

**Análise de Eventos Hematológicos Associados aos  
Inibidores das Cinasas Dependentes de Ciclina 4 e 6  
Notificados na base de dados EudraVigilance  
Experiência Profissionalizante na Vertente de  
Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia  
Comunitária**

**Vera Isabel Gaspar Correia Martins**

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Augusto Nunes Vicente Passos Morgado  
Coorientador: Mestre Mafalda Martins de Jesus

**fevereiro de 2024**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Vera Isabel Gaspar Correia Martins, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 38300 de mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 26/02/2024

Vera Isabel C. Martins



À minha mãe, a doutora da farmácia Alegrete.



# Agradecimentos

Um primeiro agradecimento ao meu orientador Prof. Doutor Manuel Morgado que prontamente me acompanhou nesta fase final, depositando a sua confiança nas minhas capacidades e desafiando-me a alcançar novas metas que honraram sempre o meu gosto pela vertente de investigação.

À minha coorientadora, Mestre Mafalda de Jesus, pelo seu apoio incondicional e dedicação envolvidos na construção do trabalho. Por ter mostrado um esforço incansável e desejo de ver este projeto triunfar.

Ainda à Prof. Dra. Sandra Morgado, Prof. Dra. Ana Paula Duarte, Prof. Dra. Olímpia Fonseca e Prof. Dra. Cristina Monteiro pela colaboração e auxílio prestado durante todo processo.

Um agradecimento à Dra. Alexandra Moreira e restante equipa da Farmácia Saúde por me terem acolhido com amabilidade e vontade de me ver crescer. Um especial agradecimento à Dra. Andreia, sempre com uma mão estendida e palavras de conforto que lhe faziam transparecer o coração.

Um agradecimento à Dra. Sandra Queimado, equipa de farmacêuticos e técnicos dos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco. À Dra. Sandra em especial, com o seu brilho nos olhos do que é ser um farmacêutico completamente entregue à felicidade de exercer esta profissão.

Quero agradecer à minha mãe, uma grande mulher de alma invencível com uma forma própria de se entregar levemente aos outros, de se oferecer. Que ser farmacêutico é ser altruísta e melhor que tu, não há ninguém que o faça.

À avó Cecília.

Aos meus amigos, os de Alegrete e os da Covilhã.

A ti, João Luís. Lembrarei da Covilhã pelos traços da tua cara, nos teus gestos e maneirismos, pelos teus risos. O teu ombro e a tua alma. Cresceremos fora daquele banco de jardim porque assim tem de ser.

Fiz amigos bons mas nenhum como tu.



## Resumo

O presente Relatório de Estágio divide-se em três capítulos relativos às experiências profissionalizantes na vertente de Investigação, Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar. O primeiro capítulo, dedicado à componente de Investigação, refere-se a uma análise retrospectiva de eventos hematológicos potencialmente associados à classe medicamentosa dos inibidores das cinases dependentes de ciclina 4 e 6, notificados na base de dados EudraVigilance. As substâncias ativas abemaciclib, palbociclib e ribociclib fazem parte deste grupo farmacoterapêutico e são classificadas como medicamentos sujeitos a monitorização adicional cujo perfil de segurança ainda se encontra em estudo e análise.

Numa primeira fase realizou-se uma revisão bibliográfica dos dados de eficácia e segurança destes fármacos obtidos por meio de ensaios clínicos aleatorizados *gold-standard* e estudos de *mundo real*.

Através de uma análise descritiva, retrospectiva compreendida entre 1 de janeiro de 2018 até 31 de dezembro de 2022, foram recolhidos dados de toxicidade hematológica, sobre a leucopenia e trombocitopenia, potencialmente induzida por esta classe terapêutica. Variáveis como o género, a severidade do evento adverso, o tipo de evolução ou resolução e terapêutica concomitante associada, foram extraídas tendo acesso à base de dados EudraVigilance.

Alcançaram-se 822 notificações para a reação de leucopenia e 789 notificações para a reação de trombocitopenia. O sexo feminino foi a população prevalente para ambos os casos, com 96,35% e 93,79%, respetivamente, sendo os profissionais de saúde, os principais notificadores das reações adversas (86,62% e 93,16%). No que se refere às notificações de leucopenia, o grupo etário 18-64 anos (43,43%) predominou em relação aos restantes, enquanto que, para as reações de trombocitopenia, foram os indivíduos de idade 65-85 anos (44,49%). A terapêutica concomitante mais mencionada para casos de leucopenia foi o letrozol (21,78%) e o fulvestrant (23,07%) para os casos de trombocitopenia.

O segundo e terceiro capítulo descrevem a minha experiência de estágio curricular no âmbito da Farmácia Comunitária, particularmente na Farmácia Saúde localizada no Porto, e da Farmácia Hospitalar, nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco.

## Palavras-chave

Inibidores das CDK4/6;Eventos adversos;EudraVigilance;Farmácia Comunitária;Farmácia Hospitalar



# **Abstract**

This study is divided into three chapters relating to professional experiences in Research, Community Pharmacy and Hospital Pharmacy. The first chapter, dedicated to the Research component, refers to a retrospective analysis of hematological events potentially associated with the drug class of cyclin-dependent kinase inhibitors 4 and 6, reported in the EudraVigilance database. The active substances abemaciclib, palbociclib and ribociclib are part of this pharmacotherapeutic group and are classified as drugs subject to additional monitoring whose safety profile is still under study and analysis.

Initially, a bibliographic review was carried out of the efficacy and safety data on these drugs obtained from gold-standard randomized clinical trials and real-world studies.

Through a descriptive, retrospective analysis between January 1, 2018 and December 31, 2022, data was collected on hematological toxicity, on leukopenia and thrombocytopenia, potentially induced by this therapeutic class. Variables such as gender, the severity of the adverse event, the type of evolution or resolution and associated concomitant therapy were extracted using the EudraVigilance database.

There were 822 reports of leukopenia and 789 reports of thrombocytopenia. Females were the predominant population for both cases, with 96.35% and 93.79% respectively, and healthcare professionals were the main notifiers of adverse reactions (86.62% and 93.16%). Regarding leukopenia notifications, the 18-64 age group (43.43%) predominated over the others, while for thrombocytopenia reactions, it was individuals aged 65-85 (44.49%). The most mentioned concomitant therapy for cases of leukopenia was letrozole (21.78%) and fulvestrant (23.07%) for cases of thrombocytopenia.

The second and third chapters describe my internship experience at the Community Pharmacy, particularly at Farmácia Saúde in Porto, and at the Hospital Pharmacy, in the Pharmaceutical Services of the Castelo Branco Local Health Unit.

## **Keywords**

CDK4/6 Inhibitors;Adverse events;EudraVigilance;Community pharmacy;Hospital pharmacy.



# Índice

Lista de Figuras	xix
Lista de Tabelas	xxi
Lista de Acrónimos	xxiii

## **Capítulo I - Análise de Eventos Hematológicos notificados na plataforma EudraVigilance (EV)**

1. Introdução Geral	1
2. Contexto clínico da eficácia dos inibidores CDK4 e 6	3
2.1. Dados obtidos em ensaios clínicos randomizados	4
2.1.1. Palbociclib	4
2.1.2. Abemaciclib	5
2.1.3. Ribociclib	5
2.2. Dados obtidos em estudos de <i>mundo real</i>	8
2.2.1. Taylor-Stokes et al.	8
2.2.2. Petracci et al.	8
2.2.3. Brufsky et al.	9
2.2.4. Agrawal et al.	10
2.2.5. Cardoso Borges et al.	10
3. Perfil de segurança dos inibidores CDK4 e 6	13
4. Métodos	14
4.1. Base de dados EudraVigilance	14
4.2. Seleção e extração de ICSRs	15
5. Resultados	16
5.1. Características demográficas dos ICSRs em relação às notificações de leucopenia	16
5.2. Características demográficas dos ICSRs em relação às notificações de trombocitopenia	18
6. Discussão de Resultados	21
7. Conclusão	24
8. Referências Bibliográficas	24

## **Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

1. A Farmácia Saúde	31
1.1. Localização geográfica	31
1.2. Equipa técnica	33
1.3. Sistema Informático e fontes de informação	34
1.4. Estrutura e instalações	35
1.4.1. Atendimento ao público	35
1.4.2. Receção de encomendas e armazenamento	36
1.4.3. Laboratório	39
1.4.4. Gabinete de atendimento ao utente	40
2. Gestão e Administração	40
2.1. Gestão de Stocks	40
2.2. Gestão de encomendas	41
2.2.1. Aquisição de medicamentos	41
2.2.2. Receção e conferência de encomendas	42
2.3. Devoluções	43

3. O medicamento e produtos farmacêuticos	43
3.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	43
3.1.1. Medicamentos genéricos	45
3.1.2. Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes	45
3.1.3. Sistemas de participação	46
3.1.4. Faturação e receituário	46
3.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	47
3.2.1. Produtos de Cosmética e higiene corporal	48
3.2.2. Produtos Veterinários	49
3.2.3. Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial	50
3.2.4. Medicamentos Manipulados	50
3.2.5. Dispositivos médicos	51
4. O farmacêutico em Farmácia Comunitária	52
4.1. Serviços farmacêuticos	52
4.2. Farmacovigilância	53
4.3. VALORMED	53
4.4. Formações e ações de rastreio	54
5. Análise SWOT: Farmácia Saúde	54
6. Conclusão	58
7. Referências Bibliográficas	58
Capítulo III – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	
1. Organização dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares da ULSCB	63
2. Comissões Técnicas	63
2.1. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica	64
2.2. Comissão de Feridas e Pensos	64
2.3. Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos	65
3. Logística e Gestão do medicamento	66
3.1. Seleção e aquisição	66
3.2. Conferência e receção de encomendas	69
3.3. Armazenamento de medicamentos e produtos farmacêuticos	69
3.4. Controlo de Validade	70
4. Distribuição	71
4.1. Distribuição Tradicional e por Reposição de Níveis	72
4.2. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)	73
4.3. Ambulatório Hospitalar	75
4.4. Circuitos especiais de distribuição	77
5. Farmacotecnia	79
5.1. Reembalagem	79
5.2. Manipulados	80
5.3. Preparação de citotóxicos	80
5.4. Preparação de vacinas	81
6. Ensaio Clínicos	81
7. Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos	82
7.1. Farmacovigilância	82
7.2. Visita médica	83
7.3. Processo Assistencial Integrado	84

7.4. Reconciliação Terapêutica	84
8. Caso Clínico: Revisão farmacoterapêutica	85
8.1. Apresentação de resultados	86
8.2. Discussão e conclusão do caso clínico	88
9. Análise SWOT: Serviços Farmacêuticos Hospitalares da ULSCB	89
10. Conclusão	92
11. Referências Bibliográficas	92
Anexos	96



# Lista de Figuras

Figura 1. Análise comparativa da terapêutica concomitante registada nas notificações de suspeita de leucopenia para os inibidores de CDK4/6.....	18
Figura 2. Análise comparativa da terapêutica concomitante registada nas notificações de suspeita de trombocitopenia para os inibidores de CDK4/6.....	20
Figura 3. Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária.....	31
Figura 4. Grupos e categorias de classificação de suplementos alimentares.....	50
Figura 5. Análise SWOT da minha experiência de estágio na farmácia Saúde.....	55
Figura 6. Análise SWOT da minha experiência de estágio nos serviços farmacêuticos hospitalares da ULSCB.....	90



## Lista de Tabelas

Tabela 1. Características gerais de cada inibidor das cinases dependentes de ciclina 4 e 6.....	3
Tabela 2. Revisão dos resultados de eficácia obtidos em contexto de ensaios clínicos randomizados para os inibidores das cinases dependentes de ciclina 4 e 6.....	7
Tabela 3. Revisão dos resultados de eficácia e segurança obtidos em contexto de mundo real.....	12
Tabela 4. Principais reações adversas dos inibidores CDK4/6 e estratégias para a sua gestão.....	13
Tabela 5. Características demográficas das ICSRs com suspeita de leucopenia envolvendo o abemaciclib, palbociclib ou ribociclib notificados na base de dados de EV de 1 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022.....	17
Tabela 6. Características demográficas de ICSRs com suspeita de trombocitopenia envolvendo o abemaciclib, palbociclib e ribociclib notificadas na base de dados de EV de 1 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro 2022.....	19
Tabela 7. Exemplos de medicamentos com condições de armazenamento especial da farmácia Saúde.....	39
Tabela 8. Indicações terapêuticas da medicação crónica do indivíduo JMC.....	86
Tabela 9. Recomendações e advertências clínicas relevantes segundo os Resumos do Medicamento de cada fármaco.....	86
Tabela 10. Recomendações e advertências clínicas relevantes segundo os Critérios de Beers.....	87
Tabela 11. Recomendações e advertências clínicas relevantes segundo os Critérios STOP.....	88
Tabela 12. Recomendações e advertências clínicas relevantes segundo os Critérios da Lista EU(7) com a sua respetiva alternativa terapêutica.....	88



## Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANA	Anastrozol
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Auxiliar Operacional
ARS	Administração Regional de Saúde
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas em Farmácia Comunitária
CATS	Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CDC	The Centers for Disease Control and Prevention
CDK	Cinases Dependentes de Ciclina
CDK4/6	Cinases Dependentes de Ciclina 4 e 6
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHNM	Código Hospitalar Nacional do Medicamento
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CNP	Código Nacional do Produto
CPTF	Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção-Geral de Saúde
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DL	Decreto-Lei
EAN	Número de Identificação Europeia do Artigo
EEE	Espaço Económico Europeu
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EPE	Entidade Pública Empresarial
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EU	União Europeia
EV	EudraVigilance
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FEFO	<i>First Expired, First Out</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento
FP	Farmacopeia Portuguesa
FUL	Fulvestrant
GOS	Goserrelina
HAL	Hospital Amato Lusitano
HER2	Fator de Crescimento Humano Epidérmico Negativo
HDL	Lipoproteína de Elevada Densidade
HR	Índice de Perigo
HR+	Recetor Hormonal Positivo
IA	Inibidor da Aromatase
IC	Intervalo de Confiança

iCDK4/6	Inibidor das Cinases Dependentes de Ciclina 4 e 6
ICSR	Casos de Segurança Individuais
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
INT	Índice Nacional Terapêutico
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
LET	Letrozol
MedDRA	Dicionário Médico para Atividades Regulatórias
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NA	Não-atingido
NSAI	Inibidor da Aromatase não-esteróide
OS	Sobrevivência Global
ORR	Taxa de Resposta Tumoral Global
OR	Taxa de Resposta Objetiva
PAP	Programa de Acesso Precoce
PCHC	Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal
PFS	Benefício na Sobrevida Livre de Doença
PIC	Preço Inscrito na Cartonagem
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PRAC	Avaliação do Risco em Farmacovigilância
pRb	Proteína do retinoblastoma
PRM	Problemas Relacionados com Medicamentos
PT	Prontuário Terapêutico
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
Rb	Retinoblastoma
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RW	Mundo real
RwBTR	Melhor Valor de Resposta Tumoral
RT	Reconciliação Terapêutica
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SIATS	Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VVM	Via Verde do Medicamento



# Capítulo I – Análise de Eventos Hematológicos Associados aos Inibidores das Cinases Dependentes de Ciclina 4 e 6 notificados na base de dados EudraVigilance

## 1. Introdução Geral

Estimativas da Comissão Europeia emitidas sobre o ano de 2020 referem o cancro da mama como a patologia oncológica mais frequentemente diagnosticada e também principal causadora de morte em mulheres com doença maligna da União Europeia [1]. Contrariamente à taxa de mortalidade, a taxa de incidência e prevalência na Europa do cancro da mama tem vindo a aumentar, inclusive, em mulheres de idade inferior a 45 anos [1]. Estas tendências podem estar subjacentes a múltiplos fatores tais como o aumento de obesidade e inatividade física e a eficiência das ferramentas de deteção precoce da doença [1,2]. A forma mais comum de malignidade – aproximadamente 75% em relação aos restantes subtipos de cancro da mama – é o tumor caracterizado por recetor hormonal positivo (HR+) e recetor do fator de crescimento humano epidérmico negativo (HER2-) [3, 4].

De acordo com as *guidelines* ESMO para o cancro da mama localmente avançado ou metastático HR+/HER2- [5], a terapêutica sistémica é o tratamento preferencial tendo o propósito de atrasar a progressão da doença. A terapêutica endócrina sistémica envolve o uso de fármacos como tamoxifeno, inibidores da aromatase (letrozol, anastrozol e exemestano) ou o antagonista competitivo dos recetores de estrogénio, fulvestrant [2,5]. Ainda assim, julga-se que o benefício na sobrevida livre de doença (PFS – *progression-free survival*) face a este tratamento é limitado, variando entre 10 a 16 meses [6], sendo bastante comum surgir resistência a esta opção terapêutica. De facto, aproximadamente 50% dos doentes com cancro localmente avançado HR+/HER2- desenvolvem resistência primária à terapêutica endócrina sendo que, grande parte desta população não responde ao tratamento endócrino inicial e aqueles que respondem acabam por desenvolver resistência [5, 6].

A resistência à hormonoterapia apresenta-se como uma grande problemática na oncologia da mama e, desta forma, foi recentemente aprovada uma nova classe farmacológica de terapêutica dirigida: inibidores de cinases dependentes de ciclina 4 e 6 (iCDK4/6). Até à data, receberam aprovação de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) pela U.S. Food and Drug Administration (FDA), as substâncias ativas palbociclib, abemaciclib e ribociclib com indicação terapêutica para o tratamento de primeira linha do cancro da mama metastático ou localmente avançado HR+/HER2- em combinação com inibidores da aromatase ou fulvestrant [5, 7-9].

Esta associação farmacológica fundamenta-se na dialética de uma abordagem terapêutica combinada estar articulada a uma maior taxa de resposta clínica e atraso na progressão do cancro

da mama HR+/HER2- quando comparada com a terapia endócrina que dispõe de um só agente terapêutico [10]. A desvantagem da terapêutica combinada prende-se, no entanto, com a possível manifestação de toxicidade adicional uma vez que é utilizado mais do que um fármaco para interagir com o mesmo alvo biológico [10].

As proteínas do tipo ciclina possuem importantes funções de regulação do ciclo celular e que, para as desempenhar, precisam de se associar a uma família enzimática – as cinases dependentes de ciclina (CDK). A complexação entre estas duas moléculas torna a enzima funcional possibilitando a fosforilação de proteínas alvo específicas. Consoante o tipo de ciclina a que está complexada, a enzima CDK direciona-se para um alvo correspondente a uma determinada fase do ciclo celular [11].

As cinases CDK4 e CDK6 possuem uma relação estrutural que dá origem a comportamentos de natureza biológica e bioquímica semelhante. Tanto uma como a outra regulam a fase G1 do ciclo, um *checkpoint* crítico de regulação celular. Os complexos formados por estas enzimas com a ciclina D, fosforilam os resíduos de tirosina da proteína do retinoblastoma (pRb), inativando-a. Esta proteína é codificada por um gene supressor de tumor, sendo que o seu mecanismo de supressão acontece pela ligação a fatores de transcrição E2F – necessários para a transição da fase G1 à S – e regulando a sua expressão negativamente [11, 12].

Uma hiperfosforilação do gene do retinoblastoma (Rb) representa uma das principais causas de desregulação da via CDK-Ciclina-Rb e, portanto, presume-se que possa estar adjacente ao surgimento de fenómenos neoplásicos [12].

Ao longo do processo de aprovação dos iCDK4/6, estudos pré-clínicos e clínicos foram desenvolvidos, sobretudo, com o intuito de compreender a eficácia e segurança destes agentes, oferecendo espaço a estudos em mundo real (RW – *real-world*) na recolha de nova e importante informação clínica a longo prazo. Tem-se vindo a debater sobre a relevância empírica de estudos deste carácter no avanço e evolução da Ciência e Medicina inclusive, na complementaridade de evidência científica fornecida por estudos clínicos randomizados, podendo ultrapassar algumas das suas limitações práticas [13].

De acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do palbociclib, abemaciclib e ribociclib, estes fármacos estão descritos como sujeitos a monitorização adicional precedente de um perfil de segurança ainda prematuro, o qual pode vir a ser aperfeiçoado com ajuda dos estudos RW [14, 15]. Ainda assim e apesar da semelhança química e estrutural que relaciona os três inibidores, o perfil de toxicidade apresenta algumas diferenças pontuais entre eles [16].

O presente estudo tem o propósito de caracterizar o perfil de segurança destes fármacos com base numa análise retrospectiva de notificações de toxicidade hematológica reportadas na plataforma de farmacovigilância, EudraVigilance (EV).

Para tal, é apresentada uma breve contextualização das indicações terapêuticas dos iCDK4/6 atualmente autorizados no mercado farmacêutico nacional / europeu e uma discussão sobre o contexto clínico em que se inserem.

## 2. Contexto clínico da eficácia dos inibidores CDK4 e 6

Atualmente estão comercializados no mercado farmacêutico português / europeu três fármacos iCDK4/6 - abemaciclib, palbociclib e o ribociclib. Todos eles estão indicados no tratamento do cancro da mama HR+/HER2- em combinação com terapêutica endócrina com agentes inibidores da aromatase (IA), tais como o letrozol, o anastrozol e o exemestano, ou com antagonistas competitivos dos recetores de estrogénio (fulvestrant) [7-9].

Nas mulheres em pré ou peri-menopausa, a terapêutica endócrina tendo por base qualquer um dos fármacos IA, deve ser obrigatoriamente associada a um agonista da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH), devido ao próprio mecanismo de ação dos IA (inibem a conversão dos androgénios em estrogénios, mas não impedem a ação dos estrogénios produzidos pelos ovários na pré ou peri-menopausa) [7-9].

Na Tabela 1 estão representadas as principais características farmacológicas dos iCDK4/6, incluindo as indicações terapêuticas e posologias recomendadas, com as respetivas datas de aprovação conferidas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA).

Tabela 1. Características gerais de cada inibidor das cinases dependentes de ciclina 4 e 6 [17].

	<b>Abemaciclib</b>	<b>Palbociclib</b>	<b>Ribociclib</b>
Ano de aprovação pela EMA	2018	2016	2017
Indicação terapêutica aprovada	Cancro da mama HR+/HER2- precoce com nódulos positivos e alto risco de recorrência; Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático.	Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático.	Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático.
Linha terapêutica	1ª linha ou posterior	1ª linha ou 2ª linha dependendo da terapêutica de combinação	1ª linha ou posterior

Terapêutica em combinação	IA – letrozol, anastrozol, exemestano; ou fulvestrant; ou tamoxifeno	IA – letrozol, anastrozol e exemestano (1ª linha); ou fulvestrant (2ª linha)	IA – letrozol, anastrozol, exemestano; ou fulvestrant
População em pre- ou perimenopausa	Terapêutica endócrina deve ser combinada com um agonista do recetor da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH)		
Posologia recomendada	150 mg duas vezes por dia sendo tomado continuamente	125 mg uma vez durante 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias de interrupção (ciclo de 28 dias)	600 mg uma vez por dia durante 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias de interrupção (ciclo de 28 dias)
Ajuste na dose: Insuficiência renal Insufic. hepática	Não Não	Não Não	Não Não
Interações medicamentosas relevantes	Inibidores ou indutores CYP3A4	Inibidores ou indutores CYP3A4; agentes redutores da acidez (p. ex., inibidores da bomba de prótons)	Inibidores ou indutores CYP3A4

EMA – Agência Europeia do Medicamento; IA – inibidores da aromatase.

## 2.1. Dados obtidos em ensaios clínicos randomizados

### 2.1.1. Palbociclib

O palbociclib é um fármaco administrado por via oral altamente seletivo e que inibe de forma reversível as enzimas CDK4 e CDK6 [4, 7].

Estudos clínicos iniciais em tumores de estadió avançado indicavam já resultados promissores para o tratamento do cancro da mama. O ensaio clínico PALOMA-1 é um desses exemplos, visto ter suportado uma AIM acelerada por parte da FDA, em fevereiro de 2015 [7]. No entanto, foram os ensaios clínicos de fase III PALOMA-2 e PALOMA-3 que permitiram consolidar os resultados precedentes no que se refere a dados de eficácia e segurança e que conduziram a uma aprovação por parte da EMA, em novembro de 2016.

O ensaio clínico de fase III PALOMA-2, à semelhança dos regimes terapêuticos aplicados no PALOMA-1 em doentes com cancro da mama HR+/HER2-, consistiu num grupo sujeito à administração de palbociclib em combinação com letrozol e noutro grupo controlado por placebo e letrozol. Daqui resultou um valor médio de benefício na PFS de 24,8 *versus* 14,5 meses, respetivamente [*Índice de Perigo (HR – Hazard Ratio)*]=0,58 [95% Intervalo de Confiança (IC), 0,46-0,72];  $p < 0,001$  [4, 18, 19].

O ensaio clínico de fase III PALOMA-3 aleatorizado, de dupla ocultação e controlado por placebo, estudou a utilização do palbociclib em associação com o fulvestrant em doentes com cancro da mama HR+/HER2- metastático e que receberam terapêutica prévia. Ao contrário dos estudos

PALOMA-1 e PALOMA-2, contou não só com a presença de mulheres na pós-menopausa, mas também com mulheres na pré- e peri-menopausa. Os valores de eficácia e segurança obtidos foram concordantes com os antecedentes, mostrando benefícios do palbociclib no valor médio de PFS comparativamente ao grupo placebo-fulvestrant [9,5 vs 4,6 meses; HR=0,46 (95% IC, 0,36-0,59);  $p < 0,001$ ] [4, 16, 18-20].

Com base nesses resultados, a FDA e a EMA também aprovaram o palbociclib em combinação com o fulvestrant para utilização em situações de progressão da doença após terapêutica endócrina [16].

### **2.1.2. Abemaciclib**

Este inibidor recebeu aprovação da FDA em 2017 e da EMA em 2018, para utilização em combinação com fulvestrant em mulheres com cancro da mama HR+/HER2- que sofreram progressão da doença após tratamento com terapêutica endócrina. O ensaio clínico MONARCH-2 foi de extrema importância na atribuição da aprovação, visto que as mulheres incluídas no estudo apresentavam progressão do tumor após tratamento endócrino e nenhuma etapa de quimioterapia prévia. O estudo foi regido, à semelhança dos ensaios clínicos anteriormente relatados, de forma randomizada, com dupla ocultação e com um grupo controlo de placebo. Neste caso, o grupo que recebeu abemaciclib em combinação com o fulvestrant obteve uma PFS média de 16,4 meses, significativamente mais elevada do que o valor de 9,3 meses obtido no grupo placebo [HR=0,55 (95% IC, 0,45-0,68);  $p < 0,001$ ] [8, 16, 21].

Também o estudo clínico MONARCH-3 obteve resultados favoráveis no que diz respeito a dados de eficácia e segurança. Neste, a associação entre o abemaciclib e letrozol/ anastrozol demonstrou um valor médio de PFS clinicamente relevante, quando comparado ao uso de terapêutica endócrina em monoterapia (i.e., apenas letrozol ou anastrozol) [28,2 vs 14,8 meses; HR=0,54 (95% IC, 0,42-0,70);  $P < 0,002$ ] [22, 23].

No ano de 2023, a FDA e a EMA alargaram as indicações terapêuticas do abemaciclib em combinação com agentes de terapêutica endócrina, como o tamoxifeno ou IA. Às suas indicações terapêuticas, foi acrescentada a utilização em tratamento adjuvante em adultos com cancro da mama HR+/HER2-, caracterizado por nódulos positivos, em fase precoce com alto risco de recorrência [2, 8, 22].

### **2.1.3. Ribociclib**

O ribociclib foi aprovado pela FDA e pela EMA em 2017, com base, principalmente, no ensaio clínico de fase III MONALEESA-2 [9, 24]. Este estudo investigou a utilização em primeira linha do ribociclib em combinação com o letrozol, em mulheres com cancro da mama metastático HR+/HER2-. O estudo integrou um grupo subordinado à administração destes dois fármacos e

um grupo controlado por placebo subordinado apenas à administração do letrozol [PFS: não obtido vs 14,7 meses, respetivamente; HR=0,56 (95% IC, 0,43-0,72);  $p < 0,001$ ] [16, 24 – 27].

O ensaio clínico de fase III MONALEESA-7 envolveu uma vasta população de mulheres em pré e peri-menopausa com cancro da mama localmente avançado HR+/HER2-, em tratamento com ribociclib ou placebo em combinação com tamoxifeno ou com um IA (letrozol ou anastrozol). Neste caso, considerando o *status* de pré- e peri-menopausa das participantes envolvidas, todas receberam goserrelina como terapêutica de supressão ovárica antes de ser aplicado o regime em estudo. A PFS foi significativamente maior no grupo ribociclib + terapêutica endócrina vs terapêutica endócrina apenas [PFS: 23,8 vs 13,0 meses; HR=0,55 (95% IC, 0,44-0,69);  $p < 0,001$ ] [9, 16]. Uma análise da sobrevivência global (OS – *overall survival*) do estudo MONALEESA-7, com uma média de *follow-up* de 53,5 meses, revelou uma média de OS de 58,7 meses no grupo ribociclib *versus* 48,0 meses no grupo placebo [HR=0,76 (95% IC, 0,61-0,96);  $p=0,008$ ], ou seja, correspondendo a um aumento de 10,7 meses (ou de 22%) na sobrevida em relação ao regime com placebo. As taxas de sobrevivência global aos 4 anos foram de 60% no grupo ribociclib *versus* 50% no grupo placebo e aos 54 meses foram de 53% *versus* 44%, respetivamente [28].

A Tabela 2 apresenta uma revisão dos resultados obtidos nos ensaios clínicos que fundamentaram a decisão de aprovação de introdução no mercado para cada um dos iCDK4/6.

Tabela 2. Revisão dos resultados de eficácia obtidos em contexto de ensaios clínicos randomizados para os inibidores das cinases dependentes de ciclina 4 e 6.

<b>Inibidor CDK4/6</b>	<b>Ensaio Clínico</b>	<b>População</b>	<b>Fase</b>	<b>Total de Doentes</b>	<b>Condição</b>	<b>Regime Farmacológico</b>	<b>Resultados OS</b>	<b>Resultados PFS</b>
Palbociclib	PALOMA-1 <i>NCT00721409</i>	Pós-menopausa	II	165	1ª linha	Palbociclib+LET vs LET	37,5 vs 34,5 meses	20,2 vs 10,2 meses
	PALOMA-2 <i>NCT01740427</i>	Pós-menopausa	III	666	1ª linha	Palbociclib+LET vs LET	53,9 vs 51,2 meses	24,8 vs 14,5 meses
	PALOMA-3 <i>NCT01942135</i>	Pré-, peri- e pós-menopausa	III	521	2ª linha ou superior	Palbociclib+FUL vs FUL	34,9 vs 28,0 meses	11,2 vs 4,6 meses
Abemaciclib	MONARCH-2 <i>NCT02107703</i>	Pré-, peri- e pós-menopausa	III	669	1ª ou 2ª linha	Abemaciclib+FUL vs FUL	46,7 vs 37,3 meses	16,4 vs 9,3 meses
	MONARCH-3 <i>NCT02246621</i>	Pós-menopausa	III	493	1ª linha	Abemaciclib+ANA ou LET vs ANA ou LET monoterapia	NA vs NA	28,2 vs 14,8 meses
Ribociclib	MONALEESA-2 <i>NCT01958021</i>	Pós-menopausa	III	668	1ª linha	Ribociclib+LET vs LET	63,9 vs 51,4 meses	25,3 vs 16,0 meses
	MONALEESA-7 <i>NCT02278120</i>	Pré- e peri-menopausa	III	672	1ª linha	Ribociclib+Tamoxifeno ou NSAI + GOS vs Tamoxifeno ou NSAI + GOS	NA vs 40,9%	23,8 vs 13,0 meses

ANA – anastrozol; FUL – fulvestrant; GOS – goserrelina; LET – letrozol; NA – não-atingido; NSAI – inibidores da aromatase não-esteróides (letrozol e anastrozol); OS – sobrevivência global; PFS – benefício na sobrevida livre de doença.

## **2.2. Dados obtidos em estudos do *mundo real***

Dada a recente aprovação de introdução no mercado farmacêutico destes agentes antineoplásicos, são escassos os ensaios em RW até agora realizados e publicados, especialmente, no que se refere aos fármacos abemaciclib e ribociclib.

De forma a sumarizar alguns daqueles que são os dados de eficácia disponíveis para os iCDK4/6, foi feito um pequeno estudo de revisão bibliográfica envolvendo cinco estudos RW relativos à utilização do inibidor palbociclib. Para tal foi revisto, em primeiro lugar, o resumo das características do medicamento [7] e a base de dados EMA e FDA de forma a recolher as mais recentes evidências e autorizações concedidas para a substância ativa.

### **2.2.1. Taylor-Stokes et al. [29]**

O estudo retrospectivo elaborado por Taylor-Stokes et al. [29] utilizou o conjunto de documentos médicos de uma subpopulação de utentes dos Estados Unidos, com diagnóstico confirmado de cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático, como revisão à terapêutica endócrina inicial com palbociclib em associação com um IA ou fulvestrant.

Dados clínicos de 652 participantes foram recolhidos: 360 (55,2%) em tratamento com palbociclib+IA e 292 (44,8%) em regime palbociclib+fulvestrant. No que se refere às características dos participantes, apresentaram-se grupos com o tumor em estadio localmente avançado (IIIb, IIIc) ou metastático (IV) com diversos órgãos afetados. A população com *backgrounds* étnicos e *status* de menopausa distintos, recebeu os regimes de terapêutica propostos pelo estudo após ter sido submetida, ou não, a tratamento prévio.

Este estudo RW determinou vários parâmetros de eficácia da terapêutica tais como, o valor de PFS e o OS durante 12 meses. Os resultados mostraram-se favoráveis num grupo de participantes com características clínicas e demográficas bastante heterogêneas (PFS: 84,1% palbociclib+IA vs 79,8% palbociclib+fulvestrant; OS: 95,1% palbociclib+IA vs 87,9% palbociclib+fulvestrant).

Foi necessária redução da dose em apenas 17,3% do total de participantes do estudo (19,7% no grupo palbociclib+IA e 14,4% para o grupo palbociclib+fulvestrant) devido à ocorrência de eventos adversos hematológicos. Estes números mostraram-se em vantagem relativamente aos obtidos pelo estudo clínico randomizado PALOMA-2 em que 36% do grupo sujeito a regime com palbociclib+letrozol sofreu redução na dose terapêutica e, também, perante o estudo PALOMA-3 (palbociclib+fulvestrant) em que 34% dos participantes necessitou deste ajuste.

### **2.2.2. Petracci et al. [30]**

O estudo RENATA [30] pretendeu desenvolver uma análise prospetiva RW em dois institutos privados de Buenos Aires, Argentina. Este estudo determinou a eficácia e segurança do tratamento com palbociclib em associação com agentes de terapêutica endócrina em doentes com cancro da mama HR+/HER2- de estadio localmente avançado.

Um conjunto de 128 participantes foi incluído no estudo, os quais 20% eram mulheres em pré-menopausa, 44% apresentavam metástases viscerais e 26% tumor com metástases únicas nos ossos. Mais de metade dos doentes apresentava duas ou mais localizações de metástases.

O grupo de participantes foi dividido e comparado face à linha de tratamento com o palbociclib, ou seja, o grupo 1 (60%) recebeu o regime de terapêutica em primeira linha e o grupo 2 (40%) em segunda ou mais linhas. O palbociclib foi preferencialmente associado a um agente IA em 63,9% dos participantes tendo sido os restantes sujeitos ao regime palbociclib+fulvestrant.

Os valores de PFS médio para a terapêutica de primeira linha do grupo 1 foram de 36,7 meses e 24,2 meses para o grupo que recebeu a terapêutica em segunda ou mais linhas (grupo 2). Quando comparado ao estudo PALOMA-2, o PFS médio do grupo 1 foi superior ao obtido em contexto clínico randomizado (24,8 meses). Apesar de o valor OS não ter sido alcançado para este estudo, o valor médio da taxa de resposta tumoral global (ORR – *overall response rate*) para o grupo 1 foi de 45% e 25% para o grupo 2, resultados bastante semelhantes aos estudos PALOMA-2 (42%) e PALOMA-3 (19%).

O estudo RENATA ainda avaliou a incidência de eventos adversos e relacionou-os com os demonstrados pelos estudos clínicos PALOMA. A incidência de neutropenia de grau III e IV foi bastante inferior para o estudo RENATA (20%) quando comparado aos estudos PALOMA-2 e PALOMA-3 (66% e 65%, respetivamente). Também os ajustes de dose foram menos frequentes para o estudo RW (15%) relativamente aos estudos PALOMA.

### **2.2.3. Brufsky et al. [31]**

Este estudo realizou uma análise retrospectiva RW em doentes com cancro da mama HR+/HER2-metastático submetidos a um regime de tratamento controlado por placebo (n=306) e palbociclib+letrozol (n=662). À semelhança do estudo IRIS, este também envolveu a análise dados clínicos, relativos ao tratamento no período compreendido entre fevereiro de 2015 e setembro de 2018, acessíveis na base de dados Flatiron Health Analytics.

O principal objetivo do estudo foi determinar o parâmetro de melhor valor de resposta tumoral (rwBTR – *real-world best tumor response*), que considera a resposta tumoral parcial e completa ao tratamento. Esta proposição admite que o rwBTR equivale, na verdade, ao valor de ORR. Também outros parâmetros de eficácia foram igualmente alcançados tais como, PFS e OS médios.

Neste estudo foi realizada uma primeira avaliação da resposta tumoral e uma segunda condicionada a um emparelhamento de 1:1 no Índice de Propensão (1:1 propensity-score matching), na qual são eliminados, estrategicamente, alguns vieses e permitindo alcançar valores de maior precisão estatística. O estudo reconheceu o regime terapêutico do palbociclib+letrozol como mais favorável à resposta tumoral quando comparado com o regime controlo com letrozol.

#### **2.2.4. Agrawal et al. [32]**

Este estudo multicêntrico, relativo a uma população indiana, avaliou a utilização do palbociclib em associação a um agente IA ou fulvestrant em doentes com cancro da mama HR+/HER2-metastático. Informação clínica e demográfica foi analisada com base em documentos médicos hospitalares.

De um total de 188 participantes, 57% encontrava-se em status pré-menopausa e 17% apresentava metástases únicas nos ossos. Relativamente aos regimes terapêuticos, 115 doentes (61%) receberam palbociclib+IA em primeira linha e 73 (39%) palbociclib+fulvestrant em segunda linha. A administração de quimioterapia, prévia ao regime terapêutico com palbociclib, em contexto neoadjuvante/ adjuvante foi reportado em 50,5% dos participantes.

O valor PFS médio do tratamento em primeira e segunda linha foi de 20,2 meses e 12 meses, respetivamente ( $p < 0.0001$ ). Quando comparamos estes resultados ao estudo PALOMA-2, este ensaio clínico conseguiu valores mais favoráveis para o grupo palbociclib+letrozol (27,6 meses) e para o grupo placebo com letrozol (14,5 meses). Os parâmetros de OS e ORR não foram determinados.

No geral, um total de 127 doentes apresentaram resposta tumoral objetiva (OR – *objective rate*) enquanto 17,6% observou progressão da doença. O valor de OR para este estudo foi de 80% e 47,9% para a primeira e segunda linha de tratamento, respetivamente. O estudo PALOMA-2 apresentou um valor de 42% para o parâmetro OR.

#### **2.2.5. Cardoso Borges et al. [33]**

Trata-se de um estudo coorte retrospectivo conduzido recentemente (2022) em Portugal que analisou várias fontes de informação clínica tendo sido uma delas a plataforma de Registo Oncológico Nacional Português.

Participantes de idade superior ou igual a 18 anos diagnosticados com cancro da mama localmente avançado foram incluídos num estudo sujeito a regime terapêutico com palbociclib+fulvestrant. Os parâmetros de eficácia determinados foram o PFS e OS médios.

Um total de 210 participantes foram incluídos (208 mulheres e 2 homens) com um estadio de doença tumoral entre o grau IIIC e IV. Relativamente à localização das metástases, 63 (30,3%)

apresentavam metástases únicas nos ossos, 115 (55,3%) metástases viscerais e apenas 30 (14,4%) não viscerais. A maior parte das mulheres envolvidas no estudo apresentava um *status* de pós-menopausa (n=145; 69,7%), encontrando-se as restantes 63 (30,3%) em pré- e peri-menopausa.

Os resultados RW obtidos sugerem uma efetividade da terapêutica inferior às encontradas em contexto clínico, com um PFS médio de 7,43 meses *versus* 9,5 meses para o estudo PALOMA-3. O valor médio de OS obtido para o estudo português foi de 24,7 meses contrapondo-se aos 34,9 meses para o estudo PALOMA-3.

Descontinuações do tratamento foram registadas em 189 participantes tendo sido 17 deles (8,1%) relativos ao desenvolvimento de eventos adversos, na sua maioria associados ao sistema hematológico.

A Tabela 3 apresenta os resultados de eficácia e segurança obtidos por estes cinco estudos RW com uma breve comparação com os dados alcançados pelos estudos clínicos PALOMA-2 e PALOMA-3.

Tabela 3. Revisão dos resultados de eficácia e segurança obtidos em contexto de mundo real (adaptado de [34]).

<b>Estudos RW</b>	<b>Tipo</b>	<b>Status de menopausa</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Participantes</b>	<b>Resultados de eficácia</b>	<b>Comparação aos estudos PALOMA-2 e -3</b>
Taylor-Stokes et al. [29] 2018	Retrospectivo	Pré-, peri- e pós-menopausa	Palbociclib+IA us Palbociclib+Fulvestrant	360/292	PFS: 84,1/ 79,8% OS: 95,1/ 87,9% ORR: 79,5/ 74,0%	Menos ajustes de dose; PFS mais favorável; Nenhuma informação relativa à incidência de eventos adversos.
Petracci et al. [30] 2020	Prospetivo	Pré- e pós-menopausa	Palbociclib+IA us Palbociclib+Fulvestrant	754/ 629	PFS: 36,7/ 24,2 meses OS: NA/NA ORR: 45,3/ 25,0%	ORR semelhante ao PALOMA-2; Menor incidência de eventos adversos exceto para a neutropenia febril que se registou superior.
Brufsky et al. [31] 2019	Retrospectivo	Pré-, peri- e pós-menopausa	Palbociclib+Letrozol us Placebo+Letrozol	662/ 306	Valores não-ajustados PFS: 20,0/15,1 meses OS: NA/ 43,4 meses ORR: 59,8/ 39,2% Valores ajustados PFS: 27,4/ 15,4 meses OS: NA/ NA ORR: 58,6/ 39,1%	PFS semelhante ao PALOMA-2; OS com placebo+letrozol ligeiramente menos favorável do que o estudo PALOMA-2.
Agrawal et al. [32] 2021	Retrospectivo	Pré- e pós-menopausa	Palbociclib+IA us Palbociclib+Fulvestrant	115/ 73	PFS: 20,2/ 12,0 meses OS: NA/ NA ORR: NA/ NA	PFS semelhante ao PALOMA-2; Incidência de neutropenia e neutropenia febril inferior.
Cardoso Borges et al. [33] 2022	Retrospectivo	Pré-, peri- e pós-menopausa	Palbociclib+Fulvestrant	210	PFS: 7,43 meses OS: 24,7 meses ORR: NA/ NA	OS médio semelhante ao PALOMA-3

ORR – taxa de resposta tumoral global; OS – sobrevivência global; PFS – benefício na sobrevida livre de doença.

### 3. Perfil de segurança dos inibidores CDK4 e 6

Apesar de possuírem um perfil de segurança aceitável, são várias as reações adversas associadas aos iCDK4/6 reportadas na literatura científica que se mostram recorrentes e transversais em estudos clínicos e RW, surgindo *inclusive*, extensamente descritas nos RCMs.

Numa visão geral, as reações adversas mais frequentes dos iCDK4/6 incidem sobre os sistemas hematológico, gastrointestinal, metabólico e nutrição, incluindo, também, a ocorrência de suspeitas de infeções, fadiga e cefaleias (Tabela 4) [7-9].

Tabela 4. Principais reações adversas dos inibidores CDK4/6 e estratégias para a sua gestão (Adaptado de [17]).

Sistema	Reações Adversas	Estratégias de gestão/ Opções MNSRM
Infeções e infestações	Infeções	Medidas de higiene e proteção pessoal
Sangue e Sistema Linfático	Neutropenia	Contagem de células sanguíneas; para palbociclib e ribociclib é recomendado hemograma completo no início e a cada duas semanas nos dois primeiros ciclos.
	Leucopenia	
	Anemia	
	Trombocitopenia	
Metabolismo e nutrição	Diminuição do apetite	Estimulantes de apetite e suplementos vitamínicos.
Gastrointestinal	Náuseas	Hábitos de alimentação saudáveis; antieméticos (p. ex., metoclopramida).
	Vómitos	
	Diarreia	
Nervoso	Cefaleias	Correta rotina de sono; analgésicos.
	Disgeusia	Alterações na alimentação, higiene oral e hidratação.
Afeções dos tecidos cutâneos	Alopecia	Dieta e estilo de vida equilibrado; suplementos nutricionais.

Ainda que sejam estruturalmente semelhantes, o abemaciclib apresenta ligeiras diferenças em relação ao palbociclib e ribociclib. Vários estudos mostram que esta heterogeneidade molecular resulta numa maior afinidade por parte do abemaciclib para a enzima CDK4 do que para a CDK6 e, conseqüentemente, em pequenas diferenças na incidência de alguns eventos adversos [16, 35]. Thill & Schmidt (2018) explicam que a enzima CDK4 é especialmente importante na formação precoce de um tumor da mama, enquanto a CDK6 apresenta funções cruciais na diferenciação e

proliferação de precursores (células estaminais) hematopoiéticos. Assim, é expectável que o abemaciclib apresente maior taxa de incidência de diarreia e fadiga e menor taxa de eventos hematológicos (aproximadamente <50% neutropenia) do que o palbociclib e o ribociclib [35].

A nível hematológico, efeitos adversos como neutropenia e leucopenia foram recorrentemente relatados como os eventos adversos mais frequentes para os iCDK4/6. Nos ensaios clínicos, foram os efeitos mais comuns no que se refere a toxicidade de grau III e IV [12, 16, 35]. Felizmente, a maioria destes eventos provaram ser rapidamente reversíveis com cuidados básicos de suporte e/ou ajustes na dose [4, 16, 35]. A anemia e trombocitopenia também estão descritas, mas são menos frequentes. No estudo clínico PALOMA-3, uma neutropenia de grau III/IV foi resolvida dentro de um período de 7 dias [20, 35]. De forma a gerir eventos adversos hematológicos, uma adequada monitorização/ contagem de células sanguíneas é importante [35].

A nível gastrointestinal, os efeitos adversos mais comuns são náuseas, vómitos, diarreia e estomatites, sendo que para o abemaciclib houve maior incidência do que para os restantes iCDK4/6. No estudo MONARCH-1, com a utilização do abemaciclib em monoterapia, 90% dos participantes experienciaram diarreia, geralmente na primeira semana de tratamento [35, 36]. Na ausência de infeção, a diarreia pode ser controlada por meio de medidas não farmacológicas, tais como a hidratação, alteração na dieta, evicção de agentes irritantes, entre outras [16].

Exemplos de outro tipo de eventos adversos descritos na literatura como muito frequentes são infeções, alopecia, fadiga e cefaleias. Geralmente são eventos de carácter ligeiro [7-9, 35].

## 4. Métodos

Os capítulos subsequentes foram adaptados do artigo publicado na revista científica *pharmaceuticals*:

Martins, V.; Jesus, M.; Pereira, L.; Monteiro, C.; Duarte, A.P.; Morgado, M. Hematological Events Potentially Associated with CDK4/6 Inhibitors: An Analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 1340. <https://doi.org/10.3390/ph16101340>

### 4.1. Base de dados EudraVigilance

Para a realização deste estudo descritivo retrospectivo acedeu-se à base de dados europeia designada para a notificação de suspeitas de eventos adversos induzidos por medicamentos, o sistema EudraVigilance (EV). Nesta plataforma desenvolvida pela EMA, pode-se encontrar todas as notificações submetidas nas fases de pré-autorização e pós-autorização de fármacos na União Europeia. Qualquer indivíduo pode fazer a notificação de suspeitas de reações adversas medicamentosas (RAMs), sejam promotores de ensaios clínicos, profissionais de saúde ou

doentes. A EV é também utilizada por parte das autoridades reguladoras do medicamento no Espaço Económico Europeu (EEE) sendo os seus dados analisados pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) que pode, em caso de necessidade, desenvolver recomendações de ação regulamentar.

Desta forma, trata-se de um sistema informático responsável pela recolha e análise de informação de reações adversas suspeitas a medicamentos tendo um papel fundamental na deteção precoce e gestão de risco relacionado com o uso de medicamentos e vacinas.

Na realização do estudo foram extraídas as notificações espontâneas reportadas na plataforma EV de casos individuais de segurança (ICSRs – *Individual Cases Safety Reports*) acedendo ao website [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu) (acedido no dia 1 de junho de 2023). Todas as suspeitas RAMs incluídas para cada ICSR são codificadas de acordo com a terminologia descrita no Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA).

## **4.2. Seleção e extração de ICSRs**

No processo de extração de informação recorreu-se à ferramenta *listagem de linhas* da plataforma EV para cada um dos iCDK4/6 (abemaciclib, palbociclib e ribociclib) suspeitos de causar eventos adversos de leucopenia e trombocitopenia notificados no período de 1 de janeiro de 2018 até 31 de dezembro de 2022. Este período foi selecionado tendo por base o ano de aprovação de AIM concedido pela EMA para o mais recente iCDK4/6 disponível no mercado farmacêutico (abemaciclib, 26 de setembro de 2018). Para isso, determinou-se a classe de sistema de órgãos “*distúrbios do sangue e sistema linfático*” e foram selecionadas as RAMs leucopenia e trombocitopenia.

Foram recolhidas as informações respeitantes às características do doente como o sexo, faixa etária, notificador, origem geográfica, conclusão e seriedade do evento adverso e, em caso de reação adversa “grave/ séria” o correspondente critério de seriedade identificado pelo notificador.

De acordo com as diretrizes E2D do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH), um caso RAM submetido na EV é classificado como “grave/ sério” quando resulta numa anormalidade/ defeito congénito; incapacidade/ inabilidade; representa uma ameaça direta à vida; resulta em morte; requer/ prolonga hospitalização; ou quando conduz a qualquer outro tipo de condição clínica significativa. Nos casos em que o notificador não mencionou nenhum destes critérios ou declarou a seriedade da RAM como “não definida” ou “não aplicável”, classificamo-la como “não grave”.

Da mesma forma, o tipo de resultado/ conclusão de uma RAM seguiu as seguintes denominações: resolvido/ recuperado; resolvido/ recuperado com sequelas; em fase de resolução/ recuperação; não resolvido/ não recuperado; fatal; ou desconhecido. Relativamente às ICSRs que notificaram

o mesmo evento adverso hematológico com dois ou mais tipos de resultado ou conclusão, aquele com maior nível de resolução foi considerado para análise. Todas as ICSRs que não identificaram unicamente os iCDK4/6 como os fármacos suspeitos de causar as RAMs leucopenia e trombocitopenia, foram excluídas.

Para além disso, a terapêutica concomitante foi registada para cada notificação que indicou o fulvestrant, letrozol, anastrozol ou exemestano como fármacos utilizados em associação com os iCDK4/6.

As variáveis categóricas foram descritas e analisadas utilizando o software Office® Excel® 365 (Versão 2211) no que diz respeito à sua frequência absoluta e relativa.

## **5. Resultados**

### **5.1. Características demográficas dos ICSRs em relação às notificações de leucopenia**

Um total de 822 ICSRs foram notificados em relação à RAM leucopenia e os quais faziam referência a um iCDK4/6 como possível medicamento suspeito. A maioria desses relatos estava associada com o palbociclib com um total de 586 ICSRs; 85 ICSRs foram relacionadas ao abemaciclib e 151 ICSRs ao ribociclib. Transversalmente a todos os iCDK4/6, e como era previsto tendo em conta as indicações terapêuticas desses medicamentos, o sexo feminino foi a população mais frequente com um total de 792 ICSRs (96,35%). Apenas 10 ICSRs (1,22%) estavam associadas a doentes do sexo masculino. Adultos (18–64 anos) e idosos (65–85 anos) foram as duas faixas etárias mais mencionadas, com 357 (43,43%) e 278 (33,82%) ICSRs, respetivamente. Além disso, um número significativo de ICSRs foi considerado “Não especificado” em termos de faixa etária (N = 168, 20,44%). A maioria das ICSRs foi notificada por um profissional de saúde (N = 712, 86,62%) com origem no Espaço Económico Não Europeu (N = 512, 62,29%). Em relação aos resultados consequentes da RAM, mais da metade das ICSRs foram classificadas como “desconhecido” (N = 485, 59,0%) e 158 ICSRs (19,22%) relataram que a leucopenia foi recuperada ou resolvida. A respeito da seriedade dos casos notificados, uma elevada percentagem foi classificada como um caso grave (N = 760, 92,46%) com o critério “Outras informações medicamente importantes” (N = 740, 90,02%).

O abemaciclib foi o único inibidor que apresentou um maior número de relatos de leucopenia não grave (N = 51, 60,0%), enquanto a maioria dos relatos referentes ao palbociclib (N = 579, 98,81%) e ribociclib (N = 147; 97,35%) foram considerados graves. Também é importante destacar que um total de 7 casos fatais foram associados ao palbociclib e 21 casos que requereram ou prolongaram hospitalização. No que diz respeito à terapêutica concomitante, a maioria das ICSRs não incluiu

fulvestrant, letrozol, anastrozol ou exemestano como medicamentos concomitantes (N = 455, 55,35%).

Na verdade, a maioria das notificações não incluíram qualquer terapêutica concomitante. Um total de 367 (44,65%) notificações de leucopenia mencionaram pelo menos um dos seguintes medicamentos concomitantes: fulvestrant, letrozol, anastrozol e exemestano. O medicamento concomitante mais frequentemente encontrado nos relatórios de ICSRs foi o letrozol (N = 179, 21,78%), seguido pelo fulvestrant (N = 162, 19,71%).

Tanto o palbociclib (N = 139, 23,72%) como o ribociclib (N = 22, 14,57%) apareceram frequentemente associados à terapêutica com letrozol. O exemestano foi o agente concomitante menos notificado, surgindo em apenas nove casos notificados de leucopenia (1,09%). Não houve notificações de ribociclib com exemestano. Esses resultados são apresentados na Tabela 5 e na Figura 1.

Tabela 5. Características demográficas das ICSRs com suspeita de leucopenia envolvendo o abemaciclib, palbociclib ou ribociclib notificados na base de dados de EV de 1 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022.

	<b>Casos Individuais de Segurança (ICSRs) (%)</b>			
	Abemaciclib N=85	Palbociclib N=586	Ribociclib N=151	Total N=822
<b>Sexo</b>				
Masculino	1 (1,18)	8 (1,37)	1 (0,66)	10 (1,22)
Feminino	81 (95,29)	566 (96,59)	145 (96,03)	792 (96,35)
Não Especificado	3 (3,53)	12 (2,05)	5 (3,31)	20 (2,43)
<b>Grupo Etário</b>				
Jovem (< 18 anos)	1 (1,18)	1 (0,17)	1 (0,66)	3 (0,36)
Adulto (18-64 anos)	40 (47,06)	252 (43,0)	65 (43,05)	357 (43,43)
Idoso (65-85 anos)	25 (29,41)	228 (38,91)	25 (16,56)	278 (33,82)
Muito Idoso (>85 anos)	1 (1,18)	14 (2,39)	1 (0,66)	16 (1,95)
Não Especificado	18 (21,18)	91 (15,53)	59 (39,07)	168 (20,44)
<b>Tipo de Notificador</b>				
Profissional de Saúde	83 (97,65)	481 (82,08)	148 (98,01)	712 (86,62)
Não- Profissional de Saúde	2 (2,35)	105 (17,92)	3 (1,99)	110 (13,38)
<b>Região</b>				
Área Económica Europeia	60 (70,59)	154 (26,28)	95 (62,91)	309 (37,59)
Área Não- Económica Europeia	25 (29,41)	432 (73,72)	55 (36,42)	512 (62,29)
Não Especificado	0	0	1 (0,66)	1 (0,12)
<b>Resultado</b>				
Recuperado/ Resolvido	11 (12,94)	86 (14,68)	61 (40,40)	158 (19,22)
Recuperado/ Resolvido com Sequelas	0	0	2 (1,32)	2 (0,24)
Em recuperação/ Em Resolução	19 (22,35)	57 (9,73)	18 (11,92)	94 (11,44)
Não recuperado/ Não Resolvido	2 (2,35)	70 (11,95)	11 (7,28)	83 (10,10)
Fatal	0	0	0	0

Desconhecido	53 (62,35)	373 (63,65)	59 (39,07)	485 (59,0)
<b>Seriedade</b>				
Não- Sérioso	51 (60,0)	7 (1,19)	4 (2,65)	62 (7,54)
Sérioso	34 (40,0)	579 (98,81)	147 (97,35)	760 (92,46)
<b>Crítérios de Seriedade</b>				
Outros (outro tipo de informação médica importante)	25 (29,41)	573 (97,78)	142 (94,04)	740 (90,02)
Congénito	0	0	0	0
Incapacidade	0	1 (0,17)	0	1 (0,12)
Hospitalização	12 (0,14)	21 (3,58)	5 (3,31)	38 (4,62)
Risco de Vida	1 (1,18)	4 (0,68)	2 (1,32)	7 (0,85)
Morte	0	7 (1,19)	0	7 (0,85)
<b>Terapêutica Concomitante</b>				
Sim	44 (51,76)	280 (47,78)	43 (28,48)	367 (44,65)
Não	41 (48,24)	306 (52,22)	108 (71,52)	455 (55,35)
<b>Tipo de Terapêutica Concomitante</b>				
Fulvestrant	23 (27,06)	125 (21,33)	14 (9,27)	162 (19,71)
Letrozol	18 (21,18)	139 (23,72)	22 (14,57)	179 (21,78)
Anastrozol	2 (2,35)	16 (2,73)	8 (5,30)	26 (3,16)
Exemestano	1 (1,18)	8 (1,37)	0	9 (1,09)

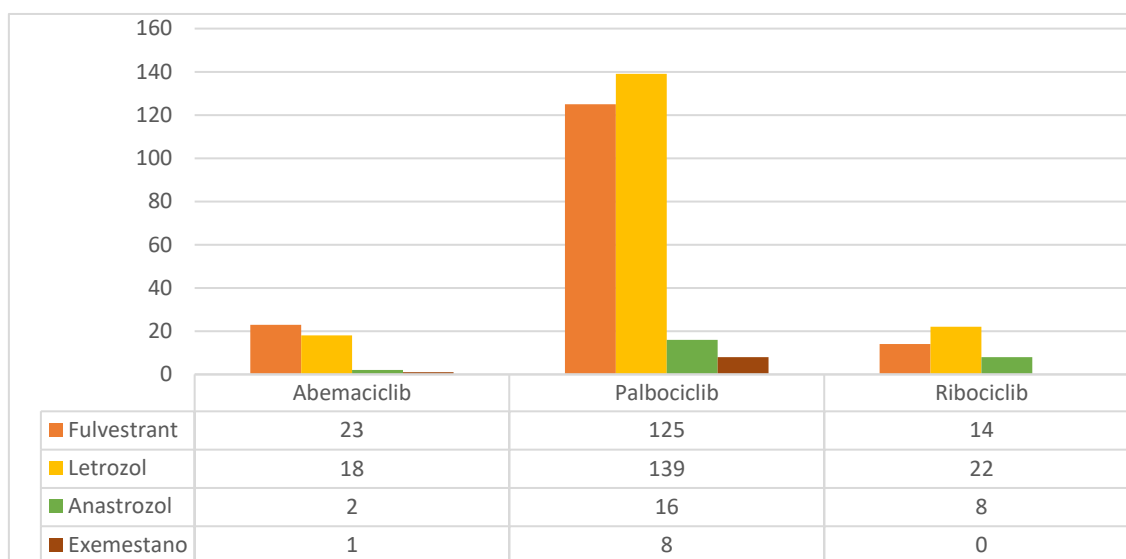


Figura 1. Análise comparativa da terapêutica concomitante registrada nas notificações de suspeita de leucopenia para os inibidores de CDK4/6.

## 5.2. Características demográficas dos ICSRs em relação às notificações de trombocitopenia

No que diz respeito às notificações de suspeita de trombocitopenia, foi extraído um total de 789 ICSRs da plataforma EV, sendo 121 associados ao abemaciclib, 591 ao palbociclib e 77 com ribociclib. De forma semelhante ao observado com as notificações de leucopenia, o sexo feminino

foi o mais comum contando com 740 (93,79%) casos no total. Neste contexto, no sexo masculino, todas as notificações foram associadas ao palbociclib (2,54%) como medicamento suspeito. A população idosa foi a faixa etária mais referida entre as notificações de iCDK4/6 (N = 351, 44,49%). A maioria dos ICSRs de trombocitopenia foram notificados por um profissional de saúde (N = 735, 93,16%) e sediados no Espaço Económico Europeu (N = 455, 57,67%). Em relação aos resultados consequentes da RAM de trombocitopenia, aqueles definidos como “desconhecidos” foram os mais frequentes (N = 417, 52,85%), seguidos por relatos “recuperados/resolvidos” (N = 189, 23,95%). Muitas notificações de trombocitopenia foram consideradas graves (N = 678, 85,93%) sendo que apenas 111 ICSRs (14,07%) foram classificadas como não graves. O abemaciclib apresentou um número ligeiramente superior de casos não graves (N = 65, 53,72%) em comparação aos graves (N = 56, 46,28%).

Um total de 6 (0,76%) eventos fatais foram notificados na secção de “resolução” da RAM, no entanto, 15 (1,90%) óbitos foram registados nos critérios de seriedade. O palbociclib esteve relacionado com 12 (2,03%) mortes, abemaciclib a 1 (0,83%) e ribociclib a 2 (2,60%). Além disso, um total de 13 notificações levaram a situações potencialmente fatais e foram identificados 74 casos de suspeita de trombocitopenia que requereram ou prolongaram hospitalização. Em relação à terapêutica concomitante, o fulvestrant ainda foi o medicamento mais comumente notificado para o inibidor abemaciclib (N = 29, 23,97%) e letrozol para o ribociclib (N = 15, 19,48%). O palbociclib apresentou 148 (25,04%) notificações que incluíam o fulvestrant, e um número menor de casos relacionados ao letrozol (N = 108, 18,27%). Os fármacos anastrozol e exemestano foram relatados com menos frequência como agentes terapêuticos concomitantes (N = 17, 2,15% versus N = 12, 1,52%, respetivamente). No entanto, a maioria dos ICSRs (57,03%) não mencionava nenhum dos IA ou fulvestrant como terapêutica concomitante dos inibidores. Esses resultados são apresentados na Tabela 6 e na Figura 2.

Tabela 6. Características demográficas de ICSRs com suspeita de trombocitopenia envolvendo o abemaciclib, palbociclib e ribociclib notificadas na base de dados de EV de 1 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro 2022.

	<b>Casos Individuais de Segurança (%)</b>			
	Abemaciclib N=121	Palbociclib N=591	Ribociclib N=77	Total N=789
<b>Sexo</b>				
Masculino	0	15 (2,54)	0	15 (1,90)
Feminino	117 (96,69)	552 (93,40)	71 (92,21)	740 (93,79)
Não Especificado	4 (3,31)	24 (4,06)	6 (7,79)	34 (4,31)
<b>Grupo Etário</b>				
Jovem (< 18 anos)	0	1 (0,17)	0	1 (0,13)
Adulto (18-64 anos)	43 (35,54)	203 (34,35)	23 (29,87)	269 (34,09)
Idoso (65-85 anos)	47 (38,84)	272 (46,02)	32 (41,56)	351 (44,49)
Muito Idoso (>85 anos)	1 (0,83)	22 (3,72)	0	23 (2,92)
Não Especificado	30 (24,79)	93 (15,74)	22 (28,57)	145 (18,38)
<b>Tipo de Notificador</b>				

Profissional de Saúde	118 (97,52)	542 (91,71)	75 (97,40)	735 (93,16)
Não- Profissional de Saúde	3 (2,48)	49 (8,29)	2 (2,60)	54 (6,84)
<b>Região</b>				
Área Económica Europeia	87 (71,90)	323 (54,65)	45 (58,44)	455 (57,67)
Área Não- Económica Europeia	34 (28,10)	267 (45,18)	32 (41,56)	333 (42,21)
Não Especificado	0	1 (0,17)	0	1 (0,13)
<b>Resultado</b>				
Recuperado/ Resolvido	26 (21,49)	146 (24,70)	17 (22,08)	189 (23,95)
Recuperado/ Resolvido com Sequelas	1 (0,83)	3 (0,51)	0	4 (0,51)
Em Recuperação/ Em Resolução	20 (16,53)	52 (8,80)	4 (5,19)	76 (9,63)
Não Recuperado/ Não Resolvido	19 (15,70)	68 (11,51)	10 (12,99)	97 (12,29)
Fatal	0	4 (0,68)	2 (2,60)	6 (0,76)
Desconhecido	55 (45,45)	318 (53,81)	44 (57,14)	417 (52,85)
<b>Seriedade</b>				
Não- Sérioso	65 (53,72)	43 (7,28)	3 (3,90)	111 (14,07)
Sérioso	56 (46,28)	548 (92,72)	74 (96,10)	678 (85,93)
<b>Crítérios de Seriedade</b>				
Outros (outro tipo de informação médica importante)	36 (29,75)	522 (88,32)	68 (88,31)	626 (79,34)
Congénito	0	0	0	0
Incapacidade	0	1 (0,17)	0	1 (0,13)
Hospitalização	21 (17,36)	48 (8,12)	5 (6,49)	74 (9,38)
Risco de Vida	4 (3,31)	7 (1,18)	2 (2,60)	13 (1,65)
Morte	1 (0,83)	12 (2,03)	2 (2,60)	15 (1,90)
<b>Terapêutica Concomitante</b>				
Sim	47 (38,84)	268 (45,35)	24 (31,17)	339 (42,97)
Não	74 (61,16)	323 (54,65)	53 (68,83)	450 (57,03)
<b>Tipo de Terapêutica Concomitante</b>				
Fulvestrant	29 (23,97)	148 (25,04)	5 (6,49)	182 (23,07)
Letrozol	18 (14,88)	108 (18,27)	15 (19,48)	141 (17,87)
Anastrozol	2 (1,65)	13 (2,20)	2 (2,60)	17 (2,15)
Exemestano	0	10 (1,69)	2 (2,60)	12 (1,52)

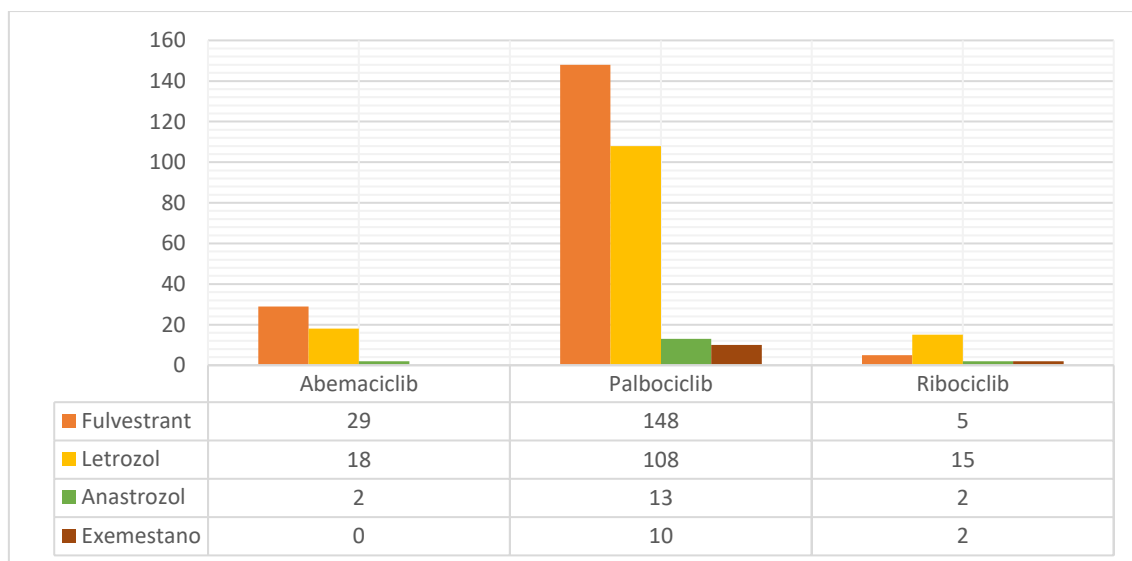


Figura 2. Análise comparativa da terapêutica concomitante registada nas notificações de suspeita de trombocitopenia para os inibidores de CDK4/6.

## 6. Discussão de Resultados

Os iCDK4/6 são uma classe farmacológica recente no tratamento do cancro da mama, mostrando dados de eficácia promissores e resultados de segurança relevantes [37, 38]. Ensaios clínicos como PALOMA, MONARCH e MONALEESA foram cruciais para recolher dados clínicos iniciais relativamente aos iCDK4/6, especialmente no que diz respeito à sua associação com um IA (letrozol, anastrozol ou exemestano) ou fulvestrant [39]. No seguimento desses estudos, o grupo de tratamento com um iCDK4/6 apresentou PFS mais favorável do que o grupo placebo [25, 36, 40-45], destacando os resultados promitentes desta classe de fármacos. Este estudo propôs-se a analisar notificações espontâneas de leucopenia e trombocitopenia relacionadas com os iCDK4/6 aprovados no mercado, palbociclib, ribociclib e abemaciclib, através da base de dados EV.

Foram extraídos um total de 1.611 ICSRs, tendo em consideração a data de AIM concedida pela EMA para o último inibidor aprovado, o abemaciclib. Todos ICSRs que envolviam suspeita de leucopenia e trombocitopenia foram considerados a partir de 1 janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022. Neste contexto, foram notificados 822 ICSRs que indicavam a leucopenia como RAM suspeita e 789 ICSRs para a trombocitopenia. Como era previsto, doentes do sexo feminino foram a principal população notificada por profissionais de saúde, especialmente nas faixas etárias de 18 a 64 anos e de 65 a 85 anos. Foram recolhidas apenas 25 notificações para o sexo masculino (10 ICSRs de leucopenia e 15 ICSRs de trombocitopenia). Este dado pode ser explicado com base nas indicações terapêuticas aprovadas para os iCDK4/6, bem como, pelo facto de o cancro da mama masculino ser raro, representando menos de 1% em relação a todos os casos de cancro da mama, de acordo com o autor Allen et al.. Esta evidência pode estar correlacionada com a menor incidência de fatores de risco predisponentes que os homens enfrentam quando comparados à população feminina [46]. Além disso, as mulheres são geralmente mais propensas a desenvolver eventos adversos induzidos por medicamentos devido à menor composição de massa corporal magra, redução da função hepática e diferenças na atividade enzimática (por exemplo, do citocromo P450) [47, 48].

No presente estudo, o palbociclib apresentou o maior número de suspeitas de RAMs de leucopenia e trombocitopenia (586 ICSRs *versus* 591 ICSRs, respetivamente). Para além disso, o ribociclib apresentou um número superior de casos de suspeita de leucopenia do que o abemaciclib (151 ICSRs *versus* 85 ICSR, respetivamente). Por outro lado, a suspeita de trombocitopenia foi ligeiramente mais notificada para doentes em tratamento com o abemaciclib em detrimento do ribociclib (121 ICSRs *versus* 77 ICSRs).

Os distúrbios hematológicos são o tipo de toxicidade mais comum notificada entre os iCDK4/6, nomeadamente para o palbociclib e ribociclib [37, 49]. Este facto está relacionado com o próprio mecanismo de ação dos CDK6 visto serem reguladores chave da proliferação de precursores

hematopoiéticos [49]. De acordo com os RCMs dos iCDK4/6, a leucopenia é considerada uma reação muito comum em doentes em tratamento com o palbociclib, ribociclib e abemaciclib [7-9]. A trombocitopenia também é classificada como uma reação muito comum ( $\geq 1/10$ ) para os inibidores palbociclib e abemaciclib. No entanto, para o ribociclib é classificada apenas como uma reação comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) [9].

*Onesti et al.* explorou os perfis de segurança dos iCDK4/6 através de uma revisão sistemática e meta-análise. Nesse estudo, o palbociclib e ribociclib mostraram uma taxa elevada de incidência de neutropenia, leucopenia, anemia e trombocitopenia; no entanto, para o abemaciclib, as toxicidades gastrointestinais foram as RAMs mais notificadas, incluindo diarreia, náusea, diminuição do apetite e dor abdominal [37]. Em geral, os distúrbios gastrointestinais são os eventos adversos mais frequentes para o abemaciclib e, por esse motivo, este iCDK4/6 não deve ser recomendado em doentes com comorbidades gastrointestinais [51]. De acordo com as conclusões desse estudo, é possível verificar que embora existam semelhanças no seu mecanismo de ação e eficácia, algumas diferenças podem ser encontradas no perfil de toxicidade dos iCDK4/6.

Quanto à resolução das RAMs leucopenia e trombocitopenia, grande parte dos resultados foi classificada como recuperada/resolvida. Na verdade, estes resultados fundamentam o regime terapêutico recomendado para o tratamento com o palbociclib e ribociclib. Ambos os inibidores são administrados perante um regime de três semanas consecutivas, seguidas de uma pausa de uma semana. Esta pausa permite a recuperação dos progenitores hematopoiéticos [52]. O abemaciclib apresenta uma maior afinidade para o CDK4 com menor IC<sub>50</sub> e, portanto, pode ser administrado continuamente, apresentando menor toxicidade hematopoiética do que o palbociclib e ribociclib [37]. Neste sentido e de acordo com os nossos resultados, o abemaciclib mostrou uma percentagem mais elevada de casos não graves de suspeita de leucopenia e trombocitopenia. No entanto, deve-se notar que a maioria dos casos foram notificados com uma resolução definida como “desconhecida”.

Em relação à seriedade das ICSRs recolhidas para o palbociclib e ribociclib, a maioria das notificações foram consideradas graves e classificadas com o critério de seriedade “*Outras informações clinicamente importantes*”. Além disso, 7 mortes foram associadas à suspeita da RAM leucopenia, particularmente com o inibidor palbociclib, e 15 mortes foram associadas com suspeita de trombocitopenia, das quais 12 estão igualmente associadas ao palbociclib.

*Diéras et al.* avaliaram a segurança do palbociclib com base nos ensaios PALOMA. Nos três estudos PALOMA nenhuma morte ocorreu durante os ensaios ou nos 28 dias após a última dose administrada entre os doentes que recebem palbociclib [53]. Contudo, é possível que exista uma relação causal entre a seriedade das RAMs e os medicamentos suspeitos, particularmente no que se refere à administração do palbociclib, que deve ser avaliada e estabelecida.

Vale a pena destacar a discrepância existente entre o número de mortes definido na secção de *Crítérios de Seriedade* para as notificações de leucopenia e trombocitopenia, e o número de mortes identificado, para essas mesmas ICSRs, na secção de *Resultados*. Estas não-conformidades podem estar relacionadas com a existência de erros no preenchimento da notificação ou com a própria evolução da RAM. Estes resultados reforçam a necessidade de que as notificações de suspeitas RAMs sejam elaboradas de uma forma tão completa quanto possível, visto serem uma componente essencial para uma avaliação adequada da causalidade com o medicamento administrado [54].

Os fármacos letrozol e fulvestrant foram indicados como os principais agentes de terapêutica concomitante associada com os iCDK4/6 tanto em notificações de suspeita de leucopenia como de trombocitopenia. A combinação de terapêutica endócrina com os iCDK4/6 foi aprovada e amplamente descrita na literatura [55]. Outras combinações, como o anastrozol e exemestano, também podem ocorrer, revelando melhores resultados do que a terapêutica endócrina administrada isoladamente [56].

Embora os iCDK4/6 sejam considerados medicamentos seguros e eficazes, diferenças no seu perfil de toxicidade podem levar a diferentes escolhas clínicas. A Farmacovigilância é uma ferramenta extremamente importante para a deteção precoce de RAMs potencialmente relevantes, contribuindo para um uso mais racional dos medicamentos e capaz de reduzir a carga sobre os sistemas de saúde [57].

Para este estudo, alguns pontos fortes e limitações devem ser considerados. O acesso ao EV, sendo uma grande e abrangente base de dados de notificações espontâneas de RAMs, é o principal ponto forte deste artigo. Os iCDK4/6 são uma classe recente de medicamentos antineoplásicos e, nesse sentido, a maioria dos dados de segurança atualmente disponíveis foram obtidos por ensaios clínicos. Através desta base de dados, conseguimos analisar ICSRs de uma população heterogênea e caracterizar melhor duas das principais RAMs hematológicas dos iCDK4/6. Apesar dos nossos esforços para minimizar elementos *bias*, existem limitações importantes que devem ser destacadas. Algumas informações cruciais estavam em falta sobre as ICSRs, como o tipo de resolução das RAMs e os medicamentos concomitantes (o fato de nenhuma medicação concomitante ter sido indicada na notificação não significa que o doente não a fazia, simplesmente pode não ter sido incluída no registo). Na verdade, uma percentagem significativa de notificações de suspeita de leucopenia e trombocitopenia foi definida com um resultado “desconhecido”. Para além disso, alguns ICSRs relataram a morte como um *Crítério de Seriedade* das RAMs hematológicas, no entanto, na secção de *Resultados*, as mesmas suspeitas não foram relatadas como fatais. O fenómeno de subnotificação e a subestimação da frequência de RAMs na oncologia devem ser igualmente consideradas como principais limitações deste estudo [57]. Por fim, é importante mencionar que os dados obtidos não fornecem evidências da relação de causalidade entre as RAMs analisadas e os medicamentos suspeitos.

## 7. Conclusão

As notificações espontâneas de iCDK4/6 relacionadas com os eventos hematológicos leucopenia e trombocitopenia foram analisadas por meio de um estudo retrospectivo realizado com dados de farmacovigilância extraídos da plataforma EV. Os iCDK4/6 – palbociclib, ribociclib e abemaciclib – são uma recente subclasse farmacológica de antineoplásicos de terapêutica dirigida em que, embora o seu mecanismo de ação e eficácia sejam semelhantes, algumas diferenças podem ser encontradas nos seus perfis de toxicidade. É importante que os profissionais de saúde estejam atentos e reconheçam os diferentes perfis de toxicidade que envolvem estes iCDK4/6, tendo em vista o desenvolvimento de estratégias para uma prescrição e utilização mais segura e eficaz destes fármacos. Para tal, mais estudos estatisticamente relevantes devem ser realizados sobre esta classe farmacológica, a fim de melhor estabelecer os seus perfis de toxicidade a longo prazo no mundo real.

## 8. Referências Bibliográficas

- [1] European Commission (2020). *Breast Cancer burden in EU-27*. Acedido a 21 de abril de 2023, em [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast\\_cancer\\_factsheet-Oct\\_2020.pdf](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast_cancer_factsheet-Oct_2020.pdf)
- [2] Sociedade Portuguesa de Oncologia (2020). *Manual de Oncologia SPO*. Acedido a 21 de abril de 2023, em [https://www.sponcologia.pt/download/manual\\_oncologia\\_spo.pdf](https://www.sponcologia.pt/download/manual_oncologia_spo.pdf)
- [3] Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*, 321(3), 288.
- [4] Masuda, N., Inoue, K., Nakamura, R., Rai, Y., Mukai, H., Ohno, S., Hara, F., Mori, Y., Hashigaki, S., Muramatsu, Y., Nagasawa, T., Umeyama, Y., Huang, X., & Iwata, H. (2019). Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients. *International Journal of Clinical Oncology*, 24(3), 262–273.
- [5] Gennari, A., André, F., Barrios, C. H., Cortés, J., De Azambuja, E., DeMichele, A., Dent, R., Fenlon, D., Gligorov, J., Hurvitz, S. A., Im, S.-A., Krug, D., Kunz, W. G., Loi, S., Penault-Llorca, F., Ricke, J., Robson, M., Rugo, H. S., Saura, C., ... Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 32(12), 1475–1495.
- [6] INFARMED, I.P | Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). (2019). *Relatório Público de Avaliação Verzenios (Abemaciclib)*. Acedido a 28 de abril de 2023, em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%BAblico+de+a+avali%C3%A7%C3%A3o+de+Verzenios+%28abemaciclib%29+2019/9936e49f-6362-8d3c-8e2a-65cdca9cb518>
- [7] European Medicines Agency. *Summary of Product Characteristics IBRANCE®*. Acedido a 5 de junho de 2023, em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/ibrance-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/ibrance-epar-product-information_en.pdf)

- [8] European Medicines Agency. *Summary of Product Characteristics VERZENIOS®*. Acedido a 15 de junho de 2023, em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/verzenios-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/verzenios-epar-product-information_en.pdf)
- [9] European Medicines Agency. *Summary of Product Characteristics KISQALI®*. Acedido a 15 de junho de 2023, em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/kisqali-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/kisqali-epar-product-information_en.pdf)
- [10] Verma, S., O'Shaughnessy, J., Burris, H. A., Campone, M., Alba, E., Chandiwana, D., Dalal, A. A., Sutradhar, S., Monaco, M., & Janni, W. (2018). Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: Results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Research and Treatment*, *170*(3), 535–545.
- [11] Hartkopf, A. D., Grischke, E.-M., & Brucker, S. Y. (2020). Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. *Breast Care*, *15*(4), 347–354.
- [12] Adon, T., Shanmugarajan, D., & Kumar, H. Y. (2021). CDK4/6 inhibitors: A brief overview and prospective research directions. *RSC Advances*, *11*(47), 29227–29246.
- [13] Feinberg, B. A., Gajra, A., Zettler, M. E., Phillips, T. D., Phillips, E. G., & Kish, J. K. (2020). Use of Real-World Evidence to Support FDA Approval of Oncology Drugs. *Value in Health*, *23*(10), 1358–1365.
- [14] Becherini, C., Visani, L., Caini, S., Bhattacharya, I. S., Kirby, A. M., Nader Marta, G., Morgan, G., Salvestrini, V., Coles, C. E., Cortes, J., Curigliano, G., De Azambuja, E., Harbeck, N., Isacke, C. M., Kaidar-Person, O., Marangoni, E., Offersen, B., Rugo, H. S., Morandi, A., ... Meattini, I. (2023). Safety profile of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, *119*, 102586.
- [15] Masuda, N., Kosaka, N., Iwata, H., & Toi, M. (2021). Palbociclib as an early-line treatment for Japanese patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A review of clinical trial and real-world data. *International Journal of Clinical Oncology*, *26*(12), 2179–2193.
- [16] Spring, L. M., Zangardi, M. L., Moy, B., & Bardia, A. (2017). Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *The Oncologist*, *22*(9), 1039–1048.
- [17] Martins V, Jesus M, Duarte AP, Morgado M. (2023). Inibidores das Cinases Dependentes de Ciclina 4 e 6. Boletim CIM Julho-Setembro, Ordem dos Farmacêuticos. ISSN: 2184-9072.
- [18] U.S. Food and Drug Administration (2017). *Palbociclib (IBRANCE)*. Acedido a 9 de agosto de 2023, em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/palbociclib-ibrance>.
- [19] Finn RS, Dieras V, Gelmon KA, Harbeck N, Jones SE, et al. (2013). A randomized, multicenter, double-blind phase III study of palbociclib (PD-0332991), an oral CDK 4/6 inhibitor, plus letrozole versus placebo plus letrozole for the treatment of postmenopausal women with ER(+), HER2(-) breast cancer who have not received any prior systemic anticancer treatment for advanced disease. *J Clin Onco*, *31*:15\_suppl, TPS652-TPS652.

- [20] Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. (2018). Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.*, 15;379(20):1926-1936.
- [21] U.S. Food and Drug Administration (2017). *FDA approves abemaciclib for HR-positive, HER2-negative breast cancer.* Acedido a 9 de agosto de 2023, em <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-hr-positive-her2-negative-breast-cancer>
- [22] U.S. Food and Drug Administration (2023). *FDA expands early breast cancer indication for abemaciclib with endocrine therapy.* Acedido a 9 de agosto de 2023, em <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-early-breast-cancer-indication-abemaciclib-endocrine-therapy>
- [23] Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. (2019). MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* Jan 17;5:5.
- [24] U.S. Food and Drug Administration (2017). *Ribociclib (Kisqali).* Acedido a 9 de agosto de 2023, em <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/ribociclib-kisqali>
- [25] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. (2018) Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 1;29(7):1541-1547.
- [26] Helwick C. (2022) *Updated Overall Survival Results From MONALEESA-3 Show Improved Overall Survival in Patients With HR-Positive/HER2-Negative Breast Cancer - The ASCO Post.* Acedido a 9 de agosto de 2023, em <https://ascopost.com/news/may-2022/updated-overall-survival-results-from-monaleesa-3-show-improved-overall-survival-in-patients-with-hr-positiveher2-negative-breast-cancer/>
- [27] Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. (2019). Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 25;381(4):307-316.
- [28] Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. (2022). Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 1;28(5):851-859.
- [29] Taylor-Stokes G, Mitra D, Waller J, Gibson K, Milligan G, Iyer S. (2018). Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HRp/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in realworld settings in the US: Results from the IRIS study.
- [30] Petracci F, Gomez Abuin G, Pini A, Chacón M. (2020). RENATA study—Latin American prospective experience: clinical outcome of patients treated with palbociclib in hormone receptor-positive metastatic breast cancer—real-world use; 14: 1058.
- [31] Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, M. Layman R. (2021). Real-World Tumor Response of Palbociclib Plus Letrozole Versus Letrozole for Metastatic Breast Cancer in US Clinical Practic.; 16(5):601-611.

- [32] Agrawal C, Goyal P, Agarwal A, Tripathi R, Dodagoudar C, Baghmar S, Sharma A, Batra U, Talwar V, Goyal S, Kumar R, Doval D. (2021). Multicentric real world evidence with palbociclib in hormone positive HER2 negative metastatic breast cancer in Indian population. *10;11(1):16236*.
- [33] Borges FC, Costa FA, Ramos A, Ramos C, Bernardo C, et al. (2022). Real-world effectiveness of palbociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer: Results from a population-based cohort study. *The Breast*.
- [34] Martins V, Morgado S, Fonseca O, Morgado M. (2022). Inibidores das Cinases Dependentes de Ciclina 4 e 6 – Análise de Dados do Mundo Real. XV Congresso Nacional APFH.
- [35] Thill M, Schmidt M. (2018). Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 3;10:1758835918793326.
- [36] Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. (2017). MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 1;35(25):2875-2884.
- [37] Onesti, C.E.; Jerusalem, G. (2021). CDK4/6 inhibitors in breast cancer: Differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 21, 283–298.
- [38] Braal, C.L.; Jongbloed, E.M.; Wilting, S.M.; Mathijssen, R.H.J.; Koolen, S.L.W.; Jager, A. (2021). Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*, 81, 317–331.
- [39] Groenland, S.L.; Martínez-Chávez, A.; van Dongen, M.G.J.; Beijnen, J.H.; Schinkel, A.H.; Huitema, A.D.R.; Steeghs, N. (2020). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. *Clin. Pharmacokinet*. 59, 1501–1520.
- [40] O’Shaughnessy, J.; Petrakova, K.; Sonke, G.S.; Conte, P.; Arteaga, C.L.; Cameron, D.A.; Hart, L.L.; Villanueva, C.; Jakobsen, E.; Beck, J.T.; et al. (2018). Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 168, 127–134.
- [41] Finn, R.S.; Martin, M.; Rugo, H.S.; Jones, S.; Im, S.A.; Gelmon, K.; Harbeck, N.; Lipatov, O.N.; Walshe, J.M.; Moulder, S.; et al. (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med*. 375, 1925–1936.
- [42] Slamon, D.J.; Neven, P.; Chia, S.; Fasching, P.A.; De Laurentiis, M.; Im, S.A.; Petrakova, K.; Bianchi, G.V.; Esteva, F.J.; Martín, M.; et al. (2018). Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*. 36, 2465–2472.
- [43] Slamon, D.J.; Neven, P.; Chia, S.; Fasching, P.A.; De Laurentiis, M.; Im, S.A.; Petrakova, K.; Bianchi, G.V.; Esteva, F.J.; Martín, M.; et al. (2020). Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N. Engl J Med*. 382, 514–524.

- [44] Goetz, M.P.; Toi, M.; Campone, M.; Sohn, J.; Paluch-Shimon, S.; Huober, J.; Park, I.H.; Trédan, O.; Chen, S.C.; Manso, L.; et al. (2017). MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 35, 3638–3646.
- [45] Turner, N.C.; Ro, J.; André, F.; Loi, S.; Verma, S.; Iwata, H.; Harbeck, N.; Loibl, S.; Huang Bartlett, C.; Zhang, K.; et al. (2015). Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 373, 209–219.
- [46] Allen, I.; Hassan, H.; Sofianopoulou, E.; Eccles, D.; Turnbull, C.; Tischkowitz, M.; Pharoah, P.; Antoniou, A.C. (2022). Risk of developing a second primary cancer in male breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Cancer*, 127, 1660–1669.
- [47] Rademaker, M. (2001). Do women have more adverse drug reactions? *Am. J. Clin. Dermatol.* 2(6):349-51.
- [48] Zucker, I.; Prendergast, B.J. (2020). Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol. Sex Differ.* 5;11(1):32.
- [49] Maeda, A.; Irie, K.; Hashimoto, N.; Fukushima, S.; Ando, H.; Okada, A.; Ebi, H.; Kajita, M.; Iwata, H.; Sawaki, M. (2021). Serum concentration of the CKD4/6 inhibitor abemaciclib, but not of creatinine, strongly predicts hematological adverse events in patients with breast cancer: A preliminary report. *Investig. New Drugs*, 39, 272–277.
- [50] Laurenti, E.; Frelin, C.; Xie, S.; Ferrari, R.; Dunant, C.F.; Zandi, S.; Neumann, A.; Plumb, I.; Doulatov, S.; Chen, J.; et al. (2015). CDK6 levels regulate quiescence exit in human hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell*, 16, 302–313.
- [51] Roncato, R.; Angelini, J.; Pani, A.; Cecchin, E.; Sartore-Bianchi, A.; Siena, S.; De Mattia, E.; Scaglione, F.; Toffoli, G. (2020). CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer Treatment: Potential Interactions with Drug, Gene, and Pathophysiological Conditions. *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 6350.
- [52] Hu, W.; Sung, T.; Jessen, B.A.; Thibault, S.; Finkelstein, M.B.; Khan, N.K.; Sacaan, A.I. (2016). Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, 22, 2000–2008.
- [53] Diéras, V.; Rugo, H.S.; Schnell, P.; Gelmon, K.; Cristofanilli, M.; Loi, S.; Colleoni, M.; Lu, D.R.; Mori, A.; Gauthier, E.; et al. (2019). Long-term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination with Endocrine Therapy for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 111, 419–430.
- [54] Salvador, M.R.; Monteiro, C.; Pereira, L.; Duarte, A.P. (2022). Quality of Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions Sent to a Regional Pharmacovigilance Unit. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 19, 3754.
- [55] Wang, R.; Xu, K.; Gao, F.; Huang, J.; Guan, X. (2021) Clinical considerations of CDK4/6 inhibitors in triple-negative breast cancer. *Biochimica et biophysica acta. Rev. Cancer*, 1876, 188590.
- [56] Giuliano, M.; Schettini, F.; Rognoni, C.; Milani, M.; Jerusalem, G.; Bachelot, T.; De Laurentiis, M.; Thomas, G.; De Placido, P.; Arpino, G.; et al. (2019). Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2 negative,

metastatic breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 20, 1360–1369.

[57] Crestan, D.; Trojniak, M.P.; Francescon, S.; Fornasier, G.; Baldo, P. (2020) Pharmacovigilance of anti-cancer medicines: Opportunities and challenges. *Expert Opin. Drug Saf.*, 19, 849–860.

## **Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

O estágio curricular em farmácia comunitária, pertencente ao plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, acontece como último desafio àquele que foi um ciclo de aprendizagem teórico-prático intensivo e que serve de alicerce à profissão farmacêutica, reconhecida e zelada pela Ordem dos Farmacêuticos. O estágio permite ao estudante, não só reconhecer a versatilidade da profissão farmacêutica e da responsabilidade inerente ao seu exercício, como também lhe permite desenvolver as competências práticas necessárias para prestar o melhor serviço em prol do auxílio e zelo da comunidade.

A Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro [1], reconhece as farmácias como estabelecimentos de apoio e prestação de cuidados de saúde à população fazendo-lhes alusão da seguinte forma: “As farmácias foram evoluindo na prestação de serviços de saúde e, de meros locais de venda de medicamentos, bem como da produção de medicamentos manipulados para uso humano e veterinário, transformaram-se em importantes espaços de saúde, reconhecidos pelos utentes.”

De facto, as farmácias cobrem uma vasta área territorial no que diz respeito a prestação de serviços de bem-estar diferenciados, estando mesmo presentes em locais com baixa acessibilidade para a população a outro tipo de estruturas e unidades de saúde. A farmácia comunitária é, com alguma frequência, mencionada como uma “porta de entrada ao Sistema Nacional de Saúde (SNS)” estando em constante articulação com os subsistemas do Ministério da Saúde e com o principal propósito de servir diferentes grupos populacionais, distinguidos por características socioculturais e económicas distintas. Também a farmácia possui nela todas as condições para colmatar algumas das dificuldades e lacunas do SNS, servindo de exemplo o período pandemia COVID-19 onde o farmacêutico foi essencial no desenvolvimento de ações de prevenção e vacinação, monitorização de sinais e sintomas, campanhas de promoção e sensibilização da população, entre outros.

O exercício da profissão farmacêutica e as funções desempenhadas pelo farmacêutico têm vindo a sofrer pequenas alterações ao longo dos anos, mantendo-se, no entanto, o âmago daquilo que lhe confere valor: A atividade centrada no doente. O farmacêutico não se restringe à gestão e dispensa do medicamento, a sua intervenção também compreende a gestão do utente, da identificação de fatores de risco, determinação de parâmetros bioquímicos e promoção da literacia em saúde.

Serve o presente relatório de estágio descrever o funcionamento interno da Farmácia Saúde, relatar as atividades fundamentais da empresa e o meu papel nos variados setores de intervenção farmacêutica. A figura 1 retrata o cronograma de atividades que desenvolvi durante o estágio.

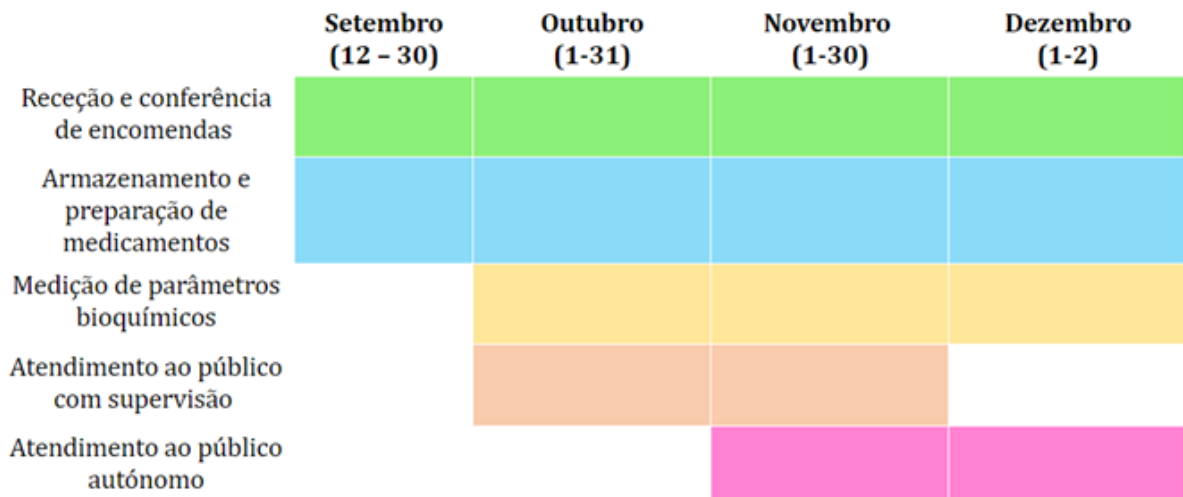


Figura 3. Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária.

# 1. A Farmácia Saúde

## 1.1. Localização Geográfica

A farmácia Saúde encontra-se situada na Avenida dos Combatentes da Grande Guerra no coração da cidade do Porto, com relativa proximidade a pontos turísticos como o Estádio do Dragão e a rua Santa Catarina. A propriedade e direção técnica é assumida pela Dra. Maria Margarida Barros Nobre Moreira sendo atribuído o papel de farmacêutica substituta, nos casos de ausência ou impedimento da primeira, à Dra. Alexandra Moreira. Esta premissa revela-se concordante com o disposto no artigo 20.º do Decreto-lei (DL) n.º 307/2007, de 31 de agosto [2], alterado pelo DL n.º 171/2012, de 1 de agosto.

O seu horário de funcionamento rege-se de segunda a sexta-feira, das 9h às 19h15 e nos sábados, das 9h à 13h, encerrando aos domingos e feriados. Este horário entra em conformidade com o estipulado pelo DL n.º 172/2012, de 1 de agosto [3] e Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro [4], seguindo, desta forma, um regime de disponibilidade. Enquanto estagiária, o meu horário de trabalho regeu-se das 9h às 18h, de segunda a sexta-feira, com uma hora de almoço livre, perfazendo um total de 8 horas por dia. Este horário, consentido pela diretora técnica e pela minha supervisora de estágio, permitiu-me estar presente em horas de grande afluência e contactar com diversos tipos de situações clínicas.

A farmácia Saúde apresenta-se na freguesia de Paranhos do distrito do Porto com porta principal voltada para a estação de metro dos Combatentes dando acesso aos principais pontos da cidade incluindo polos universitários e atrações turísticas. Em volta da farmácia dispõem-se jardins públicos, escolas, cafés e zonas comerciais a curtos quilómetros de distância, tais como a rua de

Santa Catarina e o Estádio do Dragão. Encontra-se rodeada de outras instituições de saúde locais como o Hospital Santa Maria, centros de saúde e lares de idosos como *Família do Futuro* e lar *Luminoso*. Para além destes, existem também nas proximidades o Centro de Vacinação Internacional, a Unidade de Saúde do Covelo, Instituto Português do Sangue e até a própria sede da Ordem dos Farmacêuticos da Secção Regional Norte. Este conjunto de pontos de interesse acaba por privilegiar a farmácia Saúde em termos de localização não só por se destacar num eixo de contacto tão diversificado como também, por se mostrar diretamente inserida numa rede de saúde local. Isto torna-se vantajoso para a farmácia no sentido em que lhe permite fazer chegar uma população de perfil socioeconómico e cultural heterogéneo, mas que lhe é um tanto habitual.

No que se refere ao seu aspeto exterior, a Farmácia Saúde surge no piso 0 de uma moradia com a fachada de entrada em meia-lua e com uma lateral que se estende através da Avenida dos Combatentes da Grande Guerra. Essa lateral dispõe de três grandes vidros para o exterior e nos quais se pode observar alguns dos expositores da farmácia com publicidade a produtos farmacêuticos e também informações relacionadas com o *site* oficial da farmácia e ao serviço de *check-saúde*. Durante o meu estágio, os expositores divulgavam, essencialmente, produtos cosméticos e de higiene corporal (PCHC) e foram sendo atualizados de acordo, sobretudo, com a sazonalidade e consequentes necessidades e procuras do utente. Lateralmente, existe também, uma segunda porta destinada ao *staff* da farmácia e profissionais de distribuição encarregues pela entrega ou recolha de produtos farmacêuticos.

Do abrigo do artigo 28.º ponto 2, disposto no DL n.º 307/2007 de 31 de agosto [2], a parte exterior faz referência ao nome da farmácia em letras grandes tal como na sua porta principal por meio de um toldo e de um letreiro. Trata-se de uma farmácia facilmente identificada e encarada como uma instituição de saúde através da utilização de um símbolo “cruz verde” destacado de forma perpendicular à porta frontal.

A porta de entrada e toda a sua secção são envidraçadas permitindo maior iluminação no interior da farmácia bem como a sua observação por quem se encontra no lado exterior. Faz alusão ao horário de funcionamento, direção técnica, formas alternativas de pagamento, oferta de cuidados veterinários, advertências consecutivas à pandemia COVID-19 como o uso de máscara obrigatório e distância social mínima, atendimento prioritário e uma placa de proibição a fumadores e outra relativa à vigilância do próprio estabelecimento. Serve-se igualmente de uma nota enumerativa das farmácias de serviço nas proximidades.

No que toca ao espaço interior da farmácia, é bastante amplo e luminoso com aspeto limpo e organizado no qual podemos encontrar o nome da farmácia em letras grandes transversais à área de atendimento e o nome da diretora técnica no lado oposto também ele bastante notório. Em profundidade, existe um ecrã direcionado para a área de espera que atualiza de acordo com o número da senha em fase de atendimento.

Ao entrar na farmácia, deparamo-nos com um aparelho de dispensa de senhas divididas por categorias. Todos os utentes que entram na farmácia devem tirar uma senha consoante a sua intenção de serviço: A - Atendimento geral; B - Teste Rápido COVID-19; C – Atendimento Prioritário a idosos ou grávidas; D – Reservas Pagas. Este sistema permite um fluxo de atendimento mais rápido e diligente acabando por ser igualmente interessante ao utente pois, entra na farmácia com um propósito assumido e reconhecido pelo farmacêutico a posteriori. Ao lado do dispensador de senhas encontra-se uma balança automática acoplada a um tensiometro que permite ao utente determinar o peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e a pressão arterial.

O espaço físico serve-se de instalações apropriadas ao armazenamento e conservação de medicamentos, com parâmetros de temperatura, humidade e luminosidade controlados, garantindo a segurança dos medicamentos e, acessibilidade e conforto dos utentes. O espaço interior da farmácia é dotado das áreas mínimas estabelecidas por lei nos pontos 4 e 5 do artigo 29.º e do artigo 57.º-A do DL n.º 307/2007, de 31 de agosto [2]: uma área de atendimento ao público na forma de cinco balcões individualizados, gabinete de utente, armazém, instalações sanitárias, escritório, entre outras como uma pequena área de receção de encomendas e trabalho *backoffice*.

## **1.2. Equipa Técnica**

A farmácia Saúde é composta por uma equipa técnica jovem e altamente qualificada no serviço de prestação de cuidados farmacêuticos. De acordo com o artigo 23.º disposto no DL n.º 307/2007, de 31 de agosto [2], o quadro de funcionários das farmácias comunitárias deve ser composto por um número mínimo de dois farmacêuticos representando, preferencialmente, a maioria dos profissionais de saúde integrados na farmácia.

O pessoal membro da farmácia Saúde é constituído por cinco farmacêuticos para além da diretora técnica, dois técnicos de farmácia e uma especialista em dermocosmética seguindo a proposição referida pelo regime jurídico supracitado. Também neste regime encontramos as funções base de um diretor-técnico de farmácia: Cumprir a deontologia e regulamentação legislativa da profissão, assumir a responsabilidade dos atos farmacêuticos prestados no seu estabelecimento, seguir os princípios éticos referentes a Boas Práticas Farmacêuticas em Farmácia Comunitária (BPF) [5] nomeadamente a práticas de segurança e higiene, liderar o conjunto de recursos humanos da farmácia, entre outros [2].

Esta equipa funciona de forma coesa desempenhando as suas funções centradas num objetivo principal – o utente. A farmácia está organizada sobre o princípio subjacente de que o utente e o seu bem-estar são o propósito da prática clínica e intervenção farmacêutica e por isso, merece o melhor serviço fazendo uso dos produtos da melhor qualidade.

Grande parte da população alvo que se dirige à farmácia Saúde já conhece a equipa técnica e são até conhecidos casos de utentes de outras freguesias da cidade que se deslocam propositadamente até à Farmácia por questões de preferência. São, portanto, a sua maioria, clientes habituais que se dirigem periodicamente à farmácia por indicação médica ou iniciativa própria, no seguimento de consultas hospitalares ou de centros de saúde, e que trazem uma grande estima e admiração pela equipa e pelos seus serviços.

### **1.3. Sistema Informático e Fontes de Informação**

O sistema informático utilizado na farmácia Saúde é o *4Digital Care*. Esta ferramenta implementa sistemas de informação tendo sido desenvolvida exclusivamente para o setor farmacêutico permitindo a realização das tarefas em farmácia com grande facilidade e de forma bastante intuitiva. O programa apresenta-se capacitado para acompanhar e direcionar os farmacêuticos quer na administração e gestão da farmácia como também no atendimento e dispensa do medicamento. O sistema está organizado de forma muito semelhante ao Sifarma 2000® dispondo das seguintes opções informáticas: Atendimento ao Público; Stocks (gestão de produto, encomendas, devoluções); Clientes (histórico de vendas, reservas e ficha de utente); Entidades (gestão de receituário); Fornecedores (conta corrente, regularização da faturação); Gestão (evolução de vendas e inventário, gestão de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos).

A simples disposição do *software* permitiu-me realizar tarefas técnico-administrativas com maior facilidade tais como, gestão e receção de encomendas, reservas, verificação de *stocks* e prazos de validade, devoluções, regularização de vendas suspensas, consulta de regulamentação como portarias e despachos, pesquisa de medicamentos com o mesmo grupo homogéneo, etc. Este sistema foi-me bastante útil em momentos de atendimento ao público e dispensa de medicamentos, nomeadamente no que diz respeito, à consulta da ficha de cliente e do seu histórico de atendimento. Esta funcionalidade permitiu-me recordar os laboratórios dos medicamentos habituais dos utentes e ainda ter uma perspetiva sobre a situação farmacoterapêutica de cada um.

Segundo as BPF [5], todas as farmácias comunitárias devem possuir uma biblioteca em permanente atualização e organizada de forma que qualquer colaborador possa consultar e obter informação medicamentosa conveniente, como indicações terapêuticas, posologia, contraindicações, advertências de utilização e interações. A farmácia Saúde dispõe de um Formulário Galénico Português (FGP), Farmacopeia Portuguesa (FP), Prontuário Terapêutico (PT) e Índice Nacional Terapêutico (INT).

## **1.4. Estrutura e Instalações**

### **1.4.1. Atendimento ao Público**

Na sala de atendimento ao público estão dispostos lineares representativos dos muitos e versáteis produtos de saúde e bem-estar que a farmácia oferece, todos eles seccionados por grupo terapêutico e dispostos estrategicamente de forma a cativar o olho do consumidor. As montras e expositores são o principal elemento de *marketing* de uma farmácia e dessa forma, têm de estar limpos, bem iluminados e esteticamente organizados de forma estratégica sendo fundamental tentar despertar o interesse de quem entra na farmácia. Alguns encontram-se estruturados na forma de expositor ou gôndola sendo que se vão alterando segundo campanhas promocionais ou sazonalidade dos produtos. Exemplos dos elementos dispostos nesta área são os que dizem respeito a dermocosmética, higiene oral, alimentação infantil, puericultura, suplementos e dietéticos, entre outros. Estes produtos são obrigatoriamente etiquetados com o respetivo código de identificação - número de identificação europeia do artigo (EAN – *European Article Number*) - e o preço.

A área de atendimento é disposta por cinco balcões de atendimento profissional equipados por um computador, impressora, leitor ótico de medicamentos e outro designado à leitura de documentos de identificação pessoal e terminal multibanco. Cada computador está conectado ao CashGuard facilitando, assim, o movimento de numerários.

Atrás de cada balcão de atendimento, existe uma longa fila de expositores de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). O posicionamento destes medicamentos não só é estratégico para o cliente, por se mostrar diretamente dentro do seu campo visual no momento do atendimento farmacêutico, mas também, muito conveniente ao próprio profissional de saúde ao conseguir aceder e dispensar facilmente este tipo de produtos. A supervisão do farmacêutico na dispensa de qualquer produto ou MNSRM, impede a compra autónoma por parte da população evitando problemas associados ao uso indevido e/ou irrefletido de fármacos.

No atendimento ao público o ponto forte do farmacêutico deve ser, para além da competência técnico-científica, a comunicação. Este profissional deve estar apto a reconhecer protocolos de conduta farmacêutica perante as mais variadas situações clínicas, sejam elas ligeiras ou graves, e estar preparado para identificar diferentes quadros de sintomatologia, detetar a presença de possíveis complicações passíveis de referência médica, eventos adversos suspeitos de terem sido induzidos por fármacos e, ao fim e ao cabo, gerir a aquisição de MNSRM tendo como objetivo absoluto o uso racional do medicamento.

Durante o meu estágio contactei com muitas situações clínicas diferentes e que desafiaram, não só os meus conhecimentos teóricos, mas também a minha capacidade de gerir o decurso do atendimento e avaliar as particularidades de cada situação. Uma das razões clínicas mais comuns

que fazia chegar utentes à farmácia era a solicitação de MNSRM para aparentes casos de constipação ou gripe. Na maior parte dessas vezes, o próprio utente dirigia-se ao balcão de atendimento convicto de reconhecer a sintomatologia e, por vezes, até de solicitar um medicamento em específico que considerava ser a melhor terapêutica. Estes casos podem tornar-se difíceis de gerir porque existem muitos fatores a ter em consideração na avaliação deste tipo de casos, tais como: a idade, possibilidade de hipersensibilidade à substância ativa ou excipiente, gravidez, medicação concomitante ou comorbilidades. Para além disso, se o utente se dirige à farmácia com a certeza de que reconhece a conjuntura clínica que o levou a comprar um determinado medicamento no passado, torna-se muito mais complicado para o farmacêutico aplicar todas as medidas de intervenção e seguir o protocolo de dispensa habitual visto que o utente, por si só, não reconhece essa utilidade.

Face a este tipo de situações recorrentes, também me surgiram muitos casos em que o utente já teria tomado algum medicamento, anteriormente à sua deslocação até à farmácia, para o alívio dos sintomas sem assistência ou aconselhamento médico ou farmacêutico. Identifiquei vários casos semelhantes de automedicação, especialmente nas situações para o alívio e tratamento de queixas transitórias e de baixa seriedade como são alguns casos de constipações, tosse, dores de garganta, dores musculares, queimaduras, picadas de insetos e feridas, entre outras. Apesar de a automedicação poder ser feita de forma responsável e segura, cabe igualmente ao farmacêutico alertar para os riscos deste comportamento, pelo que, esta foi uma das minhas preocupações no momento do atendimento.

O atendimento farmacêutico por via telefónica é também uma realidade nas farmácias, especialmente na farmácia Saúde. Logo desde cedo na minha experiência de estágio, ainda em fase de receção e conferência de encomendas, atendi chamadas de utentes que solicitavam algum tipo de indicação farmacêutica. Por norma, o utente liga para pedir algumas informações sobre a terapêutica a iniciar, por exemplo: posologia, ou certificar-se da existência em farmácia de X ou Y medicamento e o seu preço; relembrar algumas das indicações que lhes foram dadas na última visita ao médico ou farmácia; reservar um determinado produto, etc.

Nem sempre o atendimento telefónico é ágil e eficaz, tendo enfrentado algumas dificuldades em gerir estes casos. Por exemplo, para satisfazer alguns dos pedidos do utente, precisamos de que ele nos forneça o número da receita médica e código de acesso da mesma. O que presencialmente seria uma tarefa rápida e praticamente automatizada, ao telefone pode tornar-se confusa e complexa tanto para o farmacêutico como para o utente. Infelizmente, muitos dos telefonemas não conseguiam ser respondidos por nenhum colaborador da farmácia pela exigência do trabalho diário pelo que, o atendimento presencial era a maior prioridade.

#### **1.4.2. Receção de encomendas e armazenamento**

A minha primeira quinzena de estágio focou-se principalmente em trabalho *backoffice* com a receção e conferência de encomendas, bem como, o armazenamento de medicamentos. Estas primeiras funções permitiram-me conhecer e desenvolver as mais básicas noções do programa informático *4Digital Care* e das ferramentas que ele oferece, igualmente como, identificar a rotatividade de alguns dos produtos farmacêuticos.

É neste espaço de armazém onde se processa a gestão de encomendas, *stocks* e reservas de medicamentos dotado de uma secretária onde é possível conferir e rececionar todos os produtos que entram na farmácia. A secretária dispunha de um computador, leitor ótico, impressora de etiquetas, telefone fixo, arquivo de toda a documentação contabilística (faturas, notas de crédito, guias de transporte e devolução), entre outros equipamentos de apoio logístico. Os medicamentos solicitados para reserva eram também armazenados junto desta área consoante o seu estado de faturação: reservas faturadas pagas; reservas faturadas não pagas (crédito) e as reservas não faturadas.

Após dada entrada das encomendas no sistema informático, todo o processo de armazenamento de medicamentos, sejam eles sujeitos ou não a receita médica, baseia-se no critério *first expired, first out* (FEFO). Este critério pressupõe que todos os medicamentos e produtos farmacêuticos sejam organizados de acordo com o seu prazo de validade levando a que, os primeiros a expirar sejam os primeiros a ser dispensados. Esta é uma das boas práticas de conduta farmacêutica mais celebrada nas farmácias, tanto nas de oficina como em contexto hospitalar, e que garante a maior segurança do medicamento aquando da sua dispensa.

Os medicamentos e produtos farmacêuticos sujeitos a receita médica (MSRM) da farmácia Saúde são armazenados em gavetas de acordo com a forma farmacêutica e por ordem alfabética da sua denominação comum internacional (DCI) e dosagem. No que diz respeito à forma farmacêutica, os medicamentos classificam-se como: Comprimidos e cápsulas, Pomadas, cremes e geles; xaropes; medicamentos de uso íntimo como enemas, comprimidos vaginais, óvulos e supositórios; colírios, gotas auriculares, orais e nasais; pós de inalação; soluções injetáveis; adesivos transdérmicos; soluções cutâneas e emulsões; medicamentos homeopáticos; suplementos alimentares; e outros.

Os medicamentos genéricos são armazenados nestas gavetas ou, na sua grande maioria, dispostos em prateleiras em separado de acordo com o laboratório e grupo farmacoterapêutico correspondente. Esta é uma ótima forma de organizar os medicamentos existentes em grande volume sem lotar as gavetas com um determinado genérico. As prateleiras são, portanto, ordenadas e assinaladas com o nome do laboratório permitindo ao colaborador identificar facilmente aquilo que procura.

No armazém, também existe uma área especificamente designada ao armazenamento de alguns MNSRM, produtos de saúde e bem estar, dispositivos médicos e ajudas técnicas. Geralmente, são produtos de grande dimensão ou existentes em grande quantidade: Pensos higiénicos e fraldas;

vários tipos de chás e ervas naturais; produtos ortopédicos e de puericultura; equipamentos de proteção individual (EPIs) como máscaras cirúrgicas; entre outros.

Todo o espaço de armazém tem um controlo rigoroso dos parâmetros de humidade e temperatura para que não ultrapasse os 60% de humidade e os 25°C atmosféricos. Para além disso, é realizada uma revisão mensal dos prazos de validade por parte de um dos colaboradores sendo esta revisão feita segundo uma lista previamente emitida pelo sistema informático. Esta lista indica-nos os produtos existentes na farmácia cujo prazo de validade é inferior a três meses, oferecendo, desta forma, a possibilidade de maior controlo sobre a organização e devolução de produtos. Todos os produtos em que se verifique expiração da validade são devidamente devolvidos ao fornecedor.

Na receção de encomendas é importante reconhecer os produtos termolábeis, estupefacientes e psicotrópicos uma vez que, estes exigem condições especiais de armazenamento. Este processo de identificação por parte do farmacêutico é agilizado pelo simples facto de alguns destes medicamentos serem transportados em contentores com características específicas e distintas dos outros.

Devido às suas propriedades farmacológicas de suscetibilidade a variações de temperatura, os fármacos termolábeis pressupõem cuidados particulares de transporte e armazenamento em relação aos restantes. Estes medicamentos devem ser, logo que possível, armazenados no frigorífico a uma temperatura entre os 2°C e os 8°C.

Da mesma forma, os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos precisam de um armazenamento e controlo especial que é feito por meio de um cofre com acesso restrito aos trabalhadores da farmácia.

Segundo o DL n.º 15/93, de 22 de janeiro [6], qualquer medicamento que contém substâncias controladas só pode ser dispensado pelo farmacêutico mediante a apresentação de receita médica. O artigo 16.º do vigente DL refere as “Obrigações especiais do farmacêutico” face à venda ao público de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos sendo da máxima importância sublinhar o ponto 3: “Não poderá ser aviada a receita se tiverem decorrido 10 dias sobre a data de emissão, nem podem ser fornecidas mais de uma vez, com base na mesma receita, substâncias ou preparações compreendidas nas tabelas anexas.” A legislação define quais as substâncias passíveis de acautelar acesso ao público, separadas por tabelas com classificação de I a VI, de acordo com os efeitos nocivos que podem provocar no consumidor [6, 7]. Também as farmácias são obrigadas a manter as receitas aviadas referentes a este tipo de fármacos, arquivando-as por um prazo não superior a cinco anos [6] estando sujeitas a controlo de receituário.

A tabela 7 faz referência a alguns dos medicamentos dotados de condições especiais de armazenamento com que contatei durante o estágio.

Tabela 7. Exemplos de medicamentos com condições de armazenamento especial da farmácia Saúde.

Termolábeis	Psicofármacos
Ozempic® (Semaglutido)	Palexia® (Tapentadol)
Trulicity® (Dulaglutido)	Exelon® (Rivastigmina)
Actrapid® (Insulina humana)	Transtec® (Buprenorfina)
Influvac® (Vacina Influenza)	Ritalina® (Cloridrato de Metilfenidato)
Xalatan® (Colírio)	Concerta® (Cloridrato de Metilfenidato)

### 1.4.3. Laboratório

Ao abrigo da legislação portuguesa [2], o laboratório é uma das áreas mínimas obrigatórias existentes numa farmácia de oficina. É neste local onde se processa a preparação de medicamentos manipulados segundo fórmulas magistrais ou oficinais e de medicamentos extemporâneos, estando evidentemente, equipado com todo o equipamento e material necessário para desenvolver este tipo de procedimentos. A farmácia Saúde obedece à formalidade descrita pela Deliberação n.º 1500/2004, 29 de dezembro [8,9], relativa ao equipamento laboratorial mínimo obrigatório de uma farmácia. Exemplos desses materiais são: balança analítica, pipetas graduadas e volumétricas, almofarizes de vários tipos, provetas, placa de espatulação, *unguator*, recipientes de acondicionamentos, entre outros.

Podem ser vários os motivos que levam um farmacêutico a desenvolver um manipulado em farmácia comunitária, nomeadamente, a necessidade de uma formulação personalizada com ordem médica (por exemplo, com uma dose ou forma farmacêutica específica que não se encontra necessariamente disponível no mercado), alergias ou intolerâncias a ingredientes, formulações pediátricas ou geriátricas, etc.

Apesar de possuir uma grande variedade de materiais de laboratório e matérias-primas e, ainda gerir uma grande diversidade de casos clínicos no atendimento, a farmácia Saúde raramente efetua práticas de manipulação. Durante o meu estágio assisti unicamente à preparação de um manipulado: vaselina salicilada a 1% tendo sido o motivo deste pedido um caso de calosidade.

Segundo as BPF [5], a preparação de medicamentos manipulados deve basear-se na prescrição médica, formulários galénicos, farmacopeias, ou outras fontes bibliográficas. Desse modo, é também no laboratório onde encontramos este tipo de fontes de informação da farmácia Saúde.

Contrariamente às preparações de manipulados, tive a possibilidade de realizar muitas preparações extemporâneas durante o estágio, designadamente, para o tratamento de infeções bacterianas do trato respiratório. As mais frequentes foram a suspensão oral de Zithromax® (Azitromicina) e Clamoxyl® (Amoxicilina), sendo facilmente preparadas por reconstituição dos antibióticos liofilizados. Os pedidos para preparação da suspensão oral Zithromax® surgiam, muitas vezes, em seguimento de amigdalites/ faringites, sinusites e infeções da pele e dos tecidos moles (por exemplo, abscessos), não só em adultos, mas também em crianças. Neste último, é

importante conhecer a idade e peso da criança em questão de forma a preparar o medicamento com especial prudência.

Na dispensa destes medicamentos, deve-se fornecer indicações sobre a adequada forma de armazenamento (refrigerado no caso do Clavamox®, por exemplo) e validade de utilização, devendo ser bem agitados antes da abertura em cada utilização.

#### **1.4.4. Gabinete de atendimento ao utente**

O gabinete de atendimento personalizado ao utente é um espaço utilizado exclusivamente à prestação de cuidados farmacêuticos como dita o ponto 2 do artigo n.º 3 da Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro [1]. Este local valoriza, em especial, a privacidade do utente, oferecendo-lhe um espaço totalmente seguro para expor algum tipo de dúvida ou questão confidencial. Também aqui se prestam serviços de saúde diferenciados tais como, medição de parâmetros bioquímicos, administração de injetáveis, consultas de nutrição ou ações de rastreio.

Esta área ocupa-se de uma secretária e cadeiras, esfigmomanômetro digital, aparelho de centrifugação, analisador bioquímico semiautomático, lancetas, lancetador, tiras de teste e um conjunto de outros materiais como luvas, algodão e desinfetantes. Ainda dispõe de contentores de resíduos para material descartável, cortante e material perigoso ou contaminado.

## **2. Gestão e Administração**

### **2.1. Gestão de Stocks**

O bom funcionamento de uma farmácia comunitária depende diretamente de uma boa gestão e entendimento dos níveis de *stock* dos produtos farmacêuticos. Este processo garante que os utentes recebem os medicamentos que procuram e necessitam num espaço de tempo aceitável. Trata-se de um jogo de equilíbrio entre a procura do consumidor e o retorno financeiro para a farmácia, onde o farmacêutico deve reconhecer as tendências de procura de determinados produtos e ajustar a quantidade daqueles que não são tão procurados. Muitas vezes é também necessário antecipar esse tipo de tendências, conhecendo a sazonalidade da sua procura e o público-alvo mais interessado, de forma a evitar escassez de produtos.

Para isso, é importante conhecer as necessidades habituais do cliente e definir níveis de *stock* mínimo e máximo evitando, não só situações de rutura de *stock*, como também de excedência de determinados produtos farmacêuticos sujeitos a armazenamento sem rotatividade. Nesta tarefa,

é absolutamente crucial ter em conta a sazonalidade dos produtos e assim, antecipar e prever as melhores alturas de venda e rotatividade dos mesmos.

O sistema informático da farmácia Saúde permite verificar o valor mínimo e máximo de *stock* de um medicamento recorrendo à sua *ficha de produto*, fazendo ele próprio uma sugestão automatizada de encomenda ao fornecedor, previamente definido pelo colaborador, no caso de se atingir esse valor mínimo. O tipo de fornecedor pode ser alterado e, geralmente, é selecionado com base no preço de custo do produto, eficácia e tempo de entrega, bonificações e descontos e proximidade do armazém. O responsável pela elaboração de encomendas analisa a notificação gerada pelo *4Digital Care*, conseguindo definir diferentes quantidades de produto a encomendar.

Esta funcionalidade informática é bastante conveniente na regularização e organização de *stock*, uma vez de que permite acompanhar sistematicamente o seu desenvolvimento e reconhecer oscilações na disponibilidade de um produto.

## **2.2. Gestão de encomendas**

### **2.2.1. Aquisição de medicamentos**

A aquisição de medicamentos na farmácia Saúde pode ser realizada diretamente aos laboratórios ou através de distribuidores grossistas e armazenistas. Na sua generalidade, a farmácia dá preferência à aquisição dos produtos farmacêuticos por meio das empresas de distribuição visto ser esta a opção que melhor, e mais frequentemente, cruza as necessidades de *stock* da farmácia. A aquisição direta a laboratórios, apesar de também ela envolver algumas vantagens, nomeadamente no que diz respeito ao valor de custo de compra, pressupõe uma quantidade mínima de produto a adquirir o que, muitas vezes, não está de acordo com as expectativas e capacidades da farmácia. Para além disso, esta forma de aquisição refere um tempo de entrega muito superior quando comparado aos distribuidores grossistas e armazenistas. Ainda assim, quando se realizam, é sempre perante uma pré-negociação entre a diretora-técnica e o gestor comercial.

Os principais fornecedores da farmácia Saúde são, *Alliance Healthcare*, *OCP*, *Cooprofar* e *Empifarma*. Todos os dias são feitas duas entregas, uma ao início da manhã e outra ao início da tarde.

As encomendas instantâneas também podem ser feitas por qualquer profissional da farmácia logo que se verifique a escassez de algum produto no *stock*. Regra geral, estas encomendas surgem em seguimento de um atendimento ao público podendo, o farmacêutico dar uma previsão da chegada do produto ao utente.

A estratégia Via Verde do Medicamento (VVM), associada à encomenda instantânea de MSRM, permite que os medicamentos sejam entregues na farmácia por um período não superior a 12 horas após a encomenda colmatando assim, possíveis carências de medicamentos na farmácia. O INFARMED, I.P. emitiu em 2015 uma Circular Informativa [10] referente ao projeto VVM, valendo a pena frisar, que se trata de um processo de aquisição de medicamentos excepcional e sujeita à apresentação de receita médica.

Na impossibilidade de adquirir um determinado medicamento por encomenda ou até um manipulado, a farmácia Saúde estabelece relação com outras farmácias na proximidade – Farmácia Barreiros e Farmácia Central – que cooperam na resolução de um pedido.

### **2.2.2. Receção e conferência de encomendas**

A entrega das encomendas diárias é realizada duas vezes por dia: uma ao início da manhã e outra ao início da tarde em contentores designados para o efeito. A encomenda chega com a devida identificação da farmácia e respetiva fatura ou guia de remessa. No documento guia constam dados do tipo: identificação do fornecedor e da farmácia, hora e local de expedição e de chegada, designação do conteúdo em transporte e respetiva quantidade encomendada e enviada, bonificações e descontos, preço de custo, Preço de Venda ao Público (PVP) e imposto de valor acrescentado (IVA).

O ato de rececionar e conferir encomendas fundamenta-se em assegurar que o conteúdo existente nos contentores de transporte é o mesmo que aquele descrito na guia de remessa e recebido na farmácia. O primeiro passo é, portanto, confirmar se a encomenda se destina efetivamente àquela farmácia e a partir daí dar entrada no sistema informático de cada produto farmacêutico individualmente. Nesta sequência, é importante verificar as condições de integridade de cada embalagem medicamentosa, condições de armazenamento especial e prazos de validade.

Para tal, o farmacêutico deve conferir cada produto no sistema informático recorrendo à leitura ótica do EAN, Código Nacional do Produto (CNP) ou do QR code e registar o Preço de Venda à Farmácia (PVF) de acordo com a fatura. Alguns produtos podem ter descontos ou bonificações exclusivas por isso é importante registar essa percentagem manualmente no sistema *4Digital Care*. Deve-se ter em atenção os produtos de venda livre que não possuem um preço inscrito na cartonagem (PIC) ficando a marcação PVP e definição de margem de lucro a cargo da própria farmácia como é o caso de produtos de dermocosmética e produtos de venda livre.

Nos casos em que o produto não existe ainda na farmácia deve criar-se uma ficha de produto.

Ao abrigo do artigo 9.º do DL n.º 97/2015, de 1 de junho [11], o PVP dos medicamentos é definido pelo Preço de Venda do Armazenista (PVA), pelas margens do distribuidor grossista, sendo subordinado à taxa sobre a comercialização de medicamentos e, ainda, dependente do IVA de

cada produto. Este valor deve ser visível na embalagem de acondicionamento secundário dos medicamentos não-éticos.

Dando por terminada a receção de encomendas, o número total de unidades referido na fatura de encomenda deve ser concordante com o número rececionado no sistema informático. Também o valor total da encomenda deve ser o mesmo. Após confirmação da encomenda, a guia de remessa em duplicado é arquivada na farmácia e a original enviada ao serviço de contabilidade.

## **2.3. Devoluções**

Durante o estágio tive a oportunidade de realizar algumas devoluções de produtos que aconteciam, na sua maioria, no seguimento do processo de receção e conferência de encomendas. No momento de verificação da guia de remessa, é possível encontrar eventuais incongruências no conteúdo da encomenda que foi efetivamente debitado e que acabou por não ser enviado à farmácia. Outras devoluções que efetuei resultaram de embalagens danificadas ou abertas (exemplo de alguns geles de limpeza).

Também produtos com um prazo de validade reduzido, pedidos feitos por engano, ou que sofreram retirada do mercado pelo INFARMED ou laboratório podem ter ordem de devolução.

Recordo assistir à suspensão de comercialização e à recolha de todas as máscaras cirúrgicas existentes na farmácia referentes ao fabricante *PT Mills, Lda*. Segundo a Circular Informativa respeitante [12], a suspensão destes dispositivos médicos deveu-se à ostentação de marca CE indevida, significando que estes produtos não estavam em absoluta conformidade com os requisitos de livre circulação e comercialização impostos pela União Europeia (UE).

O processo de realização de uma devolução é extremamente fácil e intuitivo recorrendo ao sistema informático *4Digital Care*. Este procedimento pressupõe a indicação do número de fatura em que o produto se insere, o motivo de devolução, o código do produto, quantidade a devolver e o preço de custo. A nota de devolução é emitida e, após carimbada e rubricada pelo responsável colaborador, deve ser colocada a sua versão original e duplicada, junto ao produto. O triplicado é arquivado até regularização da situação.

Logo que a devolução seja aceite por parte do fornecedor, a farmácia, em alguns casos é livre de escolher trocar o produto ou pedir a emissão de uma nota de crédito.

## **3. O medicamento e produtos farmacêuticos**

### **3.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica**

O Estatuto do Medicamento reflete, pelo artigo 114.º, DL n.º 176/2006, de 30 de agosto [13], as premissas que caracterizam todo e qualquer MSRM, sendo elas:

- a) A possibilidade de constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde do doente, mesmo quando usados para o fim terapêutico a que se destinam, em casos de utilização sem vigilância médica;
- b) A possibilidade de constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde do doente, quando utilizados com frequência e quantidade considerável, para fins diferentes daquele a que se destinam;
- c) A sua natureza química contém substâncias, ou preparações à base de substâncias, cuja atividade e/ou reações adversas seja imperativo investigar;
- d) A sua administração é feita por via parentérica.

Devido às suas características e apertada regulamentação legislativa, os MSRM só podem ser adquiridos exclusivamente em farmácias e mediante a apresentação de prescrição médica.

O farmacêutico deve respeitar as normas relativas à dispensa de MSRM [14], informando o utente da possibilidade de escolher o medicamento prescrito entre o original ou genéricos da marca (caso existam) e sempre prestando todos os esclarecimentos necessários à correta administração e adesão da terapêutica.

Na receita médica é obrigatório constar os dados relativos à forma farmacêutica, dosagem, apresentação, posologia e DCI da substância ativa, podendo referir, ou não, a denominação comercial do produto [13].

Por norma, as receitas médicas apresentam-se eletronicamente, em papel (materializadas) ou sem papel (desmaterializadas) nas farmácias apesar de, algumas vezes durante o estágio, ter aviado receitas manuais.

Os médicos são obrigados a efetuar a prescrição de medicamentos na sua forma eletrónica [15] salvo casos de falência do sistema informático, inadaptação do prescriptor validada pela Ordem dos Médicos, casos de prescrição domiciliária ou outras situações, respeitando o limite de 40 receitas médicas por mês. Para as receitas manuais, o médico pode prescrever quatro medicamentos diferentes ou até duas embalagens do mesmo medicamento.

As receitas médicas podem classificar-se em renováveis (contêm medicamentos que podem ser adquiridos continuamente até um certo período de tempo sem necessidade de nova prescrição médica); receitas médicas especiais (contêm medicamentos de carácter especial como os estupefacientes ou psicotrópicos) e as restritas (contêm medicamentos de utilização reservada a certos meios especializados como hospitais).

As receitas não renováveis possuem uma validade de 30 dias onde o médico pode prescrever até duas embalagens do mesmo medicamento para um tratamento de curta ou média duração. Para tratamentos de longa duração, e respeitando as diretrizes recentemente descritas pela Portaria n.º 97/2023 [16], as receitas renováveis têm validade de 12 meses podendo ser prescritas até 6 embalagens de cada medicamento.

Durante o meu estágio, as receitas médicas renováveis tinham ainda uma validade de 6 meses. Considero que esta nova atualização legislativa seja uma ótima medida de desburocratização dos processos médicos, e também mais conveniente para o próprio utente que diminui o número de deslocações à farmácia e centros de saúde.

### **3.1.1. Medicamentos genéricos**

Define-se como «medicamento genérico» aquele que apresenta a mesma substância ativa, forma farmacêutica, dosagem e indicação terapêutica que o medicamento original que lhe serviu de referência [13]. Consta nas boas práticas de dispensa farmacêutica, informar o utente das várias alternativas medicamentosas existentes no mercado e que se incluem, evidentemente, no mesmo grupo terapêutico homogêneo. A farmácia deve possuir, pelo menos, três dos cinco medicamentos genéricos mais baratos comercializados em Portugal e, mencionar ao utente no ato da dispensa, os respetivos valores de PVP de cada um deles.

### **3.1.2. Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes**

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes são regulados por um conjunto de legislação específica devido, sobretudo, às suas propriedades de atuação ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC) e, conseqüentemente, capacidade de habituação e dependência psíquica e física. O DL n.º 15/93, de 22 de janeiro [6], discrimina as substâncias que podem ser dispensadas em farmácias mediante a apresentação de uma receita médica.

No ato da dispensa destes medicamentos é de cariz obrigatório preencher dados pessoais identificativos do utente ou do seu representante legal tais como, o nome, data de nascimento e número de identificação. O farmacêutico deve registar o número da receita médica e respetivo código do medicamento, explicitando a quantidade a dispensar e a correspondente data de dispensa.

A farmácia deve manter arquivadas todas as cópias das receitas manuais ou materializadas em que foram prescritos medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes, até um período de 3 anos.

Deve ser emitido ao INFARMED uma listagem mensal destes fármacos, apresentando o comprovativo das receitas médicas, registo das substâncias que receberam entrada ou saída do sistema informático e mapa do balanço [17].

### **3.1.3. Sistemas de participação**

O sistema de participação de medicamentos em Portugal rege-se pelo princípio de promover a universalização e equidade de acesso a bens e serviços de saúde. Com base neste ideal, o utente pode adquirir os seus medicamentos por um preço mais acessível dependendo do regime de participação em que se insere e, também, do próprio escalão a que o medicamento pertence. Existem quatro escalões com diferentes percentagens de participação que se distinguem consoante as indicações terapêuticas do medicamento, entidades prescriptoras e valores de consumo para doentes com determinadas patologias clínicas [18].

O SNS é o organismo de participação principal dos MSRM oferecendo dois tipos de regimes: o Geral e o Excepcional. O primeiro é uma participação realizada por parte do Estado aos utentes integrados no SNS de acordo com os quatro escalões supracitados. No que diz respeito aos regimes de carácter excepcional, a participação é feita em função dos beneficiários ou das patologias que o utente apresenta/ grupo especial de utentes. A participação em função dos beneficiários reside no critério descrito pelo DL n.º 48-A/2010, de 13 de maio: “a participação do Estado no preço dos medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% e nos escalões B, C, e D é acrescida de 15% para os pensionistas, cujo rendimento total anual não exceda 14 vezes o salário mínimo nacional [19].” Já o regime especial abrange patologias como, lúpus, hemofilia, doença de alzheimer, artrite reumatoide, psoríase, entre outras.

Outras entidades de participação com que contactei durante os meses de estágio foram: SAMS - Serviços de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários, Sãvida (Medicina Apoiada, S.A.) e Caixa Geral de Depósitos.

### **3.1.4. Faturação e receituário**

A conferência do receituário farmacêutico na farmácia Saúde é realizada no final de cada mês sendo que a administração deste processo consegue ser agilizada pelo sistema informático no caso das receitas desmaterializadas. O sistema faz um loteamento automático das receitas desde o momento em que são aviadas, atribuindo-lhes um número de série. À semelhança do SIFARMA 2000®, cada lote é composto por trinta receitas, numeradas de 1 a 30, e organizadas de acordo com o organismo de participação.

Todas as receitas são verificadas e, se necessário, corrigidas manualmente por um colaborador. Neste processo é importante verificar se as receitas cumprem efetivamente os requisitos legais nomeadamente, se a medicação prescrita na receita corresponde à aviada, conformidade da entidade de comparticipação, identificação da data, assinatura e carimbo do responsável que aviou a receita.

Toda a documentação relativa aos lotes do tipo SNS deve ser enviada, até ao dia 10 do mês seguinte ao da faturação, para o Centro de Conferência de Faturas (CCF). Fazem parte dessa documentação o verbete de identificação dos lotes, resumo de lotes e a fatura mensal. No caso dos lotes pertencentes a outros organismos, o conjunto de toda a documentação é enviado para a Associação Nacional de Farmácias (ANF) que se responsabilizará pelo reembolso às farmácias dos respetivos valores de comparticipação contratualmente atribuídos pelas diversas entidades.

As receitas manuais, apesar de menos comuns no ato de dispensa farmacêutica atual, seguem os mesmos princípios de organização e revisão de receituário. Nestes casos é fundamental certificarmos-nos de que constam todos os elementos que validam uma receita em papel: identificação do utente e médico prescriptor, local de prescrição, medicamentos prescritos, entidade financeira responsável, e se aplicável, número de beneficiário e regime especial de comparticipação, entre outros.

### **3.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica**

Os MNSRM podem ser adquiridos na farmácia sem a necessidade de apresentação de receita médica e, salvo condições previstas pela legislação, não são comparticipáveis. O farmacêutico deve, portanto, estar especialmente atento na dispensa deste tipo de medicamentos, selecionando o mais adequado a cada caso particular e situação clínica. É perante a dispensa de MNSRM que o farmacêutico, enquanto agente de saúde pública, deve promover o uso racional e responsável dos medicamentos, sensibilizando o utente para uma correta *compliance* da terapêutica e medidas não farmacológicas.

A rotatividade destes produtos depende fortemente da sazonalidade e estratégias de *marketing* aplicadas. Durante o meu estágio, atendi a muitos casos clínicos “típicos de inverno”, na sua maioria agudos e de fácil resolução.

O atendimento farmacêutico e, em especial, aquele que se relaciona à dispensa de MNSRM, é bastante exigente. O farmacêutico deve assumir, em todo o momento, uma postura que transmita o máximo de segurança e conforto ao utente, competindo-lhe também gerir os vários tipos de personalidade que lhe surgem na farmácia. A abordagem no atendimento deve ser adaptada a cada caso clínico e também a cada tipo de pessoa. O conjunto de informação clínica a transmitir

pelo farmacêutico é da máxima importância tal como a forma como ele é entregue e interpretado pelo utente.

Numa fase inicial de atendimento ao público, recebi várias vezes expressões de incerteza ou confusão por parte do doente e isso acontecia quando me faltava a confiança na elaboração e entrega da mensagem, ou até mesmo, conhecimento sobre algumas das substâncias ativas. Consegui resolver esta dificuldade ao longo do tempo, pela revisão da fisiopatologia de algumas doenças clínicas e da sua sintomatologia característica, bem como, na revisão de informação relacionada com o medicamento em si. A recorrência de algumas situações que traziam os utentes à farmácia (como, constipações, tosse, dores de garganta, sinusites, congestão nasal, conjuntivites, dores, outros) também me ofereceu a desenvoltura que eu precisava para sistematizar questões-chave no atendimento.

Nos meses frios, os medicamentos de maior saída são, sem dúvida, os MNSRM sendo importante reconhecer os casos de maior seriedade e que devem ser referenciados ao médico. Um dos casos que recebi na farmácia foi de uma conjuntivite grave, com duração e agravamento de 3 dias. O utente apresentava o olho totalmente fechado, com edema e sinais de inflamação tendo mencionado dor ocular e o surgimento de secreções anormais. Não sendo conhecida a etiologia da infeção (viral ou bacteriana) e dada a gravidade do episódio, o doente foi imediatamente encaminhado a um médico oftalmologista.

Também fiz referência perante o caso de um estado febril contínuo, sem resolução na toma de antipiréticos, de valores de temperatura acima dos 38.5°C em associação a episódios de diarreia.

### **3.2.1. Produtos de Cosmética e higiene corporal**

Vivemos numa sociedade cada vez mais envolvida e preocupada com o aspeto físico e interesse pelo cuidado sobre a imagem e aparência pessoal, e que procura, cada vez mais, ingredientes específicos nas formulações cosméticas. Este interesse por descobrir e adquirir mais conhecimento relacionado com a dermatologia e cosmética, faz do utente mais exigente quando se dirige à área de PCHC da farmácia. Reconheci logo à partida, que esta seria para mim uma grande dificuldade, enquanto estagiária, em frente ao balcão de atendimento da farmácia Saúde. A farmácia oferece uma grande variedade de produtos deste setor e, com os quais, o farmacêutico deve estar familiarizado de forma a colmatar, da melhor forma possível, as necessidades do utente.

Durante o meu estágio contactei com muitos pedidos de aconselhamento dermocosmético diferentes, tendo gerido a sua maior parte com o auxílio da colaboradora especialista na área.

Algumas das marcas presentes e mais procuradas na farmácia foram: Avène®, Bioderma®, Caudalie®, Ducray®, Uriage®, Vichy®, Mustela®, entre outras.

As principais afeções cutâneas que traziam utentes na procura por PCHC à farmácia eram, casos de acne, rosácea, dermatite atópica, eczema e queda capilar.

Um dos casos a que prestei aconselhamento foi a uma mulher que já tinha experimentado vários produtos hidratantes para resolver um eczema persistente em redor dos lábios. Ela dirigiu-se ao balcão com o intuito de comprar o creme reparador Cicalfate® e que eu acabei por dispensar sem grande conhecimento da sua situação clínica. Mais tarde a mesma ligou referindo sensação de irritação na pele, ardor e vermelhidão ao aplicar o creme, possivelmente devido à alta concentração de zinco presente na formulação. Depois de discutir o caso com a equipa técnica, fui encorajada a aconselhar um produto mais adequado – um bálsamo labial reparador, Prozalips da marca Tilman®.

### **3.2.2. Produtos Veterinários**

Ao abrigo do disposto no DL n.º 148/2008, de 29 de julho [20], um medicamento ou produto veterinário define-se como toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.

Estes medicamentos, não sendo isentos de risco, devem ser selecionados pelo farmacêutico perante uma avaliação criteriosa das opções no mercado e tendo em consideração a forma farmacêutica mais adequada ao tipo de animal, peso e idade. Também estes medicamentos podem ser sujeitos ou não a receita médica dependendo da gravidade da situação clínica. Os medicamentos de uso humano passíveis de utilização veterinária merecem maior atenção do profissional visto que a dosagem deve ser adaptada às características do animal como o tipo de porte.

Durante o curso conheci muito superficialmente produtos pertencentes a esta categoria, pelo que o estágio foi importantíssimo na minha aprendizagem e compreensão do leque de aplicações e finalidades destes medicamentos nos animais.

A maior parte das dispensas que fiz diziam respeito a anticoncepcionais e desparasitantes internos e externos – Bravecto®; Simparica®; Advantix®; Vectra®; Strongid®; entre outros.

### 3.2.3. Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial

A suplementação alimentar é um género alimentício destinado a complementar o regime alimentar normal de um indivíduo, não funcionando, por isso, como substituto da dieta. É de notar que, apesar de poderem resultar em efeitos benéficos, os suplementos não são medicamentos na medida em que não possuem propriedades profiláticas, de tratamento ou cura de patologias ou sintomas [21].

Os suplementos podem dividir-se em três categorias, apesar de muitas vezes, poderem pertencer a mais do que uma:

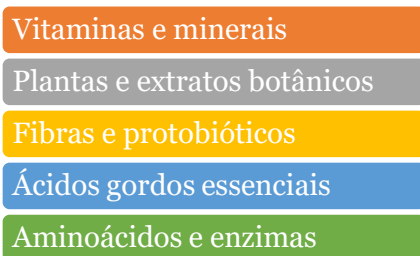


Figura 4. Grupos e categorias de classificação de suplementos alimentares; imagem adaptada de [21].

Os suplementos são comercializados em forma doseada, apresentando-se em cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos conta-gotas e outras formas semelhantes [21].

Este tipo de produtos é especialmente indicado a pessoas com necessidades nutricionais especiais, consequentes de distúrbios metabólicos ou perda brusca de peso ou apetite.

Durante o meu estágio contactei com diversas situações clínicas, sendo as mais comuns as de défice vitamínico que resultava em enfraquecimento das articulações, unhas e cabelo. A população alvo é, por isso, maioritariamente geriátrica. Também para colmatar as necessidades das mulheres lactantes e bebés, é importante dirigir os produtos suplementares adequados (ex: leites e farinhas lácteas e não lácteas).

### 3.2.4. Medicamentos Manipulados

Por norma, quando utentes solicitam medicamentos manipulados na farmácia Saúde, estes pedidos são encaminhados para a farmácia Barreiros. Trata-se de uma farmácia na proximidade e com quem é estabelecido contacto com alguma frequência, especialmente neste tipo de situações. A farmácia Barreiros faz a preparação do manipulado nas suas próprias instalações com a ajuda de uma Farmacopeia ou Formulário Galénico Português ou, nos casos em que o manipulado é indicado exclusivamente para um indivíduo e sua particularidade clínica, auxiliando-se da respetiva receita médica, de acordo com o manual de BPF.

Por norma, quando utentes solicitam medicamentos manipulados na farmácia Saúde, estes pedidos são encaminhados para a farmácia Barreiros. Trata-se de uma farmácia na proximidade e com quem é estabelecido contacto com alguma frequência, especialmente neste tipo de situações. A farmácia Barreiros faz a preparação do manipulado nas suas próprias instalações com a ajuda de uma Farmacopeia ou Formulário Galénico Português ou, nos casos em que o manipulado é indicado exclusivamente para um indivíduo e sua particularidade clínica, auxiliando-se da respetiva receita médica, de acordo com o manual de BPF.

Na oportunidade de assistir à preparação do preparado oficial de uma pomada de vaselina salicilada a 1%, realizei a determinação do PVP e rótulo identificativo. Para a determinação do preço do manipulado, segui a regulamentação proposta pela Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho [22] em que o cálculo resulta da soma do valor dos honorários, o valor das matérias-primas e custo dos materiais de embalagem e ao qual se aplica um fator de multiplicação e respetivo valor de IVA. A recente Portaria n.º 160/2023 [23] estabelece a lista de manipulados passíveis de comparticipação por parte do SNS, os quais recebem 30% de comparticipação face ao PVP decidido.

Em relação ao rótulo deve constar os seguintes dados: Indicação terapêutica, posologia, via de administração, modo de conservação, prescriptor e identificação do utente, número do lote e data de preparação, PVP, data de validade e, caso aplicável, algum tipo de precaução especial.

### **3.2.5. Dispositivos médicos**

O DL n.º 145/2009, de 17 de junho [24] define os dispositivos médicos como qualquer instrumento, aparelho, equipamento, material ou artigo cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, e seja destinado a ser utilizado para fins de diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, lesão ou deficiência.

A procura de máscaras e outros EPIs foi muito frequente ao longo do meu estágio, mas também, material de penso, testes de gravidez, meias elásticas e de compressão.

Uma das situações com que contactei foi a dispensa de um dispositivo inalador com câmara expansora em que o idoso iria iniciar tratamento. Neste cenário, foi essencial explicar-lhe a correta utilização do dispositivo visto que podem surgir diversos erros na sua utilização. Desta forma, exemplifiquei a técnica mencionando a importância de agitar antes da utilização e ter o cuidado de ajustar a máscara adequadamente à face, expirar primeiro todo o ar dos pulmões e coordenar a ativação do inalador com uma inspiração profunda e lenta pela boca.

Outra situação de venda de dispositivos médicos que atendi foi uma utente que tencionava fazer a lavagem nasal do seu filho bebé de 1 ano de idade. Neste sentido, expliquei que podia colocar um adaptador de silicone na ponta de uma seringa, preferencialmente de 5 ou 10 mL, de forma a criar vácuo e facilitar a lavagem. A utente levou estes dispositivos médicos e ainda soro fisiológico.

## **4. O farmacêutico em Farmácia Comunitária**

### **4.1. Serviços farmacêuticos**

A farmácia Saúde dispõe de vários tipos de serviços farmacêuticos personalizados, direcionados na promoção da saúde e bem-estar dos seus utentes. São exemplos a administração de medicamentos injetáveis e vacinas que não constam no Plano Nacional de Vacinação, avaliação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, consultas de nutrição e ações de rastreio, entre outros.

Os utentes procuram ativamente serviços e cuidados farmacêuticos por valorizarem a farmácia como um estabelecimento de saúde competente e honesto, em que os profissionais se preocupam em melhorar a qualidade de vida dos doentes e conhecer, de forma mais detalhada, a situação farmacoterapêutica de cada um deles.

Foi no prestar destes serviços que consegui, como estagiária, criar uma relação de maior proximidade com a comunidade, permitindo-me dedicar mais tempo no aconselhamento individual.

Os serviços mais procurados são os de avaliação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos tais como, medição da glicémia capilar, colesterol total e lipoproteína de elevada densidade (HDL), triglicéridos, ácido úrico e hemoglobina.

A medição da pressão arterial é o único serviço gratuito na farmácia Saúde, sendo também ele o mais solicitado. Este serviço é, geralmente e à semelhança das quantificações bioquímicas,

realizado no gabinete de utente, mas também havia quem o fizesse na balança automática no espaço de entrada da farmácia, em paralelo com a medição de parâmetros antropométricos (altura, peso e IMC).

Neste contexto, é interessante questionar o utente sobre a sua medicação habitual e hábitos alimentares, visto que muitas vezes, estes utentes podem apresentar valores momentaneamente alterados. Conhecer o tipo de medicação habitual pode ser importante quando surgem valores pontualmente elevados, uma vez que existem fármacos a provocar esse tipo de efeitos adversos.

Durante o meu estágio assisti à administração de vacinas e medicamentos injetáveis por parte da equipa de farmacêuticos creditada para o serviço como previsto pela Deliberação n.º 139/CD/2010 [25] e Circular Informativa n.º172/CD [26]. Neste sentido, dediquei-me à gestão de marcações e reservas de vacinas (gripe e COVID-19).

## **4.2. Farmacovigilância**

A farmacovigilância é uma área onde o farmacêutico, enquanto agente de saúde pública em contacto direto com o utente no âmbito da farmácia de oficina, pode atuar na deteção, avaliação, resolução e prevenção de suspeitas de reações adversas induzidas por medicamentos. O seu papel, portanto, essencial na monitorização e minimização da incidência e severidade destes casos.

Enquanto estagiária, tentei manter-me em constante alerta sobre situações de reações adversas a medicamentos (RAM) ou interações medicamentosas de forma a realizar a devida notificação no Sistema Nacional de Farmacovigilância disponibilizado pelo INFARMED.

Desta forma, notifiquei uma suspeita de reação adversa a um caso grave de trombose associado à administração da vacina COVID-19 da marca AstraZeneca que conheci em fase de atendimento ao balcão. Para isso, recolhi todas as informações mínimas obrigatórias relacionadas com a utente, vacina suspeita e reação adversa consequente. Enquanto notificadora da reação adversa, incluí também os meus dados no portal de notificação RAM.

## **4.3. VALORMED**

A VALORMED representa um projeto proposto por uma sociedade sem fins lucrativos que se responsabiliza pela gestão de resíduos medicamentosos, sejam embalagens ou medicamentos fora de uso [27].

À semelhança de grande parte das farmácias portuguesas, a farmácia Saúde reconhece neste projeto uma grande mais-valia para a população e para o próprio meio ambiente. Desta forma, a farmácia dispõe de contentores designados exclusivamente para a gestão destes resíduos, estando o utente confiante em trazer à farmácia qualquer um deste tipo de resíduos: medicamentos fora de uso, cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos e bisnagas, blisters e ampolas e acessórios de administração (colheres, copos, seringas doseadoras, conta gotas, entre outros).

Quando estes contentores ficam totalmente cheios, devem ser selados e devidamente preparados para a sua recolha por um fornecedor. Para tal, a farmácia deve preencher uma ficha de identificação em triplicado onde consta o número de registo, identificação da farmácia e rúbricas do operador e do responsável pelo transporte. O contentor será enviado pelo fornecedor até à empresa fazendo-se acompanhar do documento original e duplicado, sendo o triplicado arquivado na farmácia.

#### **4.4. Formações e ações de rastreio**

A farmácia Saúde desenvolve e recebe nas suas instalações ações formativas e de rastreio com alguma frequência. Este tipo de iniciativas, acessíveis para toda a equipa técnica, permite a constante atualização de conhecimentos técnico-científicos e envolvimento com novas marcas e produtos de saúde inovadores.

Durante o estágio assisti a formações das marcas: Klorane®, Tilman®, EasySlim®, Filorga®, e outras.

### **5. Análise SWOT: Farmácia Saúde**

A análise SWOT age como uma ferramenta simples de planeamento estratégico de empresas e a qual consiste, essencialmente, na identificação dos seus pontos fortes e fracos, bem como, tipos de ameaças e oportunidades vigentes no contexto em que a empresa se encontra até ao momento. Ao cruzar estes eixos forma-se um quadro indicativo do estado organizacional e de conduta da empresa permitindo, portanto, reconhecer áreas onde se devem aplicar ações corretivas e de melhoria e campos onde a empresa se distingue favoravelmente em relação a outras.

Foi desenvolvida uma análise SWOT transversal ao meu estágio na Farmácia Saúde do Porto, com início no dia 12 de setembro de 2022 até ao dia 2 de dezembro do mesmo ano. O meu principal objetivo foi conhecer não só aspetos internos relacionados com a própria funcionalidade e gestão da farmácia, mas também, o ambiente em que se insere, as necessidades e procuras externas que a defrontam diariamente e a melhor forma de as contornar.

# Análise SWOT

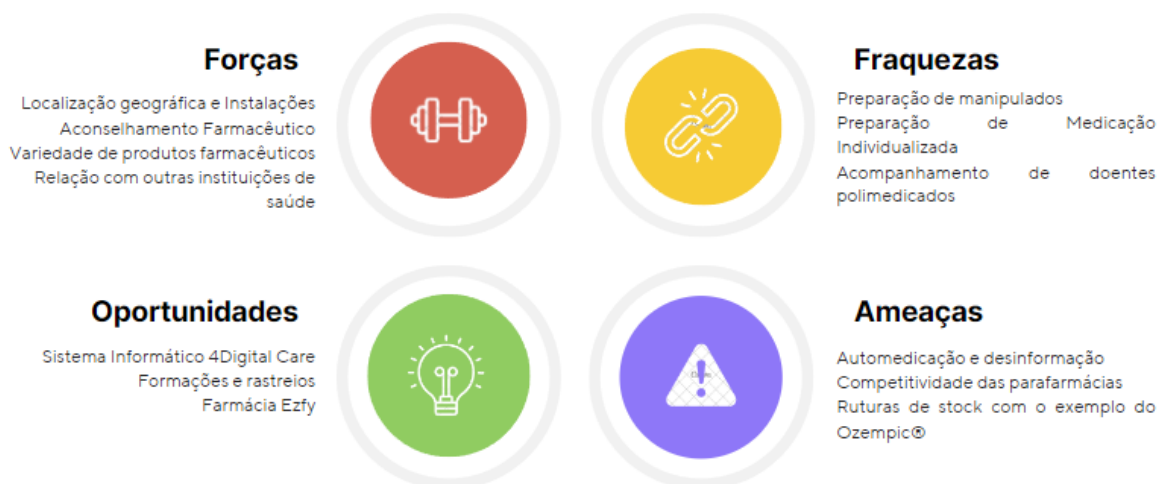


Figura 5. Análise SWOT da minha experiência de estágio na farmácia Saúde.

## 1. Forças

A farmácia Saúde apresenta-se numa área geográfica da cidade do Porto bastante privilegiada, não só por conseguir reunir utentes com características de natureza social e económica distintas, mas também por ser um ponto de fácil acesso aos locais mais atrativos e movimentados da cidade. Por consequência a esta heterogeneidade populacional, a farmácia está completamente adaptada para receber todo e qualquer tipo de utente com as mais particulares necessidades terapêuticas. Não só a farmácia se compromete a apresentar uma grande variedade de produtos farmacêuticos, como também a equipa técnica exhibe o perfil de competência ao balcão exigido.

Sem dúvida que o aconselhamento farmacêutico e a relação profissional-utente são o ponto forte da farmácia Saúde e que tornou o meu estágio significativamente desafiante. O quadro de farmacêuticos e técnicos de farmácia apresenta uma extraordinária competência técnica e especialização formativa, mostrando completo domínio no atendimento ao público fazendo o utente fidelizar-se muito facilmente.

O utente procura numa farmácia, acima de um medicamento ou produto de saúde, um especialista conhecedor da sua história clínica geral e que possa atender às suas preocupações. A farmácia Saúde é prestigiada pela comunidade justamente pelo companheirismo e dedicação ao doente, através de um aconselhamento excecional que o faz leal aos seus serviços.

A farmácia mantém uma relação muito próxima e respeitosa por outras farmácias e instituições de saúde locais e que oferecem interajuda em caso de necessidade, pelo que considero ser, também este, um ponto forte e diferenciador da farmácia Saúde.

## 2. Oportunidades

Uma grande oportunidade que surgiu perante esta experiência de estágio foi o contacto com um novo sistema informático de utilização nas farmácias. Previamente ao estágio, já tinha explorado a aplicação do *software* Sifarma 2000® em âmbito extracurricular, mas também esses conhecimentos se mostraram importantes na adaptação para a utilização do sistema *4Digital Care*.

Ambos os sistemas são bastante semelhantes na forma como estão organizados e por isso mesmo me intriguei sobre a preferência da farmácia Saúde na escolha sobre este sistema informático em detrimento ao Sifarma 2000®. A razão passa, principalmente, pela maior facilidade na realização de algumas das tarefas fundamentais da farmácia como, por exemplo, a gestão de reservas de produtos. Esta funcionalidade no sistema rival na sua versão anterior, não existia, pelo que a farmácia encontrou no *4Digital Care* uma forma de colmatar essa dificuldade.

Em termos de preferência pessoal, gostei mais da utilização do *4Digital Care* em relação à versão anterior do Sifarma porque as ações de gestão diária da farmácia e atendimento acontecem com maior simplicidade e rapidez.

A farmácia Saúde integra-se no grupo de farmácias Ezfy o que também me entusiasmou bastante. Considerei tratar-se de uma grande oportunidade para desenvolver a minha capacidade crítica em avaliar situações clínicas de carácter ligeiro através do acesso a conteúdos e planos exclusivos para profissionais de saúde.

Todas as farmácias integradas no módulo Ezfy têm acesso a conteúdo técnico dividido por área terapêutica, da seguinte forma: doenças cérebro-cardiovasculares; doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas; doenças da pele; doenças do aparelho genitourinário; doenças respiratórias; doenças do sistema nervoso; doenças do sistema digestivo e doenças do sistema músculo-esquelético.

A farmácia Saúde faz uso, sempre que pode, deste tipo de informação técnico-científica, inquéritos e planos de atuação, desenhados pela equipa Ezfy, para orientação de alguns casos de doença crónica não controlada. Apesar de não ter aplicado nenhum dos questionários disponibilizados pela plataforma, tive acesso ao restante conteúdo e usei-o como uma ferramenta de auxílio e suporte para o meu atendimento ao público.

Também as formações desenvolvidas nas instalações da farmácia Saúde foram uma mais-valia durante o meu período de estágio visto serem debatidas temáticas relacionadas com as áreas com as quais enfrentei uma maior dificuldade: dermocosmética e suplementos alimentares. Este tipo de iniciativas de formação contínua e complementar, são geralmente direcionadas para o dia-a-dia do farmacêutico comunitário, ou seja, a informação que nos é fornecida é muito objetiva e conveniente no atendimento ao público.

### 3. Fraquezas

Um dos pontos fracos da farmácia Saúde é a baixa procura e iniciativa na preparação de manipulados. Tal como referido anteriormente, este é um ponto pouco explorado pela farmácia, não só pela baixa procura por parte da comunidade, mas também devido ao conjunto de funções que já sobrecarregam a equipa técnica no seu dia-a-dia. A farmácia acaba por recorrer, sempre que possível, a uma das farmácias em proximidade para resolver fácil e instantaneamente a situação. Acredito que o espaço limitado das suas instalações para a preparação de manipulados seja também um dos grandes motivos para este problema.

O maior ponto fraco prende-se, no entanto e na minha opinião, com a falta de preparação individualizada da medicação (PIMs). Trata-se de um serviço cada vez mais presente e requisitado nas farmácias de oficina e, especialmente, naquelas que acompanham uma população mais envelhecida e polimedicada como é o caso da farmácia Saúde.

Durante o estágio tive a oportunidade de conhecer alguns destes doentes, nomeadamente, perante a oferta de serviços farmacêuticos no gabinete do utente. Muitos deles surgiam confusos ou constrangidos com a medicação habitual e a sua posologia sendo que toda essa complexidade acaba por desencorajar totalmente a toma da medicação ou fazê-la de forma inconstante ou errada. Considero que a elaboração dos PIMs poderia constituir um serviço vantajoso para estes utentes e até mesmo aqueles que fazem parte dos lares *Família do Futuro* e *Luminoso*.

### 4. Ameaças

A grande ameaça do funcionamento interno da farmácia Saúde prende-se com as ruturas de *stock* enfrentadas no ano de 2022 nas farmácias portuguesas. As ruturas de *stock* de medicamentos e produtos de saúde podem surgir inerentes a diversos pontos do circuito do medicamento. De acordo com o *site* do INFARMED, I.P.: “(...) todos os intervenientes no circuito do medicamento, no âmbito da garantia do dever de serviço público, têm como missão garantir o acesso contínuo e

adequado aos medicamentos, sendo, em consequência, também responsáveis por assegurar a disponibilidade aos medicamentos.” [28]

Exemplos de medicamentos essenciais que sofreram falhas ou rutura de *stock* nas farmácias são o Inderal® (propranolol) e o Ozempic® (semaglutida). O Inderal® é um medicamento usado para o controlo da hipertensão e prevenção de enfarte cardíaco que se encontrou esgotado a nível nacional desde o início de outubro nas farmácias comunitárias de todo o país [29]. Sempre que a farmácia Saúde conseguia repor o *stock* com alternativas do genérico do propranolol, era feita uma gestão muito condicionada dessas embalagens sendo reservadas imediatamente para os utentes em maior necessidade.

A mesma gestão acontecia para o Ozempic®. Muitos doentes diabéticos deslocavam-se até à farmácia com a intenção de pedir reserva do medicamento sabendo que iriam ter de esperar algumas semanas para o conseguir.

A pandemia COVID-19 foi igualmente acompanhada por uma enorme vaga de desinformação e um enorme fluxo de alegações e notícias falsas e enganosas que influenciaram a visão das populações sobre o farmacêutico, o medicamento e a vacinação. A Comissão Europeia reforça a ideia de que as informações enganosas no âmbito da saúde, as mensagens fraudulentas com alegações falsas, as teorias da conspiração e as fraudes contra o consumidor põem em risco a saúde pública [30].

## 6. Conclusão

A farmácia comunitária apresenta-se como um espaço de extrema importância na acessibilidade e cuidados de bem-estar e saúde para a comunidade. Nela, os utentes sentem-se seguros para esclarecer as suas dúvidas e preocupações fazendo do farmacêutico um profissional que se expressa muito para além da sua especialidade pelo medicamento.

Através da minha experiência de estágio na farmácia Saúde tive a oportunidade de aplicar todos os conhecimentos teórico-práticos adquiridos ao longo do curso e transformá-los em competências práticas em contexto profissional.

Concluí o estágio sabendo que superei muitas dificuldades com a ajuda de uma equipa extraordinária, que sempre deu o seu melhor para me orientar e me ver crescer.

## 7. Referências Bibliográficas

- [1] Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. *Diário da República n.º 211/2007 - Série I*. Ministério da Saúde. Acedido a 9 de maio de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/portaria/2007-115010275>.
- [2] Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. *Diário da República n.º 168/2007 - Série I*. Ministério da Saúde. Acedido a 9 de maio de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148>.
- [3] Decreto-Lei n.º 172/2012, de 1 de agosto. *Diário da República n.º 148/2012 - Série I*. Ministério da Saúde. Acedido a 9 de maio de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/172-2012-17907>.
- [4] Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. *Diário da República n.º 177/2012 - Série I*. Ministério da Saúde. Acedido a 9 de maio de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/portaria/2012-167808470>.
- [5] Ordem dos Farmacêuticos. *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF), 3ª edição.*, 2009. Acedido a 10 de maio de 2023, em [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas\\_praticas\\_farmaceuticas\\_para\\_a\\_farmacia\\_comunitaria\\_2009\\_20853220715ab14785a01e8.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf).
- [6] Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. *Diário da República n.º 18/1993 - Série I-A*. Ministério da Justiça. Acedido a 10 de maio de 2023 em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/15-1993-585178>.
- [7] Declaração de Retificação n.º 20/93, de 20 de fevereiro. *Diário da República n.º 43/1993, 1º Suplemento - Série I-A*. Presidência do Conselho de Ministros - Secretaria – Geral. Acedido a 10 de maio de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/declaracao-rectificacao/20-551823>.
- [8] Deliberação n.º 1500/2004, 29 de dezembro. *Diário da República n.º 303/2004 - Série II*. Ministério da Saúde – Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento. Acedido a 8 de junho de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/deliberacao/1500-2004-3185393>.
- [9] Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. *Diário da República n.º 129/2004 - Série I-B*. Ministério da Saúde. Acedido a 12 de junho de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/594-2004-261875>.
- [10] Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200. Projeto Via Verde do Medicamento. INFARMED, I.P. Acedido a 16 de junho de 2023, em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1147844/Projeto+Via+Verde+do+Medicamento/78e5f43c-c724-41a2-aa08-62486796150a>.
- [11] Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. *Diário da República n.º 105/2015 - Série I*. Ministério da Saúde. Acedido a 11 de julho de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/97-2015-67356991>.
- [12] Circular Informativa N.º 123/CD/550.20.001. Suspensão da comercialização e recolha do mercado dos dispositivos médicos máscara cirúrgica tipo I, marca MM4M, ref.<sup>a</sup> MMPA1320000099.B; máscara cirúrgica tipo II, marca MM4M, ref.<sup>a</sup> MMPA1320000099.B;

máscara cirúrgica tipo IIR, marca MM4M, ref.ªs MMPA132R000099.o e MMPA132R000099.B, do fabricante nacional PT Mills, Lda. INFARMED, I.P. Acedido a 11 de julho, em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/5261817/Suspens%C3%A3o+da+comercializa%C3%A7%C3%A3o+e+recolha+do+mercado+dos+dispositivos+m%C3%A9dicos+m%C3%A1scara+cir%C3%BArgica+tipo+I%2C+do+fabricante+nacional+PT+Mills%2C+Lda/09eab219-d380-05c2-77ce-fb91569a52df>.

[13] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. *Diário da República n.º 167/2006 - Série I*. Ministério da Saúde. Acedido a 11 de julho de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387>.

[14] INFARMED, I.P. *Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde*. Acedido a 17 de julho de 2023, em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790).

[15] Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. *Diário da República n.º 144/2015 - Série I*. Ministério da Saúde. Acedido a 18 de julho de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/224-2015-69879391>.

[16] Portaria 97/2023, de 31 de março. *Diário da República n.º 65/2023 - Série I*. Saúde. Acedido a 20 de julho de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/97-2023-211241821>.

[17] Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. *Diário da República n.º 236/1994 - Série I-B*. Ministério da Justiça. Acedido a 21 de julho de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-regulamentar/1994-117822535>.

[18] Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho. *Diário da República n.º 125/2015, 1º Suplemento - Série I*. Ministério da Saúde. Acedido a 21 de julho de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/195-d-2015-67644327>.

[19] Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio. *Diário da República n.º 93/2010, 1º Suplemento - Série I*. Ministério da Saúde. Acedido a 21 de julho de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/48-a-2010-227779>.

[20] Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. *Diário da República n.º 145/2008 - Série I*. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Acedido a 23 de julho de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/148-2008-454810>.

[21] INFARMED, I.P. (2017). *Boletim de Farmacovigilância - Suplementos alimentares: O que são e como notificar reações adversas*. Acedido a 23 de julho de 2023, em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1983294/Boletim%2Bde%2BFarmacovigil%FF%Fncia%2C%2BVolume%2B21%2C%2Bn%FF%FF3%2C%2Bmar%FF%FFo%2Bde%2B2017/89d99edd-fb8c-4042-8a38-8d1bc5a555c7>.

[22] Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. *Diário da República n.º 153/2004 - Série I-B*. Ministério da Economia e da Saúde. Acedido a 24 de julho de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/769-2004-517633>.

[23] Portaria n.º 160/2023, de 12 de junho. *Diário da República n.º 112/2023 - Série I*. Saúde. Acedido a 24 de julho de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/160-2023-214252944>.

- [24] Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. *Diário da República n.º 115/2009 - Série I*. Ministério da Saúde. Acedido a 24 de julho de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/145-2009-494558>.
- [25] Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro. Ministério da Saúde – Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento. Acedido a 29 de julho de 2023, em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2715071/Actividade+de+vacina%C3%A7%C3%A3o+nas+farm%C3%A1cias+de+oficina/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a>.
- [26] Circular Informativa N.º172/CD (2010). Administração de vacinas em farmácia. Ministério da Saúde – Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento. Acedido a 29 de julho de 2023, em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1151579/Administra%C3%A7%C3%A3o+de+vacinas+em+farm%C3%A1cia+Circular+informativa+N172CD+Data+20101022/4e27bd7c-c8e5-4f5b-99cf-8009677392c7>.
- [27] VALORMED. [Online] Acedido a 29 de julho de 2023, em <https://valormed.pt/>.
- [28] INFARMED, I.P.. *Gestão da disponibilidade do medicamento*. Acedido a 30 de julho de 2023, em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/gestao-da-disponibilidade-do-medicamento>.
- [29] Diário de Notícias. *Medicamento anti-hipertensor Inderal esgotado em Portugal; publicado a 7 de outubro de 2022*. Acedido a 30 de julho de 2023, em <https://www.dnoticias.pt/2022/10/7/330988-medicamento-anti-hipertensor-inalderal-esgotado-em-portugal/>.
- [30] Comissão Europeia (2020). *Combater a desinformação relacionada com o coronavírus*. Acedido a 30 de julho de 2023, em [https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/coronavirus-response/fighting-disinformation/tackling-coronavirus-disinformation\\_pt](https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/coronavirus-response/fighting-disinformation/tackling-coronavirus-disinformation_pt).

# Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

A farmácia hospitalar define-se, segundo o Decreto-Lei (DL) n.º 44204, 22 de fevereiro, como “o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a investigação científica e ensino que lhes couber” [1]. Para que esta unidade de saúde seja funcional, deve integrar uma equipa multidisciplinar onde o farmacêutico ocupa um lugar de destaque na gestão racional do medicamento e assegurando a qualidade, eficácia e segurança adequadas da terapêutica em causa.

O meu primeiro contacto com farmácia hospitalar surgiu através da oportunidade de realização de estágio curricular, entre os dias 5 de dezembro a 3 de fevereiro de 2023 sob orientação da Dra. Sandra Queimado, nos serviços farmacêuticos hospitalares (SFH) do Hospital Amato Lusitano (HAL) em Castelo Branco.

Os SFH compreendem inúmeros órgãos de funcionamento subjugados a uma determinada área de atuação, seja ela a seleção e aquisição de medicamentos, armazenamento e gestão de stocks ou produção e distribuição da terapêutica. Assim sendo, a farmácia de hospital opera, individualmente, através de diferentes setores de atividade farmacêutica, mas em constante integração com os restantes, isto significando que, um só progride se o setor adjacente for bem-sucedido nas suas próprias funções.

De acordo com o artigo 2.º do Regulamento Interno da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB) [2], os SFH são responsáveis por toda a ação ligada ao medicamento, tendo em vista a sua utilização adequada, centrada no doente. Por esse motivo, uma boa gestão do medicamento implica tomadas de decisão a vários níveis, desde a investigação, à avaliação tecnológica, distribuição, prescrição e administração, a maioria das quais os conhecimentos farmacêuticos têm um papel determinante.

Esta mecânica de trabalho pressupõe que o farmacêutico assuma a sua forma mais versátil para que todos os sistemas coexistam e funcionem em sincronia.

De facto, a organização dos SFH e respeitantes setores rege-se segundo os princípios da Farmácia Clínica em que cabe ao farmacêutico agir em aliança com uma equipa multidisciplinar na otimização e racionalização da terapêutica, promoção de cuidados de saúde e intervenção próxima ao utente.

Serve o presente capítulo caracterizar o funcionamento dos SFH da ULSCB, relatar as atividades internas desenvolvidas e, em especial, as funções atribuídas a um farmacêutico hospitalar, relatando aquela que foi a minha experiência de estágio e integração na equipa.

# **1. Organização e estrutura dos Serviços Farmacêuticos ULSCB**

A ULSCB consiste numa entidade pública empresarial (EPE) que integra, para além do HAL, outros estabelecimentos de prestação de cuidados de saúde: Centros de Saúde de Castelo Branco, Idanha-a-Nova, Oleiros, Penamacor, Proença-a-Nova, Sertã, Vila de Rei e Vila Velha de Rodão [3].

A direção dos SFH é assumida obrigatoriamente por um farmacêutico hospitalar e, no caso da ULSCB esta posição é ocupada pela Dra. Sandra Queimado. A farmácia conta ainda com uma equipa heterogénea de recursos humanos para além dos farmacêuticos, de entre os quais se incluem, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), assistentes operacionais (AO) e administrativos.

Os SFH localizam-se no piso 2 do HAL e integram diversas áreas de serviço farmacêutico, tais como: Gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos; Distribuição; Farmacotecnia; Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos; Ensaio Clínicos; Comissões Técnicas e Ações de Formação. Cada setor divide-se e organiza-se numa área funcional específica.

A farmácia é, portanto, composta por um gabinete da direção, uma área de armazenamento, uma sala dedicada à distribuição de medicamentos, uma sala de reembalagem, sala exclusiva à preparação de manipulados e outra de preparação dos citotóxicos, área de preparação de fármacos estéreis, sala de ensaios clínicos, gabinete farmacêutico, área de dispensa em ambulatório, sala de medicamentos inflamáveis, entre outras.

Os SFH regem-se por um horário das 8h às 17h30 nos dias úteis e das 9h às 13h nos sábados. Cabe a um farmacêutico da equipa técnica assumir o serviço de prevenção hospitalar nas horas externas de funcionamento regular, incluindo fins-de-semana e feriados. Todas as ocorrências durante o serviço de prevenção são devidamente registadas.

## **2. Comissões Técnicas**

As comissões técnicas são órgãos com autonomia técnico-científica constituídos por profissionais de saúde com qualificações e experiência nas respetivas áreas de exercício. Estes grupos prestam apoio técnico à gestão dos SFH e do medicamento com o desenvolvimento de novas intervenções e diretrizes capazes de melhorar os cuidados farmacêuticos que se apresentam ao nível hospitalar.

O farmacêutico hospitalar pode estar envolvido em diferentes comissões técnicas como são exemplos, a Comissão Nacional ou Local de Farmácia e Terapêutica, Comissão de Feridas e Pensos, Comissão de Controlo da Infecção e de Resistência aos Antimicrobianos, Comissão de Qualidade e Segurança do Doente, Comissão de Ética, entre outras.

Recentemente, e devido à pandemia COVID-19, os farmacêuticos da ULSCB puderam integrar uma task force de vacinação contra a COVID-19.

## **2.1. Comissão de Farmácia e Terapêutica**

De acordo com o Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março [4], as Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) desenvolvem, no âmbito das respetivas unidades de saúde locais, as orientações terapêuticas necessárias para uma utilização mais eficiente dos medicamentos, garantindo o princípio da equidade para todos os utentes no acesso à terapêutica.

Face à legislação em vigor, este órgão é responsável por [4]:

- Atuar como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os serviços farmacêuticos;
- Pronunciar-se sobre a adequação da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente e sem quebra das normas deontológicas;
- Selecionar, designadamente entre as alternativas terapêuticas previstas no Formulário Hospitalar Nacional do Medicamentos (FHNM) a lista de medicamentos que serão disponibilizados pela instituição, e implementar e monitorizar o cumprimento dos critérios e protocolos emitidos pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT);
- Analisar com cada serviço hospitalar os custos da terapêutica que lhe são imputados, auditando periodicamente e identificando desvios na utilização dos medicamentos;
- Diligenciar a promoção de estratégias efetivas na utilização racional do medicamento na instituição;
- Da promoção da articulação com os Núcleos/Unidades de Farmacovigilância e ou com os delegados de farmacovigilância, no domínio das suas competências específicas;
- Entre outras.

Na ULSCB, a CFT é responsável por analisar os pedidos de introdução de medicamentos extra-FHNM e utilização de medicamentos *off-label*.

## **2.2. Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas**

A Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas (CPTF) foi desenvolvida a nível institucional da ULSCB e que pretende facilitar a resolução de feridas de maior complexidade e prestar melhores cuidados aos doentes ostomizados.

Na sua maioria, são membros desta comissão interna, os enfermeiros integrados nos serviços hospitalares que têm maior proximidade diária com este tipo de situações clínicas, sendo elas: Cirurgia Geral, Ortopedia e Consulta Externa. Também os farmacêuticos têm um papel ativo nesta comissão pelo que atualmente duas das farmacêuticas do SFH da ULSCB fazem parte da CPTF.

Os objetivos da CPTF estão devidamente especificados na página *online* da ULSCB [5]:

- Implementar normas de procedimento de modo a uniformizar, a prevenção e tratamento de feridas na ULSCB;
- Promover a formação dos prestadores de cuidados na prevenção e tratamento de feridas de difícil cicatrização;
- Implementar sistemas de avaliação do risco de aparecimento de feridas de difícil cicatrização;
- Elaborar guias de boas práticas, de modo a uniformizar procedimentos e reduzir custos na perspetiva da continuidade de cuidados atendendo às *guidelines* mais recentes;
- Implementar um sistema de avaliação sistemática das feridas de difícil cicatrização no âmbito de todas as Unidades de Prestação de Cuidados;
- Divulgar estado da arte no tratamento e prevenção da ferida crónica, em colaboração com os serviços farmacêuticos, permitindo a padronização dos novos apósitos;
- Promover a investigação clínica e epidemiológica relacionada com a prevenção e tratamento de feridas de difícil cicatrização.

### **2.3. Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos**

Este programa foi criado com o propósito de gerir e controlar as doenças infecciosas em Portugal, seja pela orientação de estruturas de prevenção da transmissão ou pelo desenvolvimento de iniciativas de combate à resistência associada aos fármacos antimicrobianos. O programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) conta com a colaboração de instituições de saúde como os hospitais para melhorar a qualidade da prescrição médica de antibióticos e promover a vigilância epidemiológica de situações de resistência.

Compete a este programa [6,7]:

- Desenvolver a estratégia de prevenção e controlo das infeções associadas aos cuidados de saúde, bem como a resistência das bactérias aos antibióticos;

- Promover os mecanismos de notificação das infeções associadas aos cuidados de saúde, nos termos definidos pela Comissão Europeia e em articulação com o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica;
- Promover a criação de estratégias multisectoriais de prevenção e controlo, não só das infeções associadas aos cuidados de saúde, mas, também, no que se refere à resistência das bactérias aos antibióticos.

A ULSCB colabora com o PPCIRA fazendo um registo anual do consumo global de antibióticos e ainda, na elaboração de relatórios de monitorização de consumo relacionados com os Carbapenemos e Quinolonas.

O PPCIRA apoia-se nas *guidelines* e recomendações emitidas pelo The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e Infectious Diseases Society of America (IDSA), organizações de saúde e prevenção pública de doenças infecciosas.

Durante o estágio, tive uma pequena sessão de apresentação e discussão de casos clínicos relacionados com a antibioterapia de forma a entender os critérios de seleção de um antibiótico face situações clínicas de grande complexidade.

## **3. Logística e gestão do medicamento**

### **3.1. Seleção e Aquisição**

A logística farmacêutica engloba todo o percurso desde o momento de seleção e aquisição até ao armazenamento e distribuição do medicamento.

No setor de Aprovisionamento e Gestão farmacêutica, a seleção do medicamento tem por base obrigatória, o FHNM ao cuidado do Despacho n.º 13885/2004, de 14 de julho [8]. O processo de seleção ainda considera outros critérios como o perfil e historial clínico e necessidades fármaco-económicas do doente.

Atualmente, os medicamentos hospitalares constituem uma das principais fontes de despesa do Serviço Nacional de Saúde. Analisando o Relatório de Consumo de Medicamentos emitido pelo Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) no ano de 2022, entre o mês de Janeiro e Novembro [9], contabilizou-se uma despesa de medicamentos hospitalares de sensivelmente, 176.4 milhões de euros. As áreas terapêuticas que se apresentaram mais dispendiosas neste período foram as de oncologia, amiloidose, fibrose quística. O relatório ainda faz levantamento dos medicamentos que registaram um maior aumento de despesa: lamiduvina + dolutegravir com indicação para o vírus da imunodeficiência humana (VIH); tafamidis com indicação para a amiloidose e o pembrolizumab na oncologia.

O financiamento público de medicamentos em meio hospitalar começa numa avaliação económica do medicamento pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS). Esta comissão é um órgão consultivo do INFARMED constituída por um executivo de três membros: Médico, farmacêutico e economista. Nesta fase, são avaliados tanto a demonstração técnica e científica, considerando a inovação terapêutica ou equivalência terapêutica que o fármaco pode representar, como é também avaliada a vantagem económica. Para que o financiamento tenha resposta deferida pelo Ministério da Saúde, a proposta tem que representar equivalência terapêutica e valor terapêutico acrescentado. No caso de uma resposta positiva, a CNFT define posicionamento do medicamento no FHNM e o hospital em causa pode decidir sobre a sua utilização ou não em âmbito hospitalar.

A aquisição do medicamento nos SFH é conseguida com base em estimativas que permitem de uma forma empírica fazer previsões de consumo. Para tal, utilizam-se mapas de consumo, valores de stock existente em armazém e em médias de consumo dos dois anos anteriores.

Se o hospital estiver interessado em adquirir o medicamento pode optar por um processo de Aquisição Centralizada ou, em último caso, por Ajuste Direto. Por norma, é feito com base no Contrato Público de Aprovisionamento onde se consulta o catálogo online dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) e se pondera alguns critérios a ter em conta para a realização dessa seleção tais como, preço de compra, prazos de entrega e critérios técnicos como a possibilidade do fármaco se adaptar à distribuição em dose unitária, vias de administração possíveis, entre outros. Foi-me dado o exemplo do ácido acetilsalicílico na forma efervescente. Este medicamento foi adquirido e não apresentava condições para ser reembalado em dose unitária visto que a sua capacidade de efervescência e hidroscofia levava à sua dissolução neste tipo de acondicionamento. A solução encontrada era dispensar em distribuição unitária o acondicionamento multidose original que possuía um agente exsicante. Este método não era de todo o ideal visto resultar no desperdício de medicamentos uma vez de que nem todas as unidades eram utilizadas na mesma altura.

Depois de selecionado o medicamento, é elaborado um pedido de compra contendo o Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM) respetivo, breve descrição do produto e valor económico do mesmo. Este valor é sujeito a aprovação de acordo com o cabimento financeiro proposto pelo hospital e, mediante o valor em causa, o pedido pode seguir para Serviço de Aprovisionamento ou Conselho de Administração para ser avaliado.

Por outro lado, o medicamento pode também ser adquirido por Ajuste Direto, especialmente no caso de não pertencer ao Caderno de Encargos e, neste caso, são feitas negociações diretamente com o fornecedor. São consultados pelo menos, três fornecedores para avançar com uma proposta. O hospital ainda pode pedir empréstimos a outros hospitais públicos ou, em casos excecionais, a farmácias comunitárias ou hospitais privados.

De acordo com Decreto-Lei n.º 97/2015 [10] e com a Deliberação nº105/CA/2007 [11], os medicamentos elegíveis para utilização hospitalar sofrem, previamente, um processo de avaliação e de financiamento público. Nos casos em que esse processo não se encontra formalmente deferido, e na ausência de alternativas terapêuticas, a instituição hospitalar pode submeter, através da CFT, um pedido de Autorização de Utilização Excepcional (AUE) ao INFARMED.

Os pedidos AUE devem, não só identificar e descrever a situação clínica do doente em particular necessidade, como também, fundamentar a imprescindibilidade do tratamento, referindo:

- a) Se a substância ativa tem ou não indicação terapêutica no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e consta no FNHM para aquela patologia clínica de interesse;
- b) Se dispõe de Relatório de Financiamento para a patologia clínica em causa;
- c) Se dispõe de Programa de Acesso Precoce (PAP) relativo à indicação terapêutica em causa.

Um PAP, segundo a Deliberação nº80/ CD/ 2017 [12, 13], diz respeito à utilização de medicamentos sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ou que, tendo já AIM, possam ser utilizados no tratamento de determinadas patologias desde que demonstrada a inexistência de alternativa.

No meu estágio foram alguns os fármacos que pedimos AUE e nos quais tivemos de desenvolver este protocolo de atuação: pembrolizumab; paclitaxel; lenalidomida; epoetina beta; entre outros.

A título de exemplo irei explicar o caso do paclitaxel e do pembrolizumab.

No caso do paclitaxel (abraxane®) pretendíamos uma AUE com indicação terapêutica para adenocarcinoma metastático do pâncreas. Através do RCM, confirmámos que este fármaco pode ser utilizado para essa indicação em combinação com a gemcitabina. Repetimos o processo no FNHM online onde obtivemos a confirmação desta informação. No INFOMED, concluímos que esta associação de fármacos tem Relatório de Avaliação de Financiamento Público com utilização restrita a doentes com níveis de bilirrubina total até 1,5 vezes o limite superior ao normal (ULN) e/ou idade inferior a 75 anos. Acedendo à listagem de PAPs no site do INFARMED percebemos que não constava na lista.

Com base neste conjunto de informações, foi desenvolvido o pedido de autorização AUE ao INFARMED, I.P..

No caso pembrolizumab pretendíamos AUE com indicação de carcinoma colorretal metastático. Esta indicação constava no RCM e no FNHM com restrição pela «alínea a)», ou seja, destinado ao uso exclusivo hospitalar devido às suas características farmacológicas, à sua novidade ou por razões de saúde pública. Não constava de um Relatório de Financiamento Público, mas possuía PAP ativo com resultado deferido com custos.

Posto isto, foi desenvolvido o respetivo pedido de autorização ao INFARMED, I.P..

### **3.2. Conferência e recepção de encomendas**

A recepção de medicamentos nos SFH pressupõe, à semelhança do ato de recepção e conferência de encomendas na farmácia comunitária, um conjunto de etapas na verificação qualitativa e quantitativa dos medicamentos.

O procedimento de conferência envolve confrontar a guia de remessa/ fatura com a nota de encomenda encontrada no sistema informático no qual o AO verifica o medicamento, a quantidade pedida e a data prevista de recepção. Todos os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos rececionados nos SFH devem ser, portanto, conferidos em termos de número de lote, validade e aspeto e integridade da embalagem, de forma a detetar-se possíveis erros ou não-conformidades. Nesse caso, a farmacêutica responsável pelo serviço deve ser notificada bem como o serviço de Aprovisionamento para que sejam tomadas as providências necessárias à resolução do problema.

Logo que o ato de conferência termine e seja validado pelo TSDT, cabe ao AO registar a entrada de todos os produtos no sistema informático. Para tal, são recolhidas informações como, número de encomenda, número da fatura, data de emissão do pedido, número do lote, validade e quantidade.

O documento original da guia de remessa é enviado para o Aprovisionamento para que seja efetuado o devido pagamento da encomenda pelo hospital.

Os produtos farmacêuticos de armazenamento frio – termolábeis - devem ser rececionados e armazenados com maior prioridade em relação aos restantes.

Os medicamentos de circuito especial, que carecem de validação e intervenção adicional por parte de um farmacêutico no processo de recepção e armazenamento, são os estupefacientes e psicotrópicos, os hemoderivados e ainda, aqueles em fase de ensaios clínicos.

Os hemoderivados devem ser acompanhados dos boletins de análise e/ ou certificados de autorização de utilização do lote emitidos pelo INFARMED. Os estupefacientes e psicotrópicos requerem o acompanhamento do Anexo VII e respetiva nota de encomenda.

### **3.3. Armazenamento de medicamentos e produtos farmacêuticos**

Após a conferência de encomendas, os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos dos SFH da ULSCB são armazenados sobre o princípio de garantir todas as condições adequadas de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança. Para tal, o armazenamento deve ser feito respeitando os critérios técnicos de qualidade e segurança legalmente exigidos.

O armazenamento pode ser realizado em diferentes locais dos SFH:

- I. Armazém Geral/ Frigoríficos/ Armário das Benzodiazepinas;
- II. Armazém da Unidose (kardex, gavetas e frigorífico);
- III. Sala de inflamáveis;
- IV. Pyxis [bloco operatório, urgência e Unidade de Cuidados Intensivos (UCIP)];
- V. Armário e frigoríficos dos citotóxicos;
- VI. Sala de preparação de medicamentos manipulados;
- VII. Cofre dos estupefacientes;
- VIII. Armário dos hemoderivados;
- IX. Carros de emergência;
- X. Serviços clínicos.

O armazém geral organiza os medicamentos por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI) e consoante a sua finalidade terapêutica específica como, os produtos farmacêuticos de oftalmologia, psiquiatria, nutrição, anticoncecionais, entre outros.

Os medicamentos e produtos de frio são distribuídos pelos vários frigoríficos das unidades de serviço cuja temperatura é controlada 24 horas por dia.

Os medicamentos de circuito especial precisam de condições específicas de armazenamento. No caso dos estupefacientes são armazenados num cofre com fechadura com acesso restrito aos farmacêuticos do SFH. Os citotóxicos são armazenados num armário próprio acompanhados por um estojo de emergência de acidentes ou derrames.

A sala de inflamáveis é designada para armazenar todos os medicamentos e produtos que, devido à sua natureza, podem causar perigo de inflamação. Esta sala é dotada de uma porta corta-fogo, sistema de ventilação, detetor de fumo e chuveiro de deflagração [14].

Todos os medicamentos e produtos farmacêuticos fotossensíveis reembalados na sua forma unidose levam um reforço de acondicionamento em papel de alumínio e só depois são armazenados no seu devido lugar.

### **3.4. Controlo de Validade**

Todos os medicamentos e produtos farmacêuticos rececionados nos SFH da ULSCB sofrem um controlo rigoroso dos prazos de validade. Esta prática é imprescindível para garantir o correto circuito do medicamento e prevenir problemas relacionados com os medicamentos para o doente.

O processo de controlo de validade acontece a partir do momento em que um medicamento é rececionado nos SFH e segue-se durante o seu armazenamento sobre o princípio de *first expired, first out* (FEFO).

O sistema informático faz a impressão mensal da listagem de medicamentos e produtos farmacêuticos cujo prazo de validade termina num período de três meses. Esta listagem é efetuada tanto para os medicamentos reembalados como para os não reembalados.

Depois de analisada a listagem por um TSDT, os medicamentos de validade reduzida devem ser etiquetados com uma etiqueta própria para que sejam reconhecidos como de saída de ordem prioritária.

No caso de existirem medicamentos de validade expirada, estes devem ser reportados ao farmacêutico responsável pelo setor de Aquisições para que sejam devidamente retirados do armazém segundo uma nota de crédito ou abate.

O farmacêutico responsável pela gestão de medicamentos nos Pyxis, tem acesso a uma listagem dos medicamentos cuja validade termina no final do corrente mês, visto este controlo ser realizado de forma mensal.

## **4. Distribuição**

Um dos cernes dos SFH é a distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos hospitalares através de uma rede de sistemas de distribuição diferenciada. Esta rede opera de acordo com a tipologia do serviço clínico e das necessidades do doente [2], permitindo assegurar a disponibilidade de medicamentos quer aos doentes em regime de internamento quer aos doentes em regime de ambulatório e cuidados primários.

O sistema de distribuição pressupõe que o farmacêutico faça, em primeiro lugar, uma análise do perfil farmacoterapêutico do doente e a validação da prescrição médica tendo em conta parâmetros como: Dados clínicos do doente, comorbilidades, alergias e parâmetros laboratoriais; Dados do medicamento como indicação terapêutica, posologia, via de administração, forma farmacêutica, contraindicações, precauções, interações medicamentosas, duração e calendarização da terapêutica, critérios de utilização aprovados pela CFT, entre outros.

O setor de distribuição da ULSCB conta com um maior número de profissionais de saúde em relação a qualquer outro setor dos SFH, pelo que é imprescindível a atuação do farmacêutico em

contexto multidisciplinar para o sucesso das suas funções. Cabe a este setor garantir o cumprimento da prescrição médica, assegurar a administração correta do medicamento, diminuir erros relacionados com a medicação, monitorizar a terapêutica e racionalizar os custos da terapêutica [14].

Os medicamentos em âmbito hospitalar podem ser dispensados através das seguintes formas: distribuição tradicional ou clássica (sistema de reposição de stocks por níveis), distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU), distribuição em ambulatório e circuitos especiais.

#### **4.1. Distribuição Tradicional e por Reposição de Níveis**

A distribuição tradicional ou clássica de medicamentos hospitalares envolve a dispensa de medicamentos diretamente ao serviço clínico do hospital com base no stock pré-definido da enfermaria. Esse stock é previamente definido pelo farmacêutico, enfermeiro e médico do respetivo serviço [15].

Na reposição de stock por níveis, o TSDT não interpreta qualquer prescrição médica e também não conhece necessariamente a história clínica e terapêutica do doente. No entanto, o farmacêutico, mesmo quando integrado neste sistema de distribuição tradicional, deve demonstrar capacidade de análise e pensamento crítico na satisfação dos pedidos.

Na ULSCB, este sistema é meramente utilizado para a dispensa de soluções antissépticas e desinfetantes, soluções de grande volume, material de penso e outros.

##### I. Distribuição Tradicional por Reposição de Níveis de Stock

Neste subsistema de distribuição tradicional, o enfermeiro segue uma guia de revisão dos níveis de stock dos medicamentos existentes na enfermaria e faz um pedido de reposição informático aos SFH sempre que verifique alguma falta ou incongruência no stock. Estes pedidos estão ordenados por dias da semana previamente estabelecidos para melhor organização do sistema de distribuição.

Depois de realizado o pedido, o farmacêutico faz a devida validação e o TSDT realiza o aviamento da medicação. Os medicamentos só são enviados ao serviço clínico de internamento depois de conferidos pelo farmacêutico responsável.

##### II. Distribuição Tradicional Semiautomática (*Pyxis*)

Os *Pyxis* são sistemas automatizados de armazenamento e distribuição de medicamentos localizados nos serviços clínicos de urgências, bloco operatório e UCIP. Estes sistemas consistem num conjunto de armários controlados eletronicamente, geridos por um *software* em constante comunicação com aplicações informáticas [16].

Este sistema não pressupõe uma dispensa dependente da intervenção prévia do farmacêutico no sentido em que o enfermeiro pode aceder à medicação que pretende através deste sistema sabendo que é eletronicamente registado o seu consumo. Quando um medicamento atinge o seu nível mínimo de stock, será automaticamente incluído na listagem de mínimos elegíveis para reposição.

O TSDT tem um papel fundamental na gestão funcional dos *Pyxis* visto ser ele o responsável por repor os níveis mínimos do sistema com base na periodicidade ou necessidade de cada serviço. Os níveis máximos são repostos todas as semanas.

Trimestralmente é realizado o inventário do sistema, em que o TSDT realiza uma contagem absoluta dos medicamentos armazenados e verificação dos prazos de validade.

Os *Pyxis* são ferramentas de distribuição farmacêutica bastante úteis e que respeitam o princípio de uso e gestão racional do medicamento nos serviços hospitalares uma vez que todos os movimentos realizados no sistema são registados e facilmente obtidos pelo farmacêutico responsável e que lhe permite o controlo rigoroso dos *stocks* e prazos de validade. Por consequência, a ocorrência de erros associados ao processo de distribuição e tempo envolvido na dispensa são bastante reduzidos.

Durante o estágio, contribui na gestão de reposição de stock dos *Pyxis* e o controlo de validade dos seus medicamentos armazenados.

### III. Distribuição Tradicional por Requisição Individual

Trata-se de um sistema de distribuição para situações clínicas particulares em que o farmacêutico faz a reposição de um determinado medicamento para um doente com necessidade específica justificada. Nesse sentido, são repostos medicamentos para tratamentos especiais como, os antibióticos e hemoderivados.

## **4.2. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)**

A DIDDU consiste na distribuição diária dos medicamentos para cada doente em regime de internamento na sua forma unitária. Este é o sistema de distribuição preferencial dos SFH da ULSCB devido ao seu circuito de segurança e capacidade de racionalizar o uso dos fármacos, com diminuição de erros e custos da terapêutica.

O processo de DIDDU envolve primeiramente a validação da prescrição médica e a sua interpretação por parte de um farmacêutico. A prescrição deve conter a data, identificação do doente e médico prescriptor, denominação do medicamento por DCI, dose, forma farmacêutica, via de administração, entre outras informações.

Nesta etapa, o farmacêutico é essencial na verificação de erros de prescrição relacionados, por exemplo, com duplicações, dose incorreta, interações medicamentosas, alergias, prescrição de antibióticos de uso restrito sem justificação, entre outros [14]. Desta forma, no processo de elaboração do perfil farmacoterapêutico do doente, o farmacêutico pode consultar fontes de informação como o RCM do medicamento.

Depois de validadas as prescrições, são impressas fichas do perfil farmacoterapêutico do doente, que auxiliam a etapa seguinte de preparação de gavetas individualizadas com a medicação. Neste documento estão discriminados alguns dados do doente e dados do medicamento em fase de distribuição.

A preparação das gavetas individualizadas é realizada numa sala junto aos armazéns da DIDDU pelos TSDT e AO. Cada gaveta está devidamente identificada com o nome do doente e número da cama de internamento, sendo depois dispostas em carros de distribuição organizados consoante o serviço clínico a que pertencem.

Este processo realiza-se de forma a entregar a medicação para um período total de 24 horas. Isto significa que os carros de distribuição são libertados dos SFH para cada serviço clínico todos os dias às 16 horas, sendo válidos até às 16 horas do dia seguinte. No caso de fins-de-semana ou feriados, a dose unitária é preparada no dia anterior e calculada para as 72 ou 48 horas seguintes, respetivamente.

Os medicamentos incluídos nas gavetas devem-se apresentar na sua forma unitária e acondicionamento individualizado com identificação por DCI, dosagem, prazo de validade, lote e laboratório de origem.

No que diz respeito às formas farmacêuticas multidosas, estas são dispensadas pelos SFH no primeiro dia em que foram prescritas e validadas sendo calendarizada a frequência de envio para os restantes dias de tratamento.

A preparação das gavetas pode ser elaborada recorrendo ao *kardex*, um sistema semiautomático de armazenamento e distribuição de medicamentos ligado a um sistema informático. Os

medicamentos são armazenados neste equipamento em caixas próprias, na sua forma reembalada unitária e organizados por princípio ativo.

No *kardex*, o técnico pode indicar o serviço clínico que pretende preparar e o próprio sistema indica-lhe a caixa onde se encontra determinado medicamento, a quantidade que deve retirar e, ainda, a gaveta onde consta a identificação do doente a que deve atender. A reposição dos níveis de stock do *kardex* é feita pelo TSDT com o auxílio de um auxiliar operacional.

Este sistema é uma mais-valia na redução da ocorrência de erros associados ao processo de distribuição e do tempo envolvido na tarefa. Durante o meu estágio, utilizei o *kardex* na verificação e contagem de stock para inventário dos SFH.

Após a preparação da medicação a distribuir, o farmacêutico responsável por cada serviço clínico deve conferir e validar o conteúdo das gavetas. O processo de conferência, apesar de algo rotineiro e moroso, é essencial para identificar erros de carácter qualitativo (dose e forma farmacêutica) ou quantitativo (quantidade por excesso ou defeito) do medicamento.

Durante o estágio, detetei vários erros deste tipo no processo de conferência e também outros relacionados com incongruências do doente e o seu número da cama de internamento. Isto acontece porque o doente pode mudar de cama durante o seu internamento num determinado serviço clínico. Para corrigir e prevenir estes erros, é importante verificar os dados do doente e da sua medicação na ficha do perfil farmacoterapêutico (incluindo o seu nome e número da cama), e também, verificar a existência de eventuais alterações na prescrição médica.

Nesta fase, os medicamentos mais requisitados para distribuição dependiam evidentemente do serviço clínico em questão, no entanto, a enoxaparina foi um que se destacou transversalmente à maioria deles. A enoxaparina, existente em várias dosagens e caracterizada por possuir um baixo peso molecular, é um anticoagulante injetável muito utilizado em doentes em regime de internamento devido à sua baixa mobilidade física e tratamento/ prevenção de trombozes venosas.

### **4.3. Ambulatório Hospitalar**

Segundo o Manual de Farmácia Hospitalar [14], a distribuição de medicamentos em regime ambulatório hospitalar resulta da necessidade de haver um maior controlo e vigilância em determinadas terapêuticas, em consequência dos seus efeitos secundários graves, necessidade de assegurar a adesão à terapêutica e também pelo facto de a comparticipação de certos medicamentos só ser a 100% se forem dispensados pelos SFH.

Por essa razão, os medicamentos dispensados em regime de ambulatório são gratuitos para as terapêuticas prescritas em consulta externa e cuja dispensa está legislativamente autorizada ou validada pelo Conselho de Administração.

O farmacêutico responsável por este serviço deve conferir a autenticidade da prescrição médica, identificada com o nome e assinatura do médico prescritor, local de prescrição, dados do doente, data de prescrição, informações sobre o medicamento (DCI, posologia, forma farmacêutica), etiqueta de consulta ou de hospital de dia, entre outros [14].

Geralmente, a prescrição chega até ao farmacêutico pelo sistema informático, no entanto, podem surgir prescrições de origem externa à ULSCB na sua forma manual. Sempre que a situação o exija, deve ser verificado o despacho de cumprimento dos requisitos legais.

A cedência do medicamento só é realizada depois da validação da prescrição e esta limita-se a um período de tratamento de um mês, à exceção dos doentes do serviço de Urologia em que a dispensa é feita para três meses.

O farmacêutico regista a quantidade dispensada e respetivo lote do medicamento no sistema informático de forma a dar a saída do produto no stock de ambulatório. Neste processo, é usual o farmacêutico consultar o histórico de cedências do doente (caso existam) de forma a verificar eventuais alterações na terapêutica.

Na cedência de eritropoietinas, a prescrição deve apenas conter este grupo farmacológico e a devida referência ao Despacho 9825/98 de 13 de maio [17]. O doente deve assinar a receita médica de forma a confirmar o levantamento da medicação. Também os medicamentos biológicos têm requisitos específicos de cedência que seguem o disposto na Portaria nº 48/2016 de 22 de março [18].

Nos casos em que o doente inicia uma nova terapêutica, este deve preencher um Termo de Responsabilidade aquando da cedência de medicação hospitalar. Neste documento o doente ou o seu representante legal deve registar o seu número de identificação e assinatura.

Neste setor é imprescindível o farmacêutico fornecer informação ao doente relacionada com a terapêutica, seja sobre a sua correta administração, transporte ou armazenamento. Muitos dos medicamentos dispensados neste regime apresentam condições especiais de utilização pelo que, sempre que seja possível, ceder informação de apoio à terapêutica, na sua forma oral ou escrita, é uma responsabilidade a adotar pelo farmacêutico. Este também deve estar atento a queixas ou problemas relacionados com a medicação do doente de forma a poder elaborar a notificação ao INFARMED.

Durante o estágio, a farmacêutica responsável, Dra. Ana Roque, incentivou-me à prática recorrente de verificar o Despacho ou Portaria correspondente da terapêutica a dispensar. Foi

neste setor que pude conhecer novos princípios ativos de que não estava anteriormente familiarizada tais como, Bicalutamida, Secucinumab, Triptorrelina, Etoposido, entre outros.

Também pude encontrar o fármaco palbociclib, alvo do meu trabalho de investigação, no armazém do setor. O Conselho de Administração concedeu um parecer de utilização deste fármaco ao caso clínico de uma doente diagnosticada com cancro da mama.

Com o consentimento da farmacêutica responsável, contactei esta doente, única em regime de tratamento com o Ibrance® na ULSCB, com o intuito de identificar algum tipo de efeito adverso, o que acabou por não se verificar.

São muitos os pedidos de utilização de medicamentos hospitalares que carecem de autorização pelo Conselho de Administração, o anexo 17 exemplifica o caso do Adalimumab.

Neste setor, participei ainda, em entregas de medicamentos em proximidade e atividades de farmacovigilância ativa com a notificação de reações adversas.

#### **4.4. Circuitos Especiais de Distribuição**

Aplica-se um sistema de distribuição especial aos medicamentos cujas características farmacológicas obrigam a um controlo de utilização e segurança superior aos restantes. Este é o caso dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, hemoderivados, citotóxicos e os de ensaios clínicos.

##### I. Estupefacientes e psicotrópicos

A aquisição e dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos é regulada pelo DL n.º 15/93, de 22 de janeiro [19].

No processo de aquisição destas substâncias, o farmacêutico deve preencher o pedido de compra em conjunto com o Anexo VII e enviá-lo ao laboratório fornecedor com a assinatura do diretor dos SFH.

Quando são rececionados devem ser armazenados nas condições legalmente exigidas [19, 20] com acesso restrito ao farmacêutico responsável. Devem ser, igualmente, registados todos os movimentos de entrada e saída destes fármacos num dossier designado para o efeito permitindo assegurar um maior controlo e segurança destas substâncias.

Sempre que estes medicamentos são prescritos, o médico deve preencher obrigatoriamente a requisição presente no Anexo X da Portaria 981/98, de 8 de junho [21] de forma a recolher-se

informações como o nome do doente, médico prescritor, DCI do medicamento, forma farmacêutica, dosagem e quantidade administrada.

Os SFH validam e arquivam os documentos originais de cada Anexo X sendo devidamente numerados de forma sequencial por ordem de chegada. Os duplicados são enviados e arquivados no serviço clínico de internamento do doente.

Também os movimentos daqueles armazenados no sistema *Pyxis* devem ser acompanhados pelo Anexo X. Sempre que são retirados do sistema, o Anexo X é enviado para os SFH de forma a ser validado pelo farmacêutico responsável e feita a devida reposição de stock. O farmacêutico elabora uma contagem trimestral em que será posteriormente enviado um registo ao INFARMED de todos os medicamentos dispensados.

Durante o estágio, contactei frequentemente com este tipo de substâncias, sendo de destacar o grupo das benzodiazepinas. Estes medicamentos psicotrópicos encontravam-se armazenados num armário próprio com fechadura de segurança.

## II. Hemoderivados

O circuito dos medicamentos hemoderivados é também ele especial visto serem substâncias obtidas do fracionamento do plasma do sangue humano. Encontra-se regulamentado pelo Despacho Conjunto nº. 1051/2000, de 14 de setembro [22].

À semelhança dos estupefacientes e psicotrópicos, estes medicamentos devem ser adquiridos e dispensados segundo uma requisição especial do Anexo VII com o intuito de melhor rastreamento de lotes.

O médico deve preencher a requisição e entregá-la nos SFH, na sua versão original e duplicada, com a justificação clínica associada (correspondente aos quadros A e B). O quadro C do documento, relativo ao registo de distribuição, é preenchido pelo farmacêutico onde deve constar o nome do medicamento, a quantidade dispensada, lote, entre outros.

Todo o medicamento distribuído para os serviços clínicos deve ser rotulado com o nome do doente, serviço clínico e condições de armazenamento.

## III. Medicamentos para ensaios clínicos

Estes medicamentos de carácter experimental têm um circuito da total responsabilidade dos SFH. Nesse sentido, o conjunto de processos relacionados com a sua aquisição, armazenamento e dispensa, são assegurados pelo farmacêutico responsável.

## IV. Citotóxicos

O circuito destes medicamentos nos SFH envolve um conjunto de medidas de segurança, desde a sua preparação e/ ou aquisição até à sua dispensa devido às suas características e nível de perigosidade e risco de manipulação.

Todo o manuseamento envolvido pelos recursos humanos dos SFH deve ser cuidadoso de forma a serem tomadas as precauções necessárias a evitar acidentes de derrame.

## **5. Farmacotecnia**

O setor de farmacotecnia dos SFH, ao abrigo do DL n.º 95/2004, de 22 de abril [23] e Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho [24], destina-se à preparação de medicamentos e produtos farmacêuticos.

De acordo com Manual da Farmácia Hospitalar [14], a produção de medicamentos, apesar de cada vez menos frequente, destina-se essencialmente:

- Doentes individuais e específicos (por exemplo, fórmulas pediátricas);
- Reembalagem de doses unitárias sólidas;
- Preparações asséticas (por exemplo, soluções e diluições de desinfetantes);
- Preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas.

Na ULSCB estão ativas as áreas de atividade farmacêutica relacionadas com a preparação de formas farmacêuticas não estéreis, citostáticos e reembalagem.

Durante o meu estágio, a área destinada à manipulação de preparações de nutrição parentérica estava encerrada por falta de recursos materiais. Este domínio é, por esse motivo, assegurado pelos enfermeiros.

### **5.1. Reembalagem**

Nos SFH pertencentes à ULSCB, o processo de reembalagem de medicamentos é assegurado por um AO numa sala designada para o efeito e com recurso a um equipamento semi-automático.

Este processo só acontece para as formas orais sólidas quando a sua embalagem original não permite a individualização de cada comprimido ou cápsula sem omitir a identificação do princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica, lote ou prazo de validade. Também se verifica a necessidade de reembalar medicamentos nas situações em que a dose a administrar não existe disponível nas embalagens industrializadas.

O equipamento semi-automático de reembalagem encontra-se acoplado ao sistema informático permitindo definir as condições de cada operação nomeadamente as informações a conter no

rótulo. O rótulo deve constar os seguintes dados: DCI, dosagem, lote do medicamento e lote de embalagem e prazo de validade.

O farmacêutico deve validar o processo, verificando a existência de não-conformidades ou erros de rotulagem. Define-se um prazo de validade de até um ano para todos os medicamentos cuja embalagem original possuía validade superior.

Fármacos termolábeis e fotossensíveis não são incluídos neste processo. No entanto, fármacos fotossensíveis na sua forma unidose também passam pela sala de embalagem para serem devidamente envolvidos em papel de alumínio.

## **5.2. Manipulados**

Na ULSCB a farmacêutica responsável pela preparação de manipulados é a Dra. Carla Ponte. As preparações das formas não estéreis são desenvolvidas numa sala própria onde se encontra todo o material e matérias-primas tal como as fontes bibliográficas de suporte ao processo de formulação galénica.

A preparação de manipulados é obrigatoriamente precedida por uma prescrição médica ou pedido de preparação e, nos casos em que ela é adquirida por um fornecedor, deve chegar acompanhada do respetivo boletim de análise.

Os procedimentos seguem as especificações e normas da Farmacopeia Portuguesa e Formulário Galénico Português, as condições de higiene legalmente estabelecidas, bem como a ficha de preparação onde refere as matérias-primas necessárias, as quantidades, ensaios de verificação de qualidade, validade, etc.

Durante o estágio, realizei alguns manipulados, nomeadamente, suspensão de espirolactona 2,5mg/ mL; suspensão de nistatina, lidocaína e bicarbonato de sódio 8,4% em água; entre outros. Algumas das fichas técnicas de preparação de manipulados que ajudei a desenvolver neste setor estão dispostas na secção *Anexos*.

## **5.3. Preparação de citotóxicos**

A preparação destes fármacos é realizada seguindo as especificações de segurança descritas no Manual de Procedimentos da Unidade Centralizada de Preparação de Medicamentos Citotóxicos da ULSCB [25].

A farmacêutica responsável por este serviço, começa por equipa-se com um equipamento para áreas estéreis na zona de vestuário dos funcionários dos SFH antes de entrar na sala de preparação de citotóxicos.

Ao entrar na antecâmara, o farmacêutico deve colocar uma proteção de calçado, uma touca descartável e uma máscara de forma a cobrir o nariz, boca e queixo. Também as mãos devem ser lavadas segundo o protocolo de lavagem emitido pela Comissão de Controlo de Infecção. Dois pares de luvas são colocados nesta fase: um par de material látex e outro, para a preparação de citotóxicos, de nitrilo. Estes são passos que seguem uma ordem lógica de preparação assética que garante o menor risco possível de contaminação [25].

A câmara de fluxo de ar laminar vertical classe IIB é limpa diariamente antes do início de qualquer preparação estéril, utilizando álcool isopropílico a 70<sup>o</sup>. Também a técnica de desinfeção da câmara segue um procedimento com uma determinada ordem rigorosa de assepsia. O nível de pressão de ar deve ser negativo nesta sala e positivo na antecâmara de forma a minimizar a passagem de partículas contaminantes do ar exterior para a sala limpa.

A preparação é feita seguindo a ficha de preparação que inclui informações como: identificação do doente, protocolo terapêutico e periodicidade, informações quantitativas das matérias-primas a utilizar (inclusive solventes), tempo de administração, etc.

Esta foi uma das atividades que mais gostei de desenvolver durante o estágio. Fiquei bastante impressionada com todo o processo de preparação envolvido antes de entrar na sala da Câmara propriamente dita.

## **5.4. Preparação de Vacinas**

Durante o meu estágio, pude acompanhar a atividade de preparação de vacinas COVID-19 organizada pelos SFH da ULSCB para distribuição nos centros de cuidados primários locais.

Este processo é desenvolvido diariamente na sala de manipulação de preparações não estéreis recorrendo a uma câmara de fluxo laminar na qual o farmacêutico pode reunir os materiais necessários para a sua preparação assética.

Depois de preparadas, as vacinas são colocadas num contentor térmico de transporte juntamente com um sensor de temperatura e o guia de transporte. A temperatura é registada no momento em que é enviada e no momento em que chega ao centro de saúde como forma de controlo das condições de conservação.

Tive a oportunidade de assistir não só à preparação das vacinas nas instalações dos SFH da ULSCB como ir ao Centro de Saúde de São Tiago acompanhar o resto do circuito.

## **6. Ensaios Clínicos**

Os SFH da ULSCB possuem uma área individualizada designada para organizar toda a documentação legislativa a que respeita os ensaios clínicos e os medicamentos experimentais, bem como a elaboração de protocolos e procedimentos internos de conduta destes ensaios.

O farmacêutico responsável por este setor apresenta a responsabilidade de gerir todo o circuito destes medicamentos ou dispositivos médicos utilizados para a sua administração nomeadamente a sua receção, armazenamento e dispensa.

## **7. Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos**

O conceito de farmácia clínica surgiu aliado a uma transformação daquele que é o papel do farmacêutico nas farmácias em Portugal. O objetivo de introduzir o ramo da farmácia clínica nas farmácias comunitárias e hospitalares é aproximar o farmacêutico do utente e de outros profissionais de saúde para que, em conjunto, reúnam as valências necessárias à otimização da terapêutica. Nesse sentido, a farmácia clínica é uma área que se dedica, fundamentalmente, ao cuidado do utente e qualidade do seu bem-estar promovendo o uso racional e consciente do medicamento.

O farmacêutico tem, cada vez mais, a responsabilidade de integrar os seus conhecimentos e atividade profissional numa visão holística da farmácia clínica. Todas as suas intervenções clínicas devem, de uma forma ou de outra, valorizar esta componente, permitindo-lhe diferenciar-se de outros profissionais de saúde.

Durante o estágio reconheci esta componente bastante presente nos vários setores dos SFH da ULSCB e isso permitiu-me integrar em atividades ou projetos de acompanhamento farmacoterapêutico de doentes que de outra forma não teriam acontecido. Exemplos disto são as visitas médicas realizadas recorrentemente por parte de farmacêuticos dos SFH aos serviços clínicos que lhes foram atribuídos.

Uma outra atividade do farmacêutico clínico hospitalar da ULSCB é a elaboração de protocolos de conduta clínica. Durante o meu estágio, os SFH desenvolveram um Processo Assistencial Integrado (PAI) para a terapêutica da neoplasia da próstata metastizada.

### **7.1. Farmacovigilância**

Uma das responsabilidades clínicas do farmacêutico é a deteção precoce de reações adversas induzidas por medicamentos e a sua correta monitorização [26]. Desta forma, a farmacovigilância hospitalar é uma das áreas onde o farmacêutico deve estar especialmente atento a suspeitas de reações adversas medicamentosas (RAM) de terapêuticas inovadoras.

Durante o meu estágio e aquando da minha passagem pelo setor de Distribuição em Ambulatório, pude notificar, em conjunto com a farmacêutica responsável do serviço, duas situações de suspeitas RAM a terapêuticas hospitalares à Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior.

Ambas as queixas surgiram em seguimento de início de uma nova terapêutica em que os utentes se deslocaram até ao serviço de Ambulatório para o levantamento da sua medicação e, nesse contexto, referenciaram a sua suspeita sintomatológica.

Uma das notificações foi referente ao fármaco Erleada® (Apalutamida) com indicação terapêutica para a artrite reumatóide em que o doente mencionou sensação de tontura e dor de estômago. Estes efeitos RAM não constam no RCM [27], no entanto, estudos demonstraram que esta substância ativa pode estar associada a tonturas e, consequentemente, risco de queda [28,29].

Este medicamento está descrito na bibliografia como sujeito a monitorização adicional [27].

Também notifiquei um caso de reação adversa ao Xeljanz® (Tofacitinib) com indicação terapêutica para a artrite psoriática. O doente apresentava diarreia e cólicas juntamente com dor abdominal, cefaleias e sensação de enjojo. Esta foi uma situação de RAM que, em discussão com a farmacêutica Dra. Ana Paula, considerámos de causalidade provável com o medicamento suspeito, isto porque, depois de iniciada a terapêutica e apresentar este quadro sintomatológico, o utente suspendeu a toma do medicamento uma primeira vez. Por indicação médica, retomou a terapêutica com tofacitinib que resultou em semelhantes queixas consecutivas.

De acordo com o RCM [30], o tofacitinib está sujeito a monitorização adicional. Relativamente aos eventos adversos descritos na bibliografia [30], todas as reações notificadas - as cefaleias, dor abdominal, diarreia e náuseas - são consideradas como efeitos secundários frequentes deste fármaco.

## **7.2. Visita médica**

A visita médica é uma atividade desenvolvida por um quadro diverso de profissionais de saúde da ULSCB com o intuito de discutir os diferentes casos clínicos de internamento e que acontece periodicamente nos vários serviços clínicos do hospital.

O farmacêutico é integrado nesta equipa como autêntico especialista do medicamento e, por isso mesmo, é da sua responsabilidade dominar a farmacoterapêutica e história clínica dos doentes em regime de internamento naquela particular unidade de serviço.

A visita médica serve, portanto, para que o médico especialista, os enfermeiros e os farmacêuticos colaborem na seleção e otimização da melhor alternativa terapêutica a implementar a cada doente em particular, analisando toda a conjuntura clínica em que ele se encontra, desde patologias

clínicas e comorbilidades, estado e condições de internamento, terapêutica implementada, inconvenientes ou dificuldades no tratamento, entre outros.

Tive a oportunidade de assistir a visitas médicas dos serviços de Nefrologia, Urologia e Cirurgia Geral.

Apesar de reunirem o mesmo objetivo, as visitas em cada um destes serviços aconteceu com a sua própria organização logística. Enquanto a visita médica de Nefrologia e Urologia agrupavam todos os profissionais numa sala e cada enfermeiro fazia a exposição detalhada de cada caso clínico, a visita de Cirurgia Geral acontecia com a deslocação dos profissionais diretamente ao quarto de internamento do doente.

Relativamente às três visitas que acompanhei, considero que a visita de Nefrologia fez uma melhor exploração dos casos clínicos visto que contou com uma equipa bastante alargada de profissionais, os quais se dedicaram verdadeiramente a explorar cada situação num ambiente de entreajuda e que fez sobressair as valências profissionais de cada um.

### **7.3. Processo Assistencial Integrado**

De acordo com a Direção-Geral de Saúde (DGS) [31], a publicação de PAI é uma iniciativa criada no cumprimento da Estratégia Nacional para a Qualidade na Saúde e do Plano Nacional de Saúde 2012-2016 que tem como objetivo oferecer cuidados de saúde de elevada qualidade aos cidadãos.

Os PAI são documentos informativos relacionados com uma patologia clínica sendo, principalmente, úteis na prestação de cuidados de saúde à pessoa com doença crónica ou doença aguda [31].

Durante o meu estágio, os SFH da ULSCB encontravam-se a desenvolver um PAI para a neoplasia da próstata metastizada visto ser uma das principais causas de internamento hospitalar com elevados custos para o SNS. A sua implementação tem em vista uniformizar as práticas assistenciais das diversas unidades de saúde e garantir a continuidade de serviços de qualidade ao doente [2].

### **7.4. Reconciliação Terapêutica**

A ideia de reconciliação terapêutica (RT) surgiu na evolução da vertente de Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica com o propósito de modernizar a profissão farmacêutica colocando em total destaque o utente.

A RT define-se como uma iniciativa de acompanhamento farmacoterapêutico em que o profissional se compromete a analisar toda a medicação do doente incluindo, medicamentos

sujeitos e não sujeitos a receita médica, suplementos dietéticos, vitamínicos ou minerais. O objetivo é evitar as discrepâncias que podem surgir entre a medicação habitual do doente e aquela que é prescrita nos vários níveis de cuidados de saúde, reduzindo o risco de eventuais ocorrências de problemas relacionados com medicamentos (PRM) [32].

A população idosa é a principal população-alvo na aplicação desta ferramenta visto possuir características fisiológicas próprias consequentes do processo de envelhecimento capazes de alterar o funcionamento farmacocinético e farmacodinâmico do medicamento no seu organismo. Por isso mesmo o idoso apresenta-se, não só mais vulnerável a doenças agudas e crónicas, como também às propriedades químicas do medicamento, tornando-o mais suscetível à ocorrência de eventos adversos.

Ainda que a idade cronológica não seja um indicador indubitável da idade funcional, a generalidade desta população padece de um conjunto de patologias clínicas de tratamento complexo, que podem envolver vários fármacos, e que são muitas vezes dispendiosos. O conceito de polifarmácia está inerentemente associado a estes casos em que um indivíduo utiliza cinco ou mais medicamentos na terapêutica habitual.

A iatrogenia resultante da polipragmasia é uma preocupação do farmacêutico da atualidade e, desta forma, a RT veio acrescentar uma nova competência profissional de carácter clínico centrado no doente.

Geralmente, uma rápida RT acontece na SFH da ULSCB durante as visitas médicas aos serviços clínicos do HAL e em discussão conjunta com uma equipa multidisciplinar que envolve médicos e enfermeiros especialistas.

## **8. Caso Clínico: Revisão farmacoterapêutica**

Numa visita ao serviço de Urologia com a farmacêutica responsável Dra. Maria do Carmo, foi discutido com uma grande consternação, o caso clínico de um dos utentes internados.

Trata-se de um indivíduo de 82 anos, algaliado com internamento no serviço de Urologia por carcinoma urotelial papilar invasor de alto grau com metaplasia pavimentosa. Este homem com as iniciais JMC, mostrava-se em regime terapêutico com um total de doze medicamentos de terapêutica crónica.

A tabela seguinte apresenta o conjunto de patologias clínicas diagnosticadas e terapêutica instituída para cada uma delas:

Tabela 8. Indicações terapêuticas da medicação crónica do indivíduo JMC.

<i>Indicação Terapêutica</i>	<i>Terapêutica Crónica</i>	<i>Suplementos</i>
<i>Hipertensão Arterial</i>	Nimodipina; Indapamida; Irbesartan	Vitaminas do
<i>Síndrome Depressivo</i>	Escitalopram	Complexo B+
<i>Carcinoma Urotelial (Alto Grau)</i>	Tansulosina	Biotina;
<i>Dislipidemia</i>	Sinvastatina	
<i>Parkinson</i>	Levodopa+Carbidopa	
<i>Epilepsia</i>	Clonazepam	
<i>Anemia Crónica</i>	Sulfato Ferroso; Ácido Fólico	
<i>Disfunção Nódulo Sinusal</i>	Pacemaker; Amiodarona	

Ao constatar a complexidade clínica deste doente, propus aos SFH o acompanhamento deste caso e revisão da terapêutica crónica de forma a identificar potenciais medicamentos inapropriados, interações medicamentosas e precauções no tratamento.

Para o desenvolvimento deste projeto, utilizei o sistema informático de registo médico SClinico Hospitalar da ULSCB e fontes bibliográficas para consulta e fundamento da análise tais como: Critérios STOP/START, Critérios de Beers e Lista EU(7) [33-35].

Primeiramente recolhi as informações sobre os diagnósticos terapêuticos, listagem da medicação crónica e análises clínicas do doente por consulta do SClinico e, mais tarde, fiz a recolha de informação bibliográfica comparando os dados clínicos do doente com as precauções de maior relevância para o caso.

O projeto traduz-se numa breve apresentação e discussão de resultados.

## 8.1. Apresentação dos resultados

Tabela 9. Recomendações e advertências clínicas relevantes segundo os Resumos do Medicamento de cada fármaco.

<i>Substância ativa</i>	<i>Classe farmacológica</i>	<i>Advertência clínica/ interações medicamentosas</i>
<i>Clonazepam 0,5 mg</i>	Benzodiazepina/ Antiepilético	Deve ser usada a menor dose possível nos idosos; deve ser feita a monitorização de sinais de depressão e/ ou comportamentos suicidas; deve ser apenas utilizado em doentes com epilepsia que sofram de apneia do sono no caso de os benefícios superarem os riscos.
<i>Sinvastatina 20 mg</i>	Estatina	Interações medicamentosas com a amiodarona com risco aumentado de miopatia/ rhabdomiólise na qual se recomenda não exceder 20 mg por dia.
<i>Tansulosina 0,4 mg</i>	Bloqueador alfa1- adrenérgico seletivo	Contraindicado em doentes com história de hipotensão ortostática.

<i>Irbesartan 150 mg</i>	Antagonista do Recetor da Angiotensina II	-
<i>Levodopa+Carbidopa 100/ 25 mg</i>	Antiparkinsoniano	Monitorização de sinais de depressão e/ ou comportamentos suicidas; Monitorização de melanomas.
<i>Indapamida 1,5 mg</i>	Diurético Tiazídico	Advertências sobre reações de fotossensibilidade com interrupção do tratamento caso apareçam; interação medicamentosa com a amiodarona.
<i>Amiodarona 200 mg</i>	Antirrítmico da classe III	Contraindicado na doença cardíaca do nódulo sinusal exceto se utilizar pacemaker, por risco de paragem sinusal; possibilidade de induzir neuropatia periférica sensorial e motora e/ ou miopatia; Fotossensibilidade; Interação medicamentosa com estatinas metabolizadas pela CYP3A4 com risco acrescido de toxicidade muscular.
<i>Ácido Fólico 5 mg</i>	Vitâmico do Complexo B	Deve ser evitado o uso concomitante com chá uma vez que pode diminuir a absorção de ácido fólico.
<i>Escitalopram 10 mg</i>	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina	Deve ser evitado em doentes com epilepsia instável e, aqueles com epilepsia controlada, devem ser rigorosamente monitorizados; Interações com hipericão com risco acrescido de ocorrência de efeitos adversos; Contraindicado em terapêutica concomitante com antiarrítmicos das classes IA e III.
<i>Vitaminas do Complexo B+ Biotina</i>	Suplemento Vitâmico	Em doentes com doença de Parkinson, o cloridrato de piridoxina (vitamina B6) contraria os efeitos terapêuticos da levodopa por acelerar o seu metabolismo periférico; Este efeito é evitado com a utilização de levodopa e carbidopa.
<i>Sulfato Ferroso 329,7 mg</i>	Antienémico	A absorção de ferro é inibida pela ingestão de ovos ou leite; Café e chá podem inibir a absorção do ferro quando tomados à refeição.
<i>Nimodipina 30 mg</i>	Bloqueador dos Canais de Cálcio Dihidropiridínico	Monitorização da pressão arterial e do pulso com regularidade de forma a verificar ocorrência de reduções bruscas dos valores.

Tabela 10. Recomendações e advertências clínicas relevantes segundo os Critérios de Beers [34].

<i>Substância ativa ou Classe</i>	<i>Indicação pelos Critérios de Beers</i>	<i>Advertência e recomendação clínica</i>
<i>Amiodarona 200 mg</i>	Medicamento potencialmente inapropriado nos idosos.	Efetivo em manter o ritmo sinusal porém possui maior toxicidade do que outros antiarrítmicos usados na fibrilação auricular; evitar como tratamento de 1ª linha para fibrilação auricular exceto nos casos de insuficiência cardíaca ou hipertrofia do ventrículo esquerdo.
<i>Clonazepam 0,5 mg</i>	Medicamento potencialmente inapropriado nos idosos	Idosos apresentam um aumento da sensibilidade para as benzodiazepinas e diminuído metabolismo das benzodiazepinas de longa-ação; o uso continuado pode conduzir a dependência física; de um modo geral, todas as benzodiazepinas aumentam o risco de défice cognitivo, delírio, quedas e fraturas; podem ser apropriadas em casos de convulsão.
<i>Antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos,</i>	Interações medicamentosas	Evitar o uso concomitante de três ou mais fármacos ativadores do Sistema Nervoso Central pertencentes às categorias listadas uma vez que aumentam o risco de quedas e fraturas.

Tabela 11. Recomendações e advertências clínicas relevantes segundo os Critérios STOP [33].

<i>Substância ativa ou Classe</i>	<i>Advertência e recomendação clínica segundo os critérios de STOP.</i>	
<i>Diuréticos tiazídicos</i>	Em casos de hipocalemia significativa, hiponatremia, hipercalcemia ou com historial de gota.	B8.
<i>Bloqueadores dos Recetores de Angiotensina SSRIs</i>	Em casos de hipercalcemia.	B11.
<i>Benzodiazepinas</i>	Em casos de atual ou recente hiponatremia significativa; risco de exacerbar a hiponatremia.	
<i>Antipsicóticos (exceto quetiapina e clozapina)</i>	Em casos de utilização por quatro ou mais semanas; deve interromper a toma gradualmente para evitar síndrome de abstinência.	D5.
<i>Bloqueadores Alfa-1 Seletivos</i>	Em casos de parkinsonismo com risco severo de sintomas extrapiramidais.	D6.
<i>Benzodiazepinas</i>	Em casos de hipotensão ortostática sintomática.	I2.
	Sedativo.	K1.

Tabela 12. Recomendações e advertências clínicas relevantes segundo os Critérios da Lista EU(7) com a sua respetiva alternativa terapêutica [35].

<i>Substância ativa ou Classe</i>	<i>Advertência e recomendação clínica segundo os critérios List EU(7)</i>	<i>Alternativa Terapêutica</i>
<i>Sulfato Ferroso</i>	Doses superiores a 325 mg/d não aumentam consideravelmente a quantidade absorvida e aumentam a incidência de prisão de ventre.	Ferro Intravenoso
<i>Amiodarona</i>	Associada à ocorrência de problemas no intervalo QT e risco de provocar <i>Torsade de Pointes</i>	-
<i>Clonazepam</i>	Risco de quedas e reações paradoxais.	Levetiracetam, gabapentina, lamotrigina e ácido valpróico

## 8.2. Discussão e conclusão do caso clínico

Deste processo de recolha e análise de informação bibliográfica, fiz a apresentação do caso clínico do JMC na consulta de Urologia na presença do médico especialista, enfermeiros e farmacêutica responsável do serviço para que, em conjunto, discutíssemos a melhor abordagem terapêutica.

Comecei por sugerir a importância de monitorização dos seguintes parâmetros:

- Sinais de depressão e/ou ideação suicida e comportamentos suicidas;
- Pressão arterial e do pulso com regularidade;

- Níveis de potássio, cálcio e sódio;
- Inspeccionar regularmente o aparecimento de melanomas;
- Aparecimento de reações paradoxais tais como, inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírios, raiva, pesadelos, alucinações, psicose, comportamentos inapropriados e outros distúrbios comportamentais, entre outros;

Considerando as indicações do RCM para o fármaco tansulosina, a equipa informou-me de que o JMC não sofria de hipotensão ortostática justificando-se o uso deste medicamento, e que as crises de parkinson se encontravam devidamente controladas.

Relativamente às interações medicamentosas, o uso concomitante de sinvastatina e amiodarona, apesar de capaz de aumentar o risco de toxicidade muscular, era regulado pelo uso máximo de 20 mg diários de sinvastatina. Neste âmbito, ainda se discutiu a possibilidade de alterar a estatina por uma que não fosse metabolizada pelo CYP3A4 como a rosuvastatina, pitavastatina (metabolizadas pela CYP2C19) ou pravastatina (não dependente de CYP).

A indapamida e amiodarona aumentam o risco de *Torsade de Pointes* pelo que é importante usar com muita precaução e monitorizar as arritmias, apesar de aparentemente controladas.

Também o uso concomitante de escitalopram e amiodarona é contraindicado tendo risco de prolongamento do intervalo QT pelo que o médico ficou de avaliar a conjugação destas terapêuticas.

## **9. Análise SWOT: Serviços Farmacêuticos Hospitalares da ULSCB**

# Análise SWOT



Figura 6. Análise SWOT da minha experiência de estágio nos serviços farmacêuticos hospitalares da ULSCB.

## 1. Forças

A minha experiência nos SFH da ULSCB mostrou-se bastante forte no que diz respeito ao meu acolhimento na equipa e conseqüente orientação que me foi dada desde o início até ao final do estágio. Não só a Dra. Sandra Queimado como os restantes membros da farmácia, receberam-me com grande carinho e preocupação em me apresentar os melhores atributos de um farmacêutico hospitalar nas suas diversas dimensões práticas.

Uma vez que, anteriormente ao estágio, conhecia muito pouco da atividade farmacêutica hospitalar, esta experiência permitiu-me adquirir uma visão geral de cada setor.

Fiquei bastante surpreendida com a diversidade de valências profissionais que o farmacêutico consegue adotar em ambiente hospitalar. Sempre que me sentia confortável e com um certo gosto por um determinado setor, o seguinte mostrava-me que era ainda melhor.

A equipa farmacêutica também parecia integrar-se e destacar-se facilmente em ambientes multidisciplinares, isto é, dentro da própria farmácia como em visitas médicas, centros de saúde, comissões técnicas, etc, o que considero também este ser um ponto forte. Este cenário valoriza o farmacêutico enquanto profissional de saúde e confirma a indispensabilidade da sua profissão.

## 2. Oportunidades

A multidisciplinidade do farmacêutico hospitalar acaba por se traduzir, muitas vezes, na sua capacidade de desenvolver novos projetos com foco no bem-estar e qualidade de vida do doente e, por isso, tornar a sua atividade muito mais clínica do que antes.

O meu estágio adquiriu um carácter muito mais didático e proveitoso devido a todas as oportunidades que encontrei ao longo da minha passagem pelos vários setores. Ao longo deste relatório mencionei algumas das atividades que servem de exemplo (as visitas médicas, preparação de vacinas COVID-19, desenvolvimento da consulta farmacêutica com a revisão farmacoterapêutica do doente JMC, notificação de efeitos adversos) no entanto, outras atividades marcaram o meu estágio:

- Assistir à formação organizada por enfermeiros sobre Vacinas incluídas no Plano Nacional de Vacinação e as recentes alterações do mesmo;
- Assistir à formação sobre o Plano task-force desenvolvido pelos SFH da ULSCB nos meses de maior afluência COVID-19;
- Visita à UCIP para conhecer a técnica de hemodiálise;
- Discussão de casos clínicos relacionados com a antibioterapia;
- Colaborar no desenvolvimento de uma listagem de antídotos e medicamentos de urgência;
- Consulta do Portal do Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS) e plataforma do PAP.

## 3. Fraquezas

As fraquezas que identifiquei estão relacionadas, sobretudo, com as atividades em falta ou em pausa nos SFH da ULSCB como, é o caso da nutrição parentérica e ensaios clínicos. Estas são atividades que considero importantes retomar nos SFH ou incentivar o seu desenvolvimento. Considerando as circunstâncias, acabei por contactar muito pouco com este tipo de atividades o que limitou o meu entendimento das funções farmacêuticas desenvolvidas nestes domínios.

Também o farmacêutico hospitalar, comparativamente ao farmacêutico de oficina, tem uma proximidade ao doente muito mais restrita. Vale a pena frisar que, mesmo tendo considerado este um ponto fraco da minha experiência de estágio, notei vários esforços por parte dos SFH em ultrapassar este desafio.

## 4. Ameaças

São muitos os novos equipamentos de funcionamento praticamente autónomo que contactei durante o estágio e que realmente fazem a diferença no tempo despendido na conclusão da tarefa (*kardex*, *Pyxis*, Auto-Print Unit Dose System). No entanto, considero importante a utilização destes equipamentos apenas de forma a auxiliar processos demorados ou logisticamente complexos da atividade farmacêutica e nunca como seus substitutos.

Uma ameaça relativamente aos medicamentos hospitalares é a limitada acessibilidade e financiamento de fármacos inovadores. A inovação terapêutica envolve elevados custos para o Estado nomeadamente no que diz respeito ao financiamento de terapêuticas oncológicas.

## 10. Conclusão

O farmacêutico hospitalar é um profissional de saúde multifacetado, envolvido nas várias etapas do circuito do medicamento hospitalar, sendo responsável por todo o seu processo de gestão e logística dentro da Unidade Hospitalar.

O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, mostra-se capacitado para apresentar e dignificar uma variedade de valências que têm vindo a crescer e a transformar-se continuamente no tempo. Na atualidade, o farmacêutico hospitalar é também ele um especialista do cuidado ao doente, o que lhe confere uma componente farmacêutica dotada de um maior envolvimento clínico.

Com esta experiência, pude compreender todo o processamento e funcionamento dos SFH da ULSCB, e o papel do farmacêutico na prestação de cuidados e serviços de saúde em ambiente multidisciplinar, a doentes em ambos os regimes de internamento e ambulatório.

## 11. Referências Bibliográficas

[1] Decreto-Lei n.º 44 204/1962, 2 de fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED, I.P.. Acedido a 19 de agosto de 2023, em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto\\_lei\\_44204-1962.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf).

[2] Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, E.P.E. (2015). *Regulamento Interno dos Serviços Farmacêuticos*. Acedido a 19 de agosto de 2023, em <https://www.ulscb.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/9/2016/11/Nov.2015-Regulamento-Interno-ULS.pdf>.

- [3] Decreto-Lei n.º 318/2009, de 2 de novembro. *Diário da República n.º 212/ 2009 – Série I*. Ministério da Saúde. Acedido a 19 de agosto de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/318-2009-483378>.
- [4] Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março. *Diário da República n.º 55/ 2017 – Série II*. Saúde - Gabinete do Ministro. Acedido a 20 de agosto de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/2325-2017-106619399? ts=1705664362557>.
- [5] Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, E.P.E. *Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas*. Acedido a 20 de agosto de 2023, em <https://www.ulsb.min-saude.pt/servicos/comissao-de-prevencao-e-tratamento-de-feridas/>.
- [6] Sistema Nacional de Saúde (2017). *Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos*. Acedido a 26 de agosto de 2023, em [https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/12/DGS\\_PCIRA\\_V8.pdf](https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/12/DGS_PCIRA_V8.pdf).
- [7] Sistema Nacional de Saúde (2017). *Programa Nacional para a Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos*. Acedido a 26 de agosto de 2023, em <https://www.sns.gov.pt/institucional/programas-de-saude-prioritarios/programa-nacional-para-a-prevencao-e-controlo-de-infecoes-e-de-resistencia-aos-antimicrobianos-2/>.
- [8] Despacho n.º 13885/2004 (2.ª série), de 14 de julho. *Diário da República n.º 164/ 2004 – Série II*. Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Acedido a 26 de agosto de 2023, em <https://files.diariodarepublica.pt/2s/2004/07/164000000/1065110651.pdf>.
- [9] INFARMED, I.P. (2022). *Meio Hospitalar – Monitorização do Consumo de Medicamentos*. Acedido a 3 de setembro de 2023, em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/6747749/novembro/97068afb-4ca9-88d2-77c7-51c97895cabe?version=1.0>.
- [10] Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 junho. *Diário da República n.º 105/ 2015 – Série I*. Ministério da Saúde. Acedido a 6 de setembro de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-lei/2015-108117229>.
- [11] Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março. INFARMED, I.P.. Acedido a 6 de setembro de 2023, em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/060-B2\\_Delib\\_105\\_2007.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/060-B2_Delib_105_2007.pdf).
- [12] Deliberação n.º 80/CD/2017. INFARMED, I.P.. Acedido a 6 de setembro de 2023, em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1879017/Delibera%C3%A7%C3%A3o\\_80\\_CD\\_2017.pdf/46985c5a-ac69-4bdd-83f2-f678ef5afca6](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1879017/Delibera%C3%A7%C3%A3o_80_CD_2017.pdf/46985c5a-ac69-4bdd-83f2-f678ef5afca6).
- [13] INFARMED, I.P.. Lista dos PAP (Programa de acesso precoce a medicamentos). [Online] Acedido a 6 de setembro de 2023, em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos>.
- [14] Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar – Ministério da Saúde. *Manual da Farmácia Hospitalar*. Acedido a 6 de setembro de 2023, em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>.
- [15] Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, E.P.E. (2016). Procedimento de Distribuição Tradicional de Medicamentos (SF-Pl 16.01). *Procedimento Interno dos Serviços Farmacêuticos*, edição n.º 01.

- [16] Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, E.P.E. (2016). Gestão e Controlo do Sistema Pyxis (SF-PI 12.01). *Procedimento Interno dos Serviços Farmacêuticos*, edição n.º 01.
- [17] Despacho 9825/98, de 13 de Maio. *Diário da República n.º 133/1998 – Série II*. Ministério da Saúde. Acedido a 12 de setembro de 2023, em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-L\\_Desp\\_9825\\_98.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-L_Desp_9825_98.pdf).
- [18] Portaria n.º 48/2016 de 22 de março. *Diário da República n.º 57/2016 – Série I*. Saúde. Acedido a 12 de setembro de 2023, em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-Z1A2\\_Port\\_48\\_2016\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-Z1A2_Port_48_2016_VF.pdf).
- [19] Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. *Diário da República n.º 18/1993 – Série I-A*. Ministério da Saúde. Acedido a 17 de setembro de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/15-1993-585178>.
- [20] Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. INFARMED, I.P.. Acedido a 17 de setembro de 2023, em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/070-DR\\_61\\_94\\_2ALT.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/070-DR_61_94_2ALT.pdf).
- [21] Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. INFARMED, I.P.. Acedido a 17 de setembro de 2023, em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>.
- [22] Despacho Conjunto n.º. 1051/2000, de 14 de setembro. INFARMED, I.P.. Acedido a 19 de setembro de 2023, em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho\\_1051-2000.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho_1051-2000.pdf).
- [23] Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. *Diário da República n.º 95/2004 – Série I-A*. Ministério da Saúde. Acedido a 20 de setembro de 2023, em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/95-2004-223251>.
- [24] Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. *Diário de República n.º 129/2004 – Série I-B*. Ministério da Saúde. Acedido a 20 de setembro de 2023, em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a).
- [25] Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, E.P.E. Manual de Procedimentos da Unidade Centralizada de Preparação de Medicamentos Citotóxicos da ULSCB.
- [26] Ordem dos farmacêuticos. *Farmacovigilância*. [Online] Acedido a 4 de novembro de 2023, em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/gca/index.php?id=611&preview=1>.
- [27] Comissão Europeia. *Resumo das Características do Medicamento Apalutamida*. [Online] Acedido a 11 de novembro de 2023, em [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190114143258/anx\\_143258\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190114143258/anx_143258_pt.pdf).
- [28] Pollock, Y., Smith, M.R., Saad, F. et al. (2023). Clinical characteristics associated with falls in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer treated with apalutamide. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 26, 156–161.
- [29] Nora A. Alkhudair. (2019). Apalutamide: Emerging Therapy for Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *Saudi Pharmaceutical Journal*. Volume 27, Issue 3, 368-372.

- [30] Comissão Europeia. *Resumo das Características do Medicamento Tofacitinib*. [Online] Acedido a 22 de novembro de 2023, em [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180625141089/anx\\_141089\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180625141089/anx_141089_pt.pdf).
- [31] Direção-Geral de Saúde. *Processos Assistenciais Integrados*. [Online] Acedido a 22 de novembro de 2023, em <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/processos-assistenciais-integrados.aspx>.
- [32] Renata Afonso. (2015). Reconciliação terapêutica, artigo de opinião. *Rev Clin Hosp Prof Dr Fernando Fonseca*; 3(1): 35-36. Acessível em <https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1506/1/14%20Reconcilia%C3%A7%C3%A3o%20de%20Terap%C3%AAutica.pdf>.
- [33] Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. *Med fam Andal* Vol. 21, No 1, January-April 2020. Acedido a 6 de dezembro de 2023, em [https://www.samfyc.es/wp-content/uploads/2020/06/v21n1\\_Especial-URM-60-64.pdf](https://www.samfyc.es/wp-content/uploads/2020/06/v21n1_Especial-URM-60-64.pdf).
- [34] American Geriatrics Society Beers Criteria. (2023). American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society. J Am Geriatr Soc.* ;1–30.
- [35] Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. (2015). The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol.*;71(7):861-75.

Anexo 1. Artigo científico intitulado “Hematological Events Potentially Associated with CDK4/6 Inhibitors: An Analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System” publicado na revista *pharmaceuticals* (2023).



Article

## Hematological Events Potentially Associated with CDK4/6 Inhibitors: An Analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System

Vera Martins <sup>1,†</sup>, Mafalda Jesus <sup>1,2,†</sup>, Luísa Pereira <sup>3</sup>, Cristina Monteiro <sup>1,2,4</sup>, Ana Paula Duarte <sup>1,2,4</sup> and Manuel Morgado <sup>1,2,5,\*</sup>

- <sup>1</sup> Health Sciences Faculty, University of Beira Interior (FCS-UBI), 6200-506 Covilhã, Portugal; vera.isabel.martins@ubi.pt (V.M.); mafalda.jesus@ubi.pt (M.J.); csjmonte@ubi.pt (C.M.); apcd@ubi.pt (A.P.D.)
  - <sup>2</sup> Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior (CICS-UBI), 6200-506 Covilhã, Portugal
  - <sup>3</sup> CMA-UBI, Centre of Mathematics and Applications, University of Beira Interior, Rua Marquês d'Ávila e Bolama, 6201-001 Covilhã, Portugal; lpereira@ubi.pt
  - <sup>4</sup> UFBI—Pharmacovigilance Unit of Beira Interior, University of Beira Interior, 6200-506 Covilhã, Portugal
  - <sup>5</sup> Pharmaceutical Services, University Hospital Center of Cova da Beira, 6200-251 Covilhã, Portugal
- \* Correspondence: mmorgado@fcsaude.ubi.pt  
† These authors contributed equally to this work.



Citation: Martins, V.; Jesus, M.; Pereira, L.; Monteiro, C.; Duarte, A.P.; Morgado, M. Hematological Events Potentially Associated with CDK4/6 Inhibitors: An Analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 1340. <https://doi.org/10.3390/ph16101340>

Academic Editors: Edward Chia-Cheng Lai and Shih-Chieh Shiao

Received: 24 July 2023

Revised: 12 September 2023

Accepted: 20 September 2023

Published: 22 September 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors are a recent targeted therapy approved for patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2−) advanced breast cancer. Abemaciclib, palbociclib and ribociclib demonstrated great efficacy and safety during clinical studies. However, differences in their adverse-event profiles have been observed. This work aims to describe the suspected adverse drug reactions (ADRs), such as leukopenia and thrombocytopenia, reported for each CDK4/6 inhibitor in the EudraVigilance (EV) database. Data on individual case safety reports (ICSRs) were obtained by accessing the European spontaneous reporting system via the EV website. Information on concomitant drug therapy, including fulvestrant, letrozole, anastrozole and exemestane, was also analyzed. A total of 1611 ICSRs were collected from the EV database. Most reports of palbociclib and ribociclib were classified as serious cases for both suspected leukopenia and thrombocytopenia ADRs. However, most patients had their leukopenia and thrombocytopenia recovered/resolved. On the contrary, reports of abemaciclib were mostly characterized as non-serious cases. Abemaciclib and palbociclib were often combined with fulvestrant, while ribociclib was generally associated with letrozole. Pharmacovigilance studies are crucial for the early identification of potential ADRs and to better differentiate the toxicity profile of the different CDK4/6 inhibitors, particularly in a real-world setting.

**Keywords:** CDK4/6 inhibitors; abemaciclib; palbociclib; ribociclib; hematological adverse drug reactions; leukopenia; thrombocytopenia; EudraVigilance; breast cancer

### 1. Introduction

Hormone receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2−) tumors represent the most common breast cancer subtype [1,2]. Patients with de novo or relapsed HR+ advanced breast cancer require effective treatment to delay disease progression. In this context, the traditional approach considered has been the use of endocrine therapy (ET) as a single agent [3,4]. ET can decrease the rate of recurrence at an early-stage disease; however, ET resistance mechanisms turn out to be a major oncology concern [3,5,6]. This dilemma highlighted the importance of new treatment options, especially based on targeted antineoplastic therapies [3,7].

On 15 September 2016, the European Medicines Agency's (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) recommended a marketing authorization for

the first inhibitor of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) named palbociclib [8]. Palbociclib was approved for women with locally advanced or metastatic breast cancer with estrogen receptor-positive (ER+)/HER2– subtype in combination as first-line therapy with aromatase inhibitors and as second-line therapy in combination with fulvestrant, particularly in women who have received prior ET [9,10]. Later, two other CDK4/6 inhibitors were approved for the same clinical indication in the European Union market, namely ribociclib and abemaciclib [10–12]. CDK4/6 inhibitors induce their anti-cancer activity through the CD4/6-Rb axis, which is often disrupted in the majority of cancers and is at the basis of abnormal cell proliferation. When DNA synthesis occurs, CDK4/6 kinases, in the presence of mitogenic signals, bind to the D-type cyclins (cyclin D1, cyclin D2 and cyclin D3) and form catalytically active complexes. One key function of these complexes is associated with the phosphorylation of the retinoblastoma tumor suppressor protein (RB). This protein is responsible for the cell cycle transition from G1 to S phase. By preventing RB phosphorylation, CDK4/6 inhibitors block cell cycle progression [13,14]. Structurally, ribociclib is very similar to palbociclib. Nevertheless, abemaciclib is the least similar in terms of structure [15], presenting several differences from the other inhibitors. In fact, abemaciclib is the only inhibitor granted by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) to be used as a monotherapy agent [16,17].

Double-blind randomized clinical trials PALOMA-2 (NCT01740427) and PALOMA-3 (NCT01942135) were crucial to collecting the efficacy and safety data of palbociclib. Both trials demonstrated that when palbociclib is used in combination with an aromatase inhibitor (letrozole) or fulvestrant, it significantly enhanced progression-free survival (PFS) value versus those women treated with letrozole or fulvestrant alone [18,19]. Other clinical trials, such as MONALEESA and MONARCH also contributed significant data on the efficacy of ribociclib and abemaciclib, respectively [20–23]. Although the drug combinations tested seem to be safe and effective, palbociclib is associated with higher rates of hematologic adverse events (AEs), especially neutropenia, when compared to ET alone [24]. Costa et al. performed a meta-analysis study of patients taking palbociclib or ribociclib [25]. The results reported that the patients involved had an absolute risk of grade 3/4 neutropenia of 61% and a risk of grade 3/4 leukopenia of 25% [25]. In addition, Kassem et al. reported a study that in the CDK4/6 inhibitors arm, the incidence of all-grade leukopenia ranged from 20.8 to 45.5% and all-grade thrombocytopenia from 9 to 36.2% [26]. Later, a systematic review and meta-analysis study suggested several differences in the toxicity profile between CDK4/6 inhibitors. In this context, palbociclib and ribociclib showed high rates of hematological toxicity. However, abemaciclib was more associated with a high rate of gastrointestinal toxicities [27].

Considering that this class of drugs is relatively recent in the clinical oncology practice and that there is still very limited information in the real-world setting about the toxicity profile of these agents, the present pharmacovigilance study aims to analyze two of the most suspected hematological adverse drug reactions (ADRs)—leukopenia and thrombocytopenia—reported in the European EudraVigilance (EV) database associated to CDK4/6 inhibitors—palbociclib, ribociclib and abemaciclib. In addition, we also intended to identify the most frequent concomitant drugs mentioned in the individual case safety reports (ICSRs) of CDK4/6 inhibitors.

## 2. Results

### 2.1. Demographic Characteristics of ICSRs Regarding Leukopenia Reports

A total of 822 ICSRs have been reported for leukopenia as suspected ADR and mentioning one CDK4/6 inhibitor as a suspected drug. Most of these reports were associated with palbociclib with a total of 586 ICSRs; 85 ICSRs were related to abemaciclib and 151 ICSRs pertained to ribociclib. Transversally to all CDK4/6 inhibitors and as expected, considering the therapeutic indications of these drugs, females were the most frequent patients with a total of 792 ICSRs (96.35%). Only 10 ICSRs (1.22%) were associated with male patients. Adults (18–64 years) and elderly patients (65–85 years) were the two most

referred age groups, with 357 (43.43%) and 278 (33.82%) ICSRs, respectively. In addition, a significant number of ICSRs were considered “Not specified” in terms of age group (N = 168, 20.44%). Most ICSRs were reported by a healthcare professional (N = 712, 86.62%) and came from the Non-European Economic Area (N = 512, 62.29%). Concerning the outcome, more than half of ICSRs were classified as “unknown” outcomes (N = 485, 59.0%) and 158 ICSRs (19.22%) reported that leukopenia was recovered or resolved. Regarding the seriousness of the reported cases, a high percentage was classified as a serious case (N = 760, 92.46%) with the criterion of “Other medically important information” (N = 740, 90.02%). Abemaciclib was the only inhibitor that presented a greater number of non-serious leukopenia reports (N = 51, 60.0%), while the majority of palbociclib (N = 579, 98.81%) and ribociclib (N = 147, 97.35%) reports were considered as serious. Also, it is important to highlight that a total of 7 fatal cases were associated with palbociclib and 21 cases required/prolonged hospitalization. Concerning the concomitant therapy, the majority of ICSRs did not include fulvestrant, letrozole, anastrozole or exemestane as concomitant therapy (N = 455, 55.35%). In fact, most of the reports did not include any concomitant therapy. A total of 367 (44.65%) leukopenia reports mentioned, at least, one of the following concomitant medicines: fulvestrant, letrozole, anastrozole and exemestane. The most frequent concomitant drug found in ICSRs reports was letrozole (N = 179, 21.78%), followed by fulvestrant (N = 162, 19.71%). Both palbociclib (N = 139, 23.72%) and ribociclib (N = 22, 14.57%) frequently appeared with letrozole. Exemestane was the least reported concomitant agent, appearing in only nine reported cases of leukopenia (1.09%). There were no reports for ribociclib plus exemestane. These results are presented in Table 1 and in Figure 1.

**Table 1.** Demographic characteristics of ICSRs of suspected leukopenia reports involving abemaciclib, palbociclib or ribociclib reported in the EV database from 1 January 2018 to 31 December 2022.

	Individual Case Safety Reports (%)				P
	Abemaciclib N = 85	Palbociclib N = 586	Ribociclib N = 151	Total N = 822	
Sex					0.78
Male	1 (1.18)	8 (1.37)	1 (0.66)	10 (1.22)	
Female	81 (95.29)	566 (96.59)	145 (96.03)	792 (96.35)	
Not Specified	3 (3.53)	12 (2.05)	5 (3.31)	20 (2.43)	
Age Group					<0.001
Pediatrics (<18 years)	1 (1.18) <sup>a</sup>	1 (0.17) <sup>a</sup>	1 (0.66) <sup>a</sup>	3 (0.36)	
Adult (18–64 years)	40 (47.06) <sup>a</sup>	252 (43.0) <sup>a</sup>	65 (43.05) <sup>a</sup>	357 (43.43)	
Eldery (65–85 years)	25 (29.41) <sup>a,b</sup>	228 (38.91) <sup>b</sup>	25 (16.56) <sup>a</sup>	278 (33.82)	
Very Eldery (>85 years)	1 (1.18) <sup>a</sup>	14 (2.39) <sup>a</sup>	1 (0.66) <sup>a</sup>	16 (1.95)	
Not Specified	18 (21.18) <sup>a</sup>	91 (15.53) <sup>a</sup>	59 (39.07) <sup>b</sup>	168 (20.44)	
Type of Reporter					<0.001
Health Care Professional	83 (97.65) <sup>a</sup>	481 (82.08) <sup>b</sup>	148 (98.01) <sup>a</sup>	712 (86.62)	
Non-Health Care Professional	2 (2.35) <sup>a</sup>	105 (17.92) <sup>b</sup>	3 (1.99) <sup>a</sup>	110 (13.38)	
Region					<0.001
European Economic Area	60 (70.59) <sup>a</sup>	154 (26.28) <sup>b</sup>	95 (62.91) <sup>a</sup>	309 (37.59)	
Non-European Economic Area	25 (29.41) <sup>a</sup>	432 (73.72) <sup>b</sup>	55 (36.42) <sup>a</sup>	512 (62.29)	
Not Specified	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	1 (0.66) <sup>a</sup>	1 (0.12)	

Table 1. Cont.

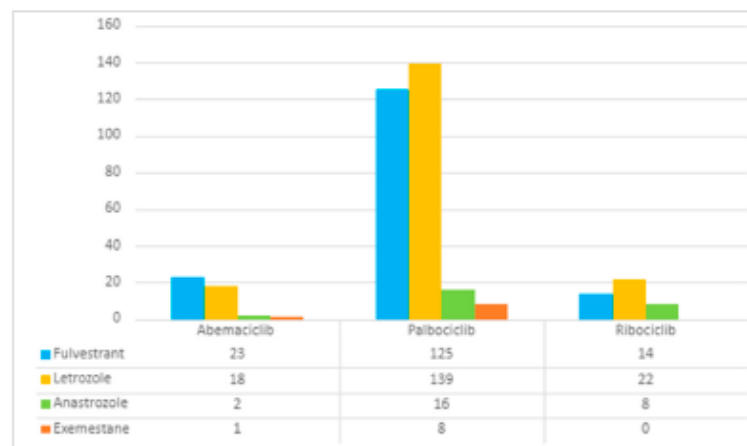
	Individual Case Safety Reports (%)				<i>p</i>
	Abemaciclib N = 85	Palbociclib N = 586	Ribociclib N = 151	Total N = 822	
Outcome					<0.001
Recovered/ Resolved	11 (12.94) <sup>a</sup>	86 (14.68) <sup>a</sup>	61 (40.40) <sup>b</sup>	158 (19.22)	
Recovered/ Resolved with Sequelae	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	2 (1.32) <sup>b</sup>	2 (0.24)	
Recovering/ Resolving	19 (22.35) <sup>a</sup>	57 (9.73) <sup>b</sup>	18 (11.92) <sup>b</sup>	94 (11.44)	
Not Recovered/Not Resolved	2 (2.35) <sup>a</sup>	70 (11.95) <sup>b</sup>	11 (7.28) <sup>a,b</sup>	83 (10.10)	
Fatal	0	0	0	0	
Unknown	53 (62.35) <sup>a</sup>	373 (63.65) <sup>a</sup>	59 (39.07) <sup>b</sup>	485 (59.0)	
Seriousness					<0.001
Non-Serious	51 (60.0) <sup>a</sup>	7 (1.19) <sup>b</sup>	4 (2.65) <sup>b</sup>	62 (7.54)	
Serious	34 (40.0) <sup>a</sup>	579 (98.81) <sup>b</sup>	147 (97.35) <sup>b</sup>	760 (92.46)	
Seriousness Criteria					
Other (other medically important information)	25 (29.41) <sup>a</sup>	573 (97.78) <sup>b</sup>	142 (94.04) <sup>b</sup>	740 (90.02)	<0.001
Congenital	0	0	0	0	
Disability	0	1 (0.17)	0	1 (0.12)	0.817
Hospitalization	12 (0.14) <sup>a</sup>	21 (3.58) <sup>b</sup>	5 (3.31) <sup>b</sup>	38 (4.62)	<0.001
Life-threatening	1 (1.18)	4 (0.68)	2 (1.32)	7 (0.85)	0.703
Death	0	7 (1.19)	0	7 (0.85)	0.241
Concomitant Therapy					<0.001
Yes	44 (51.76) <sup>a</sup>	280 (47.78) <sup>a</sup>	43 (28.48) <sup>b</sup>	367 (44.65)	
No	41 (48.24) <sup>a</sup>	306 (52.22) <sup>a</sup>	108 (71.52) <sup>b</sup>	455 (55.35)	
Concomitant Therapy					
Fulvestrant	23 (27.06) <sup>a</sup>	125 (21.33) <sup>a</sup>	14 (9.27) <sup>b</sup>	162 (19.71)	<0.001
Letrozole	18 (21.18)	139 (23.72)	22 (14.57)	179 (21.78)	0.052
Anastrozole	2 (2.35)	16 (2.73)	8 (5.30)	26 (3.16)	0.268
Exemestane	1 (1.18)	8 (1.37)	0	9 (1.09)	0.355

Percentages in columns with different letters are significantly different ( $p < 0.05$ ).

## 2.2. Demographic Characteristics of ICSRs Regarding Thrombocytopenia Reports

Concerning suspected thrombocytopenia reports, a total of 789 ICSRs were retrieved from the EV platform, with 121 associated with abemaciclib, 591 with palbociclib and 77 with ribociclib. Similar to leukopenia reports, female was the most common gender reported, counting with 740 (93.79%) cases in total. In this context, in males, all of the reports were associated with palbociclib (2.54%) as the suspected drug. The elderly population was the most referred age group among CDK4/6 inhibitors reports ( $N = 351$ , 44.49%). Most thrombocytopenia ICSRs were reported by a healthcare professional ( $N = 735$ , 93.16%) and based in the European Economic Area ( $N = 455$ , 57.67%). Regarding the outcome section, those defined as “unknown” were the most frequent ( $N = 417$ , 52.85%), followed by “recovered/resolved” reports ( $N = 189$ , 23.95%). Many thrombocytopenia reports were considered serious ( $N = 678$ , 85.93%), and just 111 ICSRs (14.07%) were classified as non-serious. Abemaciclib presented a slightly higher number of non-serious cases ( $N = 65$ , 53.72%) compared to the serious ones ( $N = 56$ , 46.28%). A total of 6 (0.76%) fatal

events were notified in the outcome section. However, 15 (1.90%) deaths appeared in the seriousness criteria. Palbociclib was related to 12 (2.03%) deaths, abemaciclib to 1 (0.83%) and ribociclib to 2 (2.60%). In addition, a total of 13 reports led to life-threatening conditions and 74 cases of suspected thrombocytopenia required/prolonged hospitalization. Regarding concomitant therapy, fulvestrant was still the most commonly reported drug for abemaciclib (N = 29, 23.97%) and letrozole for ribociclib (N = 15, 19.48%). Palbociclib showed 148 (25.04%) reports, including fulvestrant, and a fewer number of cases, including letrozole (N = 108, 18.27%). Anastrozole and exemestane were reported less often as concomitant therapeutic agents (N = 17, 2.15% versus N = 12, 1.52%, respectively). However, the number of reports with no concomitant medicines (57.03%) was slightly superior to ICSRs that reported concomitant medicines (42.97). These results are presented in Table 2 and in Figure 2.



**Figure 1.** Comparative analysis of concomitant therapy appearing in reports (ICSRs) of suspected leukopenia for CDK4/6 inhibitors.

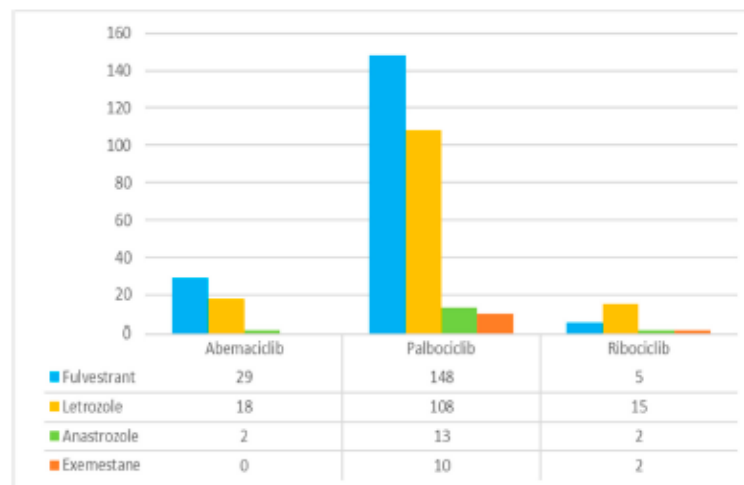
**Table 2.** Demographic characteristics of ICSRs of suspected thrombocytopenia reports involving abemaciclib, palbociclib and ribociclib reported in the EV database from 1 January 2018 to 31 December 2022.

	Individual Case Safety Reports (%)				<i>p</i>
	Abemaciclib N = 121	Palbociclib N = 591	Ribociclib N = 77	Total N = 789	
Sex					0.103
Male	0	15 (2.54)	0	15 (1.90)	
Female	117 (96.69)	552 (93.40)	71 (92.21)	740 (93.79)	
Not Specified	4 (3.31)	24 (4.06)	6 (7.79)	34 (4.31)	
Age Group					0.032
Pediatrics (<18 years)	0	1 (0.17)	0	1 (0.13)	
Adult (18–64 years)	43 (35.54)	203 (34.35)	23 (29.87)	269 (34.09)	
Elderly (65–85 years)	47 (38.84)	272 (46.02)	32 (41.56)	351 (44.49)	
Very Elderly (>85 years)	1 (0.83)	22 (3.72)	0	23 (2.92)	
Not Specified	30 (24.79)	93 (15.74)	22 (28.57)	145 (18.38)	

Table 2. Cont.

	Individual Case Safety Reports (%)				P
	Abemaciclib N = 121	Palbociclib N = 591	Ribociclib N = 77	Total N = 789	
Type of Reporter					0.021
Health Care Professional	118 (97.52) <sup>a</sup>	542 (91.71) <sup>b</sup>	75 (97.40) <sup>a</sup>	735 (93.16)	
Non-Health Care Professional	3 (2.48) <sup>a</sup>	49 (8.29) <sup>b</sup>	2 (2.60) <sup>a</sup>	54 (6.84)	
Region					0.014
European Economic Area	87 (71.90) <sup>a</sup>	323 (54.65) <sup>b</sup>	45 (58.44) <sup>b</sup>	455 (57.67)	
Non-European Economic Area	34 (28.10) <sup>a</sup>	267 (45.18) <sup>b</sup>	32 (41.56) <sup>b</sup>	333 (42.21)	
Not Specified	0 <sup>a</sup>	1 (0.17) <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	1 (0.13)	
Outcome					0.082
Recovered/Resolved	26 (21.49) <sup>a</sup>	146 (24.70) <sup>a</sup>	17 (22.08) <sup>a</sup>	189 (23.95)	
Recovered/Resolved with Sequelae	1 (0.83) <sup>a</sup>	3 (0.51) <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	4 (0.51)	
Recovering/Resolving	20 (16.53) <sup>a</sup>	52 (8.80) <sup>b</sup>	4 (5.19) <sup>b</sup>	76 (9.63)	
Not Recovered/Not Resolved	19 (15.70) <sup>a</sup>	68 (11.51) <sup>a</sup>	10 (12.99) <sup>a</sup>	97 (12.29)	
Fatal	0 <sup>a</sup>	4 (0.68) <sup>a</sup>	2 (2.60) <sup>a</sup>	6 (0.76)	
Unknown	55 (45.45)	318 (53.81)	44 (57.14)	417 (52.85)	
Seriousness					<0.001
Non-serious	65 (53.72) <sup>a</sup>	43 (7.28) <sup>b</sup>	3 (3.90) <sup>b</sup>	111 (14.07)	
Serious	56 (46.28) <sup>a</sup>	548 (92.72) <sup>b</sup>	74 (96.10) <sup>b</sup>	678 (85.93)	
Seriousness Criteria					
Other (other medically important information)	36 (29.75) <sup>a</sup>	522 (88.32) <sup>b</sup>	68 (88.31) <sup>b</sup>	626 (79.34)	<0.001
Congenital	0	0	0	0	
Disability	0	1 (0.17)	0	1 (0.13)	0.846
Hospitalization	21 (17.36) <sup>a</sup>	48 (8.12) <sup>b</sup>	5 (6.49) <sup>b</sup>	74 (9.38)	0.004
Life-threatening	4 (3.31)	7 (1.18)	2 (2.60)	13 (1.65)	0.196
Death	1 (0.83)	12 (2.03)	2 (2.60)	15 (1.90)	0.606
Concomitant Therapy					0.037
Yes	47 (38.84) <sup>a,b</sup>	268 (45.35) <sup>a</sup>	24 (31.17) <sup>b</sup>	339 (42.97)	
No	74 (61.16) <sup>a,b</sup>	323 (54.65) <sup>a</sup>	53 (68.83) <sup>b</sup>	450 (57.03)	
Concomitant Therapy					
Fulvestrant	29 (23.97) <sup>a</sup>	148 (25.04) <sup>a</sup>	5 (6.49) <sup>b</sup>	182 (23.07)	0.001
Letrozole	18 (14.88)	108 (18.27)	15 (19.48)	141 (17.87)	0.625
Anastrozole	2 (1.65)	13 (2.20)	2 (2.60)	17 (2.15)	0.895
Exemestane	0	10 (1.69)	2 (2.60)	12 (1.52)	0.275

Percentages in columns with different letters are significantly different ( $p < 0.05$ ).



**Figure 2.** Comparative analysis of concomitant therapy appearing in reports of suspected thrombocytopenia for CDK4/6 inhibitors.

The seriousness of adverse drug reactions (leukopenia and thrombocytopenia) associated with CDK4/6 inhibitors (whether as monotherapy or in combination with concomitant drug therapy) was explored through a multivariate logistic regression (Table 3). Serious cases of leukopenia and thrombocytopenia were significantly more likely to occur for palbociclib and ribociclib when compared to abemaciclib (leukopenia–palbociclib: OR = 146.220, 95% CI: 58.38–360.08; ribociclib: OR = 50.568, 95% CI: 16.85–151.81; thrombocytopenia–palbociclib: OR = 14.690, 95% CI: 9.13–23.63; ribociclib: OR = 30.220, 95% CI: 8.99–101.57). When a CDK4/6 inhibitor was used in combination with another drug therapy (fulvestrant, letrozole, anastrozole, or exemestane) the odds of serious cases of leukopenia decreased (OR = 0.294, 95% CI: 0.14–0.62).

**Table 3.** Multivariate logistic regression analysis of the relationship between the seriousness of reported cases of leukopenia and thrombocytopenia and CDK4/6 inhibitors as well as concomitant drug therapy.

	Adverse Drug Reactions—Individual Case Safety Reports					
	Leukopenia			Thrombocytopenia		
	Serious	Non Serious	<i>p</i> Value OR (95% CI)	Serious	Non Serious	<i>p</i> Value OR (95% CI)
Drug			<0.001			<0.001
<i>Abemaciclib</i>	34	51	Ref.	56	65	Ref.
<i>Palbociclib</i>	579	7	146.220 (58.38–360.08)	548	43	14.690 (9.13–23.63)
<i>Ribociclib</i>	147	4	50.568 (16.85–151.81)	74	3	30.220 (8.99–101.57)
Concomitant therapy			0.001			0.069
No	433	22	Ref.	377	73	Ref.
Yes	327	40	0.294 (0.14–0.62)	301	38	1.559 (0.967–2.516)

CI—confidence interval, OR—odds ratio, Ref.—reference drug for statistical analysis.

### 3. Discussion

CDK4/6 inhibitors are a recent pharmacological class of drugs in breast cancer treatment, showing promising efficacy and relevant safety results [27,28]. Clinical trials such as PALOMA, MONARCH and MONALEESA were crucial to collect initial clinical data concerning CDK4/6 inhibitors, especially in relation to their association with an aromatase inhibitor (letrozole, anastrozole or exemestane) or fulvestrant [29]. In this context, the group treated with a CDK4/6 inhibitor presented longer PFS than the placebo group [1,19–23,30,31], highlighting the promising results of this class of drugs. This study intended to investigate leukopenia and thrombocytopenia spontaneous reports related to the approved CDK4/6 inhibitors, palbociclib, ribociclib, and abemaciclib, through the analysis of data provided by EV.

A total of 1611 ICSRs were extracted, taking into consideration the date of marketing authorization granted by EMA for the last inhibitor to be approved, abemaciclib. All ICSRs involving suspected leukopenia and thrombocytopenia were considered from 1 January 2018 to 31 December 2022. In this context, 822 ICSRs reported leukopenia as a suspected ADR and 789 ICSRs of suspected thrombocytopenia were analyzed. As expected, female patients were the main population reported by healthcare professionals, especially in the age groups of 18–64 years and 65–85 years old. Only 25 male reports (10 ICSRs for leukopenia and 15 ICSRs for thrombocytopenia) were reported. This fact can be explained considering the approved therapeutic indications of CDK4/6 inhibitors and considering that breast cancer is much more common in women than in men. All CDK4/6 inhibitors were approved for metastatic HR+/HER2–negative breast cancer [9,11,12]. Also, according to Allen et al., male breast cancer is rare, representing less than 1% of all breast cancer cases. This evidence can be correlated with the lower incidence of predisposing risk factors men face when compared to women population [32]. Additionally, women are generally more prone to drug-induced adverse events based on lower lean body mass, reduced hepatic clearance, and differences in enzyme activities (e.g., cytochrome P450) [33,34].

In our study, palbociclib presented the highest number of suspected ADRs of leukopenia and thrombocytopenia (586 ICSRs versus 591 ICSRs, respectively). In addition, ribociclib presented a higher number of suspected leukopenia cases than abemaciclib (151 ICSRs versus 85 ICSRs, respectively). On the other hand, suspected thrombocytopenia was slightly more reported in patients taking abemaciclib than ribociclib (121 ICSRs versus 77 ICSRs). A multivariate logistic regression analysis of these suspected hematologic ADRs revealed that serious cases of leukopenia and thrombocytopenia were significantly more likely to occur for palbociclib (leukopenia—OR = 146.220, 95% CI: 58.38–360.08; thrombocytopenia—OR = 14.690, 95% CI: 9.13–23.63) and ribociclib (leukopenia—OR = 50.568, 95% CI: 16.85–151.81; thrombocytopenia—OR = 30.220, 95% CI: 8.99–101.57) when compared to abemaciclib. When a CDK4/6 inhibitor was used in combination with another drug therapy (fulvestrant, letrozole, anastrozole, exemestane) the odds of serious cases of leukopenia decreased (OR = 0.294, 95% CI: 0.14–0.62) when compared to monotherapy. However, we consider that additional studies are necessary to confirm and/or clarify these findings.

Hematologic disturbs are the most common toxicities reported among CDK4/6 inhibitors, namely in palbociclib and ribociclib [27,35]. This fact is related to their action on CDK6, which is a key regulator of hematopoietic precursor proliferation [36]. According to the Summary of Product Characteristics (SmPC) of CDK4/6 inhibitors, leukopenia is considered a very common reaction in patients taking palbociclib, ribociclib and abemaciclib [9,11,12]. Thrombocytopenia is also classified as a very common reaction ( $\geq 1/10$ ) for palbociclib and abemaciclib. However, ribociclib is only classified as a common reaction ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) [9,11,12]. Onesti et al. explored the safety profiles of CDK4/6 inhibitors through a systematic review and meta-analysis. In this study, palbociclib and ribociclib showed a high rate of neutropenia, leukopenia, anemia, and thrombocytopenia; however, for abemaciclib, gastrointestinal toxicities were the most reported ADRs, including diarrhea, nausea, decreased appetite, and abdominal pain [27]. In general, gastrointestinal disorders are the most frequent events for abemaciclib, and for this reason, this CDK4/6 inhibitor

should not be recommended in patients with gastrointestinal comorbidities [37]. Considering the information described above, it is possible to verify that although their mechanisms of action and efficacy are similar, some differences can be found in their toxicity profiles.

Concerning the outcome of leukopenia and thrombocytopenia, most cases were classified as recovered/resolved. In fact, these results may be verified considering the therapeutic regimen of palbociclib and ribociclib. Palbociclib and ribociclib are administered for three consecutive weeks, followed by a week's break. This break allows the recovery of hematopoietic progenitors [38]. Abemaciclib has a higher affinity for CDK4 with a lower IC50 and can therefore be administered continuously, presenting less hematopoietic toxicity than palbociclib and ribociclib [27]. In fact, according to our results, abemaciclib showed a higher percentage of non-serious cases of suspected leukopenia and thrombocytopenia. However, it should be noted that more than half of the cases were reported with an "Unknown" outcome.

Regarding the seriousness of collected ICSRs for palbociclib and ribociclib, most reports were considered as serious and classified with the seriousness criteria "Other medically important information". In addition, 7 deaths were associated with the suspected ADR leukopenia, particularly with the inhibitor palbociclib, and 15 deaths were associated with the suspected ADR thrombocytopenia, of which 12 are again associated with palbociclib. Diéras et al. evaluated the safety of palbociclib based on PALOMA trials. In the three pooled PALOMA studies, no deaths occurred during the trials or the 28 days after the last dose administered, among patients receiving palbociclib [39]. In this case, we believe the causal relationship between ADRs and the suspected drugs, particularly palbociclib, should be evaluated and established. It is also important to highlight that the number of deaths reported in the "seriousness criteria" for both leukopenia and thrombocytopenia reports is not the same as the number of deaths reported in the "outcome". The discrepancies may be related to the existence of some errors in completing or updating ADR reports. These results reinforce the need for reports of suspected ADRs to be as complete as possible, as this is essential for a proper assessment of causality [40].

Letrozole and fulvestrant were considered the main concomitant therapy associated with CDK4/6 inhibitors both in suspected leukopenia and thrombocytopenia reports. The combination of endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors has been approved and extensively described in the literature [41]. Other combinations, such as with anastrozole and exemestane, may also occur, revealing better results than ET alone [42].

Although CDK4/6 inhibitors are generally safe and manageable drugs, differences in their toxicity profile may lead to different clinical choices. Pharmacovigilance is an extremely important tool for the early detection of potentially relevant ADRs, contributing to a more responsible use of medication and reducing the burden on healthcare systems [43].

For this study, some strengths and limitations should be considered. The access to EV, a large and comprehensive spontaneous ADR reports database, is considered the major strength of this article. CDK4/6 inhibitors are a recent class of antineoplastic drugs, and, in this context, most safety data currently available were obtained from clinical trials. Through the EV database, we were able to analyze ICSRs from a heterogeneous population in a real-world setting and better characterize two of the main hematologic ADRs of CDK4/6 inhibitors. Despite our efforts to minimize bias, there are important limitations that should be highlighted. Crucial information on ICSRs was missing, such as ADR outcomes and concomitant medications (the fact that no concomitant medication was indicated in the report does not mean that the patient did not take it; it just may not have been reported). In fact, a significant percentage of suspected leukopenia and thrombocytopenia reports was reported with an "Unknown" outcome. In addition, some ICSRs reported death as a seriousness criterion. However, in the outcome section, the same suspected ADRs (in the same ICSRs) were not reported as fatal in the outcome section. The phenomenon of underreporting and underestimation of the frequency of ADRs in oncology should be considered [43]. Finally, it is important to mention that this data does not provide evidence of the causality relationship between the analyzed ADRs and the suspected drugs.

## 4. Materials and Methods

### 4.1. Data Source

EV is the system responsible for collecting, managing, and analyzing information on suspected adverse reactions to medicines authorized in the European Economic Area (EEA) [44]. This platform is operated by EMA and is considered one of the heartwoods of pharmacovigilance department, having an important role in the early detection and management of risks related to the use of medicines and vaccines [45].

Data on ICSRs were extracted from the website of suspected ADR of the EV database by accessing [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu) (accessed on 1 June 2023). The ADRs included in each ICSR are coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology (<https://www.meddra.org>, accessed on 1 June 2023). MedDRA is a rich and highly specific standardized medical terminology to facilitate the international sharing of regulatory information for medical products used by humans.

### 4.2. Data Selection

A retrospective and descriptive study was performed using information on spontaneous reports submitted to the EV database. All ICSRs with a CDK4/6 inhibitor—palbociclib, ribociclib or abemaciclib—as a suspected drug were considered in the period from 1 January 2018 to 31 December 2022. This period was selected based on the most recent authorization year for a CDK4/6 inhibitor granted by EMA. The date of issue of marketing authorization valid throughout the European Union for abemaciclib was 26 September 2018.

Open access data were used. Thus, no access authorization was needed.

### Individual Cases Safety Reports Extraction and Descriptive Analysis

In the EV database, by using the line listing function, we selected all ICSRs with leukopenia and thrombocytopenia as reported suspected reactions from 1 January 2018 to 31 December 2022. Note that, on the tab “Reaction groups”, System Organ Class (SOC) “Blood and lymphatic system disorders” was selected. The CDK4/6 inhibitors considered were abemaciclib, palbociclib and ribociclib. Information was collected on sex, age group, reporter group, geographic origin, ADR outcome, seriousness, and seriousness criteria. According to the International Council on Harmonization E2D (Post-Approval Safety Data Management: Definition and Standards for Expedited Reporting E2D) guideline, a case is classified as “serious” if a congenital anomaly/birth defect is detected, results in disability or incapacity, becomes life-threatening, results in death, requires or prolongs hospitalization, or results in another significant clinical condition [46]. In addition, for the ICSRs that reported two or more outcomes for the same hematological event, we considered the outcome with the highest level of resolution. Also, information on concomitant therapy was retrieved from each ICSR. All suspected ADR reports in which CDK4/6 inhibitors were not described as the only suspected drug were excluded.

Using Office<sup>®</sup> Excel<sup>®</sup> 365 software, Version 2211 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), categorical variables were described and analyzed through their absolute and relative frequency.

### 4.3. Statistical Analysis

Categorical variables were presented with their relative and absolute values. For statistical analysis, the Chi-square test was applied using the statistical software package SPSS 28.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). A multivariate logistic regression analysis was performed to determine independent risk factors for the seriousness of leukopenia and thrombocytopenia.  $p < 0.05$  indicates a statistically significant test result.

## 5. Conclusions

Spontaneous reports of CDK4/6 inhibitors related to hematological events—leukopenia and thrombocytopenia—were analyzed through a retrospective study conducted on data

retrieved from the EV database. CDK4/6 inhibitors, including palbociclib, rubociclib and abemaciclib, are a recently targeted class of antineoplastic drugs, and, although their mechanism of action and efficacy are similar, some differences can be found in their toxicity profiles. It is important for health professionals to be aware of these different toxicity profiles associated with CDK4/6 inhibitors in a real-world setting, with a view to developing strategies for safer and more effective prescription and use of these drugs. More high-quality studies should be conducted on this class of drugs in order to better establish their toxicity profiles in a real-world setting.

**Author Contributions:** Conceptualization, V.M., M.J. and M.M.; methodology, V.M., M.J., L.P. and M.M.; validation, V.M., M.J., L.P. and M.M.; formal analysis, V.M., M.J., L.P., C.M., A.P.D. and M.M.; investigation, V.M., M.J. and M.M.; writing—original draft preparation, V.M. and M.J.; writing—review and editing, L.P., C.M., A.P.D. and M.M.; supervision, C.M., A.P.D. and M.M.; project administration, A.P.D. and M.M. Funding acquisition, A.P.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was partially supported by CICS-UBI, which is financed by national funds from Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) and by Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) under the scope of PORTUGAL 2020 and Programa Operacional do Centro (CENTRO 2020), with the project reference numbers UIDB/00709/2020 and UIDP/00709/2020. This work was also partially supported by the Portuguese National Authority of Medicines and Health Products I.P. (INFARMED).

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** All data the authors extracted from the European Medicines Agency (EMA) pharmacovigilance database called EudraVigilance are publicly available. Pharmacovigilance data from EudraVigilance are publicly available at [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu) (accessed on 5 June 2023).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- O'Shaughnessy, J.; Petrakova, K.; Sonke, G.S.; Conte, P.; Arteaga, C.L.; Cameron, D.A.; Hart, L.L.; Villanueva, C.; Jakobsen, E.; Beck, J.T.; et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2– advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res. Treat.* **2018**, *168*, 127–134. [CrossRef]
- Masuda, N.; Inoue, K.; Nakamura, R.; Rai, Y.; Mukai, H.; Ohno, S.; Hara, F.; Mori, Y.; Hashigaki, S.; Muramatsu, Y.; et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients. *Int. J. Clin. Oncol.* **2019**, *24*, 262–273. [CrossRef]
- Saatci, O.; Huynh-Dam, K.T.; Sahin, O. Endocrine resistance in breast cancer: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J. Mol. Med.* **2021**, *99*, 1691–1710. [CrossRef] [PubMed]
- Lloyd, M.R.; Wander, S.A.; Hamilton, E.; Razavi, P.; Bardia, A. Next-generation selective estrogen receptor degraders and other novel endocrine therapies for management of metastatic hormone receptor-positive breast cancer: Current and emerging role. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **2022**, *14*, 17588359221113694. [CrossRef] [PubMed]
- Hartkopf, A.D.; Grischke, E.M.; Brucker, S.Y. Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. *Breast Care* **2020**, *15*, 347–354. [CrossRef]
- Rasha, F.; Sharma, M.; Pruitt, K. Mechanisms of endocrine therapy resistance in breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2021**, *532*, 111322. [CrossRef] [PubMed]
- Goldner, M.; Pandolfi, N.; Maciel, D.; Lima, J.; Sanches, S.; Pondé, N. Combined endocrine and targeted therapy in luminal breast cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2021**, *21*, 1237–1251. [CrossRef] [PubMed]
- European Medicines Agency. New Treatment for Breast Cancer. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-treatment-breast-cancer\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-treatment-breast-cancer_en.pdf) (accessed on 5 June 2023).
- Summary of Product Characteristics IBRANCE®. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_en.pdf) (accessed on 5 June 2023).
- Chong, Q.Y.; Kok, Z.H.; Bui, N.L.; Xiang, X.; Wong, A.L.; Yong, W.P.; Sethi, G.; Lobie, P.E.; Wang, L.; Goh, B.C. A unique CDK4/6 inhibitor: Current and future therapeutic strategies of abemaciclib. *Pharmacol. Res.* **2020**, *156*, 104686. [CrossRef]
- Summary of Product Characteristics KISQALI®. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf) (accessed on 15 June 2023).

12. Summary of Product Characteristics VERZENIOS®. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_en.pdf) (accessed on 15 June 2023).
13. Spring, L.M.; Zangardi, M.L.; Moy, B.; Bardia, A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncol.* **2017**, *22*, 1039–1048. [CrossRef]
14. Piezzo, M.; Cocco, S.; Caputo, R.; Cianniello, D.; Gioia, G.D.; Lauro, V.D.; Fusco, G.; Martinelli, C.; Nuzzo, E.; Pensabene, M.; et al. Targeting Cell Cycle in Breast Cancer: CDK4/6 Inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 6479. [CrossRef]
15. Klein, M.E.; Kovatcheva, M.; Davis, L.E.; Tap, W.D.; Koff, A. CDK4/6 Inhibitors: The Mechanism of Action May Not Be as Simple as Once Thought. *Cancer Cell* **2018**, *34*, 9–20. [CrossRef] [PubMed]
16. Dickler, M.N.; Tolaney, S.M.; Rugo, H.S.; Cortés, J.; Diéras, V.; Patt, D.; Wildiers, H.; Hudis, C.A.; O’Shaughnessy, J.; Zamora, E.; et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **2017**, *23*, 5218–5224. [CrossRef] [PubMed]
17. Martin, J.M.; Goldstein, L.J. Profile of abemaciclib and its potential in the treatment of breast cancer. *Oncotargets Ther.* **2018**, *11*, 5253–5259. [CrossRef] [PubMed]
18. Cristofanilli, M.; Turner, N.C.; Bondarenko, I.; Ro, J.; Im, S.A.; Masuda, N.; Colleoni, M.; DeMichele, A.; Loi, S.; Verma, S.; et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2–negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **2016**, *17*, 425–439.
19. Finn, R.S.; Martin, M.; Rugo, H.S.; Jones, S.; Im, S.A.; Gelmon, K.; Harbeck, N.; Lipatov, O.N.; Walshe, J.M.; Moulder, S.; et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 1925–1936. [CrossRef]
20. Slamon, D.J.; Neven, P.; Chia, S.; Fasching, P.A.; De Laurentiis, M.; Im, S.A.; Petrakova, K.; Bianchi, G.V.; Esteva, E.J.; Martin, M.; et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 2465–2472. [CrossRef]
21. Slamon, D.J.; Neven, P.; Chia, S.; Fasching, P.A.; De Laurentiis, M.; Im, S.A.; Petrakova, K.; Bianchi, G.V.; Esteva, E.J.; Martin, M.; et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 514–524. [CrossRef]
22. Goetz, M.P.; Toi, M.; Campone, M.; Sohn, J.; Paluch-Shimon, S.; Huober, J.; Park, I.H.; Trédan, O.; Chen, S.C.; Manso, L.; et al. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2017**, *35*, 3638–3646. [CrossRef]
23. Sledge, G.W., Jr.; Toi, M.; Neven, P.; Sohn, J.; Inoue, K.; Pivot, X.; Burdaeva, O.; Okera, M.; Masuda, N.; Kaufman, P.A.; et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women with HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2017**, *35*, 2875–2884. [CrossRef]
24. Lynce, F.; Blackburn, M.J.; Zhuo, R.; Gallagher, C.; Hahn, O.M.; Abu-Khalaf, M.; Mohebtash, M.; Wu, T.; Pohlmann, P.R.; Dilawari, A.; et al. Hematologic safety of palbociclib in combination with endocrine therapy in patients with benign ethnic neutropenia and advanced breast cancer. *Cancer* **2021**, *127*, 3622–3630. [CrossRef]
25. Costa, R.; Costa, R.B.; Talamantes, S.M.; Helenowski, L.; Peterson, J.; Kaplan, J.; Carneiro, B.A.; Giles, E.J.; Gradishar, W.J. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib. *Breast* **2017**, *35*, 1–7. [CrossRef] [PubMed]
26. Kassem, L.; Shohdy, K.S.; Lasheen, S.; Abdel-Rahman, O.; Bachelot, T. Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer* **2018**, *25*, 17–27. [CrossRef] [PubMed]
27. Onesti, C.E.; Jerusalem, G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: Differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2021**, *21*, 283–298. [CrossRef] [PubMed]
28. Braal, C.L.; Jongbloed, E.M.; Wilting, S.M.; Mathijssen, R.H.J.; Koolen, S.L.W.; Jager, A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs* **2021**, *81*, 317–331. [CrossRef]
29. Groenland, S.L.; Martínez-Chávez, A.; van Dongen, M.G.J.; Beijnen, J.H.; Schinkel, A.H.; Huitema, A.D.R.; Steeghs, N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. *Clin. Pharmacokinet.* **2020**, *59*, 1501–1520. [CrossRef]
30. Turner, N.C.; Ro, J.; André, F.; Loi, S.; Verma, S.; Iwata, H.; Harbeck, N.; Loibl, S.; Huang Bartlett, C.; Zhang, K.; et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 209–219. [CrossRef]
31. Hortobagyi, G.N.; Stemmer, S.M.; Burris, H.A.; Yap, Y.S.; Sonke, G.S.; Paluch-Shimon, S.; Campone, M.; Petrakova, K.; Blackwell, K.L.; Winer, E.P.; et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2–negative advanced breast cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **2018**, *29*, 1541–1547. [CrossRef]
32. Allen, I.; Hassan, H.; Sofianopoulou, E.; Eccles, D.; Turnbull, C.; Tischkowitz, M.; Pharoah, P.; Antoniou, A.C. Risk of developing a second primary cancer in male breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Cancer* **2022**, *127*, 1660–1669. [CrossRef]
33. Rademaker, M. Do women have more adverse drug reactions? *Am. J. Clin. Dermatol.* **2001**, *2*, 349–351. [CrossRef]

34. Zucker, I.; Prendergast, B.J. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol. Sex Differ.* **2020**, *11*, 32. [CrossRef]
35. Maeda, A.; Irie, K.; Hashimoto, N.; Fukushima, S.; Ando, H.; Okada, A.; Ebi, H.; Kajita, M.; Iwata, H.; Sawaki, M. Serum concentration of the CKD4/6 inhibitor abemaciclib, but not of creatinine, strongly predicts hematological adverse events in patients with breast cancer: A preliminary report. *Investig. New Drugs* **2021**, *39*, 272–277. [CrossRef] [PubMed]
36. Laurenti, E.; Frelin, C.; Xie, S.; Ferrari, R.; Dunant, C.F.; Zandi, S.; Neumann, A.; Plumb, L.; Doulatov, S.; Chen, J.; et al. CDK6 levels regulate quiescence exit in human hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* **2015**, *16*, 302–313. [CrossRef] [PubMed]
37. Roncato, R.; Angelini, J.; Pani, A.; Cecchin, E.; Sartore-Bianchi, A.; Siena, S.; De Mattia, E.; Scaglione, F.; Toffoli, G. CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer Treatment: Potential Interactions with Drug, Gene, and Pathophysiological Conditions. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 6350. [CrossRef]
38. Hu, W.; Sung, T.; Jessen, B.A.; Thibault, S.; Finkelstein, M.B.; Khan, N.K.; Sacaan, A.I. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **2016**, *22*, 2000–2008. [CrossRef]
39. Diéras, V.; Rugo, H.S.; Schnell, P.; Gelmon, K.; Cristofanilli, M.; Loi, S.; Colleoni, M.; Lu, D.R.; Mori, A.; Gauthier, E.; et al. Long-term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination with Endocrine Therapy for HR+/HER2–Advanced Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **2019**, *111*, 419–430. [CrossRef] [PubMed]
40. Salvador, M.R.; Monteiro, C.; Pereira, L.; Duarte, A.P. Quality of Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions Sent to a Regional Pharmacovigilance Unit. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 3754. [CrossRef] [PubMed]
41. Wang, R.; Xu, K.; Gao, F.; Huang, J.; Guan, X. Clinical considerations of CDK4/6 inhibitors in triple-negative breast cancer. *Biochimica et biophysica acta. Rev. Cancer* **2021**, *1876*, 188590.
42. Giuliano, M.; Schettini, F.; Rognoni, C.; Milani, M.; Jerusalem, G.; Bachelot, T.; De Laurentiis, M.; Thomas, G.; De Placido, P.; Arpino, G.; et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2–negative, metastatic breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* **2019**, *20*, 1360–1369. [CrossRef]
43. Crestan, D.; Trojniak, M.P.; Francescon, S.; Fornasier, G.; Baldo, P. Pharmacovigilance of anti-cancer medicines: Opportunities and challenges. *Expert Opin. Drug Saf.* **2020**, *19*, 849–860. [CrossRef]
44. Postigo, R.; Brosch, S.; Slattery, J.; van Haren, A.; Dogné, J.M.; Kurz, X.; Candore, G.; Domergue, F.; Arlett, P. EudraVigilance Medicines Safety Database: Publicly Accessible Data for Research and Public Health Protection. *Drug Saf.* **2018**, *41*, 665–675. [CrossRef]
45. Santoro, A.; Genov, G.; Spooner, A.; Raine, J.; Arlett, P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf.* **2017**, *40*, 855–869. [CrossRef] [PubMed]
46. Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2D. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Available online: <http://www.rrfa.co.za/wp-content/uploads/2012/11/3-Guidelines-for-Pharmacovigilance-ADR-reporting-ICH-Guidelines-Mauritius-0311.pdf> (accessed on 8 June 2023).

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Anexo 2. Artigo intitulado “Inibidores das Cinasas Dependentes de Ciclina 4 e 6” publicado no Boletim do CIM Julho-Setembro de 2023.

# INIBIDORES DAS CINASES DEPENDENTES DE CICLINA 4 E 6

## INTRODUÇÃO

O cancro da mama foi, em 2020, a principal patologia oncológica causadora de morte em mulheres da União Europeia, tendo sido também considerado como o tipo de cancro mais diagnosticado em mulheres. Na Europa, tem-se verificado um aumento da taxa de incidência e prevalência do cancro da mama, especialmente no que se refere a mulheres com idade inferior a 45 anos.<sup>1</sup> Estimam-se que, aproximadamente, 75% dos diagnósticos de cancro da mama se apresentam com receptor hormonal positivo (HR+) e receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 negativo (HER2-).<sup>2,3</sup>

A resistência à terapêutica endócrina surge na oncologia como uma grande problemática adjacente ao tratamento de doentes com cancro da mama avançado HR+/HER2-.<sup>4</sup> De forma a superar esta carência e dificuldade na resposta terapêutica, a *US Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Europeia do Medicamento (EMA) aprovaram uma nova classe farmacológica de terapêutica dirigida, os inibidores das cinases dependentes de ciclina 4 e 6 (CDK4/6). Até à data, foram aprovadas para o tratamento de primeira linha do cancro da mama metastático ou localmente avançado HR+/HER2- as substâncias ativas palbociclib, abemaciclib e ribociclib.<sup>5,7</sup>

## MECANISMO DE AÇÃO

As cinases dependentes de ciclina (CDK) são enzimas reguladoras críticas para um adequado funcionamento do ciclo celular. Estas moléculas desempenham um papel essencial no controlo da progressão do ciclo celular, através das suas diferentes fases e na regulação transicional em resposta a vários sinais intra e extracelulares.<sup>8</sup> No entanto, para que tenham atividade enzimática, precisam primeiramente de se complexar com moléculas do tipo ciclina.

Sabe-se que a subunidade catalítica das CDK interage com a subunidade reguladora das proteínas ciclina, permitindo tornar a enzima funcional e, consequentemente, a fosforilação de proteínas-alvo.<sup>9</sup> De acordo com a natureza do tipo de ciclina a que está complexada, a enzima CDK direciona-se para um alvo específico que, por sua vez, corresponde a uma determinada fase do ciclo celular.<sup>9</sup>

As isoformas 4 e 6 das enzimas CDK possuem uma relação estrutural que leva a uma atividade de índole biológica e bioquímica semelhante. Neste sentido, tanto uma como a outra atuam na regulação da fase G1 do ciclo celular, conhecido por ser um dos *checkpoints* críticos do ciclo de vida celular.<sup>10</sup> Um complexo entre as enzimas CDK4 e CDK6 e a ciclina D permite a fosforilação dos resíduos de tirosina da proteína do retinoblastoma (pRb), pro-

teína codificada por um gene supressor de tumor (RB1). O seu mecanismo de supressão acontece pela ligação a fatores de transcrição livres E2F necessários para a etapa de transição celular da fase G1 para a S.<sup>10</sup>

Pensa-se que a hiperfosforilação da pRb seja uma das principais causas de desregulação da via CDK-Ciclina-Rb, uma vez que, ao sofrer fosforilação excessiva, a pRb é inativada e impede de regular o ciclo celular negativamente. Pensa-se que a desregulação desta via possa levar à proliferação celular excessiva e descontrolada.<sup>9</sup> Dessa forma, a eficácia do mecanismo de ação dos inibidores CDK4/6 depende da presença de uma pRb funcional.<sup>10</sup>

## INIBIDORES CDK4/6

Atualmente são comercializados no mercado farmacêutico português três fármacos inibidores das CDK4/6 - o abemaciclib, o palbociclib e o ribociclib. Todos eles estão indicados em combinação com terapêutica endócrina com agentes inibidores da aromatase (IA), tais como o letrozol, o anastrozol e o exemestano, ou com antagonistas competitivos dos receptores de estrogénio (fulvestrant).

Na mulher em pré ou peri-menopausa, a terapêutica endócrina tendo por base qualquer um dos fármacos IA, deve ser obrigatoriamente associada a um agonista da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH), devido ao próprio mecanismo de ação dos IA (inibem a conversão dos androgénios em estrogénios, mas não impedem a ação dos estrogénios produzidos pelos ovários na pré ou peri-menopausa).<sup>5,7</sup>

## PALBOCICLIB

O palbociclib é um fármaco de administração oral, altamente seletivo, que inibe de forma reversível as enzimas CDK4 e CDK6.<sup>5,8</sup>

Estudos clínicos precoces em tumores de estadió avançado indicavam já resultados promissores para o tratamento do cancro da mama. O ensaio clínico PALOMA-1 é um exemplo, visto ter suportado uma autorização de introdução no mercado (AIM) acelerada por parte da FDA, em fevereiro de 2015.<sup>9</sup> No entanto, foram os ensaios clínicos de fase III PALOMA-2 e PALOMA-3 que permitiram consolidar os resultados precedentes no que se refere a dados de eficácia e segurança e que conduziram a uma aprovação por parte da EMA, em novembro de 2016.

O ensaio clínico de fase III PALOMA-2, à semelhança dos regimes terapêuticos aplicados no PALOMA-1 em doentes com cancro da mama HR+/HER2-, consistiu num grupo sujeito à administração de palbociclib em combinação com letrozol e noutro grupo controlado por placebo e letrozol. Daqui resultou um valor médio de benefício na sobrevida livre de doença (PFS

- *progression-free survival*) de 24,8 versus 14,5 meses, respetivamente [Hazard Ratio (HR)=0,58 (95% IC, 0,46-0,72); p< 0,001].<sup>9,11,12</sup>

O ensaio clínico de fase III PALOMA-3 aleatorizado, de dupla ocultação e controlado por placebo, estudou a utilização do palbociclib em associação com o fulvestrant em doentes com cancro da mama HR+/HER2- metastático e que recebiam terapêutica prévia. Ao contrário dos estudos PALOMA-1 e PALOMA-2, contou não só com a presença de mulheres na pós-menopausa, mas também com mulheres na pré e peri-menopausa. Os valores de eficácia e segurança obtidos foram concordantes com os antecedentes, mostrando benefícios do palbociclib no valor médio de PFS comparativamente ao grupo placebo-fulvestrant [9,5 vs. 4,6 meses; HR=0,46 (95% IC, 0,36-0,59); p< 0,001].<sup>9,10,13</sup>

Com base nesses resultados, a FDA e a EMA também aprovaram o palbociclib em combinação com o fulvestrant para utilização em situações de progressão da doença após terapêutica endócrina.<sup>10</sup>

## RIBOCICLIB

O ribociclib foi aprovado pela FDA e pela EMA em 2017, com base, principalmente, no ensaio clínico de fase III MONALEESA-2.<sup>6,14</sup> Este estudo investigou a utilização em primeira linha do ribociclib, em combinação com o letrozol, em mulheres com cancro da mama metastático HR+/HER2-. O estudo integrou um grupo subordinado à administração desses dois fármacos e um grupo controlado por placebo subordinado apenas à administração do letrozol (PFS: não obtido vs. 14,7 meses, respetivamente; HR=0,56 (95% IC, 0,43-0,72); p< 0,001).<sup>10,14,17</sup>

O ensaio clínico de fase III MONALEESA-7 envolveu uma vasta população de mulheres em pré e peri-menopausa com cancro da mama localmente avançado HR+/HER2-, em tratamento com ribociclib ou placebo em combinação com tamoxifeno ou com um IA (letrozol ou anastrozol). Neste caso, considerando o status de menopausa das participantes envolvidas, todas receberam goserrelina como terapêutica de supressão ovária antes de ser aplicado o regime de estudo. A PFS foi significativamente maior no grupo ribociclib + terapêutica endócrina vs. terapêutica endócrina apenas [PFS: 23,8 vs. 13,0 meses; HR=0,55 (95% IC, 0,44-0,69); p< 0,001].<sup>6,10</sup> Uma análise exploratória da sobrevida global (OG - *overall survival*) de MONALEESA-7, com uma mediana de acompanhamento de 53,5 meses, revelou uma mediana de OG de 58,7 meses no grupo ribociclib versus 48,0 meses no grupo placebo [HR=0,76 (95% IC, 0,61-0,96)], ou seja, correspondendo a um aumento de 10,7 meses (ou de 22%) na sobrevida em relação ao braço placebo, o que foi considerado uma melhoria significativa.

As taxas de sobrevivência global aos quatro anos foram de 60% no grupo ribociclib versus 50% no grupo placebo e aos 54 meses foram de 53% versus 44%, respectivamente.<sup>18</sup>

**ABEMACICLIB**

Este inibidor recebeu aprovação da FDA em 2017 e da EMA em 2018, para utilização em combinação com fulvestrant em mulheres com cancro da mama HR+/HER2- que sofreram progressão da doença após tratamento com terapêutica endócrina. O ensaio clínico MONARCH-2 foi de extrema importância na atribuição da aprovação, visto que as mulheres incluídas no estudo apresentavam progressão do tumor após tratamento endócrino e nenhuma etapa de quimioterapia prévia. O estudo

foi regido à semelhança dos ensaios clínicos anteriormente relatados - aleatorizado, com dupla ocultação e com um grupo controlo de placebo. Neste caso, o grupo que recebeu abemaciclib em combinação com o fulvestrant obteve uma PFS média de 16,4 meses, significativamente mais elevada do que o valor de 9,3 meses obtido no grupo placebo [HR=0,55 (95% IC, 0,45-0,68); p< 0,001].<sup>7, 19,19</sup> Também o estudo clínico MONARCH-3 obteve resultados positivos no que diz respeito a dados de eficácia e segurança. Neste, a associação entre o abemaciclib e letrozol/anastrozol demonstrou um valor médio de PFS clinicamente relevante, quando comparado ao uso de terapêutica endócrina em monoterapia [28,2 vs. 14,8 meses; HR=0,54 (95% IC, 0,42-0,70); P< 0,002].<sup>20,21</sup>

No presente ano de 2023, a FDA e a EMA alargaram as indicações terapêuticas do abemaciclib em combinação com agentes de terapêutica endócrina, como o tamoxifeno ou IA. As suas indicações terapêuticas, foi acrescentada a utilização em tratamento adjuvante em adultos com cancro da mama HR+/HER2-, caracterizado por nódulos positivos, em fase precoce com alto risco de recorrência.<sup>4, 7,20</sup> Também nesta indicação - cancro da mama precoce em mulheres pré ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina com um IA deve ser combinada com um agonista LHRH. Na Tabela 1 estão representadas as principais características farmacológicas dos inibidores CDK4/6, incluindo as indicações terapêuticas e posologias, tal como aprovadas pela EMA.

**TABELA 1 – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DOS INIBIDORES CDK4/6<sup>5-7</sup>**

	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
<b>Ano de aprovação pela EMA</b>	2018	2016	2017
<b>Indicação terapêutica aprovada</b>	Cancro da mama HR+/HER2- precoce com nódulos positivos e alto risco de recorrência; Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático.	Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático.	Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático.
<b>Linha terapêutica</b>	1.ª linha ou posterior	1.ª linha ou 2.ª linha dependendo da terapêutica de combinação	1.ª linha ou posterior
<b>Terapêutica em combinação</b>	IA – letrozol, anastrozol, exemestano; ou fulvestrant	IA – letrozol, anastrozol e exemestano (1.ª linha); ou fulvestrant (2.ª linha)	IA – letrozol, anastrozol, exemestano; ou fulvestrant
<b>População em pré ou peri-menopausa</b>	Terapêutica endócrina deve ser combinada com um agonista do receptor da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH)		
<b>Via de administração, forma farmacêutica e dosagens aprovadas;</b>	Via oral (comprimidos revestidos por película de 50, 100, 150 mg);	Via oral (cápsulas de 75, 100, 125 mg);	Via oral (comprimidos revestidos por película de 200 mg);
<b>Posologia recomendada</b>	150 mg duas vezes por dia sendo tomado continuamente	125 mg uma vez por dia durante 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias de interrupção (ciclo de 28 dias)	600 mg uma vez por dia durante 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias de interrupção (ciclo de 28 dias)
<b>Ajuste na dose: Insuficiência renal Insuficiência hepática</b>	Não Não	Não Não	Não Não
<b>Interações medicamentosas relevantes</b>	Inibidores ou indutores CYP3A4	Inibidores ou indutores CYP3A4; agentes redutores da acidez (p. ex., inibidores da bomba de prótons)	Inibidores ou indutores CYP3A4

**TOXICIDADE DOS INIBIDORES CDK4/6 E ESTRATÉGIAS PARA A SUA GESTÃO**

Apesar de possuírem um perfil de segurança aceitável, são várias as reações adversas reportadas na literatura científica que se mostram recorrentes e transversais em estudos clínicos e no mundo real (RWD - *real-world data*), surgindo descritas nos Resumos das Características do Medicamento (RCM). Numa visão geral, as reações adversas mais frequentes dos inibidores CDK4/6 incidem sobre os sistemas hematológico, gastrointestinal e metabólico e nutrição, incluindo, também, a ocorrência de infeções, fadiga e cefaleias (Tabela 2).<sup>5-7</sup> Ainda que sejam estruturalmente semelhantes, o abemaciclib apresenta ligeiras diferenças em relação ao palbociclib e ribociclib. Vários estudos mostram que esta heterogeneidade molecular resulta numa maior afinidade por parte do abemaciclib para a enzima CDK4 do que para a CDK6 e, consequentemente, em pequenas diferenças na

incidência de alguns eventos adversos.<sup>10,22</sup> Thill & Schmidt (2018) explicam que a enzima CDK4 é especialmente importante na formação precoce de um tumor da mama, enquanto a CDK6 apresenta funções cruciais na diferenciação e proliferação de precursores (células estaminais) hematopoiéticos. Assim, é compreensível que o abemaciclib apresente maior taxa de incidência de diarreia e fadiga e menor taxa de eventos hematológicos (aproximadamente <50% neutropenia) do que o palbociclib e o ribociclib.<sup>22</sup> A nível hematológico, efeitos adversos como neutropenia e leucopenia foram recorrentemente relatados como os eventos adversos mais frequentes para os inibidores CDK4/6. Nos ensaios clínicos, foram os efeitos mais comuns no que se refere a toxicidade de grau III e IV.<sup>5,6,10,23</sup> Felizmente, a maioria destes eventos provaram ser rapidamente reversíveis com cuidados básicos de suporte e/ou ajustes na dose.<sup>24,10,22</sup> A anemia e trombocitopenia também estão descritas, mas são menos frequentes.

No estudo clínico PALOMA-3, uma neutropenia de grau III/IV foi resolvida dentro de um período de 7 dias.<sup>13,22</sup> De forma a gerir eventos adversos hematológicos, uma adequada monitorização/contagem de células sanguíneas é importante.<sup>22</sup> A nível gastrointestinal, os efeitos adversos mais comuns são náuseas, vômitos, diarreia e estomatites, sendo que para o abemaciclib houve maior incidência do que para os restantes inibidores CDK4/6. No estudo MONARCH-1, com a utilização do abemaciclib em monoterapia, 90% dos participantes experienciaram diarreia, geralmente na primeira semana de tratamento.<sup>22,25</sup> Na ausência de infeção, a diarreia pode ser controlada por meio de medidas não farmacológicas, tais como a hidratação, alteração na dieta, evicção de agentes irritantes, entre outras.<sup>10</sup> Exemplos de outro tipo de eventos adversos descritos na literatura como muito frequentes são infeções, alopecia, fadiga e cefaleias. Geralmente são eventos de carácter ligeiro.<sup>5,7,22</sup>

TABELA 2 – PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS DOS INIBIDORES CDK4/6 E ESTRATÉGIAS PARA A SUA GESTÃO<sup>10,22</sup>

Sistema	Reações Adversas	Estratégias de gestão/ Opções MNSRM
Infeções e Infestações	Infeções	Medidas de higiene e proteção pessoal
Sangue e Sistema Linfático	Neutropenia	Contagem de células sanguíneas: para palbociclib e ribociclib é recomendado hemograma completo no início e a cada duas semanas nos dois primeiros ciclos.
	Leucopenia	
	Anemia	
	Trombocitopenia	
Metabolismo e nutrição	Diminuição do apetite	Estimulantes de apetite e suplementos vitamínicos.
Gastrointestinal	Náuseas	Hábitos de alimentação saudáveis; Antieméticos (p. ex., metoclopramida).
	Vômitos	
	Diarreia	Antidiarreicos (p. ex., loperamida).
	Estomatite	Evitar bebidas e alimentos quentes ou picantes; analgésicos anti-inflamatórios.
Nervoso	Cefaleias	Correta rotina de sono; analgésicos.
	Disgeusia	Alterações na alimentação, higiene oral e hidratação.
Afeções dos tecidos cutâneos	Alopecia	Dieta e estilo de vida equilibrado; suplementos nutricionais.

### O FARMACÉUTICO NA FARMACOVIGILÂNCIA DOS INIBIDORES CDK4/6

Os inibidores CDK4/6 apresentam atualmente o estatuto de medicamentos sujeitos a monitorização adicional. Até à data, os dados de toxicidade recolhidos, especialmente os de longo prazo, são ainda insuficientes para traçar um perfil de segurança conclusivo.

Os farmacéuticos podem desempenhar um papel educacional e de conscientização da população, particularmente no que diz respeito à deteção de sintomas da própria doença oncológica ou de eventos adversos decorrentes do seu tratamento.<sup>24</sup> O farmacéutico deverá colaborar na farmacovigilância ativa destes agentes antineoplásicos, promovendo, conjuntamente com a equipa multidisciplinar de

saúde e com os próprios doentes/cuidadores, a notificação de reações adversas resultantes da utilização destes medicamentos. Deverá, igualmente, colaborar no acompanhamento e na gestão dos eventos adversos decorrentes do seu uso.

### CONDIÇÕES DE FINANCIAMENTO DOS INIBIDORES CDK4/6 EM PORTUGAL

O acesso a novas substâncias ativas ao mercado farmacêutico português requer uma avaliação minuciosa ao nível farmacoterapêutico e farmacoeconómico para que seja justificado o financiamento por parte do Estado. Este tipo de avaliação, realizada pela Comissão de Avaliação das Tecnologias de

Saúde (CATS), permite determinar a efetividade dos novos fármacos face ao arsenal terapêutico já existente e, assim, garantir uma melhor racionalidade na aquisição de medicamentos.

Atualmente, em Portugal, estes medicamentos antineoplásicos são de dispensa exclusiva hospitalar pelo que todos eles receberam uma avaliação prévia hospitalar (APH) com decisão deferida para as indicações terapêuticas propostas. Sendo administrados por via oral, são dispensados pelo setor de ambulatório das Farmácias Hospitalares e tomados pelos doentes em regime de ambulatório.

A Tabela 3 resume as condições terapêuticas aprovadas para financiamento de cada um dos três inibidores CDK4/6 atualmente comercializados no nosso país.

TABELA 3 – CONDIÇÕES DE FINANCIAMENTO DOS INIBIDORES CDK4/6<sup>25-27</sup>

Substância Ativa	Condições terapêuticas aprovadas para financiamento
Palbociclib <sup>25</sup>	Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático, em associação com um IA ou em associação com o fulvestrant, em: - Mulheres em peri ou pré-menopausa que receberam tratamento prévio com um IA com progressão durante o tratamento ou até 12 meses após o término do tratamento; - Mulheres em pós-menopausa sem tratamento hormonal prévio no contexto de doença avançada; - Mulheres em pós-menopausa com tratamento prévio para a doença avançada com progressão durante o tratamento ou até 12 meses após o término do tratamento.
Ribociclib <sup>26</sup>	Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático em: - Mulheres em pós-menopausa em associação com um IA como terapêutica inicial endócrina, com exceção aos seguintes grupos de doentes: Doentes com ECOG >1; Doentes que tenham realizado terapêutica adjuvante ou neoadjuvante com um IA nos últimos 12 meses; Doentes com metastização cerebral; - Mulheres em pré- ou peri-menopausa em associação com um IA combinado com um agente LHRH como terapêutica endócrina inicial; - Mulheres em pós-menopausa em associação com fulvestrant e que receberam terapêutica endócrina anterior OU em casos recidivantes durante o tratamento neoadjuvante OU após terem terminado o tratamento adjuvante.
Abemaciclib <sup>27</sup>	Cancro da mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático em: - Mulheres em pós-menopausa e em associação com um IA como terapêutica endócrina inicial; - Mulheres, em combinação com fulvestrant e que receberam anteriormente terapêutica endócrina.

IA – Inibidor da aromatase; ECOG – Eastern Cooperative Oncologic Group

**CONCLUSÃO**

Os inibidores CDK4/6 são fármacos eficazes para o tratamento do cancro da mama localmente avançado ou metastático HR+/HER2- em combinação com terapêutica endócrina, nomeadamente um IA ou fulvestrant. Muito recentemente, o abemaciclib obteve também indicação terapêutica para o tratamento do cancro da mama precoce HR+/HER2-, com gânglios positivos e com elevado risco de recorrência. Apesar de o seu perfil de segurança estar ainda imaturamente definido, no que se refere a dados do mundo real e a longo prazo,

considera-se que possuem boa tolerabilidade. Os efeitos adversos mais comuns são hematológicos e gastrointestinais. O farmacêutico é um profissional de saúde privilegiado no contacto direto com o doente oncológico e pode desempenhar, quando integrado numa equipa multidisciplinar, atividades adequadas para o acompanhamento do doente nesta terapêutica. Um acompanhamento farmacoterapêutico e monitorização vigilante podem contribuir para o sucesso da terapêutica e melhoria na qualidade de vida e bem-estar do doente.

VERA MARTINS\*

MAFALDA JESUS<sup>†</sup>ANA PAULA DUARTE<sup>‡</sup>MANUEL MORGADO<sup>§</sup>

\*Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior (UBI), Covilhã  
<sup>†</sup>CiCIS-UBI – Centro de Investigação em Ciências da Saúde, UBI, Covilhã  
<sup>‡</sup>UFBI – Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior, UBI, Covilhã  
<sup>§</sup>Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar Universitário Coova da Beira, Covilhã

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. ECIS - European Cancer Information System, Breast cancer burden in EU-27, European Commission, European Union, 2020. Acessado a [09-09-2023]. Disponível em: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast\\_cancer\\_factsheet-Oct\\_2020.pdf](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast_cancer_factsheet-Oct_2020.pdf)
2. Masuda N, Inoue K, Nakamura R, Rai Y, Mukai H, Ohno S, et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol*. 2019; 24(5):262-73. doi:10.1007/s10147-019-1359-3.
3. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sorike GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 168(1):27-34. doi:10.1007/s10549-017-4619-8.
4. Sociedade Portuguesa de Oncologia, Manual de Oncologia SPO - Abordagem e tratamento do cancro da mama, 1. Edição - Dez 2020, Ed. editorlab,lda. Acessado a [09-09-2023]. Disponível em: [https://www.sponcologia.pt/download/manual\\_oncologia\\_spo.pdf](https://www.sponcologia.pt/download/manual_oncologia_spo.pdf)
5. INFARMEC IP. Resumo das Características do Medicamento - Ibrance. Acessado a [09-09-2023]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_pt.pdf)
6. INFARMEC IP. Resumo das Características do Medicamento - Kisqal. Acessado a [09-09-2023]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqal-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqal-epar-product-information_pt.pdf)
7. INFARMEC IP. Resumo das Características do Medicamento - Verzenis. Acessado a [09-09-2023]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenis-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenis-epar-product-information_pt.pdf)
8. Adon T, Shanmugarajan D, Kumar HY. CDK4/6 Inhibitors: a brief overview and prospective research directions. *RSC Adv*. 2021; 11(47):29227-46. doi:10.1039/d1ra03820f.
9. Hartkopf AD, Gischke EM, Brucker SY. Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. *Breast Care (Basel)*. 2020 Aug;15(4):347-354. doi:10.1159/000508875.
10. Spring LM, Zangardi ML, May B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist*. 2017 Sep; 22(9):1039-48. doi:10.1634/theoncologist.2017-0142.
11. U.S. Food and Drug Administration. Palbociclib (IBRANCE). 03/31/2017. Acessado a [09-09-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/palbociclib-ibrance>
12. Finn RS, Derasse V, Gelmon KA, Harbeck N, Jones SE, et al. A randomized, multicenter, double-blind phase III study of palbociclib (PD-0332991), an oral CDK 4/6 inhibitor, plus letrozole versus placebo plus letrozole for the treatment of postmenopausal women with ER(+), HER2(-) breast cancer who have not received any prior systemic anticancer treatment for advanced disease. *J Clin Oncol*. 2013; 31(5):suppl, TP5052-TP5052. doi:10.1200/jco.2013.31.5\_suppl. TP5052
13. Tumor NC, Slamon TJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1926-1936. doi:10.1056/NEJMoa1810527.
14. U.S. Food and Drug Administration. Ribociclib (Kisqal). 03/14/2017. Acessado a [09-09-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/ribociclib-kisqal>
15. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sorike GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Jul 1;30(7):1541-1547. doi:10.1093/annonc/mdy555.
16. Helwick C. Updated Overall Survival Results From MONALEESA-3 Show Improved Overall Survival in Patients With HR-Positive/HER2-Negative Breast Cancer - The ASCO Post, Postdoc. 5/9/2022. Acessado a [09-09-2023]. Disponível em: <https://ascopost.com/news/may-2022/updated-overall-survival-results-from-monaleesa-3-show-improved-overall-survival-in-patients-with-hr-positive/her2-negative-breast-cancer/>
17. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):307-316. doi:10.1056/NEJMoa1903765.
18. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2022 Mar 12;28(5):851-858. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-3032.
19. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves abemaciclib for HR-positive, HER2-negative breast cancer. 09/29/2017. Acessado a [09-09-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-hr-positive-her2-negative-breast-cancer>
20. U.S. Food and Drug Administration. FDA expands early breast cancer indication for abemaciclib with endocrine therapy. 03/03/2023. Acessado a [09-09-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-early-breast-cancer-indication-abemaciclib-endocrine-therapy>
21. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019 Jan 17;5. doi:10.1038/s41523-018-0097-z.
22. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Dec; 3(10):1758835918810116. doi:10.1177/1758835918810116. Erratum in: *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Dec; 03(10):1758835918810116.
23. Sledge GW, Jr., Tol M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 13;35(25):2875-2884. doi:10.1200/JCO.2017.75795.
24. Egbewande OM, Abdulwalu MA, Yusuf RO, Durojaye AB, Ashimiyi-Abdusalam ZI. Roles of Community Pharmacists in Cancer Management. *Innov Pharm*. 2022 Dec 12;3(3):1024925/1p.v1334946. doi:10.24925/1p.v1334946.
25. INFARMEC IP | Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório público de avaliação prévia do medicamento em meio hospitalar: Ibrance (Palbociclib). 07/03/2019. Acessado a [16-10-2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/142440/Rela%CC%83rio-p%CC%82blico-de-avalia%CC%83o-de-ibrance-129-2019/8a80b456-686c-41ae-b105-a8e9c0d4207?version=1.0>
26. INFARMEC IP | Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório público de avaliação: Kisqal (Ribociclib). 13/05/2020. Acessado a [16-10-2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/142440/Rela%CC%83rio-de-avalia%CC%83o-de-financiamento-p%CC%82blico-de-Kisqal-129-2020/cc5a182d-2588-589c-2b3c-480d7a30dbae>
27. INFARMEC IP | Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório Público de Avaliação - Verzenis (Abemaciclib). 30/12/2019. Acessado a [16-10-2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/142440/Rela%CC%83rio-p%CC%82blico-de-avalia%CC%83o-de-Verzenis-128-abemaciclib-29-2019/9936e48f-6382-8d3c-8e2a-850dca9cb518>

**FICHA TÉCNICA**

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretor: Helder Mota Filipe. Conselho Editorial: Ana Paula Mendes [editora]; Ana Cabral; Aurora Simón; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; João Gonçalves; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; Mara Guerreiro; M. Eugénia Araújo Pereira; Rita Oliveira; Rute Varela e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 - 1189-075 Lisboa - WWW.ORDEM.FARMACEUTICOS.PT. ISSN: 2184-9072

Anexo 3. Poster científico intitulado “Cyclin Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors – Real-World Data Analysis” apresentado no FIP World Congress (2023)

# Cyclin Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors – Real-World Data Analysis

Martins V.<sup>1</sup>; Morgado S.<sup>2</sup>; Paulino E.<sup>3</sup>; Morgado M.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Health Science Faculty, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal  
<sup>2</sup>Pharmaceutical Services, Hospital Centre of Cova da Beira, Covilhã, Portugal  
<sup>3</sup>Higher School of Health, Polytechnic Institute of Guarda, Guarda, Portugal

## 1 INTRODUCTION

Inhibitors of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (iCDK4/6) are a newly approved drug class for the treatment of metastatic or locally advanced breast cancer with hormone receptor (HR) positive and human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) negative. Currently, the drugs available on the market are abemaciclib, palbociclib and ribociclib, being indicated in combination with endocrine therapy such as aromatase inhibitors (AI) or competitive estrogen receptor antagonists (fulvestrant). Questions related to the efficacy and safety profile motivate a growing search for evidence in the real world (Real World Evidence - RWE) of the clinical use of these drugs.

## 2 AIMS

To compare the clinical results obtained with the iCDK4/6 in a real-world context with the results of the PALOMA-2 and PALOMA-3 clinical trials and, in this way, to better understand the importance of the real-world studies for complementarity in the decision of Authorization for Introduction in the Market (AIM) and in the clinical activity itself.

Table 1. Efficacy and Safety results from real-world studies and brief comparison to PALOMA-2 and -3 clinical trials.

Real-World Studies	Type	Patient Population	Treatment	Enrollment	Efficacy Results (PFS; OS and ORR)	Comparison with PALOMA-2 and -3 clinical trials
IRIS <sup>1</sup> - United States Subgroup NCT03159195 2018	Retrospective	Pre-, peri- and postmenopausal	Palbociclib + AI vs Palbociclib + Fulvestrant	360/ 292	PFS*: 84.1/ 79.8 % OS*: 95.1/ 87.9 % ORR: 79.5/74. % *follow-up of 12 months	Fewer dose adjustments; PFS is favorable; There is no information on the incidence of adverse effects.
RENATA <sup>2</sup> 2020	Prospective	Pre- and postmenopausal	Palbociclib + AI vs Palbociclib + fulvestrant	754/ 629	PFS: 36.7/ 24.2 months OS: NR/ NR ORR: 45.3/ 25.0 %	Similar ORR to PALOMA-2; Lower incidence of adverse effects despite a higher incidence of febrile neutropenia.
Flatiron Health Database <sup>3</sup> NCT04176354 2019	Retrospective	Pre-, peri- and postmenopausal	Palbociclib + Letrozole vs Letrozole + Placebo	662/ 306	PFS: 20.0/ 15.1 months OS: NR/ 43.4 months ORR: 59.8/ 39.2 %	PFS similar to PALOMA-2; OS (Letrozole) slightly less favorable than PALOMA-2.
Multicentric Indian Study <sup>4</sup>	Retrospective	Pre- and postmenopausal	Palbociclib + AI vs Palbociclib + fulvestrant	115/ 73	PFS: 20.2/ 12 months OR: 80/ 47.9 % ORR: 80/ 47.9 %	PFS similar to PALOMA-2; Lower incidence of neutropenia and febrile neutropenia.

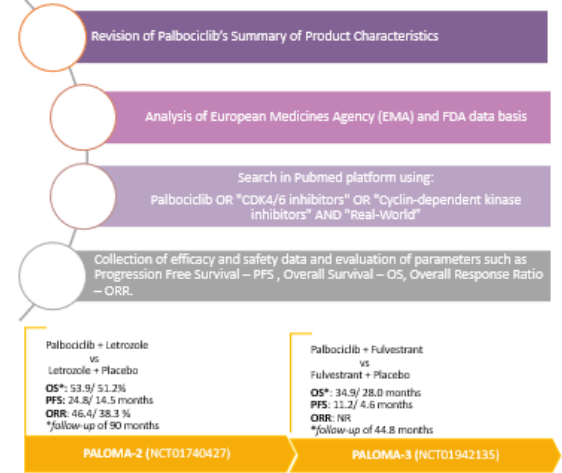
## 4 RESULTS

The search resulted in 55 articles, of which only 4 were related to real-world studies, all involving palbociclib, containing information on efficacy and safety data that were intended to be analyzed. The double-blind randomized controlled trials PALOMA-2 and -3 showed significant efficacy and safety results when combining palbociclib with letrozole or fulvestrant. By the evaluated RWE, when palbociclib is combined with an AI or fulvestrant, efficacy results similar to those obtained in clinical trials were observed. These studies still point to a lower incidence of adverse effects compared to the PALOMA trials, however in both scenarios the adverse effect neutropenia predominates.

## 6 REFERENCES

[1] Taylor-Stokes G, Mitra D, Walker J, Gibson K, Milligan G, Iyer S - Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR+/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: Results from the IRIS study 2018; Accessed: 21 Aug. 2022.  
 [2] Petracci F, Gomez-Absán G, Pini A, Dawson M - RENATA study—Latin American prospective experience: clinical outcome of patients treated with palbociclib in hormone receptor-positive metastatic breast cancer—real-world use 2020; Accessed: 21 Aug. 2022.  
 [3] Brufsky A, Liu X, Li B, Shi R, Li M, Lu Y, et al. Real-World Tumor Response of Palbociclib Plus Letrozole Versus Letrozole for Metastatic Breast Cancer in US Clinical Practice 2020; Accessed: 22 Aug. 2022.  
 [4] Agrawal C, Goyal P, Agrawal A, Tripathi R, Dholegoudar F, Baghel S, Sharma A, Bhatia L, Talyar V, Goyal S, Kumar D - Multiplexed real world evidence with palbociclib in hormone positive HER2 negative metastatic breast cancer in Indian population 2021; Accessed: 22 Aug. 2022.  
 [5] First Aromatase Inhibitor Survival Results from Phase 3 PALOMA-2 Trial of (BRAC) (Palbociclib) for the First Time (Palbociclib) in HR+, HER2- Metastatic Breast Cancer: BreastIma2, 2022. Page: <https://www.breastim2.com/news/home/2022/06/01/0502/en/>. Accessed: 20 Aug. 2022.  
 [6] Palbociclib in HR+, HER2- Metastatic Breast Cancer: PIONEER 2018. Page: <https://www.pioneer2018.com/press-releases/press-release-2018-08-20/>. Accessed: 20 Aug. 2022.  
 [7] Palbociclib (BRACCEL), FDA, 2017. Page: <https://www.fda.gov/drugs/real-world-evidence/real-world-evidence-approvals-drugs/palbociclib>. Accessed: 10 Aug. 2022.

## 3 METHODS



AI - Aromatase Inhibitors (Letrozole, Anastrozole or Exemestane); PFS - Progressive Free Survival, OS - Overall Survival, ORR - Overall Response Ratio; OR - Objective Response Ratio; NR - Not Reached

## 5 CONCLUSIONS

The real-world studies are an essential tool in the clinical foundation for the approval of new pharmacotherapeutic regimens, providing us with real information that can improve their safety and efficacy profile. There is still a lack of real-world studies on iCDK4/6, especially in regard to abemaciclib and ribociclib. The RWE studies already carried out allow us to conclude that palbociclib has an efficacy profile similar to that observed in clinical trials, with safety data being even more favorable.

## Anexo 4. Resumo intitulado “Cyclin Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors – Real-World Data Analysis” publicado no FIP Brisbane Conference Abstracts (2023).

FIP Brisbane conference abstracts 2023

Industrial pharmacy

**Conclusion:** The controlled crystallization and wet milled methods were useful techniques for preparing inhalable complex IBP microparticles and were suitable for developing inhaled formulations.

### Cyclin dependent kinases 4 and 6 inhibitors- Real-world data analysis

Vera Martins<sup>1</sup>, Dr Sandra Morgado<sup>2</sup>, Dr Ema Paulino<sup>3</sup>, Prof Manuel Morgado<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Beira Interior, Faculty of Health Sciences, Covilhã, Portugal, <sup>2</sup>Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Pharmaceutical Services, Covilhã, Portugal, <sup>3</sup>Portuguese Pharmaceutical Society, Lisbon, Portugal  
Posters Tuesday, September 26, 2023, 12:30 PM - 2:30 PM

**Background:** Inhibitors of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (iCDK4/6) are a newly approved drug class for the treatment of metastatic or locally advanced breast cancer. Currently, the drugs available on the market are abemaciclib, palbociclib and ribociclib, being indicated in combination with endocrine therapy such as aromatase inhibitors (AI) or fulvestrant. Questions related to the efficacy and safety profile motivate a growing search for evidence in the real world (Real World Evidence - RWE) of the clinical use of these drugs.

**Purpose:** To compare real-world results obtained with iCDK4/6 with the results of PALOMA 2 and PALOMA 3 clinical trials and to better understand the importance of the real-world studies for complementarity in the decision of Authorization for Introduction in the Market (AIM) and in the clinical activity itself.

**Methods:** A search was carried out in PubMed, using the terms: "Abemaciclib" OR "Palbociclib" OR "Ribociclib" OR "CDK 4/6 inhibitors" OR "Cyclin-dependent kinase inhibitors" AND "Real-World" and relevant information was collected on the efficacy profile and safety of these drugs. This search was conducted in August 2022.

**Results:** The search resulted in 55 articles, of which only 4 were related to real-world studies, all involving palbociclib, containing information on efficacy and safety data that were intended to be analysed. The double-blind randomized controlled trials PALOMA 2 and 3 showed significant efficacy and safety results when combining palbociclib with letrozole or fulvestrant. By the evaluated RWE, when palbociclib is combined with an AI or fulvestrant, efficacy results similar to those obtained in clinical trials were observed. These studies still point to a lower incidence of adverse effects compared to the PALOMA trials, however in both scenarios the adverse effect neutropenia predominates.

**Conclusion:** The real-world studies are an essential tool in the clinical foundation for the approval of new pharmacotherapeutic regimens, providing real information that can improve their safety and efficacy. There is still a lack of RWE on iCDK4/6, especially with regard to abemaciclib and ribociclib. The RWE studies already carried out allow us to conclude that palbociclib has an efficacy profile similar to

that observed in clinical trials, with safety data being even more favorable.

### Formulation of plant-based liposomal skin care preparation

Dr. Rajani Shakya<sup>1</sup>, Dr. Rajendra Gyawali<sup>1</sup>, Mr. Paras Regmi<sup>1</sup>, Ms. Srijana Suwal<sup>1</sup>, Mrs. Rojeena Koju Shrestha<sup>1</sup>, Mrs. Joshna Shrestha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kathmandu University, School of Science, Department of Pharmacy, Dhulikhel, Nepal  
Posters Tuesday, September 26, 2023, 12:30 PM - 2:30 PM

#### Background

Natural cosmetic products are considered safer alternatives for treating skin disorders and beautification. However, the dermal application of preparations containing phytoconstituents may be limited by their instability, poor solubility, permeability and bioavailability. Encapsulation technology like liposomal delivery system is of great interest these days in topical formulations as a carrier for transdermal delivery of active phytoconstituents.

#### Purpose

Objective of this study was to formulate skin care preparation using a novel liposomal delivery system, encapsulating active phytoconstituent.

#### Method

Extracts from *Glycyrrhiza glabra*, *Moringa oleifera* and *Morus nigra* were collected and their phytochemical screening was carried out. Emulgel base was prepared using carbopol, liquid paraffin, acacia, glycerin, stearic acid, sodium hydroxide, tween 90, and sodium benzoate. Emulgel base was optimized with 13 formulations using central composite design keeping liquid paraffin and carbopol as variables.

Liposomes were prepared using thin film hydration method and were characterized using Zetasizer. After optimization, liposomes of *Moringa oleifera* were prepared.

Optimized emulgel base, liposome suspension and the plant extracts were combined to prepare plant-based anti-aging moisturizing cream.

#### Results

Antioxidant activity and total phenolic content was found to be maximum in the extract of *Morus nigra*. IC50 was found to be 104.96 ppm for *Morus nigra*, 261.46 ppm for *Glycyrrhiza glabra* and 320.42 ppm for *Moringa oleifera*. Percentage yield was found to be satisfactory from all the plants selected.

For the desirable texture of emulgel base, concentration ranges of carbopol and liquid paraffin identified were 0.2 - 1.7% and 0 - 10% respectively. For optimal occlusive property, required concentration of these were found to be above 1.6% and 16% respectively; for optimal pH, carbopol concentration range required is 1 - 1.7% and liquid paraffin less than 2%. For the optimal density of formulation, carbopol and liquid paraffin should be below 0.8% and 6% respectively.

Anexo 5. Poster científico intitulado “Inibidores das Cinases Dependentes de Ciclina 4 e 6 – Análise de Dados do Mundo Real” apresentado no XV Congresso Nacional APFH (2022)



## Inibidores das Cinases Dependentes de Ciclina 4 e 6 – Análise de Dados do Mundo Real

Vera Martins<sup>1</sup>, Sandra Morgado<sup>2</sup>, Olímpia Fonseca<sup>1,2</sup>, Manuel Morgado<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã

<sup>2</sup>Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã

### INTRODUÇÃO

Os Inibidores Dependentes de Ciclina 4 e 6 (iCDK 4/6) são uma classe farmacológica recentemente aprovada para o tratamento do cancro da mama metastático ou localmente avançado com recetor hormonal (HR) positivo e com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo. Atualmente, os fármacos disponíveis no mercado são o Abemaciclib, Palbociclib e Ribociclib sendo indicados em combinação com terapia endócrina como os Inibidores de Aromatase (IA) ou Antagonistas Competitivos dos Recetores de Estrogénio (Fulvestrant). Apesar do promissor interesse na conduta oncológica, os obstáculos relacionados com o perfil de segurança motivam uma crescente procura por evidência no mundo real (RWE) de utilização clínica destes fármacos.

### OBJETIVOS

Comparar os dados obtidos em contexto real-world de utilização do palbociclib com os resultados dos ensaios clínicos PALOMA 2 e PALOMA 3. Perceber a importância dos estudos real-world para a complementaridade na decisão de Autorização de Introdução no Mercado e no exercício médico.

### MATERIAIS E MÉTODOS

**Tabela 1. Resultados de ensaios Real World e breve comparação aos ensaios clínicos PALOMA 2 e 3.**

Ensaio Real World	Tipo de Ensaio	Regime Farmacológico	Número de doentes	Parâmetros de Eficácia	Em comparação com os ensaios PALOMA 2 e 3
IRIS <sup>1</sup> - Subgrupo Estados Unidos NCT03159195 2018	Retrospectivo	Palbociclib + IA vs Palbociclib + Fulvestrant	360/ 292	PFS*: 84.1/ 79.8 % OS*: 95.1/ 87.9 % ORR: 79.3/74.4 % *ao fim de 12 meses	Menos ajustes de dose; PFS mostra-se favorável; Não existem informações sobre a incidência de efeitos adversos.
RENATA <sup>2</sup> 2020	Prospetivo	Palbociclib + IA vs Palbociclib + fulvestrant	734/ 629	PFS: 36.7/ 24.2 meses OS: NA/ NA ORR: 45.3/ 25.0 %	ORR semelhante; Menor incidência de efeitos adversos apesar de maior incidência de neutropenia febril.
Fatiron Health Database <sup>3</sup> NCT04176354 2019	Retrospectivo	Palbociclib + Letrozole vs Letrozole + Placebo	662/ 306	PFS: 20.0/ 15.1 meses OS: NA/ 49.4 meses ORR: 39.8/ 39.2 %	PFS semelhante ao PALOMA2; OS (Letrozole) ligeiramente menos favorável do que o PALOMA2.
Multicentric Indian Study <sup>4</sup>	Retrospectivo	Palbociclib + IA vs Palbociclib + fulvestrant	115/ 73	PFS: 20.2/ 12 meses OR: 80/ 47.9 % ORR: 80/ 47.9 %	PFS semelhante ao PALOMA2; Menor incidência de neutropenia e de neutropenia febril.

IA – Inibidores de Aromatase (inclui Letrozole, Anastrozole ou Exemestano); PFS – Progressive Free Survival; OS – Overall Survival; ORR – Overall Response Ratio; OR – Objective Response Ratio; NA - Não Atingido

Palbociclib + Letrozole vs Letrozole + Placebo OS*: 53.9/ 51.2% PFS: 24.8/ 14.5 meses ORR: 42% *ao fim de 90 meses	Palbociclib + Fulvestrant vs Fulvestrant + Placebo OS: 34.8/ 28.0 meses PFS: 11.2/ 4.6 meses ORR: 19%
--	--

### RESULTADOS

A pesquisa conduziu à obtenção de 35 artigos, dos quais apenas 4 eram relativos a estudos real-world, todos eles envolvendo o palbociclib, contendo a informação relativa a dados de eficácia e segurança que se pretendiam analisar. Os ensaios clínicos randomizados com dupla ocultação PALOMA 2 e 3 mostraram resultados significativos de eficácia e segurança quando combinado o palbociclib com o letrozole ou fulvestrant. Pela RWE avaliada, sempre que o palbociclib é combinado com um IA ou fulvestrant foram observados resultados de eficácia semelhantes aos obtidos nos ensaios clínicos. Estes estudos ainda apontam para uma menor incidência de efeitos adversos relativamente aos ensaios PALOMA, contudo em ambos os cenários predomina o efeito adverso neutropenia.

### BIBLIOGRAFIA

[1] Taylor-Stokes G, Mitra D, Waller L, Gibson K, Milligan G, Iyer S - Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HRp/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: Results from the IRIS study 2019; 21-08-2022  
[2] Petrossi G, Gemse Abuh G, Pini A, Chiodo M - RENATA study—Latin American prospective experience: clinical outcome of patients treated with palbociclib in hormone receptor-positive metastatic breast cancer—real-world use 2020; 21-08-2022  
[3] Ibrahim A, Liu X, Li B, McRoy L, M. Layman R - Real-World Tumor Response of Palbociclib Plus Letrozole Versus Letrozole for Metastatic Breast Cancer in US Clinical Practice 2019; 21-08-2022  
[4] Agrawal C, Goyal S, Agrawal A, Tripathi S, Dandekar C, Bagthar S, Sharma A, Batta U, Talwar G, Goyal S, Kumar R, Daxal D - Multicentric real world evidence with palbociclib in hormone positive HER2 negative metastatic breast cancer in Indian population 2021; 22-08-2022 Pfizer Europe, Summary of Product Characteristics of Ibrance®, 2016.

### CONCLUSÃO

Os estudos real-world têm vindo a apresentar-se como uma imprescindível ferramenta na fundamentação clínica para a aprovação de novos regimes farmacoterapêuticos, dando-nos informação real que podem aprimorar o perfil de segurança e eficácia dos mesmos. Existe ainda uma carência de estudos no mundo real relativos aos iCDK 4/6, sobretudo no que se refere ao abemaciclib e ribociclib. Os estudos real world já realizados permitem concluir que o palbociclib apresenta um perfil de eficácia semelhante ao observado nos ensaios clínicos, tendo os dados de segurança sido até mais favoráveis.

Anexo 6. Poster científico intitulado “Inibidores das Cinases Dependentes de Ciclina em Oncologia – Avanços Recentes” apresentado no XIV Congresso Nacional APFH (2021)

# Inibidores das Cinasas Dependentes de Ciclina em Oncologia – Avanços Recentes

Vera Martins<sup>1</sup>, Sandra Morgado<sup>2</sup>, Olímpia Fonseca<sup>1,2</sup>,  
Manuel Morgado<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã

<sup>2</sup>Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã

## INTRODUÇÃO

Os inibidores das cinasas dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6 foram aprovados como tratamento de primeira linha<sup>1</sup> do cancro da mama metastático ou localmente avançado com recetor hormonal (HR) positivo e com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo. A sua reduzida seletividade resulta numa toxicidade que incentiva a uma abordagem terapêutica combinada exigindo, desta forma, uma vigilância e monitorização adicional.

## MATERIAS E MÉTODOS

Revisão bibliográfica dos Resumos das Características dos Medicamentos dos inibidores das CDK disponíveis no mercado farmacêutico português tal como pesquisa na base de dados eletrónica da PubMed, recorrendo aos termos «CDK inhibitors» e «CDK4/6 inhibitors» de artigos publicados desde janeiro/2014 até setembro/2021. Foram igualmente consultadas as bases de dados da European Medicines Agency (EMA) e da United States Food and Drug Administration (FDA) permitindo identificar os inibidores CDK com autorização na prática clínica.

## OBJETIVO

Rever os avanços recentes, em termos de indicações terapêuticas e efeitos adversos, dos diferentes inibidores das CDK 4/6 que se encontram atualmente disponíveis no mercado nacional, reconhecendo o farmacêutico como um elemento chave na otimização da terapêutica.

## RESULTADOS

Atualmente são comercializados em Portugal três inibidores CDK, todos com indicação no tratamento do cancro da mama metastático – abemaciclib, palbociclib e ribociclib. Esta classe inibe especificamente as proteínas CDK4/6, anormalmente ativas nas células cancerígenas, bloqueando a fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb) e a proliferação das células tumorais Rb-positivas. Demonstraram reduzir a resistência à terapia mono-endócrina com efeitos positivos na sobrevida dos doentes e privilegiando o seu uso combinado com inibidores da aromatase como o letrozole.

Apesar dos benefícios promissores desta abordagem terapêutica é de sublinhar a toxicidade sistémica (infecções e manifestações ao nível sanguíneo e linfático) e o custo económico associado, sendo essencial a colaboração de uma equipa multidisciplinar, na qual o farmacêutico desempenha um papel imprescindível, no que toca à monitorização da terapêutica e identificação de erros de medicação.

Nome	Substância Ativa	Indicações Terapêuticas	Combinações possíveis na terapia endócrina	Efeitos Adversos
Verzenio	Abemaciclib	Cancro da mama metastático ou localmente avançado com recetor hormonal (HR) positivo e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2-) negativo	Inibidor da aromatase; fulvestrant ou agonista da hormona de libertação da hormona luteinizante	Toxicidade sistémica ao nível linfático, cutâneo e hematológico
Ibrance	Palbociclib			
Kisqali	Ribociclib			

## CONCLUSÕES

Os inibidores CDK 4/6 mostraram eficácia relevante no tratamento do cancro da mama. Importa, contudo, destacar as reações adversas como o grande desafio desta classe farmacológica na prática clínica, frequentemente associadas a infeções e manifestações ao nível sanguíneo e linfático, reforçando o papel do farmacêutico na vertente da farmacovigilância.

## Referências

Zhang M, Zhang L, Jin Y, Hei R, Li X, Cai H, Wu X, Zheng Q, Cai C (2021) CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development, *Med chem* 4: 340-348.

Resumo das Características do Medicamento (RCMs) do Abemaciclib, Palbociclib e Ribociclib

## Anexo 7. Espaço Exterior da farmácia Saúde



## Anexo 8. Espaço Interior da farmácia Saúde



## Anexo 9. Expositores e montras da farmácia Saúde



DESMACILHANTES  
anuncio, oferta de  
1 de  
1 junho 20  
setemb-0

**MONTRAS**

**VICHY LA ROCHE POSAY**  
LABORATOIRES

COMPROMISSO MONTRAS 2021

**INFORMAÇÕES GERAIS**

Farmácia: \_\_\_\_\_ Localidade: \_\_\_\_\_  
 Trade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
 Interveniente Farmácia: \_\_\_\_\_  
 Código de cliente: \_\_\_\_\_

**COMPROMISSO**

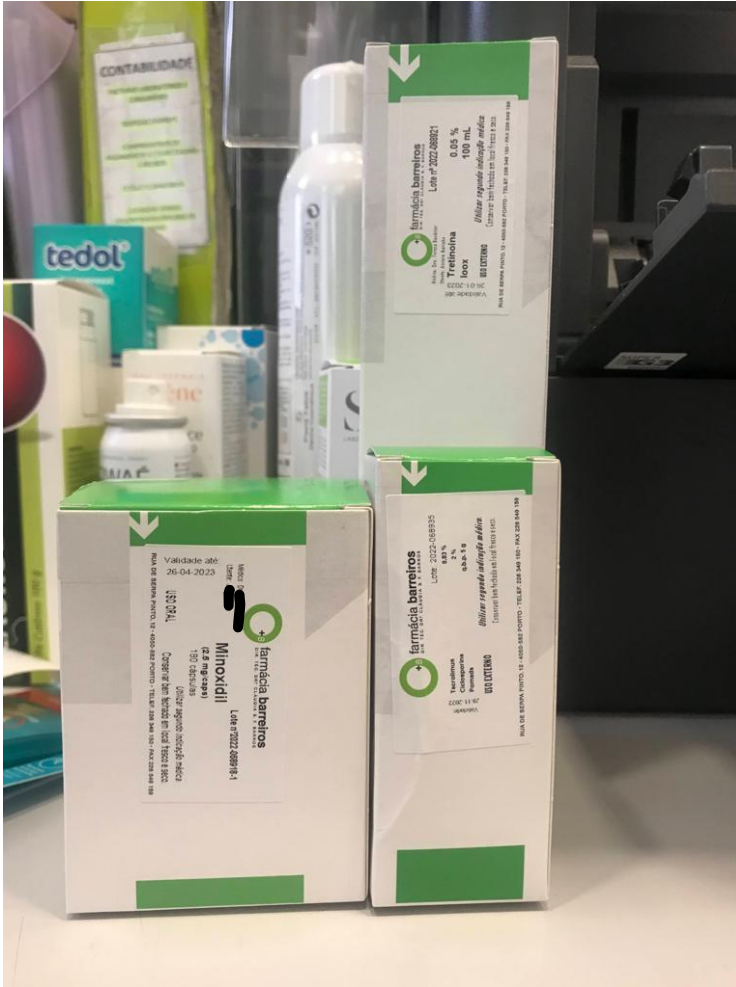
Assinatura o compromisso para a realização das montras manipuladas com X, dentro como se respetivas listas de manigim, integridade e apresentação de montra por um período de 15 dias. As montras só serão substituídas após resolução da respetiva ocorrência.

QUANTIDADE	Nº	MARCA	TIPO	DATA MONTRA	MATERIAL	LANGUIVA	ALTA
X	1	VICHY	LEPTACTYL Espuma facial	15/09/2021	100ml		
X	2	LA ROCHE POSAY	LIPIKAR	15/09/2021	100ml		
X	3	LA ROCHE POSAY	TOLERIANE	15/09/2021	100ml		
X	4	VICHY	MINIATÉLÉOR ORAL	15/09/2021	100ml		
X	5	LA ROCHE POSAY	ARTHELIS	15/09/2021	100ml		
X	6	VICHY	BIOLICOL	15/09/2021	100ml		
X	7	LA ROCHE POSAY	LIPIKAR	15/09/2021	100ml		
X	8	VICHY	BIOLICOL	15/09/2021	100ml		

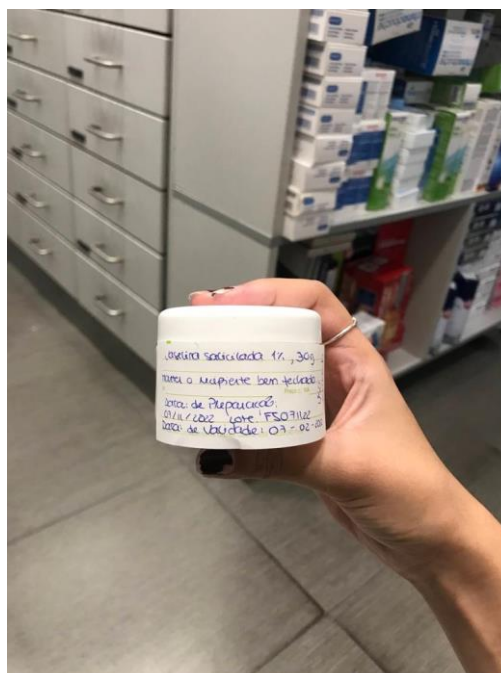
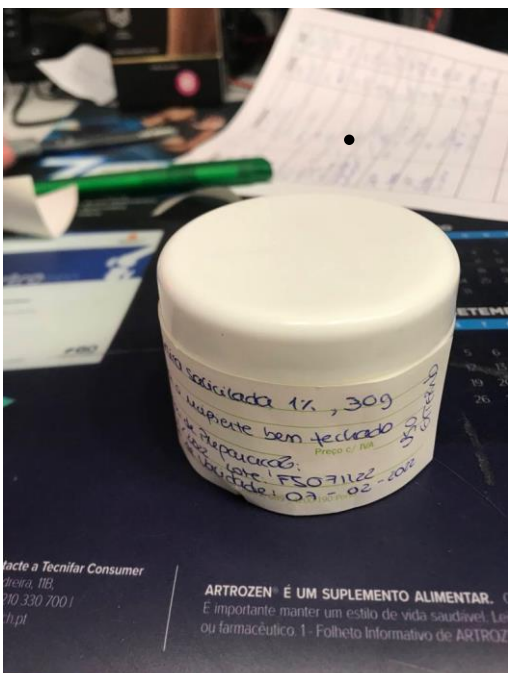
*Handwritten signature: [Signature]*

**CÓ CAR**


## Anexo 10. Medicamentos manipulados da farmácia Barreiros




Anexo 11. Medicamento manipulado – Vaselina Salicilada a 1%



## Anexo 12. Notificação da reação adversa através do Portal RAM - INFARMED I.P.



Infarmed  
Autoridade Nacional do Medicamento  
e Produtos de Saúde, I.P.



**Portal RAM**  
Notificação de Reações Adversas  
a Medicamentos

### Reações Adversas

Se tiver ocorrido mais do que uma reação, poderá adicionar "Outra Reação".

[Outra Reação](#)

#### Reação Adversa

Descrição da RAM\*

Outra

Descrição da RAM (Outra)\*

Trombose

Evolução da Reação\*

Em Recuperação

Critérios de Gravidade

Incapacidade

Data de Início

12/11/2022

Data de Fim

25/11/2022

Causalidade

Provável

Duração da Reação

2

Sema.

Tratamento da reação adversa

Anticoagulante

## Anexo 13. Formulário de pedido AUE dos SFH da ULSCB.

SERVIÇOS FARMACEUTICOS
Pedido de AUE para novos medicamentos de uso exclusivo hospitalar ou outros medicamentos de receita médica restrita, quando apenas comercializados a nível hospitalar

<b>Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica</b> <small>(alínea c) do n.º 1 do artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 178/2006, de 30 de Agosto)</small>
---

Identificação da Instituição de Saúde	
Contacto (s) Telefone: Fax:	
Substância (s) activa (s)	
Nome do medicamento	
Dosagem	
Forma farmacêutica	
Via de administração	
Apresentação (dimensão da embalagem)	
Indicações terapêuticas propostas	
Posologia e duração do tratamento	
Custo unitário por dose administrada	
Previsão do número de tratamentos/doente	
N.º de doentes abrangidos por esta AUE	
Impacto orçamental	
Terapêutica actualmente utilizada com a mesma indicação	

ULS08-BF-MOD.02.01

SERVIÇOS FARMACEUTICOS
Pedido de AUE para novos medicamentos de uso exclusivo hospitalar ou outros medicamentos de receita médica restrita, quando apenas comercializados a nível hospitalar

Fundamentação Clínica (referir, fundamentando através de referências, qual a mais valia terapêutica relativamente aos fármacos existentes, nomeadamente em termos de eficácia, segurança, e outros aspectos considerados relevantes em relação aos doentes específicos, salientando as características clínicas em que tornam a AUE "especial")

--

Estratégia terapêutica para a situação clínica em causa

--

Data:

Assinatura do Director Clínico

---

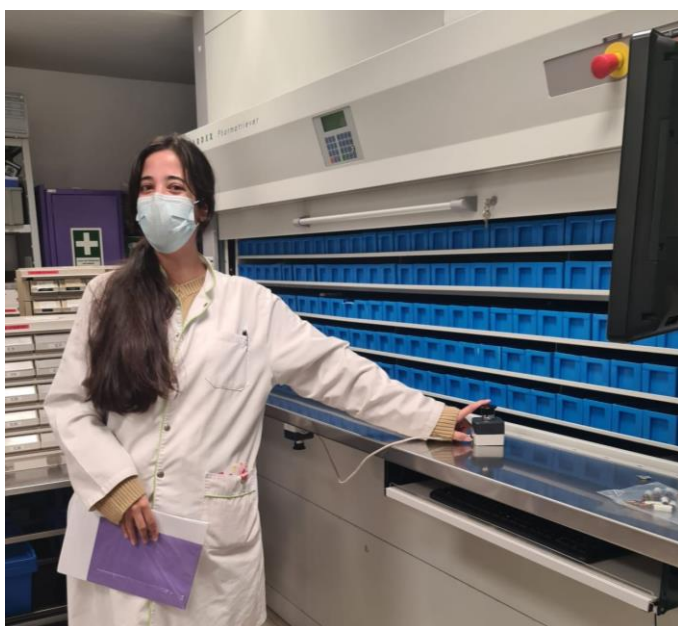
Data:

Assinatura do Presidente da Comissão de Farmácia e Terapêutica

---

ULS08-BF-MOD.02.01

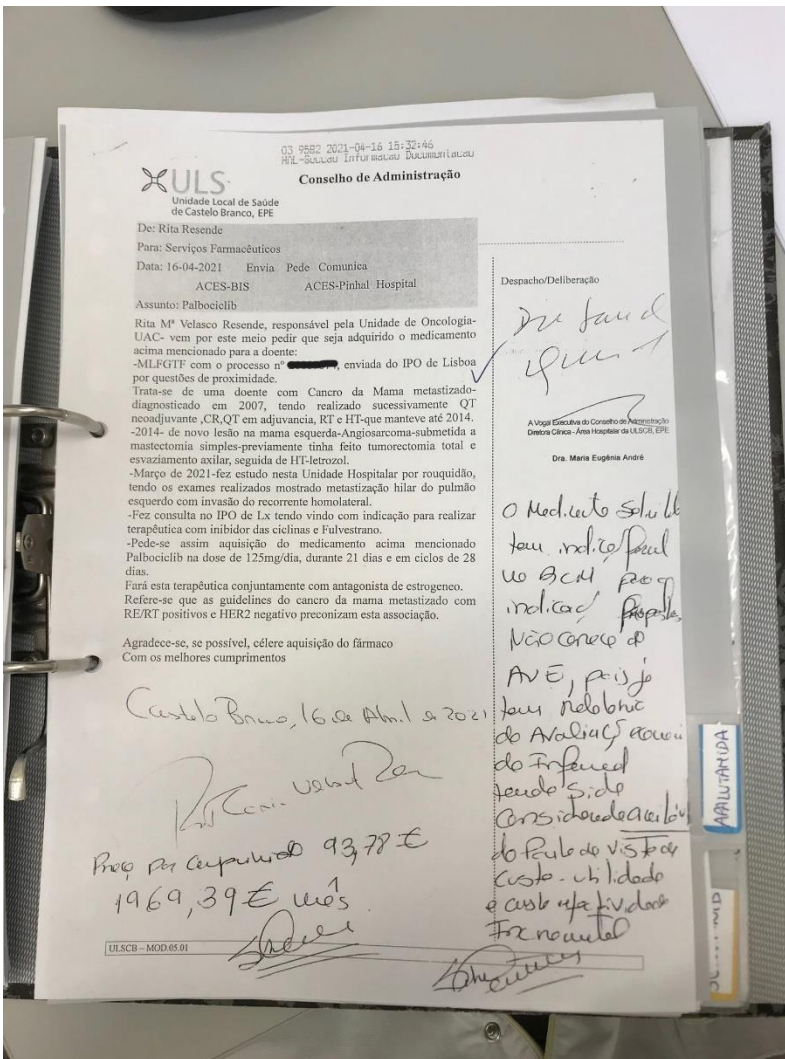
#### Anexo 14. Kardex dos serviços farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco.




#### Anexo 15. Embalagem do medicamento Palbociclib.



Anexo 16. Pedido de utilização individual do fármaco palbociclib emitido pelo Conselho de Administração.



Anexo 17. Pedido de utilização individual do fármaco adalimumab emitido pelo Conselho de Administração.


 15 3534 2022-12-07 09:55:24  
 ULS - Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE

**Conselho de Administração**

---

**De:** *Serviços Farmacêuticos (Sandra Queimado)*  
**Para:** Direcção Clínica Ex. ma Sra. Dra. Maria Eugénia André  
**Data:** 6 de Dezembro de 2022  
 Envia     Pede     Comunica   
 ACES-BIS     ACES-Pinhal     Hospital   
**Assunto:** Medicamento    Adalimumab

Despacho/Deliberação

MIA  
12/12

Conforme solicitado informo o seguinte:

Ao da Portaria 48/2016, actual redacção do despacho 18419 / 2010 vem definir as condições de dispensa e utilização de medicamentos a doentes com artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite juvenil poliarticular e psoríase em placas.

Desde que a consulta esteja certificada pela DGS a cedência pode ser efectuada em qualquer Serviço Farmacêutico Hospitalar do SNS, conforme conveniência do utente, O utente CMMGVR

**Diagnostico - Espondiloartrite**

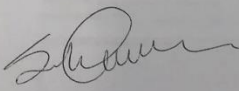
O medicamento solicitado tem indicação formal para a indicação proposta.  
 Cumpre as Guidelines da CNFT – 1ª linha de tratamento

Adalimumab  
 Preço por unidade 50€ impacto anual 1300 €

Com os meus melhores Cumprimentos

Pelos Serviços Farmacêuticos

Anexo – documentação e identificação do utente

  
Dr. Maria Eugénia André

ULSCB - MOD.05.01

Anexo 18. Equipamento de Reembalagem Auto-Print Unit Dose.





Anexo 19. Ficha técnica de preparação da suspensão oral de pirazinamida 100mg/ mL.

**XULS** Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE

### Ficha Técnica de Preparação

Impressão

Data / Hora:	2023-01-11 09:48
Utilizador:	2044
Página:	1 / 2

Preparação: Manipulado. Suspensão oral de Pirazinamida 100mg/mL SyrSpend® SF PH4 NEO - 80001559  
 Nº da Guia/Lote: GP2023010018  
 Quantidade a preparar: 1 FRASCO  
 Data de preparação: 11-01-2023 09:48

Matérias-primas	Origem	Nº Lote / Prazo Valid.	Quantidade Calculada	Quantidade Pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Pirazinamida 500 mg Comp	SANOPI - PRODUTOS FARMACEUTICO S. Lda	1401A 2024-03-31	20000 mg	20000 mg	REP 11/01/2023	REP 11/01/2023
Veículo suspensor edulcorante (SyrSpend® SF PH4 NEO)	FAGRON IBERICA, S.A.U	22112401 2024-09-12	1 ts	1 ts	REP 11/01/2023	REP 11/01/2023

**Equipamento**

**Técnica de Preparação**

1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.
2. Colocar o conteúdo das cápsulas no frasco de veículo suspensor.
3. Agitar para homogeneizar o pó.
4. Adicionar água para injectáveis até obter um volume aproximado de 180 mL.
5. Agitar até homogeneizar.
6. Perfezer com água para injectáveis até obtenção de um volume final de 200 mL.
7. Agitar até homogeneizar.
8. Rotular.

Rubrica do Operador: *[assinatura]*

Material de embalagem	Capacidade	Nº do lote	Origem	Rubrica do Operador
Frasco	200ML			<i>[assinatura]</i>

Número de observação e nome do doente: *[redacted]*  
 Nome do prescriptor: *[redacted]*

Volume Final = 200 ML

**Serviço**  
 12711S77 - CDP

**XULS** Unidade Local de Saúde Castelo Branco, EPE  
**Ficha Técnica de Preparação**

PPH9001 R0F

**Impressão**  
 Data / Hora: 2023-01-11 09:48  
 Utilizador: 2044  
 Página: 2 / 2

**Prazo de utilização e condições de conservação**

Condições de conservação:  
 TEMPERATURA AMB. S/LUZ

Prazo de utilização: 90 dias; Prazo Validade: 2023-04-11

**Verificação**

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Cor	Vermelho	✓	<i>[Handwritten Signature]</i>
Aspecto	Homogéneo	✓	<i>[Handwritten Signature]</i>

Aprovado  Rejeitado  Supervisor: *[Handwritten Signature]* 11/01/2023

**Observações**

SERVICIOS FARMACÉUTICOS - ULSB2 - DR. TIC. DR. GUSTAVO GOMES  
 DIZENTE: *[Handwritten]* SERV. COP  
**Manipulado, Suspensão oral de Piraracetamida 100mg/mL SyrSpend-SF PH4 NEO**  
 N.º Guia: 2023010019  
 Prazo de validade: 90 dias  
 DATA PREP: 20230111 LOTE: GP2023010019 VALOR: 20230111  
 VIA ADM: Via oral CONSERV: TEMPERATURA AMB. S/LUZ

Rubrica do Director Técnico \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Anexo 20. Ficha técnica de preparação da suspensão de espironolactona 2,5mg/ mL.

**XULS** Unidade Local de Saúde Castelo Branco, EPE  
**Ficha Técnica de Preparação**

PPH9001 R0F

**Impressão**  
 Data / Hora: 2023-01-11 10:22  
 Utilizador: 2044  
 Página: 1 / 2

**Preparação:** Manipulado, Suspensão de Espironolactona 2,5 mg/mL SyrSpend® SF PH4 NEO - 80001406  
**Nº da Guia/Lote:** GP2023010019  
**Quantidade a preparar:** 1 FRASCO **Data de preparação:** 11-01-2023 10:22

Matérias-primas	Origem	Nº Lote / Prazo Valid.	Quantidade Calculada	Quantidade Pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Espironolactona 25 mg Comp	LABORATORIOS PFIZER LDA	928191 2027-01-31	500 mg	500mg	<i>[Handwritten Signature]</i> 11/01/23	<i>[Handwritten Signature]</i> 11/01/2023
Veículo suspensor edulcorante (SyrSpend® SF PH4 NEO)	FAGRON IBERICA, S.A.U	22112-H01 2024-09-12	U.	U.	<i>[Handwritten Signature]</i> 11/01/23	<i>[Handwritten Signature]</i> 11/01/2023
Água para preparacoes injectaveis Sol inj Fr 500 ml IV q.b.p.	B. BRAUN MEDICAL UNIPERSOAL LDA.	22133412 2025-02-28	q.b.p. 200 mL	200ml	<i>[Handwritten Signature]</i> 11/01/23	<i>[Handwritten Signature]</i> 11/01/2023

**Equipamento**

**Técnica de Preparação**

- Verificar o estado de Limpeza do material a utilizar. ✓
- Pesar os comprimidos de espironolactona. ✓
- Calcular a massa de comprimidos de espironolactona correspondente a 500 mg de espironolactona. ✓
- Triturar os comprimidos de espironolactona em almofariz de porcelana até obtenção de pó fino homogéneo. ✓
- Pesar a quantidade de pó obtido em 4 correspondente a 500 mg. ✓
- Adicionar o pó pesado em 5 ao frasco de SyrSpend® SF PH4 NEO. ✓
- Adicionar água para injectáveis até obter cerca de 160 mL de suspensão. ✓
- Agitar até obtenção de suspensão homogénea. ✓
- Adicionar água para injectáveis até perfazer os 200 mL. ✓
- Rotular. ✓

Rubrica do Operador *[Handwritten Signature]*

**XULS** Unidade Local de Saúde Castelo Branco, EPE  
**Ficha Técnica de Preparação**

Impressão  
 Data / Hora: 2023-01-11 10:22  
 Utilizador: 2044  
 Página: 2 / 2

Material de embalagem: Frasco, Capacidade: 200ML, Nº do lote: [redacted], Origem: [redacted], Rubrica do Operador: [assinatura]

Número de observação e nome do doente: ULSCB / 80009135 - [redacted], Nome do prescriptor: [assinatura]

Volume Final = 200 ML

Serviço: 123341 - C.EXT.-PEDIATRIA GERAL

Prazo de utilização e condições de conservação  
 Condições de conservação: FRIGORÍFICO (2-8°C) SLUZ  
 Prazo de utilização: 90 dias; Prazo Validade: 2023-04-11

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Cor	Branco	✓	[assinatura]
Aspecto	Suspensão	✓	[assinatura]

Aprovado  Rejeitado  Supervisor: [assinatura] 11/01/2023

Observações

Rubrica do Director Técnico: [assinatura] Data: [redacted]

SEIÇÃO FARMACÉUTICA - ULSCB - DR. TEL. DA. Saúde Castelo Branco  
 IDENTIFICADOR: 82001111 - PEDIATRIA GERAL  
 Manipulação, Suspensão de Equivocidade 8,4 mg/ml Nystatin-SF PSE  
 NED  
 JÁ SE ENCONTRA EM USO  
 DATA PREP: 20230111 LOTE: 2022020118  
 VIA: SOL. 100 ml

Anexo 21. Ficha técnica de preparação da suspensão de nistatina, lidocaína e bicarbonato de sódio 8,4% em água.

**XULS** Unidade Local de Saúde Castelo Branco, EPE  
**Ficha Técnica de Preparação**

Impressão  
 Data / Hora: 2023-01-11 13:58  
 Utilizador: [redacted]  
 Página: 1 / 2

Preparação: Manipulado, Susp. de Nistatina, lidocaína, bicarbonato de sodio(8,4%) em água - 80001349  
 Nº da Guia/Lote: GP2023010022  
 Quantidade a preparar: 1 FRASCO Data de preparação: 11-01-2023 13:58

Matérias-primas	Origem	Nº Lote / Prazo Valid.	Quantidade Calculada	Quantidade Pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Nistatina 100000 U.I./ml Susp oral Fr. 30 ml	ALLOGA LOGIFARMA, SA	CX49 2024-07-31	30 mL	30ml	[assinatura]	11/01/2023
Lidocaína 20 mg/g Gel Blisn 30 g	SIDEFARMA	2212LA 2025-10-31	30 g	30g	[assinatura]	11/01/2023
Bicarbonato de sódio 84 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	LABESFAL LAB. DE ALMIRO, SA	16RKS670 2024-09-30	100 mL	100ml	[assinatura]	11/01/2023
Água para preparações injectáveis Sol inj Fr 500 ml IV	B. BRAUN MEDICAL UNIPERSOAL LDA.	22133412 2025-02-28	500 mL	500ml	[assinatura]	11/01/2023

Equipamento

Técnica de Preparação

- Adicionar o conteúdo do frasco de bicarbonato 8,4 % ao frasco de água para injectáveis com auxílio de um spike duplo. ✓
- Homogeneizar a solução. ✓
- Misturar em proveta a lidocaína com a nistatina até homogeneização completa. ✓
- Adicionar aos poucos o bicarbonato misturando lentamente para evitar a formação de espuma. ✓
- Homogeneizar a suspensão obtida. ✓
- Perfazer até obter 500 ml de suspensão. ✓
- Homogeneizar a suspensão obtida. ✓
- Transferir para frasco de vidro âmbar e rolar. ✓
- Rotular o frasco. ✓

Rubrica do Operador: [assinatura]

**ULS** Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE  
**Ficha Técnica de Preparação**

Impressão  
 Data / Hora: 2023-01-11 13:58  
 Utilizador: 2044  
 Página: 2 / 2

FRP0001.02P

Material de embalagem	Capacidade	Nº do lote	Origem	Rubrica do Operador
Frasco	500ML			
Número de observação e nome do doente			Nome do prescriptor	
ULSCB / [REDACTED]			67508 - Mafalda Martins Ferreira	
Volume Final = 500 ML				
Serviço				
5101111 - UNIDADE AGUDOS				

**Prazo de utilização e condições de conservação**

Condições de conservação:  
FRIGORIFICO S/ LUZ

Prazo de utilização: 15 dias; Prazo Validade: 2023-01-26

**Verificação**

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Cor	Amarelo	✓	
Aspecto	Homogéneo	✓	
Odor	Com odor característico	✓	

Aprovado  Rejeitado  Supervisor: [assinatura] 11/01/2023

**Observações**

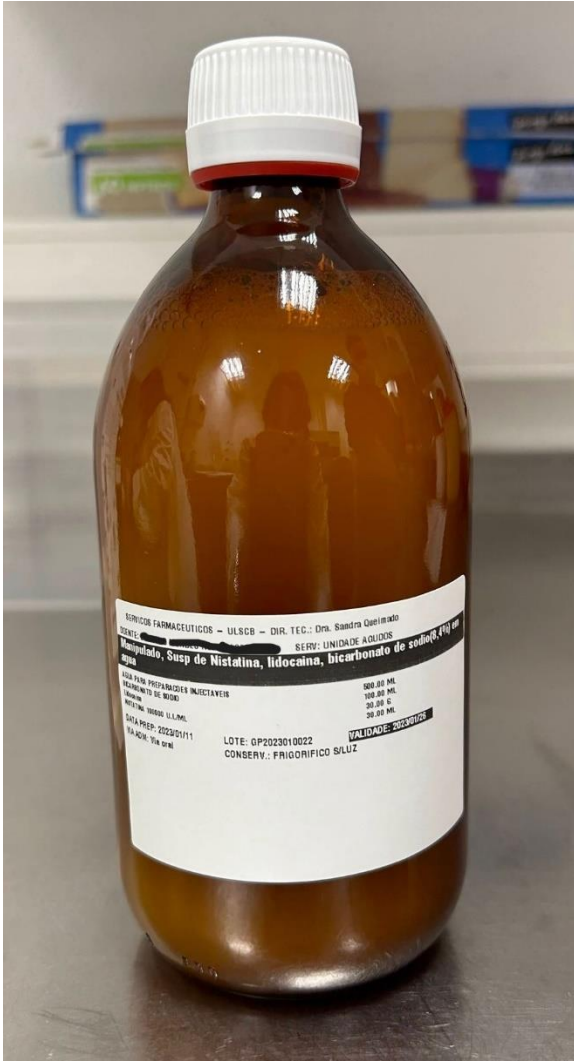
SERVICIOS FARMACEUTICOS - ULSCB - DIR. TEC. DR. DANTEO CASTRO MEO  
 UNIDADE LOCAL DE SAUDE DE CASTELO BRANCO  
 Preparado, Sosp de Nistatina, Lidocaina, bicarbonato de sodio(8,4%) em agua

ACQUA PER IL PREPARAZIONE INCLUIRE  
 PARAMENTRO DI RICERCA  
 Lidocaina 100.00 MG  
 NISTATINA 10000.00 MG  
 BICARBONATO DI SODIO 100.00 MG

DATA PREP. 2023/01/11 LOTE: 0P020010022 VALIDAZIONE 2023/01/11  
 VIA ADI: Via 01ml CONSERV.: FRIGORIFICO S/ LUZ

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------



Anexo 22. Acondicionamento do manipulado de suspensão de nistatina, lidocaína e bicarbonato de sódio 8,4% em água.



Anexo 23. Câmara de Fluxo Laminar Vertical da Classe IIB.



## Anexo 24. Notificação de reação adversa ao fármaco apalutamida.

Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos			
 REPÚBLICA PORTUGUESA <small>1408</small>		 Infarmed <small>Atividade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.</small>	
Data da Receção pela Autoridade	27-12-2022	Nº submissão	BO-PS-V202212-938
Notificador			
Nome e Apellido	Dra Ana Paula Nunes Roque		
Tipo	Farmacêutico	Local de Trabalho	UNIDADE LOCAL SAÚDE DE CASTELO BRANCO
Concelho	Castelo Branco	Telefone/Tlm	
Email	apnunes@ulscb.min-saude.pt		
Doente			
Iniciais do nome	ARSN	Data de nascimento	
Sexo	Masculino	Idade à data da RAM	65 Anos
Peso		Altura	
Reações Adversas			
Reação1			
Descrição da RAM	tonturas		
Reação em MedDRA	Dizziness		
Data de início	05-09-2022	Data de fim	
Duração		Gravidade	Não
Evolução	Desconhecido	Critério de gravidade	Não grave
Tratamento da RAM			

Reação2			
Descrição da RAM	dores no estômago		
Reação em MedDRA	Gastric pain		
Data de início	05-09-2022	Data de fim	
Duração		Gravidade	Não
Evolução	Desconhecido	Critério de gravidade	Não grave
Tratamento da RAM			
Medicamentos			
Medicamento1			
Medicamento	Erleada		
Dosagem	60 mg	Forma Farmacêutica	Comprimido revestido por película
Dose diária	240 miligrama	Via de Administração	
Nº lote	MBLK000 e MDLK001	Indicação Terapêutica	
Data de Início	05-09-2022	Data de fim	
Envolvimento	Suspeito		

Medicamento2			
Medicamento	Lisinopril		
Dosagem		Forma Farmacêutica	
Dose diária		Via de Administração	
Nº lote		Indicação Terapêutica	
Data de Início		Data de fim	
Envolvimento	Concomitante		

Medicamento3			
Medicamento	Serenal		
Dosagem	15 mg	Forma Farmacêutica	Comprimido
Dose diária		Via de Administração	
Nº lote		Indicação Terapêutica	
Data de Início		Data de fim	
Envolvimento	Concomitante		

Medicamento4			
Medicamento	Concor IC		
Dosagem	2.5 mg	Forma Farmacêutica	Comprimido revestido por película
Dose diária		Via de Administração	
Nº lote		Indicação Terapêutica	
Data de Início		Data de fim	
Envolvimento	Concomitante		

Outras Informações

## Anexo 25. Notificação de reação adversa ao fármaco tofacitinib.

Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos			
REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE	Infarmed Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.		
Data da Receção pela Autoridade	28-12-2022	Nº submissão	BO-PS-V202212-939
Notificador			
Nome e Apellido	Dra Ana Paula Nunes Roque		
Tipo	Farmacêutico	Local de Trabalho	UNIDADE LOCAL SAÚDE DE CASTELO BRANCO
Concelho	Castelo Branco	Telefone/Tim	
Email	apnunes@ulscb.min-saude.pt		
Doente			
Iniciais do nome	RIRGR.	Data de nascimento	
Sexo	Feminino	Idade à data da RAM	40 Anos
Peso		Altura	
Reações Adversas			
Reação1			
Descrição da RAM	diarreia com dor		
Reação em MedDRA	Diarrhea		
Data de início	04-2021	Data de fim	
Duração		Gravidade	Não
Evolução	Cura	Crítério de gravidade	Não grave
Tratamento da RAM			

Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos			
REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE	Infarmed Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.		
Reação2			
Descrição da RAM	cólicas		
Reação em MedDRA	Abdominal colic		
Data de início	04-2021	Data de fim	
Duração		Gravidade	Não
Evolução	Cura	Crítério de gravidade	Não grave
Tratamento da RAM			
Reação3			
Descrição da RAM	enjoo		
Reação em MedDRA	Woody		
Data de início	04-2021	Data de fim	
Duração		Gravidade	Não
Evolução	Cura	Crítério de gravidade	Não grave
Tratamento da RAM			

Reação4			
Descrição da RAM	dores de cabeça.		
Reação em MedDRA	Head pain		
Data de início	04-2021	Data de fim	
Duração		Gravidade	Não
Evolução	Cura	Critério de gravidade	Não grave
Tratamento da RAM			

Reação5			
Descrição da RAM	mal-estar		
Reação em MedDRA	Discomfort		
Data de início	04-2021	Data de fim	
Duração		Gravidade	Não
Evolução	Cura	Critério de gravidade	Não grave
Tratamento da RAM			

Medicamentos

Medicamento1			
Medicamento	Xejanz		
Dosagem	5 mg	Forma Farmacéutica	Comprimido revestido por película
Dose diária		Via de Administração	
Nº lote	ED5139	Indicação Terapêutica	Psoriatic arthritis
Data de Início	04-2021	Data de fim	
Envolvimento	Suspeito		

Medicamento2			
Medicamento	Lepicartnololo		
Dosagem	5 mg	Forma Farmacéutica	Comprimido
Dose diária		Via de Administração	
Nº lote		Indicação Terapêutica	
Data de Início		Data de fim	
Envolvimento	Concomitante		

Medicamento3

Medicamento	Olaira		
Dosagem	Associação	Forma Farmacéutica	Comprimido revestido por película
Dose diária		Via de Administração	
Nº lote		Indicação Terapêutica	
Data de Início		Data de fim	
Envolvimento	Concomitante		

Outras Informações

Retomou a medicação e após a primeira toma e voltou a apresentar os mesmos efeitos secundários descritos anteriormente. Voltou a suspender