha

- antidepressivos tricíclicos (ADT)
- Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e/ou anticonvulsivantes



Onde se insere a GABAPENTINA !

Abordagem não farmacológica

- Mobilização
- Reabilitação
- Psicoterapia



A GABAPENTINA

- Lançada pela primeira vez no mercado em 1993.
- É um análogo estrutural dos aminoácidos Leucina e Isoleucina e do neurotransmissor GABA (ácido gamma-aminobutírico)

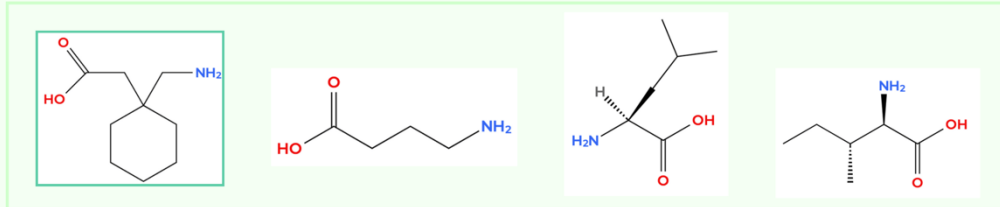


Figura 4: Comparação das estruturas químicas da Gabapentina, GABA, Leucina e Isoleucina

Está indicada para o tratamento da epilepsia e o tratamento da dor neuropática periférica.

MECANISMO DE AÇÃO

- Os **canais de cálcio dependentes de voltagem** são componentes críticos de todos os tipos de células excitáveis, uma vez que são responsáveis pela despolarização da membrana em funções celulares como a contração muscular e a secreção de neurotransmissores excitatórios.
- Os canais de cálcio são compostos, no que diz respeito a esta patologia, por **3 subunidades diferentes: α_1 , β e $\alpha_2\delta$** .

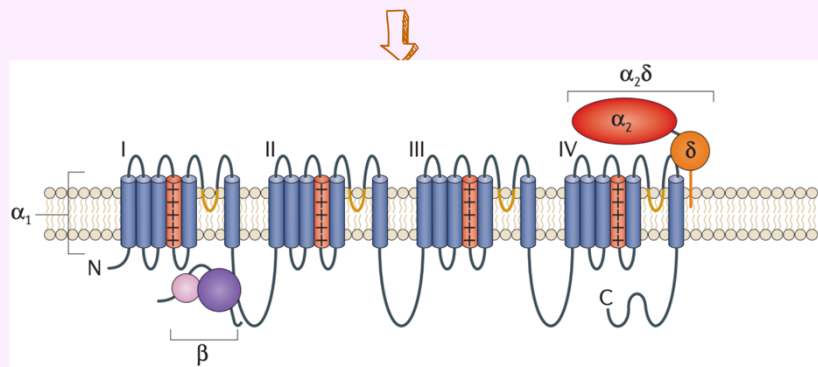
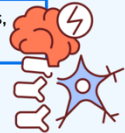


Figura 5: Subunidades dos canais de cálcio

MECANISMO DE AÇÃO

As subunidades $\alpha 2\delta$ **aumentam as densidades de corrente**, modulam a cinética de ativação e inativação e podem ser responsáveis por uma mudança hiperpolarizante na dependência de voltagem de ativação e inativação

A dor neuropática está frequentemente associada a disfunções nos canais de cálcio e das suas subunidades, nomeadamente as $\alpha 2\delta$ presentes nos recetores NMDA.



São conhecidas 4 isoformas da $\alpha 2\delta$: $\alpha 2\delta$ -1, $\alpha 2\delta$ -2, $\alpha 2\delta$ -3 e $\alpha 2\delta$ -4

A $\alpha 2\delta$ -1, identificada pela primeira vez no músculo esquelético, possui uma distribuição bastante ubíqua, estando presente no músculo cardíaco e liso, bem como no cérebro, formando um **complexo heteromérico com os recetores NMDA na medula espinhal**. Por outro lado, as isoformas $\alpha 2\delta$ -2, $\alpha 2\delta$ -3 são expressas em neurónios e alguns tecidos, enquanto que a isoforma $\alpha 2\delta$ -4 apresenta uma expressão não neuronal.

MECANISMO DE AÇÃO

- Os recetores NMDA são recetores de glutamato que desempenham um papel crucial em várias funções cerebrais.
- Estes recetores são canais iónicos que se **abrem em resposta à ligação deste neurotransmissor e medeiam o influxo de cálcio**.
- A sobreexpressão da isoforma $\alpha 2\delta$ -1, nestes recetores, **aumentam a sua expressão e atividade pré- e pós-sináptica**, contribuindo para a hipersensibilidade à dor

A gabapentina exerce os seus **efeitos analgésicos** através da ligação às isoformas $\alpha 2\delta$ -1 e $\alpha 2\delta$ -2.

Redução do tráfico de canais de cálcio
Diminuição da libertação de neurotransmissores
Alteração da excitabilidade neuronal
Inibição do transporte sináptico dos complexos $\alpha 2\delta$ -1-NMDAR

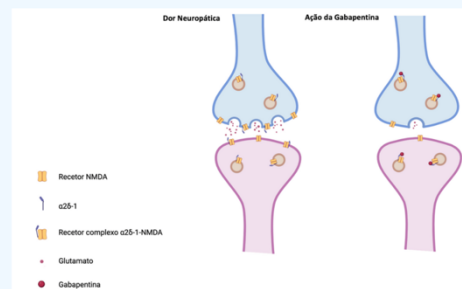
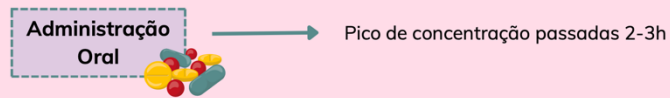


Figura 6: Ação da Gabapentina nos recetores $\alpha 2\delta$ -1NMDA

FARMACOCINÉTICA



Transporte Facilitado do transportador LAT1



Biodisponibilidade inversamente proporcional à dose administrada

Em concentrações plasmáticas terapêuticas, a ligação a proteínas plasmáticas é **reduzida** (abaixo de 3%) sendo a sua distribuição imediata.

A semi-vida de eliminação do fármaco é independente da dose e tem uma duração média de 5-7h, sendo a sua eliminação realizada, unicamente, por via renal.



EFEITOS SECUNDÁRIOS E REAÇÕES ADVERSAS

- A gabapentina, assim como outros gabapentanóides, tem o potencial de provocar sonolência, tonturas, vertigens, dispneia, vômitos, náuseas, obstipação, xerostomia, leucopenia, diplopia, edema facial, exantema, prurido, fadiga e febre.



Alguns efeitos potencialmente graves podem incluir alterações metabólicas como anorexia, alterações musculoesqueléticas, hipertensão e depressão.

- Após a descontinuação a curto e a longo prazo do fármaco, foram observados sintomas de privação normalmente no prazo de 48h.
- Os sintomas mais frequentemente notificados incluem ansiedade, insônia, náuseas, dores, suores, tremores, cefaleias, depressão, tonturas e mal-estar.



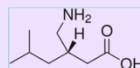
EFICÁCIA E SEGURANÇA DA GABAPENTINA



12 398 participantes

- Doses de 1200mg, 1800mg, 2400mg e 3600mg diárias, com períodos de titulação de 1 a 8 semanas.

Foram identificadas uma série de efeitos adversos associados ao uso de gabapentinóides, nomeadamente ao uso da pregabalina.



A maioria destes efeitos está relacionada com perturbações do sistema nervoso e do foro psiquiátrico.

ISTO SUGERE QUE, EMBORA ESTES MEDICAMENTOS POSSAM TER EFEITOS SECUNDÁRIOS, O SEU POTENCIAL DE ABUSO PODE SER MENOR DO QUE SE SUSPEITAVA INICIALMENTE.



NO ENTANTO, OS AUTORES SUBLINHAM A NECESSIDADE DE MAIS INVESTIGAÇÃO ESPECIFICAMENTE CONCEBIDA PARA INVESTIGAR O POTENCIAL DE ABUSO DOS GABAPENTINÓIDES.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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