



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Avaliação da aplicação do artigo nº31, da diretiva
2001/83/EC relativo à Indicação Terapêutica da
Trimetazidina: Estudo Piloto**

**Experiência Profissionalizante em Farmácia
Comunitária**

Carlos Nuno Rebelo Pinto de Castro

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Prof^a. Doutora Luiza Granadeiro
Co-orientador: Capitão Farmacêutico Dr. Paulo Coelho da Cruz

Covilhã, Junho 2013

*“It's not enough that we do our best,
sometimes we have to do what is required.”*

Sir Winston Churchill

Agradecimentos

Este documento é o culminar de um percurso académico ao longo de 5 anos, não será possível agradecer a todos aqueles que ao longo dos anos contribuíram para o meu crescimento e acima de tudo alcançar esta última etapa. Mas ficará a tentativa disso mesmo...

Terei de agradecer à minha orientadora, Prof^a Dr^a Luiza Granadeiro, pela brilhante orientação. Nunca ficando somente pela simples orientação deste trabalho, mas ao longo de todo o meu percurso académico, todos os conselhos que continua a dar e toda a dedicação que teve para comigo o meu mais sincero e profundo agradecimento. Um exemplo modelo a seguir na minha carreira profissional.

Ao Capitão Farmacêutico, Dr^o Paulo Coelho da Cruz, pela co-orientação deste trabalho e pela orientação no estágio curricular em farmácia comunitária. Pelas visões inovadoras, diferentes e acertivas que me transmitiu ao longo deste período de formação e pela disponibilidade que sempre demonstrou em auxiliar-me neste projeto.

À minha família, ao meu pai por amparar tudo na nossa família, à minha mãe pelo carinho que me transmite, à minha irmã pelo amor, que sempre estão presentes quando mais preciso. Que contribuíram sempre para a minha formação pessoal e profissional. Não tenho forma de agradecer tudo que fizeram por mim ao longo destes anos, serão sempre aqueles em que eu olharei primeiro durante a minha vida.

À minha tia, Maria da Graça, minha segunda mãe, pela sua força que pensa que não a tem mas que já passou por muito, não sei como te agradecer.

Ao longo da minha formação foram inúmeras as associações em que tive inserido, não poderei de referir aquela que me marcou profundamente e a todos aqueles que estiveram comigo num projeto conjunto que muito me orgulho, que hoje é um elemento preponderante no meio académico que estive inserido, ao UBIPharma obrigado por todos os momentos e adversidades que passei. À EPSA por me possibilitar ver mais longe e em último à APEF, obrigado.

A toda a equipa do LMPQF - Suc. Porto que me fizeram sentir sempre descontraído ao longo de todo o meu estágio e agradeço todos os conhecimentos e profissionalismo que me transmitiram.

A toda a equipa do Hospital Policlinico Umberto I de Roma, que fizeram da minha experiência Erasmus uma mais-valia no meu currículo.

Aos meus amigos de infância, João Cunha, Pedro Mendes, Sérgio Lopes, que estejamos onde estivermos será impossível não estarmos juntos de alguma forma. Um grande pedaço de mim foi formado por vocês.

Aos meus amigos de faculdade, Fábio Pereira, João Barata, Marta Ramos, Mariana Rocha, Tânia Amoroso, Joana Jorge, Mariana Nogueira, Paulo Magalhães, Ana Cunha, Ana Roxo, Catarina Cardoso, Teresa Ferreira, Sara Esteves e Rita Bastos, por tudo o que passamos e fizemos.

Não poderei também de deixar de referir e agradecer a quem mais intimamente privou comigo ao longo destes anos que também deixaram a sua presença e marca na minha vida e formação.

A todos o meu sincero e profundo agradecimento.

Resumo

No contexto da vertente profissional do mestrado integrado de ciências farmacêuticas da universidade da Beira Interior o estudante depara-se no final do seu percurso académico com a realização de um estágio curricular, que o desenvolvi na vertente de farmácia comunitária, no laboratório militar de produtos químicos e farmacêuticos, na sucursal do Porto e ainda o projeto de investigação para o título de mestre em ciências farmacêuticas intitulado: “Estudo Piloto, após a aplicação do artigo nº31, da diretiva 2001/83/EC da Indicação Terapêutica da Trimetazidina”, este documento encontra-se dividido nestes dois grandes capítulos.

A farmácia comunitária pode ser considerada uma unidade de saúde de extensa ação técnico-científica no doente. Estando numa posição de fácil acesso, privilegiada e integrada no Sistema de Saúde a farmácia tem de ir no encontro às necessidades do doente e da população, prestando um serviço de qualidade e de extrema importância para a sociedade. Este relatório visa descrever as actividades desempenhadas pelo farmacêutico comunitário e toda a sua vertente regulatória.

A trimetazidina é um fármaco largamente utilizado pela população idosa. Em junho de 2012, após a aplicação do artigo nº31, da diretiva 2001/83/EC relativo à indicação terapêutica e à sua consequente alteração, este fármaco deixou de estar indicado para as patologias do foro oftalmológico e cócleo-vestibular. Para patologias como a diminuição da acuidade visual e *tinnitus* e vertigens. O desenvolvimento deste estudo piloto veio avaliar a aplicação dessa diretiva. Fundamentada na perspectiva que os estudos desenvolvidos para as indicações indicadas anteriormente não eram conclusivos e há luz dos conhecimentos actuais não poderiam ser aceites e ainda a um perfil de segurança duvidoso na população idosa deste fármaco a EMA procedeu há alteração do RCM do produto. Foi ainda verificado que grande parte dos clínicos não se encontravam informados desta situação e que a maioria dos doentes estava medicado em períodos prolongados sem ocorrer uma eficácia terapêutica aparente no seu prognóstico. Levantando a questão do seguimento clínico do doente e de gastos desnecessários em saúde.

Em conclusão, a EMA referiu ao titular de AIM para desenvolver mais estudos que comprovassem as anteriores indicações. No entanto, procedeu a um excesso de zelo ao retirar as indicações supracitadas, pois comprovasse que na prática clínica estas não são tidas em conta sobrepondo-se a medicina baseada na evidência.

Palavras-chave

Farmácia comunitária, LMPQF, Trimetazidina, EMA, INFARMED, Diretiva, Assuntos regulamentares

Abstract

In the integrated master of pharmaceutical sciences from the University of Beira Interior student faces the end of his academic career with the completion of a traineeship, I developed mine in the community pharmacy in the, the Chemicals and Pharmaceutical Products of the Military Laboratory in Porto and also the research project for a master's degree in pharmaceutical sciences titled "Pilot Study, after the application of article 31 of the Directive 2001/83/EC of the Therapeutic Indication of Trimetazidine", this document is divided in these two large sections.

The community pharmacy can be considered a health unity of extensive technical and scientific action in the patiente. Being in a position of easy access, privileged and integrated in the health system the pharmacy must met the needs of the patient and the population, providing a quality service of extreme importance to society. This report aims to describe the activities performed by the community pharmacist and all its regulatory aspect.

Trimetazidine is a drug widely used by the elderly population. In June 2012, after the application of article 31 of Directive 2001/83/EC on the therapeutic indication and its subsequent amendment, this drug is no longer indicated for ophthalmic pathologies and cocleo-vestibular ones. For diseases such as decreased visual acuity and tinnitus and vertigo. The development of this pilot study evaluated the implementation of this policy. Based on the perspective that the studies for the indications listed previously were not conclusive and in the light of current knowledge could not be accepted, and even to a doubtful safety profile of this drug in the elderly EMA carried a change of the RCM of the product. It was also observed that a large part of clinicians were not informed of the situation and that the majority of patients were medicated in a prolonged period of time and without apparent therapeutic efficacy in the prognosis. Raising the issue of clinical follow-up of the patient and unnecessary spending in health.

In conclusion, the EMA attested the MAH to develop more studies proving the previous indications. However, carried to an excess of zeal to remove the indications above, it was proved that in clinical practice, these are not taken into account overlapping with the evidence-based medicine.

Keywords

Community pharmacy, LMPQF, Trimetazidine, EMA, INFARMED, Directive, Regulatory Affairs

Índice

| | |
|--|----|
| CAPÍTULO 1 - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA..... | 1 |
| 1.1 - Organização da Farmácia | 1 |
| 1.1.1 - Nota Introdutória..... | 1 |
| 1.1.2 - Farmácia Comunitária, breve contextualização | 1 |
| 1.1.3 - Legislação Farmacêutica e Enquadramento Jurídico do LMPQF | 2 |
| 1.1.4 - Recursos físicos e humanos..... | 3 |
| 1.1.4.1 - Quadro técnico da farmácia | 3 |
| 1.1.4.2 - Instalações e medicamentos | 6 |
| 1.2 - Informação e documentação científica..... | 9 |
| 1.3 - Medicamentos e outros produtos de saúde | 10 |
| 1.3.1 - Especificidade técnica e legal dos medicamentos e outros produtos de Saúde | 10 |
| 1.4 - Aprovisionamento e armazenamento | 13 |
| 1.5 - Interação farmacêutico-utente-medicamento | 14 |
| 1.5.1 - Considerações éticas, deontológicas e técnicas | 14 |
| 1.5.2 - A farmacovigilância | 16 |
| 1.5.3 - Reencaminhamento de medicamentos fora de uso | 17 |
| 1.6 - Dispensa de medicamentos | 17 |
| 1.6.1 - Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade | 17 |
| 1.6.2 - Interpretação da prescrição..... | 18 |
| 1.6.3 - Obtenção e cedência do medicamento/produto prescrito | 19 |
| 1.6.4 - Verificação farmacêutica da receita após a dispensa | 20 |
| 1.6.5 - Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes | 20 |
| 1.6.6 - Regimes de comparticipação..... | 21 |
| 1.7 - Automedicação | 22 |
| 1.8 - Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde | 23 |
| 1.8.1 - Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene | 23 |
| 1.8.2 - Produtos dietéticos para alimentação especial..... | 23 |
| 1.8.3 - Produtos dietéticos infantis | 24 |
| 1.8.4 - Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos) | 25 |
| 1.8.5 - Medicamentos de uso veterinário | 26 |
| 1.8.6 - Dispositivos médicos..... | 26 |
| 1.9 - Outros cuidados de saúde prestados na farmácia onde decorreu o estágio | 26 |
| 1.10 - Preparação de medicamentos | 28 |
| 1.11 - Contabilidade e gestão..... | 29 |
| 1.11.1 - Princípios da legislação laboral estabelecida para as farmácias | 29 |
| 1.11.2 - Processamento de receituário e faturação às respetivas entidades..... | 30 |
| 1.11.3 - Princípios fiscais inerentes à farmácia de oficina | 30 |

| | |
|---|----|
| 1.12 - Conclusão | 31 |
| 1.13 - Bibliografia | 31 |
| CAPÍTULO 2 - AVALIAÇÃO DA APLICAÇÃO DO ARTIGO Nº31, DA DIRETIVA 2001/83/EC RELATIVO À INDICAÇÃO TERAPÊUTICA DA TRIMETAZIDINA: ESTUDO PILOTO | 33 |
| 2.1 - Introdução | 33 |
| 2.1.1 - Trimetazidina, desenvolvimento e introdução no mercado | 33 |
| 2.1.2 - Mecanismo de ação | 34 |
| 2.1.3 - Indicações Terapêuticas | 35 |
| 2.2 - Procedimento adotado pela Comissão de Fármacos de Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) | 36 |
| 2.2.1 - Pré-avaliação ao Procedimento | 36 |
| 2.2.1.1 - Referência à CHMP | 36 |
| 2.2.2 - Parecer da ANSM | 36 |
| 2.3 - Eficácia Clínica | 37 |
| 2.3.1 - <i>Angina pectoris</i> | 37 |
| 2.3.2 - Oftalmologia | 38 |
| 2.3.3 - Otorrinolaringologia | 39 |
| 2.3.3.1 - Eficácia na Vertigem | 40 |
| 2.3.3.2 - Eficácia no <i>tinnitus</i> | 44 |
| 2.3.3.3 - Eficácia na hipoacusia | 44 |
| 2.3.3.4 - Resumo da discussão da eficácia | 44 |
| 2.4 - Segurança clínica | 45 |
| 2.4.1 - Síndrome Parkinsónico | 47 |
| 2.4.1.1 - Outros estudos de farmacoepidemiologia | 48 |
| 2.4.1.2 - Publicações de casos clínicos | 49 |
| 2.4.1.3 - Prevalência na população exposta e população referência | 50 |
| 2.4.1.4 - Análise de doentes tratados com trimetazidina em combinação com medicamentos anti parkinsónicos | 50 |
| 2.4.1.5 - Análise dos dados de farmacovigilância | 51 |
| 2.4.2 - Hipotensão | 53 |
| 2.4.3 - Trombocitopenia | 53 |
| 2.4.4 - Agranulocitose - leucopenia - neutropenia | 54 |
| 2.4.5 - Resumo da discussão da segurança da TMZ | 54 |
| 2.5 - Plano de Gestão de Riscos | 55 |
| 2.6 - Objetivos | 56 |
| 2.7 - Material e métodos | 56 |
| 2.7.1 - Tipo de estudo | 56 |
| 2.7.2 - Critérios de inclusão e exclusão | 57 |
| 2.7.3 - População em estudo | 57 |
| 2.7.4 - Questionários | 57 |

| | |
|---|----|
| 2.7.4.1 - Questionário aos doentes..... | 57 |
| 2.7.4.2 - Questionário a médicos..... | 58 |
| 2.7.5 - Análise de dados..... | 58 |
| 2.8 - Resultados e discussão..... | 59 |
| 2.8.1 - Número de dispensas..... | 59 |
| 2.8.2 - Questionários doentes..... | 63 |
| 2.8.2.1 - Dados epidemiológicos..... | 63 |
| 2.8.2.2 - Especialidade onde foi efectuada a primeira prescrição..... | 64 |
| 2.8.2.3 - Patologia para que foi prescrito o fármaco..... | 65 |
| 2.8.2.4 - Duração do tratamento..... | 65 |
| 2.8.2.5 - Posologia..... | 66 |
| 2.8.2.6 - Patologias concomitantes..... | 66 |
| 2.8.2.7 - Informação clínico-doente..... | 67 |
| 2.8.2.8 - Eficácia terapêutica..... | 68 |
| 2.8.3 - Relação entre as variáveis previamente apresentadas..... | 68 |
| 2.8.4 - Questionários a médicos..... | 72 |
| 2.8.4.1 - Especialidade..... | 72 |
| 2.8.4.2 - Informado da aplicação da diretiva..... | 73 |
| 2.8.4.3 - Prescrição para que indicação terapêutica..... | 73 |
| 2.8.4.4 - Efeitos extrapiramidais..... | 73 |
| 2.8.5 - Relação entre as variáveis previamente apresentadas..... | 74 |
| 2.9 - Conclusão..... | 75 |
| 2.10 - Bibliografia..... | 75 |
| ANEXOS..... | 78 |
| Anexo 1: Exemplos de dispositivos médicos das diferentes classes de risco..... | 78 |
| Anexo 2: Valores de referência dos parâmetros bioquímicos, fisiológicos e respectiva tabela de seguimento..... | 79 |
| Anexo 3: Folha Seguimento Farmacotêroutipo..... | 80 |
| Anexo 4: Conceitos contabilísticos a considerar na gestão da farmácia comunitária..... | 81 |
| Anexo 5: Questionário a doentes..... | 82 |
| Anexo 6: Questionário a médicos..... | 83 |

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Estrutura química da trimetazidina..... | 33 |
| Figura 2 - Metabolismo de hidratos de carbono e ácidos gordos | 34 |

Lista de Gráficos

| | |
|---|----|
| Gráfico 1 - Número de dispensas de apresentações de trimetazidina, na dosagem de 35mg, no ano 2011..... | 60 |
| Gráfico 2 - Número de dispensas de apresentações de trimetazidina, na dosagem de 20mg, no ano 2011..... | 60 |
| Gráfico 3 - Número de dispensas de apresentações de trimetazidina, na dosagem de 35mg, no ano 2012..... | 60 |
| Gráfico 4 - Número de dispensas de apresentações de trimetazidina, na dosagem de 20mg, no ano 2012..... | 61 |
| Gráfico 5 - Número de dispensas de apresentações de trimetazidina, na dosagem de 35mg, no período de estudo, realce em igual período dos anos de 2011 e 2012, no mês de junho. Sendo que em junho de 2012 ocorreu a alteração da indicação terapêutica. | 61 |
| Gráfico 6 - Sobreposição do número de dispensas de apresentações de trimetazidina, na dosagem de 35mg, no período de estudo, realce em igual período dos anos de 2011 e 2012, no mês de junho. Sendo que em junho de 2012 ocorreu a alteração da indicação terapêutica. . | 62 |
| Gráfico 7 - Caracterização da amostra por género. | 63 |
| Gráfico 8 - Distribuição da amostra por faixa etária. | 64 |
| Gráfico 9 - Especialidade médica da primeira prescrição de trimetazidina..... | 65 |
| Gráfico 10 - Indicação terapêutica da trimetazidina (questionário doentes). | 65 |
| Gráfico 11 - Duração do tratamento de trimetazidina. | 66 |
| Gráfico 12 - Posologia efectuada pelos doentes. | 66 |
| Gráfico 13 - Patologias concomitantes da população amostra. | 67 |
| Gráfico 14 - Informação da alteração da indicação terapêutica da trimetazidina..... | 68 |
| Gráfico 15 - Eficácia do fármaco na melhoria dos sintomas. | 68 |
| Gráfico 16 - Relação entre a faixa etária/ patologia em tratamento com trimetazidina. | 69 |
| Gráfico 17 - Relação entre eficácia/ patologia em tratamento com trimetazidina. | 69 |
| Gráfico 18 - Relação entre eficácia e posologia com trimetazidina. | 70 |
| Gráfico 19 - Relação entre a eficácia e a duração do tratamento com trimetazidina. | 71 |
| Gráfico 20 - Relação entre especialidades e duração de tratamento com trimetazidina. | 71 |
| Gráfico 21 - Médicos especialistas que prescreveram trimetazidina, em janeiro de 2013. | 72 |
| Gráfico 22 - Conhecimento do clínico perante a alteração da indicação terapêutica. | 73 |
| Gráfico 23 - Indicação terapêutica da prescrição de trimetazidina por parte do clínico. | 73 |
| Gráfico 24 - Aparecimento de efeitos adversos extrapiramidais no doente..... | 74 |
| Gráfico 25 - Relação entre especialidades/ conhecimento da alteração há indicação terapêutica. | 75 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Quadro resumo dos trabalhadores do LMPQF..... | 5 |
| Tabela 2 - Equipamentos e elementos que devem estar presentes na farmácia. ^[2, 11] | 8 |
| Tabela 3 - Estudos realizados nas patologias associadas há indicação de otorrinolaringologia | 39 |
| Tabela 4 - Resultados estatísticos agrupados do DHI..... | 42 |
| Tabela 5 - Resultados estatísticos agrupados de DHI de um grupo selecionado de doentes. .. | 43 |
| Tabela 6 - RAM's reportadas da TMZ (distribuição por órgão-sistemas) | 46 |
| Tabela 7 - RAM's da trimetazidina relacionadas com sintomas extra-piramidais. | 51 |
| Tabela 8 - Apresentação dos valores absolutos das dispensas efectuados em 2011 e 2012. ... | 62 |

Lista de Acrónimos

- MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas;
LMPQF - Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos;
INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde;
DL - Decreto-lei;
UU/EE/OO - Unidades, Estabelecimentos e Órgãos do Exército;
OF - Ordem dos Farmacêuticos;
DT - Director Técnico;
MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica;
MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica;
HMR-1 - Hospital Militar Regional 1 - D. Pedro V;
BPF - Boas Práticas em Farmácia Comunitária;
FGP - Formulário Galénico Português;
ST - Simpósium Terapêutico;
FP - Farmacopeia Portuguesa;
INT - Índice Nacional Terapêutico;
RCM - Resumo das características do Medicamento;
AIM - Autorização de Introdução no Mercado;
EA - Efeitos Adversos;
RA - Reacção Adversa;
PRM - Problema Relacionado com a Medicação;
EMA - European Medicine Agency;
DCI - Denominação Comum Internacional;
SNS - Serviço Nacional de Saúde;
PSP - Polícia de Segurança Pública;
GNR - Guarda Nacional Republicana;
ADM-IASFA - Assistência na Doença aos Militares - Instituto de Ação Social das Forças Armadas;
ADMG - Assistência na Doença aos Militares da Guarda;
SAD-PSP - Serviços de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública;
ADSE - Direção-Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Função Pública;
INEM - Instituto Nacional de Emergência Médica;
ASAE - Autoridade de Segurança Alimentar e Económica;
OMS - Organização Mundial de Saúde;
POCT - *Point of Care Testing*;
UE - União Europeia;
BPFM - Boas Práticas Fabrico de Manipulados;
FSA - Faça Segundo a Arte;
PVP - Preço de Venda ao Público;

IVA - Imposto sobre o Valor Acrescentado;
IRS - Imposto sobre o rendimento das pessoas singulares;
IRC - Imposto sobre o rendimento das pessoas coletivas;
ATP - Adenosina tri-fosfato;
CoA - Coenzima A;
CAT - Carnitina Acil Translocase;
CPT I - Carnitina Palmitoil Transferase;
CPT II - Carnitina Palmitoil Transferase II;
NAD - Nicotinamida Dinucleótido;
NADH - Nicotinamida Dinucleótido Hidrogenado;
PDH - Piruvato Desidrogenase;
ANSM - *Agence Nationale de Sécurité du Medicament et des Produits de Santé*;
CHMP - Comissão de Fármacos de Uso Humano;
RAM - Reacção Adversa ao Medicamento;
PSUR - Relatórios Periódicos de Segurança;
TMZ - Trimetazidina;
ISS - Instituto Italiano de Saúde;
R - Randomizado;
DB - Duplamente cego;
PG - Grupos Paralelos;
Pla - Placebo;
HRQoL - *Health Related Quality of Life*;
DHI - *Dizziness Handicap Inventory*;
DP - Desvio Padrão;
IC - Intervalo de Confiança;
MML - *Minimum Masking Levels*;
SN - Sistema Nervoso;
DA - Doentes-Ano;
GPRD - *General Practice Research Database*;
AP - Anti-Parkinsonianos;
PGR - Plano de Gestão de Riscos;
SmPc - *Summary of Product Characteristics*;
PASS - *Post Authorisation Safety Study*;
ICH - International Conference on Harmonisation.

CAPÍTULO 1 - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1.1 - Organização da Farmácia

1.1.1 - Nota Introdutória

O estágio curricular em Farmácia Comunitária inserido no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), é sem dúvida o consolidar de todo um percurso percorrido ao longo de todo o plano curricular que serve o propósito final de preparar o estudante para a carreira farmacêutica. Não implica somente demonstrar o conhecimento a favor da saúde pública, mas acima de tudo desenvolver a componente social e humana de uma profissão que comunica diretamente com o doente.

E a farmácia é isso mesmo, envolvendo-se todos os dias nos mais variados cuidados de saúde: desde à prevenção, à promoção da saúde, o aconselhamento, a dispensa de medicamentos, entre outros.

Este relatório relata a minha experiência decorrida no Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF), na Farmácia Militar da Sucursal do Porto, na qual verifiquei a importância do farmacêutico comunitário na sociedade.

1.1.2 - Farmácia Comunitária, breve contextualização

A alteração da farmácia é notória. Das primeiras boticas e oficinas de farmácia onde se faziam artesanalmente os medicamentos até às farmácias de hoje, que apesar de não perderem o sentido da produção de medicamentos fazem-no agora em menor escala devido ao desenvolvimento das indústrias, muita coisa mudou. Atualmente as farmácias assentam em novos conceitos de proximidade ao utente, na prevenção e prestação de serviços mais diversificados. O conceito de “oficina” deixa então de ter sentido, passando desta forma a vigorar a denominação “comunitária” porque hoje mais que nunca a farmácia serve a comunidade.

O farmacêutico comunitário enquanto especialista do medicamento não deve nem pode na atualidade limitar-se à dispensa de medicamentos. Hoje a atividade farmacêutica vai além da cedência do medicamento. O acompanhamento, aconselhamento, vigilância dos utentes da farmácia, aproximando-os da mesma, valorizando-se assim a profissão farmacêutica, presenteando o utente com a farmácia clínica propriamente dita. Não esquecer que na macroeconomia que vivemos hoje muitas das vezes o farmacêutico comunitário é o “primeiro elo de contacto entre o doente e o profissional de saúde”. ^[1,2,3]

1.1.3 - Legislação Farmacêutica e Enquadramento Jurídico do LMPQF

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) é a entidade pública responsável por regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, garantindo o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a produtos de qualidade, eficazes e seguros. Este organismo com jurisdição sobre todo o território nacional assegura o cumprimento da legislação no decorrer da atividade da Farmácia de Oficina, fiscalizando possíveis infrações e incumprimentos.

Em termos legislativos, importa salientar:

- O Decreto-Lei (DL) nº 307/2007, de 31 de agosto, que aprova o regime jurídico das Farmácias de Oficina;
- O DL nº 15/93, de 22 de janeiro, onde se insere o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos;
- A Portaria nº 193/2011, de 13 de maio, que define regula o procedimento de pagamento da comparticipação do Estado no preço de venda ao público dos medicamentos dispensados a beneficiários do Serviço Nacional de Saúde que não estejam abrangidos por nenhum subsistema ou que beneficiem de comparticipação em regime de complementaridade.^[4]

No entanto o LMPQF está inserido noutra realidade jurídica. É por excelência o organismo da logística farmacêutica do Exército, dotado de autonomia administrativa e financeira, destinado a satisfazer o reabastecimento de medicamentos, material sanitário, incluindo dispositivos médicos e reagentes, aos Hospitais Militares e a todas as outras Unidades, Estabelecimentos e Órgãos do Exército (UU/EE/OO).

Está integrado na estrutura do Exército, dependendo funcionalmente do Comandante da Logística, como descrito no DL nº 231/2009 de 15 de Setembro.

O L.M.P.Q.F. foi criado por DL nº 2020/1947 de 19 de Março. No entanto, herdou a tradição da Farmácia Central do Exército estabelecida em 16 de Fevereiro de 1918.

A MISSÃO definida no DL n.º 41 892/1958 de 3 de Outubro e confirmada no DL n.º 49 188/1969 de 13 de Agosto era:

“Ao Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos compete essencialmente:

a) O fabrico e manipulação de medicamentos, artigos de penso e outros produtos químicos necessários ao abastecimento das forças armadas, militares e militarizadas, ou à satisfação das necessidades particulares do seu pessoal;

b) As análises químicas e físicas do material antigás e o fabrico, quanto possível, dos cartuchos-filtros, com as respetivas cargas químicas e físicas;

c) A desinfestação e desinfeção dos aquartelamentos das unidades e estabelecimentos militares e o estudo dos produtos respeitantes à guerra química e biológica ou a contrabater os meios químicos utilizados em tal modalidade de guerra;

d) As análises químicas, toxicológicas, bacteriológicas e bromatológicas necessárias às forças armadas e ao pessoal que as constitui e ainda as análises químicas e bacteriológicas das águas.”

Com fundamento nos documentos legais informadores, a atual missão restabelecida pode caracterizar-se da seguinte forma:

- Apoio logístico de aquisição, produção e distribuição de medicamentos, material médico-farmacêutico, reagentes para análises clínicas e outros artigos da Classe VIII ao Exército, em particular, e às Forças Armadas, em geral;
- Capacidade de constituição de reservas estratégicas e para situações de emergência;
- Prestação de serviços na área dos cuidados primários de saúde (análises clínicas) e no campo do sanitarismo (análises de águas, desinfestações, e desratizações);
- Investigação e desenvolvimento farmacêutico e farmacêutico-militar;
- Formação de Quadros militares;
- **Apoio farmacêutico aos militares e à Família Militar, em medicamentos e análises clínicas;**
- Apoio na sua área de intervenção de ações de cooperação técnico militar.^[5]

1.1.4 - Recursos físicos e humanos

A farmácia comunitária é sem dúvida o local privilegiado da dispensa do medicamento e tudo o que o envolve no sentido máximo de promoção da saúde pública. Para que isto ocorra terá de existir uma articulação essencial entre a equipa que executa o seu trabalho e as instalações, equipamentos e fontes de informação apropriada que os envolve.

1.1.4.1 - Quadro técnico da farmácia

O LMPQF - Suc. Porto, contém no seu quadro técnico na sua totalidade 11 funcionários. Sendo que destes 11 funcionários, 3 são farmacêuticos.

Após o término do MICF, o farmacêutico inscreve-se na Ordem dos Farmacêuticos (OF), que o acredita, conferindo desta forma competência e responsabilidade no âmbito da sua prática. O seu principal papel é a promoção da saúde pública na sua generalidade. Para isso o farmacêutico é o promotor responsável pela cedência segura, adequada, e informada do medicamento, a promoção do seu uso racional, e o seguimento e a monitorização de doentes são responsabilidades com que este se depara.

A realização desta realidade exige competência, devendo o farmacêutico manter-se atualizado em termos científicos, éticos e legais, considerando a formação contínua como uma obrigação profissional. Exigida mesmo pela própria OF que requer para a renovação da carteira profissional do farmacêutico, sejam desenvolvidas atividades de cariz formativo.

A direção técnica de uma farmácia é assegurada por um farmacêutico designado pelo proprietário, mas independente desta, técnica e deontologicamente, no exercício das suas funções.

O proprietário deve também designar o farmacêutico, ou os farmacêuticos, que substituam o director técnico (DT) na sua ausência ou impedimentos.

Compete ao DT (DL nº 307/2007, artigo nº21):

- Assumir as responsabilidades pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o medicamento;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Manter os medicamentos e os demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- Delegar, supervisionar, verificar e avaliar as tarefas encarregadas aos colaboradores, e garantir que os mesmos possuam formação atualizada e adequada.^[2, 6]
-

E ainda, assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica.

No LMPQF-Suc. Porto, o farmacêutico é designado pela chefia militar do LMPQF, atualmente o diretor da Suc. Porto é o Capitão Farmacêutico, Dr. Paulo Coelho da Cruz. Ainda estão ao serviço mais duas farmacêuticas civis: a Farmacêutica Adjunta, Dr.^a Isabel Moreira, e a Farmacêutica, Dr.^a Abília Moreno.

Os farmacêuticos na maioria dos casos são coadjuvados por técnicos de farmácia ou ajudantes técnicos.

Na sua equipa de trabalho o LMPQF-Suc. Porto contém, uma equipa dividida em duas áreas distintas: o armazém e a farmácia propriamente dita.

No armazém, que também abastece a Farmácia Hospitalar trabalha: o Sargento-chefe Manuel dos Santos; o Manuel Pinto da Costa, Técnico Equiparado; Duarte Santos, Funcionário Administrativo; Maria Fernanda Sousa, Mestre; e Aurora da Silva, Operária.

Ainda, também é responsável pelo aprovisionamento do LMPQF - Suc. Porto e ainda o abastecimento de diversas clinicas e casas de saúde privadas, visto o LMPQF ter o alvará de grossista.

Na farmácia além dos farmacêuticos supracitados, laboram diariamente: a Ajudante Técnica de Farmácia, Susana Queirós; o Contra-mestre, Amilcar Raimundo, a Funcionária Administrativa Anabela Gonçalves; a soldado, Ana Catarina Capão, e a Operária, Rosa Pereira.

Ainda na área administrativa do LMPQF, responsável pela contabilidade e por funções mais burocráticas trabalha a Secretária Administrativa, Helena Rodrigues.

A definição de funções é um procedimento que certifica a harmonia de toda a laboração do LMPQF, que por sua vez instaura responsabilidade e requisitos de competência, pelo que sendo uma instituição militar ainda faz mais sentido existir este tipo de definição e estrutura.

Constatei ao longo do estágio curricular, corroborando desta forma o referido pela legislação e pelas boas práticas, corresponde à existência de funções que são da responsabilidade exclusiva do farmacêutico, entre as quais:

- Contacto com outros profissionais de saúde;
- Controlo de psicotrópicos e estupefacientes;
- Seguimento farmacoterapêutico;
- Contacto com os centros de informação dos medicamentos;
- Gestão da formação dos colaboradores;
- Gestão das reclamações.^[2, 6]

No que respeita à distribuição de tarefas, os farmacêuticos no LMPQF, desenvolvem a gestão das encomendas, dos produtos da farmácia, do receituário para comparticipação, da faturação, do controlo de psicotrópicos e das demais questões burocráticas.

Os restantes colaboradores estão mais centrados na área do armazenamento e atendimento.

O controlo de *stocks* e de prazos de validade está atribuído a três dos colaboradores, assim como o registo semanal de temperatura e humidade.

Tabela 1 - Quadro resumo dos trabalhadores do LMPQF.

| | |
|----------------------------|--|
| <i>Director Técnico</i> | Capitão Farmacêutico Dr.º Paulo Coelho da Cruz |
| <i>Técnico de Farmácia</i> | Sargento-chefe Manuel dos Santos |

| | |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| <i>Ajudante Técnica de Farmácia</i> | Soldado Ana Catarina Capão |
| <i>Farmacêutica Adjunta</i> | Dr. ^a Isabel Moreira |
| <i>Farmacêutica</i> | Dr. ^a Abília Moreira |
| <i>Técnica de Farmácia</i> | Susana Queirós |
| <i>Técnico Equiparado</i> | Manuel Pinto da Costa |
| <i>Secretária Administrativa</i> | Helena Rodrigues |
| <i>Funcionário Administrativo</i> | Duarte Santos |
| <i>Funcionária Administrativa</i> | Anabela Gonçalves |
| <i>Mestre</i> | Maria Fernanda Sousa |
| <i>Contra-mestre</i> | Amilcar Raimundo |
| <i>Operária</i> | Rosa Pereira |
| <i>Operária</i> | Aurora da Silva |

1.1.4.2 - Instalações e medicamentos

Quanto aos recursos físicos, é de referir a existência de legislação e recomendações, como as Boas Práticas em Farmácia Comunitária (BPF), dirigidas às instalações da farmácia.^[2, 6, 7, 8]

Embora o LMPQF não seja abrangido por estas recomendações e legislação, segue em grande parte todas elas no sentido de atingir os requisitos de qualidade. Instalado no recinto do Hospital Militar Regional 1 - D. Pedro V (HMR-1), o LMPQF - Suc. Porto suporta os seus préstimos à “família militar” garantindo um serviço de saúde pública de excelência.

As farmácias, segundo as recomendações, têm de dispor de instalações adequadas que garantam a segurança, conservação, preparação dos medicamentos e a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal. São exigidas, por exemplo, condições de acesso a deficientes motores, como rampas de acesso em desníveis, ou balcões de atendimento adaptados.

Quanto ao nível exterior, a farmácia tem que estar identificada por um letreiro com a inscrição “FARMÁCIA” e/ou o símbolo “cruz verde”, tendo que apresentar o nome da farmácia e do DT e o horário de funcionamento.

Atualmente, uma farmácia que é instalada tem que apresentar uma área total mínima útil de 95 m² e dispor, obrigatoriamente, das seguintes divisões:

- Sala de atendimento ao público com dimensão mínima de 50 m²;
- Armazém com pelo menos 25 m²;
- Laboratório com pelo menos 8 m²;
- Instalações sanitárias adaptadas a indivíduos portadores de deficiência com pelo menos 5 m²;
- Anexa ao local de cedência deve existir uma sala de consulta farmacêutica com pelo menos 7 m², que possibilite um atendimento mais personalizado e a prestação de outros serviços farmacêuticos.^[2, 6, 7, 8]

E o LMPQF - Suc. Porto cumpre estes mesmos requisitos.

Quanto às condições de temperatura, humidade, iluminação e ventilação das zonas de armazenamento são de extrema importância e devem respeitar as condições de armazenamento propostas pelo fabricante e claro por qualquer outro produto farmacêutico, químico, matérias-primas e material de embalagem.

Para este fim, existem sistemas de conservação e controlo destas condições, entre os quais: frigorífico com termómetro certificado de registo da temperatura do seu interior, sistema de ventilação de temperatura ajustável e termohigrómetros nos locais de armazenamento.

Segundo a recomendação, o controlo de humidade e temperatura é feito semanalmente, no entanto no LMPQF este controlo é diário.

O mobiliário, as superfícies de trabalho, armários e prateleiras devem ser lisos e facilmente laváveis. Os diferentes balcões de atendimento devem salvaguardar a privacidade do utente e, para além disso, devem permitir um atendimento sentado, devendo também ser disponibilizadas cadeiras na sala de espera.

Por sua vez a segurança é de extrema importância: instalação de câmaras de vigilância, alarme contra furtos e incêndios, extintores, equipamento de primeiros socorros, saídas de emergência, caminhos de evacuação devidamente identificados e procedimentos de emergência em caso de acidente. Estes requisitos têm que ser considerados na instalação de uma nova farmácia, uma vez que são previstos pela lei.^[6, 9, 10]

Os utentes têm o direito de estar de visualizar no espaço físico da farmácia informações relevantes do interesse dos mesmos:

- Nome do DT;
- Identificação de todos os membros trabalhadores e título profissional correspondente;
- Serviços farmacêuticos prestados e respetivo preço;
- Proibição de fumar (DL nº 37/2007);
- Indicação da existência de livro de reclamações;
- Indicação da possibilidade de consultar o modo de reembolso da comparticipação do estado no preço dos medicamentos, segundo o DL nº 242-B/2006 e a Portaria nº 3-B/2007;
- Aviso de que o público está a ser filmado;
- Sinalizadores de saída.^[2, 6]

Dos diferentes requisitos impostos os equipamentos, tanto gerais como específicos são recursos físicos do LMPQF.

E claro está, é da responsabilidade do DT, garantir a presença na farmácia militar de todo o equipamento necessário à sua excelente prestação de cuidados de saúde, o bom

estado de funcionamento e desempenho requerido, um plano de manutenção e, quando aplicável, um plano de calibração e de controlo entre calibrações que demonstre o funcionamento adequado através da evidência do cumprimento dos critérios de aceitação definidos.

Tabela 2 - Equipamentos e elementos que devem estar presentes na farmácia.^[2, 11]

| |
|---|
| <p>Elementos de Identificação</p> <p>-Carimbos e Impressos (Papel timbrado e envelopes) com a identificação da farmácia, do DT, morada da farmácia e contactos;</p> <p>-Rótulos para colocar nos medicamentos manipulados.</p> |
| <p>Equipamentos Específicos</p> <p>-Material de laboratório mínimo obrigatório: local de lavagem de material com água corrente, almofarizes de vidro e de porcelana, balança de precisão sensível ao miligrama com evidência de calibração anual, cápsulas de porcelana, copos de várias capacidades, espátulas metálicas e não metálicas, funis de vidro, matrizes de várias capacidades, papel de filtro, papel indicador de pH, pedra para a preparação de pomadas, pipetas e provetas graduadas de várias capacidades, tamises com abertura de malha 180 μm e 355 μm (com fundo e tampa), termómetro e vidros de relógio;</p> <p>-Termohigrómetros;</p> <p>-Frigorífico.</p> |
| <p>Equipamentos informáticos e de comunicação</p> <p>-Fax, telefone, telemóvel, fotocopiadora e computadores com sistema informático de gestão farmacêutica.</p> |

O *SoftFarm*, é o programa informático de gestão farmacêutica utilizado no LMPQF. Este *software* informático foi desenvolvido pela Soft Reis, soluções em saúde. É uma boa solução ao nível da gestão das vendas, dos produtos, da faturação e, também, no que se refere aos utentes, permitindo desenvolver um seguimento clínico e farmacoterapêutico, visto que existe um histórico de cada doente.

É esta aplicação informática que permite toda a gestão da farmácia, onde a dependência de todas as tarefas realizadas na farmácia é bem notória. Está dotado de ferramentas que permitem avaliar o movimento de produtos ao longo do tempo, controlar os prazos de validade e o *stock*, controlar os movimentos de todas as famílias terapêuticas e os seus subgrupos e emitir a documentação necessária para os diferentes subsistemas de e participações correspondentes.

Para além disso, o *SoftFarm* permite uma manipulação quase total de todas as vertentes do programa, modificando e alterando parâmetros técnico-científicos relativos aos diferentes produtos (indicações, posologia, composição, contra-indicações, reações adversas, interações, advertências, entre outros) que podem ser atualizados da forma que o farmacêutico pretende. No entanto existe falta de informação sobre informações necessárias para um aconselhamento eficaz, como ocorre no *software Sifarma*. Desta forma o

farmacêutico tem de se dotar de toda a informação necessária não dependendo do sistema informático, mas do seu próprio *know-how*. O programa é extremamente fácil de utilizar na prática diária.

A utilização é diferenciada através de um login de entrada, o que permite registar tudo o que é executado pelo respetivo operador. A gestão de toda a farmácia e a implementação de um sistema de gestão de qualidade, depende disso mesmo.

A questão do armazenamento de toda a informação presente no sistema informático é oportuna e de obrigatoriedade, logo diariamente são efetuadas cópias de segurança, que assegurem a informação em caso de avaria informática. Caso esta questão ocorra, o cálculo das participações e preço de venda fica comprometido e claro a gestão dos produtos também, chegando-se a um estado de inércia.

Nesta situação, existe legislação específica para o cálculo manual da respetiva participação, contudo a complexidade da mesma coloca esta opção em último lugar.

Em alternativa podemos recorrer à linha de apoio da SoftReis.

Demonstra-se portanto a enorme dependência deste tipo de sistema informático no dia-a-dia da farmácia comunitária.

1.2 - Informação e documentação científica

A literatura e informação técnico-científica é uma ferramenta essencial no desempenho farmacêutico. A atividade farmacêutica está assente no alcance dos melhores resultados em saúde, o próprio processo de cedência, aconselhamento e serviços farmacêuticos dependem da formação basilar do farmacêutico e na documentação em que este se apoia.

As farmácias devem dispor de uma biblioteca devidamente organizada. É de obrigatoriedade legal conter:

- Farmacopeia 9.0, edição em papel ou formato eletrónico;
- Prontuário Terapêutico 10.

Mas para além disso diversas fontes bibliográficas dentro do âmbito fisiopatológico, farmacológico, terapêutico, galénico, de dispositivos médicos, deontológico e até mesmo no âmbito da gestão devem estar presentes na farmácia, não sendo no entanto de cariz obrigatório, como:

1. Boas Práticas de Farmácia Comunitária (BPF);
2. Mapa Terapêutico;
3. Formulário Galénico Português (FGP);
4. Manual dos Medicamentos Não Prescritos;
5. Direito Farmacêutico;

6. *Simposium* Terapêutico (ST);
7. Dicionário de Termos Médicos;
8. Índice Nacional Terapêutico (INT);
9. Resumo das Características dos Medicamentos (RCM) - consultável no site do INFARMED;
10. Índice Nacional Veterinário;
11. Guia de Medicamentos Genéricos.^[2,6]

São também obrigatórios, o livro de reclamações (as farmácias enviam mensalmente ao INFARMED a cópia das reclamações efetuadas pelos utentes) e o livro de registo de manipulados/fichas de preparação. Esta questão ocorre também no LMPQF, no entanto todas as reclamações são diretamente enviadas à chefia militar do LMPQF.

No estágio contactei com a literatura referida. Toda a que consultei está extremamente bem organizada de forma a facilitar o acesso rápido à informação que pretendemos (via índice remissivo, glossário, classificação farmacoterapêutica).

O *site* do INFARMED, é uma ferramenta essencial de publicações de elevado interesse, tanto de cariz legislativo, como informativo e científico na área do medicamento e da Farmácia Comunitária. Deparei-me com, alertas relativos aos medicamentos comercializados, Autorização de Introdução no Mercado (AIM), em que ocorreu a sua suspensão ou revogação, informação relativa ao processamento de receituário e participações. Sendo consultado diariamente.

Ainda dentro deste contexto, constatei que a transmissão de informação médica por parte dos delegados é útil, principalmente para a avaliação custo-benefício dos produtos.

1.3 - Medicamentos e outros produtos de saúde

1.3.1 - Especificidade técnica e legal dos medicamentos e outros produtos de Saúde

A farmácia comunitária na atualidade é muito mais do que o local de dispensa de medicamentos, pode-se considerar que passa hoje por uma autêntica “casa” que promove saúde.

A definição de medicamento é toda a substância ou composição que possua propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, do homem ou do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as suas funções fisiológicas.^[2]

O DL n.º 176/2006 de 30 de Agosto, estabelece o regime jurídico, de os medicamentos de uso humano, a que obedece a autorização de introdução no mercado e suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância e a utilização dos medicamentos para uso humano e

respetiva inspeção, incluindo, designadamente: os medicamentos homeopáticos, os medicamentos radiofarmacêuticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas.^[12]

Os medicamentos dispensados são classificados em dois grandes grupos: medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

Os medicamentos sujeitos a receita médica, podem ser classificados quanto à dispensa e tendo que preencher uma das seguintes alíneas apresentadas:

a) Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;

b) Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;

c) Contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;

d) Destinem-se a ser administrados por via parentérica.^[13]

Os MSRM, podem ainda ser:

a) Medicamentos de receita médica renovável (a 1ª, 2ª e 3ª via de cada receita);

b) Medicamentos de receita médica especial (estupefacientes ou psicotrópicos, outras substâncias com elevado risco de abuso medicamentoso, bem como substâncias novas que se considere por precaução incluir neste grupo);

c) Medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (como medicamentos de uso exclusivo hospitalar, ou medicamentos suscetíveis de causar efeitos adversos (EA) muito graves que exijam acompanhamento especial).^[12]

A farmácia dispõem cada vez mais de diferentes produtos de saúde, e hoje é mesmo uma solução para as adversidades que a farmácia comunitária atravessa, pensando se mesmo que o modelo de farmácia anglo-saxónica venha resolver a crise que atravessa o sector.

Saliento diversos conceitos referentes aos diferentes medicamentos e produtos de saúde disponíveis na farmácia, tais como:

- Medicamento genérico: medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados;

- Psicotrópico e estupefaciente: atuam ao nível central e apresentam propriedades sedativas, narcóticas e “euforizantes”, podendo causar dependência e conduzir à toxicomania;

- Preparação oficial: qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou

em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço;

- Preparação magistral: qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica;

- Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos: medicamento ou produto obtido a partir de substâncias ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios.

Entende-se por produto farmacêutico homeopático qualquer produto homeopático que reúna, cumulativamente, as seguintes características:

a) Administração por via oral ou tópica;

b) Grau de diluição que garanta a inocuidade do produto, não devendo este conter mais de uma parte por 10000 de tintura-mãe, nem mais de 1/100 da mais pequena dose eventualmente utilizada em alopatia para as substâncias ativas, cuja presença num medicamento alopático obrigue a prescrição médica;

c) Ausência de indicações terapêuticas especiais no rótulo ou em qualquer informação relativa ao produto.^[12]

- Produtos fitoterapêuticos: qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas, ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas;

- Produtos para alimentação especial: categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais dos doentes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de doentes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabolitos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares, ou por uma combinação de ambos;^[14]

- Produtos e suplementos alimentares: géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal, e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida. Estes produtos são aprovados e legislados pelo Ministério da Agricultura;^[15]

- Produto cosmético: qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais;^[16]

- Dispositivo médico: qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da conceção.

- Medicamentos de uso veterinário: toda a substância ou composição que possua propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico ou a restaurar, corrigir ou modificar as suas funções orgânicas;^[17]

- Produto de uso veterinário: a substância ou mistura de substâncias destinadas quer aos animais, para tratamento ou prevenção das doenças e dos seus sintomas, manejo zootécnico, promoção do bem-estar e estado hígido-sanitário, correção ou modificação das funções orgânicas ou para diagnóstico médico, quer às instalações dos animais e ambiente que os rodeia ou a atividades relacionadas com estes ou com os produtos de origem animal.^[12, 18]

1.4 - Aprovisionamento e armazenamento

O aprovisionamento do LMPQF - Suc. Porto é da responsabilidade dos farmacêuticos que operam nesta sucursal. Portanto, o DT, e as duas farmacêuticas.

A seleção do fornecedor hoje, mais do que nunca, é vital para o funcionamento de uma farmácia, uma vez que pode interferir diretamente com a qualidade dos serviços farmacêuticos prestados e além disso a vertente farmacoeconómica terá certamente o maior peso, como as condições de pagamento, as bonificações, a possibilidade de devolver produtos com prazos de validade curto com o respetivo reembolso e a acessibilidade que a farmácia tem aos produtos são critérios a ponderar na seleção de um fornecedor.

O LMPQF é abastecido de duas formas, através de um distribuidor e o próprio LMPQF - Sede, e ainda visto o LMPQF possuir um alvará de grossista pode eventualmente se assim o necessitar encomendar diretamente à Indústria Farmacêutica.

A necessidade dos utentes, a rotatividade dos produtos e as condições comerciais são fatores que se consideram no ato de aquisição dos produtos. Eu mesmo constatei esta situação na elaboração da encomenda.

E mais uma vez o sistema informático é uma mais-valia, dotado de ferramentas estatísticas que permitem avaliar as entradas e as saídas dos produtos, ocorrendo desta forma um controlo do *stock* praticamente exato, visto que não se pode excluir completamente o erro humano.

Além das encomendas diárias, que são feitas com base no movimento dos produtos, podem ser realizadas encomendas pontuais referentes a artigos que são encomendados e que não estão disponíveis na farmácia. Existe também o suprimento de vários produtos mensalmente através da sede do LMPQF, que obtêm produtos a preços extremamente competitivos.

As encomendas chegam à farmácia em horários específicos, via transportador, pertencente ao fornecedor, uma a meio da manhã e outra ao fim da tarde. A receção destas é feita no armazém, através do auxílio da aplicação informática. Regista-se o número de unidades que entra em *stock*, assim como os respetivos prazos de validade. Durante este procedimento deve-se confirmar o fornecedor, verificar os prazos de validade e garantir que produtos vêm em boas condições e não se encontram danificados.

Existem critérios de verificação, aceitação ou rejeição do produto ou serviço comprado, entre os quais, o estado de conservação dos produtos e das respetivas embalagens, o prazo de validade e a correspondência com o que foi encomendado.

O facto de um produto não cumprir com um dos critérios supracitados pode justificar a devolução do mesmo.

Relativamente ao armazenamento, a prioridade recai sempre sobre os produtos a frio.

A metodologia de armazenamento e de disposição dos produtos na farmácia é condicionada pela classificação destes ao nível da dispensa e claro está pela política de *first in, first out*. Esta disposição deve facilitar o atendimento e o aconselhamento, mesmo numa situação de falha do sistema informático. A localização de cada produto na farmácia pode e deve ser registada no sistema informático, definindo a prateleira específica onde este se encontra.

1.5 - Interação farmacêutico-utente-medicamento

1.5.1 - Considerações éticas, deontológicas e técnicas

O farmacêutico é por excelência o responsável pela correta utilização do medicamento e daí ser o elo de ligação entre o utente e a terapêutica instituída pelo clínico.

Assim, entramos no domínio do ato farmacêutico que deve estar centrado em três premissas: qualidade, qualidade e qualidade dos Cuidados Farmacêuticos prestados, porque somente assim pode e deve existir o valorizar da profissão.

O atendimento ao utente tem de ser suportado por princípios éticos, sociais e técnico-científicos que estão descritos no código deontológico da profissão. Para além disso, qualidades como a credibilidade, a competência, a honestidade, o respeito e ao mesmo tempo admitir o seu próprio erro ao utente, devem estar presentes no relacionamento farmacêutico-utente.

O profissional deve colocar-se ao nível do utente, que se encontra à sua frente, centrando a sua intervenção nas necessidades e expectativas deste. O utente, claro está, terá de estar em primeiro lugar.

No primeiro contacto com o utente é essencial conhecer quem se apresenta à frente do profissional de saúde, sendo importante, uma postura e linguagem adequada que se enquadre com o utente de forma a entender o propósito que o leva à farmácia e, claro, em última instância o seu problema clínico.

Os utentes com quem contactei, embora heterogéneos, essencialmente eram constituintes da família militar, isto é, com os militares, Polícia de Segurança Pública (PSP), Guarda Nacional Republicana (GNR) e as suas respetivas famílias. Muitas das vezes em comuniquei com o doente através da sua respetiva patente, devido ao envolvimento onde estagiei. Adequiei o discurso e os métodos de esclarecimento no entanto a cada utente.

Ao avaliar a medicação que vai ser cedida, o farmacêutico, devido ao seu conhecimento técnico-científico, deve prestar a informação que ache necessária. A informação ao utente é fundamental para promover o uso racional do medicamento.

O desconhecimento por parte do utente da necessidade e dos cuidados específicos da terapêutica contribuem para o seu fracasso e, este, para o desperdício de recursos e acréscimo dos encargos com os cuidados de saúde.

A informação deve ser simples, clara e compreensível.

Inicialmente deve-se esclarecer qualquer dúvida que o utente contenha, e de seguida referir as precauções de utilização, contraindicações, interações e possíveis efeitos secundários.

Além da comunicação oral, a informação deve obrigatoriamente de ser reforçada por escrito ou com material de apoio apropriado, auxiliando assim o utente na adesão a terapêutica.

Existem informações de cariz mais sensível que deve ser dada ao utente. No entanto, é de salientar que as chamadas de atenção não podem ser feitas de forma alarmista nem preocupante. O utente não deve ficar com uma impressão errónea que pode culminar numa falta de adesão à terapêutica, nem ficar com a impressão que o fármaco em questão é necessariamente perigoso.

As precauções e indicações que são necessárias de referir são a posologia, e questões pertinentes que interfiram com o dia-a-dia do utente que provêm da toma, insónias, sonolência, se o fármaco pode ser tomado com alimentos, entre outras.

São de salientar casos especiais como a gravidez e aleitamento, pediatria e geriatria que requerem atenção redobrada.

O farmacêutico deve em todas as situações certificar-se que não irão ocorrer interações medicamentosas graves, verificando a terapêutica regular seguida pelo utente. Depois de todas estas considerações deve ainda ser referido o modo de conservação dos medicamentos no domicílio (como condições de temperatura e humidade adequadas), particularmente naqueles casos que exigem cuidados especiais (como os medicamentos que devem ser conservados no frigorífico e aqueles que após a abertura têm um prazo de validade muito curto).

1.5.2 - A farmacovigilância

A farmacovigilância é uma imposição legal da farmácia comunitária, colaborando com o INFARMED na identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos do uso de medicamentos, uma vez comercializados, permitindo o seguimento das suas possíveis reações adversas (RA). Desta forma, o farmacêutico tem um papel preponderante, deve detetar e notificar as seguintes situações:

- Todas as suspeitas de reações adversas graves, mesmo que já descritas;
- Todas as suspeitas de reações adversas não descritas mesmo que não sejam graves;
- Todas as suspeitas de aumento da frequência de reações adversas (graves e não graves).

Na dúvida, a ação de notificar deve ser valorizada sempre.

A notificação deve ser realizada com a maior celeridade possível em impresso adequado, enviado pelo correio, fax ou correio eletrónico para uma das unidades de farmacovigilância existentes no país. Na notificação espontânea de RA o farmacêutico deve obter as seguintes informações:

- Descrição da RA (sinais e sintomas), bem como a sua duração, gravidade e evolução;
- Relação dos sinais e sintomas com a toma dos medicamentos;
- Medicamento suspeito, bem como data de início e de suspensão, o seu lote, via de administração e indicação terapêutica;
- Outros medicamentos que o doente esteja a tomar (incluindo os MNSRM).^[2, 6]

No decorrer do meu estágio foram assinalados diversos EA por parte dos utentes, derivados no entanto, da medicação que realizavam, estes não preenchiam os requisitos que justificam o procedimento de notificação ao Sistema Nacional de Farmacovigilância.

No entanto, diversas diretrizes foram emanadas pela *European Medicine Agency* (EMA) em relação a determinada medicação que deveria ser descontinuada, o caso da calcitonina para o tratamento da osteoporose que o seu uso superava o risco/benefício da sua utilização. Mesmo assim surgiam prescrições deste tipo. E ainda a utilização de trimetazina em doentes que sofrem de patologias auditivas acontecia exatamente o mesmo.^[19,20]

1.5.3 - Reencaminhamento de medicamentos fora de uso

O reencaminhamento dos medicamentos fora de uso é também uma ação preponderante do farmacêutico, e este, deve promover este programa junto dos utentes.

O LMPQF-Suc. Porto participa no sistema de recolha de embalagens vazias e de medicamentos fora do prazo de validade, levado a cabo pela VALORMED.

A VALORMED é a sociedade gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e de Medicamentos fora de uso.

Mediante o pagamento de um valor de contrapartida de responsabilidade, a indústria farmacêutica encarrega esta entidade do tratamento dos referidos resíduos.

No procedimento de recolha, o contentor quando totalmente cheio é selado e pesado. De seguida é preenchido o impresso adequado, para ser enviado juntamente com o contentor através do distribuidor, que depois o reencaminha para a VALORMED.

1.6 - Dispensa de medicamentos

A cedência de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o seu uso correto. O farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação.^[2]

1.6.1 - Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade

A prescrição médica pode ser preenchida manualmente ou informaticamente, sendo que a prescrição manual já começa a ser escassa, tendo no máximo quatro medicamentos por receita (um máximo de duas embalagens do mesmo medicamento).

Independentemente do modelo da receita existem aspetos formais que é necessário atestar:

- Número da receita e respetivo código de barras;
- Identificação do utente (nome e número de beneficiário - se a receita for informatizada o número de utente e o número de beneficiário deverão estar em código de barras);
- Identificação do organismo, regime de comparticipação e, eventualmente, algum despacho ou portaria referida pelo médico;
- Identificação do médico prescriptor;
- Identificação do local de prescrição;
- A designação do medicamento prescrito (sobre a forma de designação comum internacional (DCI) ou nome comercial);
- A dosagem, forma farmacêutica, número e dimensão das embalagens, e respetiva posologia;
- Data da prescrição e respetivo prazo de validade (30 dias, ou 6 meses caso se trate de uma receita em triplicado);
- Assinatura do médico;
- A receita deverá estar intacta, sem rasuras nem correções. ^[21]

E ainda é de referir que na receita existe um local para o médico expressar a cedência ou não de medicamentos genéricos, no entanto com o DL nº11/2012, de 8 de Março, essa questão já não se aplica. Cabe então ao utente decidir qual o medicamento do mesmo princípio ativo que deve ser dispensado.

A validade/autenticidade da receita determina não só a comparticipação a que o utente tem direito, mas também a legitimidade da farmacoterapia prescrita. No entanto no decorrer do estágio deparei-me com algumas receitas que não estavam de acordo com os critérios supracitados levando a que os utentes pagassem mais pelos seus medicamentos, ou tivessem de voltar ao local de prescrição para corrigir a situação, sendo este ultimo ponto facilitado pois o LMPQF-Suc. Porto encontra-se em recinto hospitalar daí o acesso ao clinico ser facilitador.

1.6.2 - Interpretação da prescrição

Após a entrega da prescrição por parte do utente, ocorre a função primordial do farmacêutico comunitário de seguida. Sendo o último profissional da cadeia do medicamento é necessário que a formação académica esteja bem patente na interpretação da prescrição e na interação que este executa com o utente.

Avalia-se e interpreta-se a receita médica com base no enquadramento clínico e terapêutico do utente.

A prescrição electrónica é mais vantajosa e segura, na medida em que a caligrafia das receitas manuscritas pode dificultar o processo de interpretação. Pois a prescrição informática é uma realidade completamente diferente da que vivemos hoje no Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Na questão das receitas serem manuais, é normal que ocorram um maior número de dúvidas, o farmacêutico deve confirmar com os restantes colegas as informações lidas e, sempre que julgue necessário, deve questionar o doente e contactar o médico prescriptor através do contacto disponível na receita.

A receita deve ser avaliada como um todo pelo farmacêutico com base na necessidade do medicamento, na adequação ao doente (contraindicações, interações, alergias, intolerâncias, etc.), na adequação posológica (dose, frequência e duração do tratamento), nas condições do doente/sistema para administrar o medicamento (aspetos legais, sociais e económicos). Antes de ceder o medicamento, deve-se perceber a quem se destina a terapêutica, se a pessoa em questão sabe porque vai tomar aqueles medicamentos, se conhece a posologia correta, se é ou não medicação habitual. O recurso a questões de carácter aberto é uma estratégia de comunicação que permite ao farmacêutico ter a certeza de que o utente está esclarecido.

Caso a prescrição suscite ainda alguma dúvida o farmacêutico deve contatar o clínico e esclarecer eventualmente alguma questão relacionada com o receituário.

Existem ainda regras no aviamento de uma receita que têm de ser consideradas, e que foram aplicadas diariamente na dispensa de medicamentos. Constantes na portaria nº 193/2011 de 13 de Maio, por exemplo, quando o médico não especifica o tamanho da embalagem deve dispensar-se a mais pequena, ou quando este não especifica a dosagem deve dispensar-se a menor dosagem comercializada. E ainda por eventuais ruturas de *stocks* pode-se substituir a apresentação constante na receita, devidamente justificada, pelo número total de apresentações que constam na receita (três caixas de 10 comprimidos, por uma caixa de 30 comprimidos, por exemplo).

1.6.3 - Obtenção e cedência do medicamento/produto prescrito

A cedência da medicação pode ser efetuada nos seguintes moldes: a venda com receita (com a possibilidade de aplicar a comparticipação), a venda suspensa e a venda de produtos sem receita.

A venda suspensa, é um malabarismo das farmácias para garantir o doente e não uma possibilidade de venda, uma vez que não se podem efetuar vendas sem emissão de fatura, no entanto é uma realidade nas farmácias, aplica-se quando o utente não pretende levar todos os medicamentos, ou todas as embalagens de uma só vez, ou quando existe falha no *stock*. Da mesma forma, em caso de necessidade e contendo o historial farmacoterapêutico do doente existe a possibilidade de ceder os medicamentos sujeitos a receita médica sem esta. No

entanto, fica o utente responsável pela entrega da prescrição na farmácia e a devolução da respetiva comparticipação.

Cabe ao farmacêutico no seu exercício ético-profissional decidir em consciência a necessidade do próprio medicamento e da confiança que deposita no doente.

Refiro ainda a realização de vendas a crédito para os utentes fidelizados com o LMPQF. Estes são normalmente clientes da farmácia que podem pagar a medicação posteriormente.

O procedimento normal do farmacêutico é o de recolha dos medicamentos da zona de armazenamento, tendo em atenção à correspondência com o que é requerido, ao nível do fármaco, da dosagem e do número de unidades.

De seguida é cedida a medicação como já foi referido. No final é realizada a impressão no verso da receita com os medicamentos dispensados e comparticipados, sendo a mesma carimbada e assinada pelo farmacêutico e pelo utente. No caso de existir uma troca por um medicamento genérico, o farmacêutico deve certificar-se de que o utente assina a receita (em espaço apropriado para o efeito), de modo a registar a vontade expressa do utente.

Aqui a receita é verificada novamente, garantindo que os medicamentos prescritos correspondem efetivamente aos cedidos.

1.6.4 - Verificação farmacêutica da receita após a dispensa

A verificação do receituário é de extrema importância para que ocorra o reembolso à farmácia das comparticipações feitas ao longo do mês.

Este procedimento é normalmente realizado logo após a dispensa do medicamento, pelo funcionário que procede a dispensa da medicação detetando desta forma enganos no atendimento e na própria cedência que possam ser corrigidos facilmente.

As receitas são ainda revistas periodicamente.

Consideram-se os pontos já referidos, como a validade/autenticidade à receita, bem como a correta correspondência entre o que é prescrito e cedido, constatado pela impressão feita no verso. A assinatura do utente e do farmacêutico e o carimbo da farmácia têm que estar também presentes no verso da receita.

É aqui que também se protege o utente do erro humano, contactando desta forma o utente quando necessário, se a medicação for mal cedida.

1.6.5 - Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes

A cedência deste tipo de substâncias é exclusivamente da responsabilidade do farmacêutico e exige um controlo apertado dos seus movimentos.

O modelo da receita atualmente é o mesmo que as “normais” o que não se verificava até há bem pouco tempo. Logo, é necessária uma atenção redobrada e ainda a validade/autenticidade tem de ser verificada. A grande diferença perante uma dispensa comum prende-se com a necessidade de tirar 2 fotocópias à receita original. Desta forma, a

receita original é enviada para a entidade de comparticipação, outra é enviada mensalmente para o INFARMED em conjunto com a lista de movimentos de psicotrópicos e estupefacientes e a última cópia fica arquivada na farmácia durante, pelo menos, 5 anos. No atendimento o próprio programa informático exige o preenchimento de vários campos com os dados do utente identificado na receita (nome completo, nº e data de emissão do bilhete de identidade ou cartão de cidadão), ainda o médico prescriptor, o local de prescrição e o contato telefónico do clínico, ficando assim registado informaticamente a saída do fármaco. Para além dos elementos que devem constar no verso da receita já indicados anteriormente, é também necessário registar os dados do adquirente (nome completo, idade e número do bilhete de identidade ou cartão de cidadão), tendo sempre em conta que o adquirente tem que ser maior de idade.

Uma vez que a relação entre o LMPQF e o INFARMED é diferente, ocorre o seguinte: a receita original vai para a respectiva entidade e a cópia é arquivada durante 5 anos.

1.6.6 - Regimes de comparticipação

Os subsistemas com os quais tive maior contacto foram: Assistência na Doença aos Militares - Instituto de Ação Social das Forças Armadas (ADM-IASFA), Assistência na Doença aos Militares da Guarda (ADMG), Serviços de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública (SAD-PSP) e Direção-Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Função Pública (ADSE), onde este último o receituário tem de ser proveniente de privados. Sendo que o LMPQF-Suc. Porto só efectua o atendimento a estes subsistemas de saúde.

As percentagens de comparticipação são iguais para todos os subsistemas embora possa haver algumas regras específicas características de cada um, que variam consoante o tipo de medicamento.

O estado comparticipa os medicamentos com base em preços de referência atribuídos aos grupos homogéneos, estando instituído um valor máximo a ser comparticipado.

Esta comparticipação pode ainda ocorrer sobre o modelo de complementaridades, ou seja, existe um sistema e um subsistema que pode também comparticipar o produto.

Uma das situações com que me deparei foram os utentes assistidos pela ADM, com a *Portaria 1034/2009, de 11 de Setembro*, que diz respeito aos deficientes das forças armadas que têm comparticipação total em qualquer medicamento ou produto, desde que prescrito pelo clínico.

Existem também casos como os doentes portadores de patologias crónicas, como a doença de *Alzheimer* e de *Parkinson*, que têm direito a uma comparticipação especial assinalada pela menção do respetivo despacho na receita.

A variedade de regimes existentes aumenta a suscetibilidade ao erro na aplicação da comparticipação correspondente, face ao que é identificado pela receita e pelo cartão apresentado (em caso de complementaridade). Esta situação pode levar a que o utente pague mais ou menos pela medicação, sendo por isso determinante que a conformidade da receita

seja confirmada mesmo antes de terminar o atendimento, para que se possam corrigir eventuais enganos.

1.7 - Automedicação

A automedicação é uma realidade e o farmacêutico pode e deve ter um papel fundamental nesta vertente. Educar e orientar o utente é a função do farmacêutico na automedicação e, por vezes, é este o primeiro profissional de saúde que tem contacto com o utente, para resolver os seus problemas de saúde. A automedicação promovida pelo farmacêutico corresponde à seleção de um MNSRM com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de saúde de caráter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com as manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente.

Saliento que como profissional de saúde o farmacêutico terá de discernir o problema que encontra.

A correta avaliação do quadro sintomático do utente no decurso da entrevista vai definir a intervenção farmacêutica, devendo o profissional distinguir um quadro clínico tratável com medidas não farmacológicas, um que exija MNSRM e outros mais graves de referência médica. Por exemplo, febre associada a náuseas e vômitos, febre elevada (>39°C), febre com duração superior a 3 dias, febre em crianças com idade inferior a dois anos, e automedicação há mais de 7 dias sem melhoria do quadro clínico são situações que devem ser encaminhadas para o médico. Contrariamente, cefaleias ligeiras a moderadas, dores músculo-esqueléticas, odontalgias, dismenorreia, resfriados comuns, e tosse são exemplos de situações passíveis de automedicação, e para as quais tive a oportunidade de desenvolver indicação farmacêutica. Tendo em conta que nenhum medicamento é inofensivo, o farmacêutico deve gerir o risco fazendo uma análise benefício-custo, como:

- Duração do problema de saúde;
- Medicamentos que o doente toma;
- Outros problemas de saúde manifestados pelo doente;
- Sintoma ou motivo de consulta ao farmacêutico;
- Existência de outros sinais ou sintomas associados ao problema de saúde que motivou a consulta do doente ao farmacêutico.

Há que considerar que a automedicação pode mascarar sintomas, dificultar ou atrasar o diagnóstico e as resoluções terapêuticas, bem como favorecer o aparecimento de reações adversas e/ou interações medicamentosas.

O protocolo de aconselhamento e de cedência da contraceção hormonal de emergência, o protocolo da febre, e o da dor são exemplos que são aplicados diariamente na prática comunitária.^[22, 23]

1.8 - Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

1.8.1 - Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Os produtos de dermocosmética tal como os medicamentos estão ao abrigo do INFARMED e em situações de emergência o Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) tem uma linha de apoio.

O DL n° 189/2008, de 24 de Setembro, regula estes produtos.

Existem duas situações em relação a estes produtos: maioritariamente os utentes procuram estes artigos sem aconselhamento médico, sendo o papel do farmacêutico fulcral. Noutras situações ocorre a prescrição médica.

O farmacêutico terá de discernir um problema estético e outro que necessite reencaminhamento médico. Determinadas patologias como: a acne, a psoríase, o eczema, a rosácea, descamações, e hiperpigmentação são exemplos disso mesmo.

Existem diferentes tipos e características de pele, logo o profissional terá de aconselhar o melhor produto para o utente. Pele seca, necessita de uma preparação mais emoliente, como um creme. Uma pele oleosa necessita de uma loção. Embora as diferentes gamas de produtos já incluam nas suas apresentações diferentes preparações que se adequam aos diferentes tipos de pele.

Também se deve ponderar o tipo de peles intolerantes e atópicas, estando indicadas gamas isentas de parabenos e perfumes que produzem uma maior reatividade.

Não existe um grande número de gamas dermocosméticas no LMPQF-Suc. Porto, mesmo para não confundir o próprio utente e o farmacêutico, existindo: Avene®, Aderma®, Ducray®, Roche Posay®, Bioderma®, Galenic®, ISDIN®, Uriage® e Klorane®.

1.8.2 - Produtos dietéticos para alimentação especial

Este tipo de produtos é regulado pelo Gabinete de Planeamento e Políticas do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. A sua fiscalização compete à Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE). O DL n° 216/2008, de 11 de Novembro, regulamenta estes mesmos produtos.

Os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são classificados de acordo com as três categorias seguintes:

□ Produtos alimentares nutricionalmente completos com fórmula dietética padrão: os quais, consumidos em conformidade com as instruções do fabricante, podem constituir a única fonte alimentar para as pessoas a que se destinam;

□ Produtos alimentares nutricionalmente completos com fórmula dietética adaptada a uma doença ou situação sanitária específica: os quais, consumidos em conformidade com as

instruções do fabricante, podem constituir a única fonte alimentar para as pessoas a quem se destinam;

□□ Produtos alimentares nutricionalmente incompletos com fórmula dietética padrão ou fórmula dietética adaptada a uma doença, anomalia ou situação sanitária específica: os quais não são adequados a uma utilização como fonte alimentar única.

A composição destes produtos baseia-se em princípios nutricionais sólidos. Este tipo de produtos é destinado a fins específicos. Durante o meu estágio tive a oportunidade de indicar os melhores suplementos para situações como: doenças oncológicas, doenças gastrointestinais, insuficiência renal e cardíaca associada a mal nutrição, estados diarreicos/vómitos, situações de *stress* pós-operatório, geriatria, gravidez, situações de disfagia e malnutrição. ^[14]

No LMPQF está disponível a gama, Nutricia®. Na maioria dos casos os utentes adquirem estes produtos após indicação médica. Porém, tive a oportunidade de aconselhar soluções alternativas quando alguns produtos se encontravam esgotados.

1.8.3 - Produtos dietéticos infantis

No cuidado neonatal o farmacêutico pode e deve ter uma importância relevante perto do utente. O aleitamento materno traz inúmeros benefícios, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), durante os primeiros 6 meses de vida deve garantir-se o aleitamento materno exclusivo, sendo posteriormente introduzidas outras formas de alimentação ao longo do tempo.

A duração do aleitamento materno deve perdurar até aos dois anos de idade, sendo complementado com outros tipos de alimentação. Na psicologia do desenvolvimento, o ato de amamentação propicia o desenvolvimento psicomotor e social do recém-nascido, além de estabelecer um vínculo afetivo com a mãe. A composição do leite materno é ideal tanto ao nível do teor em água, como em proteínas e anticorpos, lípidos, e vitaminas. ^[24, 25]

Estes produtos estão inseridos no seguinte enquadramento jurídico:

□□ O DL nº 217/2008, de 11 de Novembro, aplicável às fórmulas para lactentes e às fórmulas de transição destinadas a lactentes saudáveis.

□□ O DL nº 53/2008, de 25 de Março, relativo aos géneros alimentícios para utilização nutricional especial que satisfaçam os requisitos específicos relativos aos lactentes e crianças de pouca idade saudáveis e destinados a lactentes em fase de desmame e a crianças de pouca idade em suplemento das suas dietas e ou adaptação progressiva à alimentação normal;

A idade do lactente é de extrema importância para aconselhar o produto mais indicado. É de salientar também alguma patologia ou intolerância a alguma substância.

No Anexo 1 apresentam-se as características especiais dos leites disponíveis nas diferentes gamas (Nutriben® e Aptamil®).

As farinhas infantis são apresentadas ao lactente a partir dos 6 meses de idade. Estas dividem-se em lácteas ou não lácteas, conforme sejam para preparar com água ou leite e, ainda, com ou sem glúten, na sua composição. Esta adequação face à criança deve ter em conta a tolerabilidade da mesma face a estas substâncias, tal como já foi referido anteriormente.

1.8.4 - Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

A fitoterapia é uma realidade na farmácia comunitária, e obrigatoriamente o farmacêutico tem que estar familiarizado com os diversos suplementos fitoterapêuticos e nutricionais ao seu dispor.

No meu estágio este tipo de produtos foi bastante requisitado. Predominando sempre que “o que é natural não faz mal” e que este tipo de produto não apresenta qualquer contra-indicação, interação ou EA, o farmacêutico está numa posição de destaque para educar o utente.

Podem-se fazer diversas observações, como exemplo:

- A *ginko biloba* potencia os efeitos dos anticoagulantes e é administrado como prevenção da demência de Alzheimer ou mesmo até por estudantes;

- O chá verde é vasoativo (risco em hipertensos), sendo recorrente o pedido em situações de emagrecimento;

- O hipericão é um indutor metabólico, concomitantemente com outra medicação pode trazer diversos problemas.

- Extratos de alcachofra que altera os valores na deslipidemia, novamente na questão de emagrecimentos.

Os suplementos nutricionais são maioritariamente pedidos em regimes de reposição de determinados aportes insuficientes de vitaminas e minerais. Mas sem dúvida que a requisição mais usual são nos estados de fadiga.

Devido a estar numa realidade diferente, em ambiente hospitalar, ainda existem determinados suplementos específicos em estados de má nutrição concomitantemente com determinadas patologias como a insuficiência renal ou cardíaca.

Ao me encontrar ao serviço da “família militar”, cedi nutracêuticos que colmassem os estados de *stress* físico, devido ao exercício físico praticado pelos diversos utentes que frequentam a farmácia.

A variedade dos fitoterápicos e suplementos alimentares é imensa, sendo de destacar algumas gamas presentes: gama arkocápsulas, gama centrum, gama gold nutrition, gama pharma nord e gama isus.

1.8.5 - Medicamentos de uso veterinário

Dos diversos pedidos realizados no LMPQF - Suc. Porto, os mais solicitados pelos utentes foram os antiparasitários, internos e externos, suplementos alimentares e vitaminas e determinadas vacinas para diversos animais.

Existem ainda situações em que aparecem prescrições do médico veterinário com medicamentos de uso humano, com a dose devidamente ajustada ao peso do animal. Nestes casos é necessário arquivar a receita como comprovativo da cedência do respetivo medicamento. É também importante, no decorrer da cedência deste tipo de medicamento, o aconselhamento.

O farmacêutico deve alertar para a necessidade de vacinação dos animais, a referência às idas periódicas ao veterinário e para as doenças transmissíveis ao Homem no decurso da não vacinação do animal.

1.8.6 - Dispositivos médicos

O anexo IX do DL nº 30/2003, de 14 de Fevereiro, estabelece a classificação dos dispositivos médicos, atendendo ao risco que estes acarretam ao ser humano:

- Dispositivos médicos de classe I - baixo risco;
- Dispositivos médicos de classe IIa - médio risco;
- Dispositivos médicos classe IIb - médio risco;
- Dispositivos médicos classe III - alto risco.

Esta classificação depende de quatro pontos fundamentais relativos aos dispositivos, são eles:

- A duração do contacto com o corpo humano: temporário, curto prazo, longo prazo;
- A invisibilidade do corpo humano;
- A anatomia afetada pela utilização;
- Os potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico.^[1]

No Anexo 1 são apresentados exemplos de dispositivos das distintas classes.

1.9 - Outros cuidados de saúde prestados na farmácia onde decorreu o estágio

Os cuidados farmacêuticos têm obrigatoriamente de ser uma realidade nos dias de hoje na farmácia comunitária, só assim poderá ocorrer a valorização da profissão.

A determinação de parâmetros bioquímicos é um indicador precioso para a avaliação do estado de saúde do doente, sendo esta informação cruzada com os dados farmacoterapêuticos.

Estas determinações *Point of Care Testing* (POCT) são realizadas em ambientes reservados e com privacidade, em que normalmente o utente refere a sintomatologia ou então a razão de estar a requisitar o teste.

A Suc. Porto do LMPQF, possibilita a determinação dos seguintes parâmetros: peso, glicémia, colesterol total, triglicéridos, e pressão arterial. É ainda possível calcular o índice de massa corporal, bem como o risco cardiovascular.

Os utentes que frequentam o LMPQF, muitos deles com múltiplas patologias diagnosticadas, são os que mais requisitam estas determinações. São doentes que sofrem de obesidade, diabetes, dislipidémias, hipertensão arterial e síndrome metabólico. Assim, era comum realizar doseamentos em utentes que efetuavam medicação.

Também a medição da pressão arterial foi bastante requisitada, não só em doentes hipertensos, mas também em utentes com sintomatologia indicativa de alterações nos valores da pressão arterial, como estados de ansiedade.

Passando para as questões que envolvem a realização destas determinações, há que referir que, na medição da pressão arterial deve-se ter o cuidado de questionar previamente o utente, se fumou, praticou exercício físico ou tomou café/bebidas alcoólicas nos últimos trinta minutos. Além disso, antes de se iniciar o procedimento é fundamental garantir que a pessoa descansou pelo menos cinco minutos, que a braçadeira está colocada adequadamente e conversar com o utente de forma a este não ficar com ansiedade relacionada com estes atos, o chamado “síndrome da bata branca”.

Relativamente à determinação dos parâmetros bioquímicos, uma ponderação importante a ser feita antes de se realizar a determinação, tanto da glicémia, como do colesterol total é se a pessoa se encontra em jejum. A determinação destes parâmetros são realizados em POC, que são regularmente calibrados pelos respetivos delegados.

Normalmente o valor é registado no cartão de medições feito na farmácia, permanecendo nesta para a próxima medição, ocorrendo assim o acompanhamento do utente. Estes valores são comparados com os valores padrão definidos, apresentados no Anexo 2, inclusive com a respectiva tabela de medição dos parâmetros no LMPQF.

Os valores apresentados nas medições são meramente indicativos e nunca podem ser considerados como diagnóstico. Valores *outliers* devem ser investigados, numa primeira fase verificar se esse valor foi pontual numa próxima medição, caso se repita verificar se o doente está com uma correta adesão a terapêutica, caso se mantenha a situação o utente deverá ser referenciado ao clínico.

Numa situação sem diagnóstico nem terapêutica instituída, o doente deve ser referenciado para o médico, para que seja sujeito a uma apreciação mais minuciosa. Em

ambos os casos é dever do farmacêutico prestar aconselhamento relativamente à problemática em causa.

Outro serviço que a Suc. Porto do LMPQF efetua é a preparação unidose da medicação para dois utentes da farmácia. A situação em questão não está prevista na lei e embora ocorram em diversos estados membros da União Europeia (UE), em que as farmácias comunitárias efetuam um verdadeiro seguimento farmacoterapêutico e preparam a medicação em dose unitária semanalmente para o utente.

As prescrições são entregues na farmácia, e realiza-se o seguimento farmacoterapêutico como se encontra em Anexo 3. As caixas semanais são preparadas sempre à quarta-feira. A medicação é repostada e requisitada uma nova prescrição ao clínico. Caso a terapêutica seja alterada a farmácia é prontamente alertada para esta situação.

Ocorre um maior contacto entre o clínico, farmacêutico e utente, esta experiência é sem dúvida de valorizar trazendo mais-valia a doentes polimedicados.

1.10 - Preparação de medicamentos

A preparação de medicamentos é uma das responsabilidades do farmacêutico comunitário. Já caída em desuso continua a ser um dos pilares do farmacêutico a preparação de medicamentos manipulados, sendo esta uma qualquer fórmula magistral ou preparado oficial, preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico.

O DL nº 95/2004, de 22 de Abril, regula a prescrição e a preparação destes medicamentos.

A exigência das Boas Práticas de Fabrico de Manipulados, definidas pela Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho é uma realidade. As matérias-primas quando recebidas têm de se acompanhar pelo respetivo boletim de análise, em conformidade com as exigências da Farmacopeia Portuguesa ou de outro estado membro da UE.

Para a realização de um manipulado exige-se o preenchimento de uma ficha de preparação onde deve ser registado: o número de lote, substâncias utilizadas e respetivo lote, modo de preparação, dados do utente e do prescritor, controlo de qualidade, prazos de utilização e condições de conservação, bem como o cálculo do respetivo preço de venda ao público, de acordo com a legislação em vigor. A Portaria nº 769/2004, de 1 de Julho, estabelece que o cálculo do preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

O LMPQF, é uma unidade de preparação de manipulados, estando inserido neste enquadramento jurídico, qualquer produto com o selo do LMPQF, mesmo os produzidos em escala “industrial” na sua sede, como é o caso da isoniazida que abastece todos os hospitais portugueses, sendo o único produtor a nível nacional.

E estando inserido em ambiente hospitalar, existem algumas requisições semanais para a preparação de manipulados.

Após preparar o manipulado é necessário elaborar o rótulo adequado, que deve fornecer toda a informação necessária ao doente:

- Identificação da farmácia;
- Identificação do DT;
- Nome do doente;
- Formulação do medicamento;
- Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- Prazo de validade;
- Condições de conservação do medicamento;
- Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento como, por exemplo, “agite antes de usar”, “uso externo” (em fundo vermelho);
- Via de administração;
- Posologia.

A este nível existe alguma documentação obrigatória, elaborada pelo DT ou sob a sua supervisão, que é arquivada na farmácia durante um prazo mínimo de 3 anos:

Registos dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida;

Registos referentes às preparações efetuadas, que devem figurar na ficha de preparação do medicamento manipulado. A esta deve anexar-se a fotocópia da respetiva receita médica e o rótulo;

Arquivo dos boletins de análise de todas as matérias-primas, referindo para cada uma o respetivo fornecedor.

A prescrição destes medicamentos é realizada em receita normal ou nesta situação no LMPQF, por uma requisição hospitalar realizada pelo diretor do respetivo serviço, devendo constar “manipulado” ou “F.S.A.” (faça segundo a arte).

A participação dos medicamentos manipulados que vigora atualmente é de 30%, desde que incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional, ou se consistirem em fórmulas magistrais que constem na lista de medicamentos manipulados participáveis (DL nº 48-A/2010, de 13 de Maio).

1.11 - Contabilidade e gestão

1.11.1 - Princípios da legislação laboral estabelecida para as farmácias

O DL onde está referido o funcionamento das farmácias de oficina é o nº7/2011, de 10 de Janeiro, em que as farmácias podem estar abertas 24 horas por dia, 7 dias por semana. No entanto o LMPQF, não está abrangido como já referido anteriormente por este tipo de legislação. Quem dita o horário de funcionamento da farmácia da Suc. Porto do LMPQF, é o diretor do LMPQF. No entanto na vida civil, o seu funcionamento ainda é ditado pela portaria nº 31-A/201, de 11 de Janeiro, um período mínimo de 50 horas de funcionamento semanal.

Além disso, esta portaria ainda dispõe o período de funcionamento diário das farmácias de oficina devendo ser fixado em termos que garantam a abertura ao público nos períodos seguintes:

De segunda a sexta-feira, das 10 às 13 horas e das 15 às 19 horas;

Ao sábado, das 10 às 13 horas.

A farmácia ainda deve comunicar os períodos de funcionamento, diário e semanal, da farmácia ao INFARMED.

1.11.2 - Processamento de receituário e faturação às respetivas entidades

No final de cada mês o receituário, é enviado às respetivas entidades participadoras para que o LMPQF receba a sua respetiva participação.

O próprio programa informático já está preparado para esta realidade, atribuindo consoante o organismo um número de receita e de lote, quando esta é processada durante o atendimento. Após a normal conferência do receituário já enunciada anteriormente, as receitas são separadas e organizadas por organismo em lotes de 30 receitas.

Para serem entregues às instituições participadoras estes lotes são identificados por um verbete que inclui:

- O nº de lote;
- A quantidade de receitas do lote;
- O nº de embalagens referentes a cada receita;
- O PVP;
- Os encargos dos utentes;
- O valor a pagar pela entidade, respeitante ao total das receitas.

Este verbete deve ser carimbado e anexado às receitas que formam aquele lote. No último dia de cada mês é emitida, após o fecho dos lotes e para cada organismo, um resumo dos verbetes de lote.

1.11.3 - Princípios fiscais inerentes à farmácia de oficina

O farmacêutico comunitário hoje, mais do que nunca, deve possuir noções básicas do funcionamento da farmácia enquanto empresa, uma vez que diariamente contacta com uma série de documentos que deve saber interpretar e manusear (Anexo 4).

Os impostos são “prestações patrimoniais estabelecidas por lei, coativas e sem carácter sancionatório, unilaterais e definitivas, a favor do Estado ou outros entes por ele designados para a realização de fins públicos”.

Em Portugal inerentes à farmácia existem três tipos de impostos:

Imposto sobre o valor acrescentado (IVA): o valor deste imposto encontra-se dependente do valor das compras e das vendas de cada mês;

Imposto sobre o rendimento das pessoas singulares (IRS): é relativo ao ordenado dos funcionários; o seu valor depende de cada situação em particular;

Imposto sobre o rendimento das pessoas coletivas (IRC): é calculado com base no rendimento gerado pela farmácia durante o ano. O balanço permite às finanças calcular o valor do IRC a cobrar à farmácia.

1.12 - Conclusão

A farmácia comunitária é a porta de entrada do mundo do medicamento. É aqui que o farmacêutico se encontra visível, no papel fundamental que desempenha para a sociedade. O estágio curricular em farmácia comunitária é o último instrumento do percurso académico que dota o estudante de novos conhecimentos, mas acima de tudo é onde este tem a possibilidade de usufruir da formação técnico-científica que assimilou ao longo dos anos. No entanto é aqui que desenvolve uma outra vertente necessária ao farmacêutico de oficina: a humanidade. Pois para se ser farmacêutico comunitário não é somente o acto da dispensa e o ato técnico-científico adjacente a essa ação, mas sim o demonstrar a inteira disponibilidade e comprometer-se a quem serve. Ter a capacidade de ir de encontro ao que o doente necessita, saber ouvi-lo, compreende-lo e acima de tudo ser prestável e atencioso.

Hoje o sector farmacêutico, especialmente a farmácia comunitária atravessa uma das maiores crises que há memória, ser farmacêutico hoje torna-se cada vez mais difícil. No entanto este será sempre uma presença, até poderei dizer diária do cidadão comum, em que terá de demonstrar cada vez mais que é um elemento fundamental da sociedade, exigindo de si e dos outros e acima de tudo prestando um serviço de qualidade que directamente terá de estar ligado a uma formação continua ao longo da sua carreira.

1.13 - Bibliografia

- (1) Pita, J. R. (1993), *Farmácia e Medicamento: Noções gerais*, Minerva, Coimbra.
- (2) Conselho Nacional da Qualidade, O.d.F., *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária*. 3º ed, 2009. 53.
- (3) Farmácias, A.Nd. *Farmácias e a Comunidade*. 2013 [cited 2013 29-01-2013]; Available from: <http://www.anf.pt>.
- (4) INFARMED. *Legislação Farmacêutica Compilada*. 2012 01-04-2012 [cited 2013]; Available from: <http://www.infarmed.pt>.
- (5) Móra, J. A. D., Coronel Farmacêutico (2001), *Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos*, Lisboa.

- (6) Saúde, M.d., *Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto: Regime Jurídico das Farmácias de Oficina*, in *Diário da República*, 2007.
- (7) INFARMED, G.J.e.C.d., *Deliberação nº 2473/2007, de 28 de Novembro: Aprova os regulamentos sobre áreas mínimas das farmácias de oficina e sobre os requisitos de funcionamento dos postos farmacêuticos móveis*, 2007.
- (8) Social, M.D.T.E.D.S., *Decreto-Lei nº 163/2006 de 8 de Agosto*: in *Diário da República*, 2006.
- (9) Interna, M.D.A., *Portaria nº 1532/2008 de 29 de Dezembro: Regime jurídico de segurança contra incêndio em edifícios*, in *Diário da República* 2008.
- (10) Interna, M.D.A., *Decreto-Lei nº 220/2008 de 12 de Novembro*, in *Diário da República*, 2008.
- (11) INFARMED, G.J.e.C.d., *Deliberação nº 1500/2004, 7 de Dezembro*, in *Legislação Farmacêutica Compilada*, 2004.
- (12) SAÚDE, M.D., *Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto*, in *Diário da República*, 2006.
- (13) INFARMED, G.J.e.C.d., *Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho*, in *Legislação Farmacêutica Compilada*, 2009.
- (14) MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, D.D.R.E.D.P., *Decreto-Lei nº 216/2008 de 11 de Novembro*, in *Diário da República*, 2008.
- (15) 14. M., K., *Pharmacy in the 21st Century*, in *Encyclopedia of Clinical Pharmacy* 2003. p. 749-752.
- (16) SAÚDE, M.D., *Decreto-Lei nº 189/2008 de 24 de Setembro*, in *Diário da República*, 2008.
- (17) INFARMED, G.J.e.C.d., *Decreto-Lei nº 184/97, de 26 de Julho*, in *Legislação Farmacêutica Compilada*, 1997.
- (18) INFARMED, G.J.e.C.d., *Decreto-Lei nº 232/99, de 24 de Junho*, in *Legislação Farmacêutica Compilada*, 1999.
- (19) EMA, 20 July, 2012, EMA/CHMP/483874/2012, European Medicines Agency recommends limiting longterm use of calcitonin medicines
- (20) EMA, 22 June 2012, EMA/CHMP/417861/2012, European Medicines Agency recommends restricting use of trimetazidine-containing medicines
- (21) Saúde, M.D., *Portaria nº 193/2011, de 13 de Maio* in *Diário da República*, 2011.
- (22) Farmácia, G.d.B.P.d., *INDICAÇÃO FARMACÊUTICA NO USO RACIONAL DOS MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA - PROTOCOLO DA FEBRE*. 2006.
- (23) GERAL, ND.C.P.A.P.D.M.D.C., *Recomendações para o tratamento farmacológico da Dor*. 2007.
- (24) ORGANIZATION, W.H., *The optimal duration of exclusive breastfeeding - Report of an Expert Consultation* March 2001.

(25)Chen A, R.W., *Breastfeeding and the risk of postneonatal death in the United States*, in *Pediatrics*2004. p. 113:435-9.

(26)INFARMED. *Dispositivos Médicos*. 2013; Available from:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/CLASSIFI
CACAO_E_FRONTEIRAS/FRONTEIRA_DM_OUTROS_PRODUTOS

CAPÍTULO 2 - AVALIAÇÃO DA APLICAÇÃO DO ARTIGO Nº31, DA DIRETIVA 2001/83/EC RELATIVO À INDICAÇÃO TERAPÊUTICA DA TRIMETAZIDINA: ESTUDO PILOTO

2.1 - Introdução

2.1.1 - Trimetazidina, desenvolvimento e introdução no mercado

A trimetazidina é um fármaco largamente usado na clínica desde a sua introdução no mercado em 1978, em França, pelo *Les Laboratoires Servier*. Desde então, assistiu-se a uma utilização alargada deste produto a nível mundial. ^[1]

Este fármaco apresenta-se sob a forma de sal, 1-(2,3,4 trimetoxi benzil) piperazina, com propriedades anti isquémicas mas sem induzir alterações hemodinâmicas significativas ao nível da pressão arterial e do ritmo cardíaco.

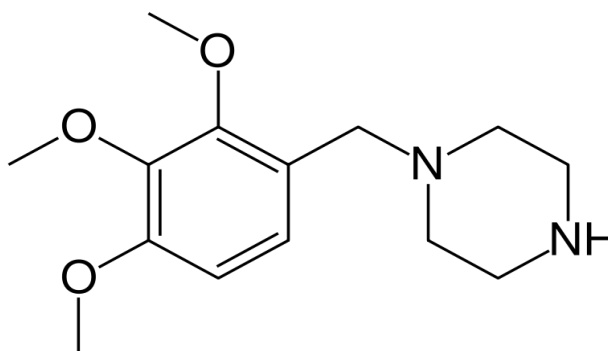


Figura 1 - Estrutura química da trimetazidina.

Estas propriedades permitem que possa ser utilizada para prevenir a ocorrência de crises de *angina pectoris*, ou seja, dor súbita no tórax, normalmente causada por esforço físico devido ao fluxo de sangue reduzido para o coração. A angina de peito está habitualmente associada a um estreitamento dos vasos sanguíneos que irrigam o coração. A trimetazidina é por excelência um “agente metabólico”, ou seja, um medicamento com efeito no metabolismo. ^[2,3]

Além disso, foi anteriormente indicada no tratamento dos sintomas de vertigens, acufenos, visão reduzida e perturbações do campo visual associados a problemas que afetam os pequenos capilares sanguíneos. [4]

2.1.2 - Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da trimetazidina não foi totalmente esclarecido. Pensa-se que atua ao nível do metabolismo celular ao diminuir a oxidação de ácidos gordos, ao nível da 3-cetoacil CoA tiolase, favorecendo desta forma a oxidação da glucose, o que aumenta a sua utilização em eventuais situações de isquemia. Portanto, ao preservar o metabolismo celular, previne por sua vez a diminuição intracelular de níveis de Adenosina Tri-fosfato (ATP), assegurando o normal funcionamento de bombas iónicas e o fluxo transmembranar de sódio-potássio, mantendo a homeostasia celular. [5,6]

Assim, considera-se um fármaco cito protector sendo incluído numa classe de fármacos inovadores, os inibidores da oxidação de ácidos gordos, que atuam ao nível celular dos pequenos capilares sanguíneos.

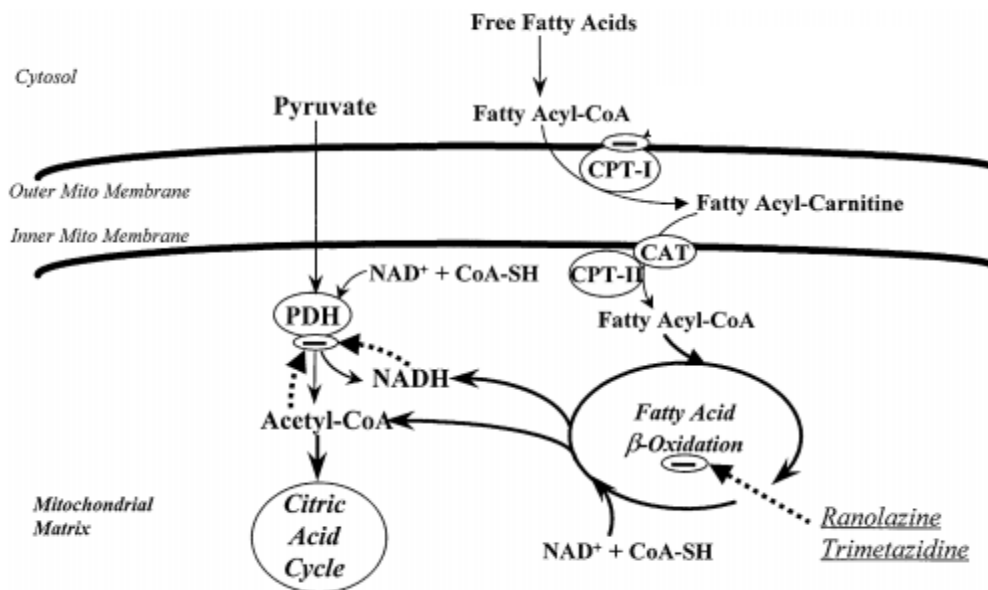


Figura 2 - Metabolismo de hidratos de carbono e ácidos gordos (possível mecanismo de ação da TMZ) Legenda: (CoA, coenzima A; CAT, carnitina acil translocase; CPT-I, carnitina palmitoil transferase; CPT-II, carnitina palmitoil transferase II; NAD e NADH, nicotinamida dinucleótido; PDH, piruvato desidrogenase.) de Stanley WC, Marzilli M, 2003

Os ácidos gordos são esterificados pela acil-CoA no citosol e não conseguem transpor a membrana interna da mitocôndria. A enzima CPT-I converte os ácidos gordos acil-CoA em ácidos gordos acil-carnitina, que são transportados para a matriz mitocondrial pela CAT e

reconvertidos pela CPT-II a ácidos gordos acil-CoA. Estes sofrem oxidação e dão origem a acetil-CoA e por conseguinte NADH. A glucose e o lactato são convertidos a piruvato, que são oxidados pelo PDH a acetil-CoA e NADH. O fluxo de piruvato a acetil-CoA através da PDH é fortemente inibido pelo NADH e acetil-CoA originados da oxidação de ácidos gordos.

2.1.3 - Indicações Terapêuticas

Na União Europeia, até junho de 2012, a trimetazidina estava indicada para as seguintes situações:

- 1- tratamento profilático das crises de *angina pectoris*;
- 2- tratamento auxiliar de vertigens e *tinnitus*;
- 3- tratamento auxiliar na diminuição da acuidade visual e distúrbios visuais, devido a razões vasculares.^[1]

No entanto, estas indicações foram revistas pela EMA e alteradas, e desde junho de 2012 encontra-se indicada somente para o ponto 1.^[7]

Existem vários estudos que comprovam a indicação referida e revista pela EMA.

Normalmente a trimetazidina é prescrita em tratamentos prolongados para a *angina pectoris*, em casos de controlo inadequado ou intolerância à farmacoterapia de primeira linha para estas situações.^[1]

Em estudos controlados realizados em pacientes com *angina pectoris*, ao administrar trimetazidina, observou-se o aumento do fluxo coronário de reserva, logo atenua as situações de isquemia associadas ao exercício, limita as variações abruptas da pressão arterial, sem grande variação no ritmo cardíaco, diminui a frequência de ataques de angina, e a utilização de terapêutica associada a esta condição, como o uso de nitratos.

Aumenta a função do ventrículo esquerdo, em pacientes diabéticos com doença coronária.

Recentemente, verificou-se que era eficaz em pacientes com diferentes etiologias de doença cardíaca.^{[2][3]}

No entanto, esta série de modificações ao resumo das características do produto e por consequência a alteração à sua indicação terapêutica será explicada a jusante ao longo deste projeto.

2.2 - Procedimento adotado pela Comissão de Fármacos de Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA)

2.2.1 - Pré-avaliação ao Procedimento

2.2.1.1 - Referência à CHMP

Em 22 de Abril de 2011 a *Agence Nationale de Sécurité du Medicament et des Produits de Santé (ANSM)* ativou o artigo nº31 da diretiva 2001/83/EC, através da EMA, isto é, a revogação da AIM do produto em questão. Assim, a Comissão de Medicamentos e Produtos para uso Humano (CHMP), deveria emitir a sua opinião sobre se a AIM de medicamentos contendo trimetazidina deveria ser mantida, alterada, suspensa ou retirada.

O procedimento adotado para a questão supracitada recaiu no artigo nº 32 da diretiva 2001/83/EC.

2.2.2 - Parecer da ANSM

Em 2009 a ANSM, motivada pelo estudo não conclusivo, VASCO, e por diversas notificações de reacções adversas a medicamentos (RAM), desde de 2005, originou diversas suspeitas quanto há tolerância deste fármaco.^[8]

Relativamente à questão da eficácia clínica da trimetazidina para as situações em que estava indicada, todos os estudos realizados utilizaram a dosagem de 20mg. Mas, a grande maioria destes estudos são antiquados. Foram efectuados recorrendo à utilização de placebo ou de outro princípio ativo o que na actualidade é considerado pouco fiável.

O estudo VASCO foi requisitado pela ANSM para confirmar o benefício da trimetazidina 35 mg de libertação modificada. A ANSM ao rever os resultados deste estudo e de outros na área do tratamento profiláctico da angina de peito, concluiu que ainda muito estava em discussão quanto à eficácia deste fármaco.^[8]

Para as outras duas indicações, o tratamento sintomático de vertigens e *tinnitus*, diminuição da acuidade visual e distúrbios do campo visual relacionados com razões vasculares, a ANSM concluiu que os dados clínicos não demonstravam eficácia para estas indicações.^[9]

Em relação à sua segurança, foi proposta uma restrição à sua utilização, passando de um fármaco sem necessidade de prescrição médica para um fármaco de prescrição obrigatória tendo sido modificado o respetivo folheto informativo.

Foram vários os casos de RAM relatados para a trimetazina. Os Relatórios Periódicos de Segurança (PSUR), entre fevereiro 2008 e janeiro de 2011 relatam 48 casos, sendo que 45 destes em França, essencialmente relacionados com o desenvolvimento de síndrome de *Parkinson* e outras desordens motoras como tremor, rigidez muscular, dificuldade na locomoção, e síndrome da perna inquietada. Esta última condição ocorria em pacientes sem o diagnóstico prévio de *Parkinson*. Ao retirar-se o fármaco mesmo depois de meses ou anos de evolução destes sintomas houve regressão destes sintomas. Assim, a questão fulcral relacionada com este fármaco são, sem dúvida, os efeitos secundários neurológicos.

Sabe-se que a trimetazidina é uma piperazina pelo que, devido há sua estrutura, poderá ter uma ação ao nível dos recetores dopaminérgicos.

Em abril de 2011, depois da avaliação do risco/benefício da trimetazidina, e uma vez que o risco superava o benefício, a França deu um parecer negativo a todos os medicamentos e dosagens contendo este princípio ativo. [9]

A ANSM, em consonância com o artigo nº 31 da diretiva 2001/83/EC, pediu a opinião da CHMP no sentido de saber se a AIM dos diferentes medicamentos contendo este princípio ativo deveria ser mantida, suspensa, modificada ou retirada. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

2.3 - Eficácia Clínica

Em relação há eficácia clínica, estão publicados uma série de estudos para as diferentes patologias tratadas com a trimetazidin.

2.3.1 - *Angina pectoris*

Os ensaios clínicos para esta condição foram desenvolvidos ao longo de 30 anos. No entanto, um número de ensaios clínicos mais recentes atesta a eficácia clínica da trimetazidina (TMZ) numa terapia coadjuvante na *angina pectoris*.

Grande parte dos estudos foram realizados com a dosagem de 20mg. Ainda assim, todos os resultados são aplicáveis à dosagem de 35 mg de libertação modificada, visto que a diferença na sua posologia permite uma biodisponibilidade similar.

Os estudos pré-clínicos e clínicos demonstram que a TMZ é benéfica em situações de isquemia do miocárdio, ao aumentar a produção de ATP neste tecido, não afetando o ritmo cardíaco e a pressão arterial. [5,6]

Foram efectuados diversos estudos com A TMZ em que o seu efeito foi comparado com placebo, em monoterapia ou em combinação com tratamentos de referência, como β -bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio (TRIMPOL-II (2001), Sellier (2003) VASCO (2011) . Os resultados obtidos apoiam o uso de TMZ como terapia coadjuvante na terapêutica com β -bloqueadores. Para além disso, os estudos Manchanda (1997 e 2003) e quatro outros pequenos estudos suportam a eficácia da trimetazidina numa terapêutica com bloqueadores dos canais de cálcio. [12,14]

O estudo TRIMPOL-II demonstrou que a TMZ melhora significativamente a capacidade de exercício quando co-administrada com metoprolol. [10]

Os resultados apresentados por Sellier na depressão do intervalo do segmento ST, em favor da TMZ quando adicionado o atenolol, foram estatisticamente significativos. Este estudo demonstram a eficácia da TMZ na depressão do segmento ST. [11]

O estudo VASCO foi conduzido em doentes sintomáticos e assintomáticos com doença coronária isquémica crónica. Menos de 50% dos doentes incluídos no estudo VASCO tinham doença coronária estável. A presença destes doentes foi um critério de inclusão pois identifica o tipo de população com a patologia indicada para este fármaco. Na verdade, sabe-se que em doentes com doença coronária, que são assintomáticos, podem não ocorrer episódios isquémicos e, portanto, o tratamento com medicamentos anti anginosos não origina nenhuma melhoria significativa da atividade física do doente. [8]

A CHMP com base na evidência científica disponível e em ensaios clínicos desenvolvidos com metodologia de qualidade e também em meta-análises chegou à conclusão que a indicação da trimetazina para o tratamento profilático da *angina pectoris* deverá manter-se. Estudos mais recentes, em doentes com doença coronária, demonstram que estes não recebem o tratamento adequado para a angina pectoris. Portanto, a trimetazidina pode representar um tratamento opcional em associação com medicamentos de primeira linha, especialmente em doentes que não reagem adequadamente há monoterapia, devido a intolerância hemodinâmica ou incompetência cronotrópica.

No entanto, estudos mais alargados vieram suscitar diversos problemas relativamente à segurança do fármaco e à sua eficácia a longo termo. Razão pela qual se recomenda o desenvolvimento de estudos multicêntricos, randomizados, duplamente cegos, *versus* placebo a longo termo, para determinar a eficácia e segurança da TMZ na prevenção da *angina pectoris* e para determinar a prevalência de doenças adversas raras e dos sintomas extra-piramidais.

2.3.2 - Oftalmologia

Em resposta ao pedido da CHMP para reavaliar o risco/benefício da TMZ em indicações oftalmológicas foram propostos 9 estudos clínicos. Destes, 8 incluíram doentes com patologias heterogéneas sem a sua prévia estratificação e foram realizados com uma curta duração temporal (entre 2 a 6 meses). Sabe-se que estas patologias progridem lentamente e, por isso, necessitam de tratamentos prolongados ainda que conduzam normalmente à perda da visão. A maioria dos testes clínicos foram conduzidos com a dosagem de 20 mg, sendo a dose 20mg/dia ou 40mg/dia, logo mais baixas que a dose recomendada na AIM do produto, limitando desta forma os seus resultados e a própria segurança de utilização do fármaco.

Além disso destes 9 estudos, 3 foram não comparativos, e 3 comparativos, mas de curta duração (até 3 meses). Estes últimos foram conduzidos comparando a TMZ com outros medicamentos que na atualidade já não são arsenal terapêutico para patologias como retinopatias e glaucoma. Dois destes estudos incluíram a utilização de placebo mas para além de incluírem um número reduzido de doentes (n=32 e n=242, respetivamente) que apresentavam diversa sintomatologia apenas foi efectuada uma monitorização de 6 meses o que, novamente, é insuficiente para este tipo de patologias.

Um estudo mais recente, efectuado com a dosagem de 35 mg, o ARMD 2 (França, 1999,) englobou um número maior de doentes e um tempo de monitorização mais alargado (3 a 5 anos). Os resultados deste estudo, não revelaram nenhum benefício clínico no uso de TMZ em relação ao placebo na prevenção da coroidal em doentes com degeneração macular devido há idade. [27]

Baseado nos resultados apresentados nestes estudos, a CHMP considerou que a utilização de TMZ não apresentava benefício clínico para as patologias relacionadas com o foro oftalmológico. [1]

2.3.3 - Otorrinolaringologia

A indicação em otorrinolaringologia estava anteriormente autorizada em 12 países da UE. A posologia recomendada seria de um comprimido de 20mg, três vezes dia, isto é, uma dose diária de 60mg. A dose equivalente, no fármaco de libertação modificada, seria de 35mg de manhã e 35mg à noite, logo um total de 70mg.

O mecanismo de ação da trimetazidina, como já foi referido anteriormente, há luz do conhecimento atual, somente pode ser deduzido através da descrição dos sintomas e da patofisiologia associadas às vertigens e tinnitus. A ação da trimetazidina no centro cócleo-vestibular do ouvido interno, foi demonstrada em modelos animais.

Tabela 3 - Estudos realizados nas patologias associadas há indicação de otorrinolaringologia.
Legenda: (R: Randomizado, DB: Duplamente cego, PG: Grupos Paralelos, Pla : Placebo, Beta : Beta-histina) [1]

| Estudo | Data | Desenho | Duração | Número de doentes | Critério de inclusão | Sintomas de Inclusão | | |
|---|------------------------|-------------------|---------|-------------------|------------------------------|-----------------------------|----------|------------|
| | | | | | | Vertigem | Tinnitus | Hipoacusia |
| Inclusão para Vertigens e/ou Tinnitus ou Vertigens | | | | | | | | |
| Estudos versus placebo | | | | | | | | |
| (Wayoff, 1984) | 1983 / 15 / França | R, DB, 2 PG, Pla | 2 meses | 334 | Desordens Cocleovestibulares | 64 % | 79 % | 81% |
| (Sterkers, 2001) | 1997-1998 / 6 / França | R, DB, 2 PG, Pla | 2 meses | 8 | Vertigem | 100% | 50% | 39% |
| (Vitte, 2002) | 1999-2000 / 2 / França | R, DB, 2 PG, Pla | 2 meses | 3 | Vertigem | 100% | 60% | 53% |
| Estudos versus beta-histina | | | | | | | | |
| (Haguenauer, 1980) | 1976 / 1 / França | R, DB, 2 PG, Beta | 3 meses | 0 | Vertigem | 100%(incluindo 50% Meniere) | 85% | 93% |

| | | | | | | | | |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------|---------|----|-------------------|-----------------------------|-------|-----|
| (Kluyskens, 1990) | 1988 / 1 / Bélgica | R, DB, 2 PG, Beta | 3 meses | 0 | Vertigem | 100%(incluindo 50% Meniere) | 58% | 70% |
| (Martini, 1990) | Itália | R, DB, 2PG, Beta | 2 meses | 5 | Doença de Meniere | 100% Doença de Meniere | | |
| Inclusão para "tinnitus" | | | | | | | | |
| Estudos versus placebo | | | | | | | | |
| (Morgon, 1990) | 1987-1988 / 13 / França | R, DB, 2 PG, Pla | 2 meses | 15 | Tinnitus | 23% | 100 % | 70% |

A eficácia da trimetazidina (tabela 3) no tratamento da vertigem, com ou sem sintomas cocleares, foi estudada em três estudos randomizados, duplamente cegos *versus* placebo: o estudo Wayoff (1984), que investigou a eficácia da dosagem de 20 mg duas vezes dia, enquanto estudos mais recentes, Sterkers (2001), Vitte (2002) e uma análise da HRQoL (*Health Related Quality of Life*), através de um questionário/DHI (*Dizziness Handicap Inventory*), estudaram o efeito da dosagem de 35mg, duas vezes dia.

Três estudos, também foram conduzidos *versus* a beta histina (Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990 e Martini, 1990).

No tratamento de tinnitus, a eficácia da trimetazidina foi documentada em dois estudos randomizados, duplamente cegos, (Wayoff, 1984 e Morgon, 1990) utilizando a dosagem de 20 mg duas vezes dia *versus* placebo.

O estudo Francês-Cochlée (Bouccara, 2009) avaliou o curso da presbiacusia numa população acima dos 40 anos e o efeito terapêutico na sua deteriorização, enquanto o estudo Haguenauer (1990) avaliou a eficácia da trimetazidina em pacientes que sofreram de surdez degenerativa.

2.3.3.1 - Eficácia na Vertigem

Foram três os estudos *versus* placebo realizados depois da AIM: Wayoff *et al.*, 1984, Sterkers *et al.*, 2001 e Vitte *et al.*, 2002.

O estudo Wayoff foi um estudo randomizado, controlado, multicêntrico, duplamente cego, de grupos paralelos *versus* placebo em doentes com um ou mais sintomas de desordens cócleo-vestibulares (vertigem, e/ou tinnitus e/ou hipoacusia).

É de salientar no entanto que o diagnóstico e a avaliação dos métodos foram realizados há luz da década de 80. Este estudo apresenta deficiências na sua metodologia.

A inclusão dos doentes no estudo teve um critério demasiado alargado (sintomatologia cócleo-vestibular diversa) e o diagnóstico etiológico não foi descrito, sendo por isso inconclusivo. O estudo tinha como objetivo a avaliação de vários sintomas como já foi

descrito: vertigem e/ou *tinnitus*, e/ou hipoacusia. Foram avaliados demasiados pontos sem o estabelecimento de pontos primários e objetivos do estudo, e não existiu qualquer discussão quanto ao impacto de erros tipo I.

Assim, chega-se à conclusão que este estudo não é adequado na demonstração dos benefícios clínicos da trimetazidina no tratamento da vertigem. ^[13]

O estudo Sterkers foi um estudo piloto, randomizado e duplamente cego, em que a administração de trimetazidina 35mg foi comparada com a administração de placebo. O seu principal objetivo era determinar o número de doentes necessários para demonstrar a diferença entre o uso de trimetazidina e o placebo, com um risco α 5% e um poder mínimo de 85%, com o objetivo final de traçar um protocolo para o estudo da administração de TMZ no tratamento da vertigem.

Os autores concluíram que a escala que avaliava o impacto no quotidiano e a escala visual analógica, não tinham sensibilidade e foram desta forma descartadas pelos autores.

Em 1990 Jacobson desenvolveu um questionário multidimensional que mede a deteriorização da saúde do doente, relacionada com o parâmetro qualidade de vida, devido à vertigem, o questionário DHI. ^[15] Já existem estudos brasileiros relacionados com este questionário, totalmente traduzido para português. ^[16]

O DHI contém 25 pontos e um intervalo mensurável de 0-100 pontos, este último obtém-se ao somar as respetivas escalas das respostas, e quanto mais alto for o valor, maior a incapacidade. Esta escala foi desenvolvida no sentido de espelhar vários subdomínios relacionados com a patologia: 7 pontos físicos, 9 funcionais e 9 emocionais. Jacobson concluiu que os parâmetros emocionais estão correlacionados com a frequência dos ataques de vertigem. ^[15]

A resposta ao DHI foi variada, dependendo dos diferentes subdomínios de estudo. Uma resposta significativa foi observada no subdomínio emocional, comparando o subdomínio físico e funcional, quando administrada TMZ *versus* placebo. No entanto, o resultado deste estudo demonstrou uma enorme variabilidade devido ao baixo número de doentes. O estudo não comparou resultados entre o grupo da TMZ *versus* placebo. Para além disso, os resultados da eletroneistagmografia não foram consistentes. Na generalidade, o investigador verificou que 6 doentes melhoraram e que outros melhoraram significativamente em cada grupo (TMZ 6/12 *versus* placebo 6/11). Alguns resultados não foram demonstrados no estudo (intensidade, frequência e duração dos episódios de vertigem).

Em conclusão, a natureza exploratória do estudo, a ausência de comparação entre os grupos e uma amostra significativamente pequena, não foram suficientes para demonstrar a eficácia da trimetazidina no tratamento de vertigem. ^[16]

O estudo Vitte, controlado, multicêntrico e duplamente cego, comparou o efeito da toma de trimetazidina 35 mg \times 2/dia (70 mg) *versus* placebo após 8 semanas de tratamento em distúrbios periféricos vestibulares.

Nesta avaliação, foram recrutados 53 doentes em 14 centros distintos.

Realizou-se o questionário DHI, similar ao estudo Sterkers, sendo que o subdomínio emocional foi o que teve resultados mais favoráveis, com uma redução de -7.6 ± 8.6 no grupo de trimetazidina *versus* -3.0 ± 4.1 no grupo placebo. O efeito terapêutico estimado foi significativo, mas não foram demonstradas diferenças entre os grupos, para o valor total ou para os subdomínios do DHI. [17]

Foi realizada uma análise agrupada (Sterkers+ Vitte) do DHI do estudo piloto Sterkers e do estudo Vitte. Esta é uma nova análise que não foi avaliada pela ANSM. Considerando que os dois estudos são similares (critério de seleção semelhante e o mesmo design) o agrupamento dos resultados pode ser aceite.

Os resultados do estudo Sterkers (2001) e Vitte (2003) agrupados originam uma amostra de N=66.

Tabela 4 - Resultados estatísticos agrupados do DHI. Legenda: (DP- Desvio padrão; IC- intervalo de confiança; p - valor de p da análise de co-variância)

| | Resultado HI Média (DP) | Trimetazidina N=33 | Placebo N=33 |
|-----------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------|
| Total | M0 | 38,4 (17,1) | 36,9 (17,2) |
| | M2 | 20,6 (18,8) | 25,9 (21,1) |
| | Mudança absoluta | -17,8 (20,5) | -10,9 (17,2) |
| | Diferença | -6,2 (4,3) | |
| | 95% IC | [-14,8;2,5] | |
| | P | 0,157 | |
| Subdomínio Funcional | M0 | 14,5 (7,1) | 13,9 (7,6) |
| | M2 | 8,1 (7,8) | 9,3 (8,5) |
| | Mudança absoluta | -6,4 (8,9) | -4,7 (7,2) |
| | Diferença | -1,5 (1,8) | |
| | 95% IC | [-5,1; 2,1] | |
| | P | 0,412 | |
| Subdomínio Emocional | M0 | 12,9 (7,8) | 10,7 (6,9) |
| | M2 | 6,0 (7,0) | 7,9 (7,8) |
| | Mudança absoluta | -6,9 (9,0) | -2,8 (4,1) |
| | Diferença | -3,1 (1,6) | |
| | 95% IC | [-6,2;0,0] | |
| | P | 0,050 | |
| Subdomínio Físico | M0 | 11,0 (5,8) | 12,2 (6,0) |
| | M2 | 6,6 (5,9) | 8,8 (7,3) |
| | Mudança absoluta | -4,5 (6,0) | -3,5 (8,6) |
| | Diferença | -1,8 (1,6) | |
| | 95% IC | [-5,0;1,3] | |
| | P | 0,253 | |

Após dois meses de tratamento, não foram observadas diferenças estatísticas significativas no valor total do DHI e nos seus subdomínios, dos dois grupos.

Nenhum valor limite do DHI foi definido em relação aos doentes, para serem incluídos no estudo, como factor de exclusão. Portanto, alguns dos doentes não demonstraram uma incapacidade significativa de vertigem (um valor de DHI elevado). O efeito terapêutico foi analisado num subgrupo de doentes com uma incapacidade baixa.

Tabela 5 - Resultados estatísticos agrupados de DHI de um grupo selecionado de doentes.

Legenda: (DP- Desvio padrão; IC- intervalo de confiança; p - valor de p da análise de co-variância)

| | Resultado DHI Média (DP) | Trimetazidina N=19 | Placebo N=18 |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------|
| Total | M0 | 56,2 (3,7) | 53,9 (2,9) |
| | M2 | 25,8 (4,9) | 39,2 (4,9) |
| | Mudança absoluta | -30,4 (5,0) | -14,7 (4,6) |
| | Diferença | -14,7 (6,6) | |
| | 95% IC | [-28,0; -1,3] | |
| | P | 0,032 | |
| Subdomínio Emocional | M0 | 19,6 (1,7) | 15,2 (1,8) |
| | M2 | 7,6 (1,8) | 12,4 (2,2) |
| | Mudança absoluta | -12,0 (2,2) | -2,8 (0,9) |
| | Diferença | -7,8 (2,5) | |
| | 95% IC | [-12,7; -2,9] | |
| | P | 0,003 | |

Neste subgrupo de doentes selecionados foi demonstrado que, após dois meses de tratamento, a diferença entre a trimetazidina e o placebo foi estatisticamente relevante. Em relação aos subdomínios, os parâmetros emocional, funcional e físico melhoraram significativamente também.

É considerado que esta análise adicional, neste subgrupo determinada *a posteriori* é exploratória, logo não pode ser considerada no tratamento da vertigem pela TMZ.

Três estudos (Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990) avaliaram a eficácia da trimetazidina no tratamento das vertigens em comparação com a beta-histina. Nenhum destes estudos foi predefinido como um estudo de não inferioridade, isto é, previamente à análise não referenciaram do ponto de vista farmacológico que nenhum dos fármacos era inferior ao outro, portanto os resultados expostos pelos mesmos não são confiáveis. [19, 20, 21]

2.3.3.2 - Eficácia no *tinnitus*

No tratamento de *tinnitus*, a eficácia da TMZ, foi documentada em dois estudos duplamente cegos, randomizados e placebo controlados (Wayoff, 1984 e Morgon, 1990), utilizando 20 mg de TMZ *versus* placebo. ^[13,22]

No entanto, os resultados do estudo Morgon foram discutidos largamente, devido ao recrutamento de doentes que apresentavam *tinnitus* subjetivo, associado ou não a hipoacusia, sendo essa a razão da consulta médica. ^[25] O estudo Wayoff recrutou um largo número de doentes, como já foi referido anteriormente, apresentando um ou mais sintomas de desordens cócleo-vestibulares: vertigem e/ou *tinnitus* e/ou hipoacusia. ^[13]

O estudo Morgon(1990), duplamente cego, *versus* placebo, teve a duração de dois meses e foi conduzido em 315 doentes.

Os doentes foram avaliados subjetivamente, utilizando sistemas numéricos que avaliavam os sintomas, e objetivamente, através da técnica de Fowler's e o teste *Minimum Masking Levels* (MML). ^[23,24]

Embora os resultados tenham sido promissores, não se pode retirar qualquer conclusão destes estudos devido há metodologia desenvolvida.

É de salientar que após dois meses de terapêutica, o benefício clínico da utilização de TMZ observado não foi considerado relevante.

Em conclusão, a evidência a favor da eficácia da trimetazidina no tratamento de *tinnitus* não é suportada pelos resultados clínicos.

2.3.3.3 - Eficácia na hipoacusia

O estudo Francês Cochlée (Bouccara, 2009,) avaliou a presbiacusia em doentes >40 anos e o efeito terapêutico da TMZ na deterioração da patologia. O estudo Hagenauer (1990) avaliou a eficácia da TMZ em doentes com surdez degenerativa. No entanto, nenhum resultado primário foi inicialmente definido e a multiplicidade dos critérios analisados não foram tidos em conta. Portanto, os resultados não podem ser aceites como prova da sua eficácia. ^[19]

2.3.3.4 - Resumo da discussão da eficácia

Em resposta ao pedido da CHMP, em relação há reavaliação do risco/benefício da trimetazidina (várias formas farmacêuticas), foram apresentados 10 estudos clínicos à mesma comissão. A grande maioria dos estudos incluía doentes com uma heterogeneidade de patologias e não existiu uma estratificação com base nas mesmas. A duração dos estudos foi limitada (entre dois a três meses), não sendo concordante com este tipo de patologias em que a avaliação tem obrigatoriamente que ser a longo termo.

Estes estudos tinham como objetivo demonstrar o benefício clínico da TMZ no tratamento de *tinnitus* e/ou vertigens e/ou perda auditiva, logo incidiam na anterior indicação terapêutica prevista nos diversos países da UE.

A maioria dos estudos foi conduzida com a dosagem de 20mg. Em algumas situações a dose administrada foi menor que a indicada na AIM, de 40mg/dia, em vez de 60 mg/dia ou 70mg/dia. Esta situação naturalmente afetou os resultados.

Os 5 estudos foram realizados *versus* placebo e incluíam objetivos variados como a farmacodinâmica do fármaco e verificações clínicas para além de incidirem em patologias e sintomatologia como *tinnitus*, vertigem ou perda auditiva.

O estudo Wayoff (*tinnitus*, vertigens, perda auditiva) e o estudo Morgon (*tinnitus*) são os estudos mais relevantes *versus* placebo. Conduzidos em 1984/1990, originaram resultados estatísticos favoráveis em relação a TMZ, no entanto tem de se salientar a questão da metodologia aplicada. ^[13,22] Dois estudos mais recentes Sterkers (2001) e Vitte (2002), também foram disponibilizados, no entanto a sua amostra era demasiado pequena, 28 doentes, no estudo Sterkers, e 24, no estudo Vitte. ^[14,17]

Três estudos (Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990) avaliaram a eficácia da trimetazidina em relação há beta-histina. Nenhum destes estudos foi predefinido como um estudo de não inferioridade, logo os resultados apresentados não podem ser considerados confiáveis. ^[19,20,21]

Foi demonstrada evidência adicional na literatura através de um possível mecanismo de ação da TMZ. Efeitos na hipoxia, efeitos contra radicais livres, na homeostasia do cálcio, ação protetiva contra aminoácidos excitotóxicos e ainda efeitos na síntese de lípidos complexos na cóclea. ^[2,3,4,5, 6] Esta informação, da possibilidade da TMZ conter efeitos cito-protetivos não pode ser considerada visto que não existe evidência clínica desta mesma ação.

Em conclusão, a evidência clínica no tratamento das afeções auditivas é considerada fraca devido a uma errónea metodologia aplicada nos estudos. Logo, a sua indicação foi revista com base neste pressuposto.

2.4 - Segurança clínica

Diversos detentores de AIM, responderam às questões levantadas pela CHMP quanto à segurança do fármaco. Foi realizada uma revisão cumulativa das RAM's, onde foram incluídos dados desde 15 Dezembro de 1964 (AIM) até 29 de Maio 2011, dados estes fornecidos pelos detentores de AIM.

Nesta revisão cumulativa, foi efectuada uma estimativa de doentes expostos a este fármaco, calculado através do número de dispensas realizadas com prescrição. Esta estimativa foi baseada na administração de 2,8 comprimidos por dia e uma media de 30,4 dias por mês. O valor estimado de doentes foi de 532.544831 doentes/mês. Durante o intervalo de tempo referido foram declarados 1019 casos de RAM's, sendo que 475 graves e 544 não graves.

Em relação à distribuição por órgão-sistemas das RAM's declaradas verificaram:

- Desordens do Sistema Nervoso (354 casos),
- Desordens da pele e do tecido subcutâneo (211 casos),
- Desordens gerais e administração (208 casos),

As RAM's mais reportadas encontram-se descritas na tabela seguinte:

Tabela 6 - RAM's reportadas da TMZ (distribuição por órgão-sistemas)^[1]

| Órgão-sistema | Casos graves | Casos não graves | Sub-total |
|--|--------------|------------------|-----------|
| | 1055 | 861 | 1916 |
| Sistema Nervoso | 173 | 181 | 354 |
| Síndrome de <i>Parkinson</i> | | | 197 |
| (<i>número de doentes</i>) | (67) | (94) | (161) |
| Sintomas extrapiramidais | 17 | 8 | 25 |
| Parkinsonismo | 25 | 30 | 55 |
| Tremor | 17 | 29 | 46 |
| Cefaleia | 6 | 25 | 31 |
| Confusão | 8 | 29 | 37 |
| Desordens da pele e tecido subcutâneo | 113 | 94 | 211 |
| Prurido | 17 | 9 | 26 |
| Eritema | 6 | 16 | 22 |
| Urticária | 11 | 15 | 26 |
| Desordens gerais e de administração | 86 | 122 | 208 |
| Astenia | 5 | 14 | 19 |
| Distúrbios da locomoção | 5 | 14 | 19 |
| Tonturas | 17 | 11 | 28 |
| Desordens Gastrointestinais | 74 | 113 | 187 |
| Diarreia | 12 | 19 | 31 |
| Náusea | 6 | 30 | 36 |
| Vómito | 11 | 13 | 24 |
| Desordens do Sistema sanguíneo | 115 | 27 | 142 |
| Agranulocitose | 16 | 1 | 17 |
| Neutropenia | 15 | 0 | 15 |
| Leucopenia | 4 | 1 | 5 |
| Trombocitopenia | 33 | 22 | 55 |
| Trombocitopenia purpura | 13 | 0 | 13 |
| Lesões, envenenamento e complicações processuais | 99 | 24 | 123 |
| Queda | 57 | 5 | 62 |
| Desordens Vasculares | 56 | 27 | 83 |
| Hipotensão | 14 | 8 | 22 |
| Hipotensão Ortostática | 30 | 30 | 34 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| Desordens Psiquiátricas | 39 | 39 | 78 |
| Insónia e distúrbios do sono. | 1 | 14 | 15 |
| Estado de confusão, desorientação, alucinações, agressão. | 28 | 4 | 32 |
| Desordens hepatobiliares | 31 | 2 | 33 |
| Hepatite | 24 | 1 | 25 |
| Desordens do Metabolismo | 39 | 5 | 44 |
| Hiponatraemia | 17 | 0 | 17 |
| Desordens otológicas disorders | 11 | 40 | 51 |
| Vertigem | 7 | 22 | 29 |
| Desordens oftalmológicas | 14 | 19 | 33 |
| Visão enebuada, reduzida ou a sua perda | 5 | 7 | 12 |

As RAM's de 7 estudos clínicos (VASCO, Emeriau, France Cochlée, France DMLA-2) referiram que as desordens do sono, maioritariamente insónia, são mais frequentes no grupo em que era administrado TMZ do que no grupo placebo.^[1,8,27]

As outras indicações de RAM's estavam associadas à hipotensão, cefaleia e vertigens.

2.4.1 - Síndrome Parkinsónico

O síndrome Parkinsónico relacionado com a TMZ é raro (161 casos, 0.36/100,000 doentes-anos) e geralmente reversível (79.3%).^[1]

Um resumo destes eventos é descrito sucintamente:

- 161 casos foram reportados, sendo que 67 foram graves;
- os sintomas foram mais frequentes no género feminino (62.1%);
- 80.1% dos doentes tinham >65 anos e 49.7% dos doentes > 75 anos;
- os casos eram mais frequentes quando a TMZ foi prescrita para as afeções auditivas (34.2%) do que para a angina (21.6%) ou indicações oftalmológicas (9.9%);
- 20.5% dos doentes que receberam TMZ estavam concomitantemente medicados com outros fármacos que poderiam provocar este tipo de RAM's e 30.4% tinham uma história médica relevante incluindo doença de *Parkinson*, parkinsonismo (5.6%), demência (4.3%) e diabetes (9.3%);
- 37.3% dos casos as reações ocorreram após um ano de tratamento com TMZ e 8.7% após 10 anos de tratamento;

Em 135 dos casos o resultado final da sintomatologia foi conhecido, sendo que 102 doentes recuperaram após a interrupção da toma de TMZ enquanto 23 doentes não recuperaram após a interrupção da toma de TMZ (9 casos graves). Destes últimos, 7 tinham uma história médica relevante (Parkinsonismo (1), tremor (1), demência (2), depressão (1), e diabetes (2)) e 5 doentes estavam medicados com outros fármacos capazes de induzir

parkinsonismo. Os sintomas que persistiam eram maioritariamente tremor (8) e doença de parkinson (11).

O síndrome de Parkinson já está incluído nos dados relevantes de segurança. Embora raro (0.36/100,000 doentes-ano) é geralmente reversível quando o tratamento é interrompido (80 % dos casos). No entanto, no Plano de Gestão de Risco emanado pela EMA, o síndrome de Parkinson foi implementado como um risco identificável.

2.4.1.1 - Outros estudos de farmacoepidemiologia

Duas publicações relatam casos de sintomas de *Parkinson*.

O estudo retrospectivo (Marti-Masso, 2005) onde foram estudados 10258 doentes entre janeiro de 1990 e agosto de 2003. Destes, 130 doentes (48 masculinos e 82 femininos, idade média de 63.3 anos) recebiam TMZ. O tratamento com este fármaco foi iniciado em 57 doentes: 20 iniciaram devido a vertigens, provavelmente relacionadas com ansiedade, 13 por tinnitus, 10 por perturbações da marcha, 3 por perda auditiva, 3 por retinopatia isquémica, 2 por cardiopatia isquémica. Desconhecem-se os restantes 22 casos. Destes 130 doentes com TMZ, 56 (43%) experienciaram RAM's relacionadas com o SN (parkinsonismo: 32; perturbações da marcha: 15; tremor: 9). Em todos os casos a interrupção do tratamento com TMZ melhorou os sintomas. No entanto, em 29 dos casos, outros medicamentos que poderiam originar estes sintomas foram também retirados.^[28]

Segundo o estudo prospetivo observacional efectuado por Ortin Castano em 2006 durante um ano (fevereiro 2004 a fevereiro 2005) e que incluiu um total de 685 doentes, foram detetadas 60 RAM's relacionadas com o SN: cefaleias (51.6%), fármacos que induziam parkinsonismo (38.3%), especialmente relacionado com trimetazidina (10 casos, 16.7%) ou sulpiridas (8 casos, 13.3%).

A CHMP considerou que estes dois estudos o de Marti-Masso e de Ortin Castano traziam novos resultados em relação ao síndrome parkinsoniano, atribuído à TMZ. Retrospectivamente, no estudo Marti-Masso, 130 doentes receberam trimetazidina: 56 destes iniciaram sintomas parkinsonianos, perturbações da marcha ou tremor. Em todos os casos, a retirada do fármaco melhorou os sintomas neurológicos.^[28] Prospetivamente, o estudo de Ortin Castano, teve 685 doentes, sendo que 60 doentes, foram diagnosticados com efeitos neurológicos relacionados com fármacos, incluindo 24 doentes com Parkinsonismo ou tremor, dos quais 11 tomavam TMZ. Por outras palavras, 18 % dos efeitos neurológicos induzidos por fármacos eram atribuídos há TMZ, e destes, 46 % dos casos reportaram Parkinsonismo e tremor.^[29]

A propriedade antagonista dos receptores da dopamina que a TMZ parece apresentar ainda não foi explicada. No entanto, a TMZ induz o Parkinsonismo. A EMA emitiu várias recomendações para a investigação desta situação, especialmente em relação a sua dosagem tóxica e até mesmo na insuficiência renal.

2.4.1.2 - Publicações de casos clínicos

Diferentes casos:

Entre 1998 e 2003, cerca de 2500-750000 pessoas foram tratadas com trimetazidina, na região do País Basco, em Espanha. Durante este período, um neurologista relatou 8 casos de parkinsonismo com a administração de 60 mg/dia. Os detalhes da história médica dos doentes e a medicação concomitante não foram revelados. Os doentes tinham idades compreendidas entre os 72-94 anos e tomavam TMZ entre 6-12 meses antes dos sintomas de parkinsonismo surgirem. Os problemas mais comuns relatados foram tremores, aquinésia e perturbações na marcha. Dois destes doentes estavam medicados concomitantemente com levodopa e carbidopa antes da suspeita de que a TMZ fosse responsável por aqueles sintomas.

Os sintomas desapareceram após a retirada da TMZ e a continuidade levodopa e carbidopa.^[30]

Em 2009, a Comissão de Farmacovigilância da ANSM examinou os resultados de um estudo acerca dos efeitos adversos da TMZ. O estudo foi realizado em duas fases distintas: na primeira fase, que durou até 30 de Julho de 2007, foram identificados 46 casos de trombocitopenia. Suspeitou-se que a TMZ fosse o fármaco responsável por estes sintomas em 9 casos; na segunda fase, os autores analisaram RAM's relatadas entre fevereiro a março de 2008. Neste período foram relatados 319 efeitos adversos e os relatados incluíam: desordens hematológicas cutâneas, gastrointestinais e ou hepatobiliares, vertigens, cefaleias, hipotensão, tinnitus, entre outras.^[31]

Uma doente de 91 anos, com historial médico de hipertensão, apresentava tonturas associadas a quedas, episódio recorrente durante várias semanas. Estava medicada com trimetazidina 35mg duas vezes dia para os sintomas de vertigem, acerca de 9 meses e nicardipina 50mg duas vezes dia para a hipertensão. Desenvolveu hipotensão ortostática, hipomania, bradiquinésia bilateral, instabilidade postural e incontinência urinária. A tomografia realizada estava dentro da normalidade. Interrompeu-se a toma de trimetazidina e dois meses após os sintomas extrapiramidais desapareceram, permanecendo a hipotensão ortostática. A paciente manteve-se estável não se tendo verificado uma recorrência dos sintomas extrapiramidais.^[32]

Um homem de 88 anos iniciou o tratamento com trimetazidina devido a distúrbios visuais. Não foi divulgada a história clínica nem a medicação concomitante. Uma semana após iniciar a toma de trimetazidina, experienciou o síndrome da perna inquieta, tremor e alucinações visuais. Um mês após a iniciação, a trimetazidina foi descontinuada. O doente recuperou dos efeitos adversos. Embora determinados dados não tenham sido revelados, como a história clínica e a outra medicação que o doente tomava, a causalidade entre a

presença dos sintomas com e sem a medicação, pode permitir estabelecer uma possível correlação. [33]

Em conclusão, todas estas publicações referem os sintomas parkinsónicos após a toma de trimetazidina. Em todos os casos estes sintomas desapareciam com a descontinuação da terapêutica. Estas conclusões estão de acordo com os dados recebidos pelos detentores das AIM's.

2.4.1.3 - Prevalência na população exposta e população referência

A prevalência da doença de *Parkinson* em países industrializados é de 0,3% e aumenta para 1% na população acima dos 60 anos. [34]

Para a população exposta à trimetazidina (dados da farmacovigilância pós autorização da AIM), a incidência da doença de *Parkinson* ou sintomas relacionados é de 0.36/100000 doentes-ano, para todos os casos. A incidência mundial da doença de *Parkinson* é de 16-19/100000 doentes-ano (DA). [35] Embora os casos espontâneos não sejam relatados, a incidência da doença de *Parkinson* ou sintomas relacionados observados com trimetazidina é mais baixo do que na população em geral.

Em indivíduos com idades compreendidas entre os 60 e 65 anos, a incidência de parkinsonismo ou doença de *Parkinson* varia de 183 a 557/100000 DA. A incidência aumenta com a idade. [36,37]

Foi realizada, através da base de dados clínicos da *General Practice Research Database* (GPRD), uma análise específica da incidência da doença de *Parkinson* na população de referência (doentes com idade de 65 anos ou mais, sintomáticos para angina ou vertigem ou tinnitus). Esta análise revelou uma elevada incidência em doentes com *angina pectoris* (188/100000 DA) quando comparada com a população em geral (141/100000 DA), mas sem uma diferença muito significativa em relação a doentes com vertigem/tinnitus (164/100000 DA). [1]

Após a retirada da trimetazidina, a maioria dos doentes recuperou, ainda que o tempo de recuperação tenha sido de alguns meses. No entanto, alguns doentes não recuperaram, como já foi referido anteriormente.

Em conclusão, as RAM's reportadas devido ao tratamento com trimetazidina são do foro do SN, sendo que metade estão relacionadas com sintomas parkinsónicos, o que é pouco comum em fármacos relacionados com desordens auriculares e cardiológicas.

2.4.1.4 - Análise de doentes tratados com trimetazidina em combinação com medicamentos anti parkinsónicos

Um estudo retrospectivo incluiu duas coortes de doentes. Um grupo tratado com trimetazidina e outro que nunca tinha iniciado terapêutica com trimetazidina. Os grupos eram

coincidentes no género, idade e perfil. Cada grupo foi observado de janeiro de 2000 até ao fim de 2009. O grupo da trimetazidina foi seguido adicionalmente até maio de 2011.

Os medicamentos anti parkinsónicos (AP) a considerar são da classe N4, segundo a classificação da *European Pharmaceutical Market Research Association* (EphMRA). No estudo, esta classificação foi importante para a análise propriamente dita dos doentes que recebem terapêutica da classe N4 e doentes que não recebem este tipo de medicação.

Nos resultados, foram incluídos 21972 doentes no grupo de trimetazidina. Entre eles, 45.3% tinham um perfil cardiovascular, 30.0% desordens auriculares, 0.4% desordens oftalmológicas e 24.3% indefinidos. A trimetazidina era prescrita maioritariamente no género feminino. A idade média obtida foi de 69.4 anos (mais elevada, no perfil cardiovascular: 74.8 anos). O género feminino era ligeiramente mais velho (mais 2.5 anos), excepto no grupo oftalmológico.

O número de doentes que não receberam medicamentos da classe N4, embora tenham recebido medicação anti-parkinsónica concomitantemente com trimetazidina, foi de 430 (1.96%). Destes, 186 (43.3% da população) iniciaram o tratamento com um medicamento AP antes da trimetazidina e 163 doentes (37.9%) iniciaram a terapêutica AP depois da trimetazidina. De 81 doentes (18.8%) não existem registos do início da terapêutica.

O número de doentes que receberam medicamentos da classe N4, concomitantemente com trimetazidina, foi de 887 (4.04%). Destes, 378 doentes (37.9% da população) iniciaram a terapêutica AP antes da trimetazidina e 427 doentes (48.1%) iniciaram a terapêutica depois da trimetazidina. De 82 doentes (9.2%) não existem registos do início da terapêutica.

Na generalidade, estes valores indicam que os doentes medicados com trimetazidina, entre 0,55 % (1,96-1,41) e 1,61% (4,04-2,43) da população aumentou a introdução de medicamentos AP's na sua terapêutica habitual. Daqui pode concluir-se que o tratamento com trimetazidina aumenta a prevalência do tratamento do síndrome de Parkinson.^[1]

2.4.1.5 - Análise dos dados de farmacovigilância

Os dados de farmacovigilância de um dos detentores de AIM foram analisados para as RAM's graves do foro neurológico.

Dos 1019 doentes que apresentaram uma RAM, 58 receberam tratamento com medicamentos AP. Destes 58, 33 doentes receberam este tipo de fármacos para o tratamento de sinais e sintomas extra piramidais que surgiram após o tratamento com TMZ.

Tabela 7 - RAM's da trimetazidina relacionadas com sintomas extra-piramidais.^[1]

| | Cardiologia | Otorrinolaringologia | Oftalmologia | Total |
|-----------------------------|-------------|----------------------|--------------|-------|
| Número de casos desde a AIM | 10 | 11 | 7 | 58 |
| Número de casos graves | 7 | 5 | 1 | 34 |
| Número de casos mortais | 0 | 0 | 0 | 2 |

| Género | 8M / 2F | 5M / 6F | 3M / 4F | 34M / 24F |
|---|---------|---------|---------|-----------|
| Idade | | | | |
| Média | 76.5 | 80.9 | 72.9 | 78.0 |
| Min - max | 63 - 90 | 67-93 | 66 - 80 | 28 - 94 |
| < 65 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 65-75 | 4 | 2 | 5 | 16 |
| 75-85 | 4 | 6 | 2 | 30 |
| > 85 | 1 | 3 | 0 | 9 |
| Desconhecida | 0 | 0 | 0 | 1 |
| RAM após a primeira toma < 3 meses | 0 | 1 | 0 | 3 |
| 3 meses - 1 ano | 0 | 4 | 0 | 5 |
| 1 ano - 3 anos | 2 | 1 | 2 | 7 |
| 3 anos - 10 anos | 2 | 3 | 3 | 8 |
| > 10 anos | 1 | 1 | 2 | 6 |
| Desconhecida | 5 | 1 | 0 | 26 |
| História médica relevante | | | | |
| Síndrome de Parkinson | 3 | 3 | 0 | 14 |
| Parkinsonismo | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Tremor | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Prescrição de medicamentos AP | | | | |
| Antes da toma de TMZ | 1 | 1 | 0 | 1 |
| Concomitantemente com TMZ | 5 | 6 | 1 | 34 |
| Somente no evento RAM | 4 | 4 | 4 | 6 |
| Desconhecido | 1 | 0 | 2 | 7 |
| Número de doentes que apresentaram RAM | 7 | 9 | 7 | 33 |
| Síndrome de Parkinson | | | | |
| Outro: | 3 | 2 | 0 | 25 |
| Hipotensão/ hipotensão ortostática | | | | 6 |
| Alucinações | | | | 3 |

Resumindo, verificou-se que esta análise da iniciação do tratamento com medicamentos AP ligado aos sintomas extrapiramidais provocados pela TMZ, é pouco comum (3.2 % dos 1019 casos reportados).

A CHMP verificou também que nos dados de farmacovigilância não existia um grupo de controlo.

No entanto, o facto que 3.2% dos doentes que receberem a trimetazidina manifestarem reações adversas e terem iniciado o tratamento com medicamentos AP, sugere um risco clínico crescente. A prevalência, na população tratada, da doença de *Parkinson* é de 0.5 % para doentes com idade inferior a 64 anos, de 0.7 % para doentes com uma idade

compreendida entre 65-69 anos e 1.1 % para pacientes entre 70-74 anos. Uma maior prevalência ocorre no grupo de 80-85 anos, que atinge valores abaixo de 3 %. [25,26,34, 35]

2.4.2 - Hipotensão

Foram relatados 58 casos, à EMA, desde a AIM da TMZ até maio dia 29, de 2011, o que representa uma incidência de 0.13/100000 DA.

Destes, 44 (75.9%) foram considerados graves e um doente morreu num contexto de insuficiência hepatocelular. Em 34 casos (58,6%) foi reportada hipotensão ortostática, incluindo 30 casos graves. Em 22 casos, a hipotensão ortostática esteve associada a tonturas (1 caso), má disposição (1 caso) ou queda (21 casos).

De entre os 29 casos de hipotensão ortostática com desfecho conhecido, para 28 conheceu-se o respetivo recobro. Assim, 26 indivíduos recuperaram após a interrupção da toma de TMZ, 1 recuperou mesmo mantendo a TMZ e 1 recuperou por razões desconhecidas.

Dos 49 doentes em que o recobro foi conhecido, 48 casos recuperaram: 39 após interrupção da TMZ, 2 mesmo mantendo a TMZ, 2 por razões desconhecidas e os restantes 5 ocorreram num contexto de sobredosagem, incorreta dosagem administrada, entre outros.

A análise destes resultados sugere que a hipotensão é mais frequente no género feminino (74.1%), em doentes com idades superiores a 75 anos (74.1%) e, na maioria dos casos, doentes que recebiam TMZ em combinação com fármacos em que estas reações foram descritas (79.3%) e/ou uma história clínica relevante (48.3%; hipertensão: 23; arritmia: 9; insuficiência cardíaca: 5; hipotensão: 1 [1])

A hipotensão ortostática já está inserida no RCM do produto. Portanto, a análise dos resultados desta condição não modificaram o plano de gestão de risco que foi implementado ao fármaco, por parte da EMA.

2.4.3 - Trombocitopenia

Foram recolhidos 69 casos, à EMA, desde a primeira AIM até 29 de maio de 2011, o que representa uma incidência de 0.16/100000 DA.

Dos 69 casos, 43 foram considerados graves, incluindo 2 casos mortais num contexto relacionado com insuficiência renal e uma infeção generalizada, e outro ainda num contexto de hemorragia cerebral. Na maioria dos casos, os doentes que desenvolveram esta situação estavam com medicação concomitante para a qual se reconhecia esta possibilidade (73.9%) e/ou tinham uma história clínica que poderia favorecer este acontecimento (14.5%). Dos 53 doentes em que se conheceu o recobro, 46 recuperaram: 35 após interrupção da TMZ, 4

mesmo mantendo a medicação e 6 desconhecem-se os seus dados. Num dos casos, surgiu trombocitopenia após 8 dias da interrupção da TMZ.^[1]

A trombocitopenia não era um dos efeitos adversos incluído no RCM do produto, logo terá de ser incluída no Plano de Gestão de Riscos (PGR). A secção 4.8 do SmPC (*summary of product characteristics*) deverá ser, por conseguinte, atualizada.

2.4.4 - Agranulocitose - leucopenia - neutropenia

Foram recolhidos 33 casos pela EMA, desde a primeira AIM, até maio, dia 29 de 2011, representando uma incidência de 0.07/100000 DA, quando comparada com a incidência descrita na literatura (0.92/100000 DA).

Dos 33 casos, 31 foram graves, incluindo 2 mortais, ambos no contexto de uma infeção. Na maioria dos casos os doentes tratados com trimetazidina estavam medicados com outros fármacos para os quais se conhece este tipo de reação (87.9%) e/ou com uma história clínica relevante (27.3%). Em 3 casos, os dados foram desconhecidos.^[1]

A agranulocitose não está listada no SmPC. Logo, terá de ser incluída no PGR, como um risco potencial.

A CHMP concorda que a casualidade da TMZ e o desenvolvimento de agranulocitose, leucopenia e neutropenia não pode ser excluída. Logo, a secção 4.8 do SmPC, deverá ser alterada.

2.4.5 - Resumo da discussão da segurança da TMZ

É importante referir que a correlação entre os sintomas parkinsónicos e o tratamento com TMZ não é fácil de estabelecer visto que este fármaco está indicado para a população idosa, onde estes sintomas são comuns. No entanto, resultados de co prescrição de fármacos AP com a trimetazidina (estudo IMS) suportam a evidência de uma associação da TMZ com sintomas parkinsónicos para além de se observar que, aquando da interrupção da terapêutica nestes doentes, ocorre uma melhoria da sintomatologia.^[39]

O maior estudo de farmacovigilância realizado em França, em 2008, estimou a incidência desta sintomatologia em 2/100000 doentes-tratados (o número de pacientes tratados em França, em 2008, foi superior a um milhão), o que significa uma prevalência baixa.^[1]

Têm vindo a ser descritos casos de doentes com sintomas parkinsónicos relacionados com a TMZ, desde há 8 anos, à agência europeia do medicamento embora tenha ocorrido um aumento, desde 2007.^[1]

Esta revisão é baseada na informação disponível de casos clínicos. Vários neurologistas descreveram uma relação entre a TMZ e a sintomatologia parkinsónica. No total, 70 casos de síndrome de Parkinson foram atribuídos há toma de TMZ pelo doente, sendo que 51 casos foram plausíveis e 19 casos dúbios. A análise dos 51 casos, confirmou que os sintomas eram

reversíveis após a descontinuação do tratamento. A maioria dos doentes recuperou, perdendo todos os sintomas adversos passados 4 meses da interrupção da terapêutica. No entanto, alguns doentes recuperaram apenas parcialmente.

Considerando toda a evidência existente, a CHMP concluiu que os medicamentos que contêm TMZ na sua constituição são contra-indicados em doentes com doença de Parkinson, sintomas parkinsonianos, tremores, síndrome da perna inquietada e outras desordens de locomoção. Adicionalmente, o SmPC teve de ser alterado.

Para além dos trabalhos já descritos outros efeitos adversos descritos foram estudados:

Emeriau demonstrou que existiam concentrações elevadas no plasma sanguíneo de doentes idosos que recebiam a dose recomendada de 35mg 2x/dia. A insuficiência renal desempenha um papel importante na metabolização da TMZ, visto que não ocorre a sua eliminação convenientemente. Os doentes idosos podem ter as concentrações de TMZ elevadas no plasma devido a um funcionamento renal deficiente. O SmPC foi alterado, para incluir esta informação sobre a população mais idosa com um funcionamento renal deficiente (*clearance* da creatinina [30-60] ml/min). Adicionalmente, foram requisitados pela CHMP estudos de farmacocinética com o intuito de investigar aprofundadamente estes efeitos quanto há segurança do produto.^[1]

Considerando, os resultados apresentados há CHMP, esta comissão concluiu que a trimetazidina deverá ser contra-indicada em doentes com insuficiência renal grave (*clearance* creatinina < 30ml/min).^[1]

Alguns efeitos adversos raros surgiram enquanto decorria o pedido de revisão feito pela EMA aos detentores da AIM. Por conseguinte, a trombocitopenia, agranulocitose e insuficiência hepática, como já foi referido anteriormente, foram incluídos no Plano de Gestão de Riscos (RMP) e nas respetivas secções do SmPC.

Um estudo PASS (*post authorisation safety study*) foi requerido pela EMA para se debruçarem sobre pontos importantes como os riscos identificados e potenciais, particularmente o parkinsonismo, e a própria monitorização do fármaco para, em última instância, verificar as medidas compreendidas no Plano de Gestão de Riscos.

2.5 - Plano de Gestão de Riscos

Desde a ICH, *International Conference on Harmonization*, que os PGR's são impostos pelas agências regulamentares a qualquer medicamento de uso humano. Entende-se um PGR como um resumo de potenciais riscos e informação desconhecido *a priori* sobre um determinado fármaco, servindo de base para um plano de ação, no que toca à sua farmacovigilância e a uma minimização de riscos.^[18]

Durante o relatório da CHMP, vários RAM's foram submetidas pelos diferentes detentores de AIM.

O síndrome de *Parkinson* já estava anteriormente incluído nos efeitos adversos. O PGR terá de incluir este síndrome.

A hipotensão ortostática, já está incluída nos efeitos adversos possíveis da TMZ, logo também é incluída no PGR.

Efeitos adversos, potencialmente perigosos e raros surgiram na investigação recente deste fármaco, como: trombocitopenia, agranulocitose e insuficiência hepática. Em particular a agranulocitose não estava inserida na SmPC do produto. Devido ao número de casos e à sua gravidade, será implementada no PGR's como um risco potencial.

A CHMP, depois da recolha e análise dos dados apresentados foi da opinião de adotar as seguintes medidas:

Comunicação aos profissionais de saúde, alertando para a remoção da indicação para otologia e oftalmologia e a modificação na angina pectoris.

Num futuro próximo, terão de se realizar estudos em relação há farmacocinética do fármaco, especialmente em doentes com insuficiência renal e idosos e a optimização da utilização do fármaco.

Adicionalmente, foi proposto e aprovado um questionário a ser utilizado aquando o aparecimento de sintomas parkinsónicos.

2.6 - Objetivos

O principal objetivo deste estudo é efectuar uma análise preliminar da aplicação do artigo nº31, da diretiva 2001/83/EC relativo à indicação terapêutica da trimetazidina: o comportamento da prescrição de trimetazidina, após a alteração da sua indicação terapêutica em junho de 2012 pela aplicação da diretiva da EMA e quais as suas consequências.

Para alcançar os objetivos a que nos propomos estabelecemos os seguintes objetivos específicos:

1. Avaliar a dispensa deste fármaco no período pré e pós entrada da diretiva (2.8.1);
2. Identificar a aplicação terapêutica do fármaco, a partir de dados fornecidos pelo doente (2.8.2 e 2.8.3);
3. Identificar a aplicação terapêutica, a partir de dados fornecidos pelo clínico (2.8.4 e 2.8.5).

2.7 - Material e métodos

2.7.1 - Tipo de estudo

Foi efectuado um estudo observacional através de:

- Questionários anónimos e confidenciais, onde se incluíram os doentes que recorreram aos serviços da Farmácia do LMPQF - Suc. Porto, com prescrições contendo trimetazidina, em janeiro de 2013;

- Recolha do número de dispensas das diferentes formulações contendo trimetazidina no LMPQF - Suc. Porto, nos períodos de 2011, 2012 e Janeiro de 2013;
- Questionários anónimos e confidenciais, realizado aos clínicos do HMR1 - D. Pedro V, que prescreveram apresentações de trimetazidina, em janeiro de 2013.

2.7.2 - Critérios de inclusão e exclusão

Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para a participação neste estudo, sendo que aos critérios de inclusão correspondem a doentes medicados com trimetazidina. Aos critérios de exclusão correspondem, por sua vez, doentes não medicados com trimetazidina.

2.7.3 - População em estudo

A população em estudo é compreendida pelos utentes que frequentam o LMPQF-Suc. Porto. Sendo uma população amostra, maioritariamente idosa, no entanto a população que frequenta esta instituição caracteriza-se pela sua heterogeneidade. No total, foram recolhidos 40 questionários de doentes, sendo este o número total de prescrições de formulações contendo trimetazidina, no período do desenvolvimento do estudo, em Janeiro de 2013. Além disso, realizaram-se 13 questionários, aos diferentes especialistas do HMR1 - D. Pedro V das respectivas prescrições de trimetazidina que surgiram no LMPQF-Suc. Porto em igual período.

2.7.4 - Questionários

Na realização do presente estudo, realizou-se dois tipos de questionários, correlacionados com a alteração à indicação terapêutica da trimetazidina e com a vertente clínica. Verificando desta forma o conhecimento dos doentes em relação a esta mesma situação e a medicina baseada na evidência do clínico. Ambos os questionários foram preenchidos pelo investigador, durante o estabelecimento de um diálogo entre o doente/investigador e clínico/investigador.

2.7.4.1 - Questionário aos doentes

O questionário realizado aos doentes, é iniciado com os dados epidemiológicos, tais como a idade e o género.

Dado que a trimetazidina estava anteriormente indicada para três situações patológicas, inferiu-se, a primeira prescrição e situação para que foi indicada. Questionando o doente que especialidade médica prescreveu este fármaco e para que indicação.

De seguida, inclui-se no questionário a duração do tratamento, com os seguintes parâmetros, <6 meses, >6 meses e >1 ano. A razão de incluir, este parâmetro é fundamental pois na literatura quanto maior a duração do tratamento com trimetazidina ocorre o surgimento de efeitos adversos extrapiramidais.

Consecutivamente, interrogou-se o utente quanto à posologia, incluindo dois parâmetros no estudo, a toma de 12 em 12h ou somente 1 comprimido dia. No sentido de avaliar o comportamento do doente e se a *compliance* é a mais correcta. Os efeitos adversos e as patologias concomitantes são de extrema importância. Questionou-se o doente se experienciou algum efeito adverso, e se eventualmente existia uma ou mais patologias concomitantes, como, insuficiência renal, patologia do foro psiquiátrico, insuficiência cardíaca ou outras. Incidiu-se nestas patologias, pois podem estar associadas à própria indicação terapêutica ou mesmo há eventualidade de surgir algum efeito adverso.

E ainda, se o doente foi informado ou teve algum conhecimento da alteração da indicação terapêutica do fármaco.

E por último a eficácia terapêutica se o doente sentiu alguma melhoria da sua condição ou não.

2.7.4.2 - Questionário a médicos

O questionário apresentado ao clínico continha a especialidade médica que este detinha. Relevante para entender quais os clínicos que prescreviam este fármaco e indagar a possível indicação terapêutica. Se estaria informado da directiva emanada pela EMA, visto o número de informação por vezes recebida ser enorme e ser impossível filtrar toda a informação necessária para a prática clínica. Prescreviam a trimetazidina para que indicação terapêutica. E por último, se experienciaram no decorrer da prática clínica o aparecimento de efeitos adversos extrapiramidais por parte dos doentes medicados com este fármaco.

Em anexo seguem os questionários efectuados. (Anexo 5 e 6, respectivamente)

2.7.5 - Análise de dados

Os dados foram analisados estatisticamente no programa informático Microsoft Office Excel 2013.

Para uma melhor compreensão dos resultados obtidos, estes são apresentados segundo as questões do inquérito que foi aplicado e para sistematizar e realçar a informação fornecida pelos dados utilizaram-se técnicas da estatística descritiva e da estatística inferencial, nomeadamente:

- Frequências: absolutas, relativas;
- Medidas de tendência central: médias aritméticas;
- Medidas de dispersão ou variabilidade: desvio padrão;
- Testes de hipóteses: qui-quadrado.

Nestes testes fixou-se como limiar de significância o valor 0.05.

2.8 - Resultados e discussão

2.8.1 - Número de dispensas

No decorrer do estudo foi quantificado o número de dispensas, no LMPQF - Suc. Porto das apresentações farmacêuticas contendo trimetazidina, nas diferentes dosagens de 20mg e de 35mg, ao longo dos anos de 2011, 2012 e janeiro de 2013, o mês da recolha dos dados.

É de salientar que a diretiva da EMA foi emitida, em junho de 2012. Os gráficos que a seguir são apresentados mostram a análise efectuada no sentido de se verificar se existiu uma modificação na atitude da prescrição por parte dos clínicos. Com o objetivo de simplificar a análise, agruparam-se as apresentações farmacêuticas genéricas num só grupo.

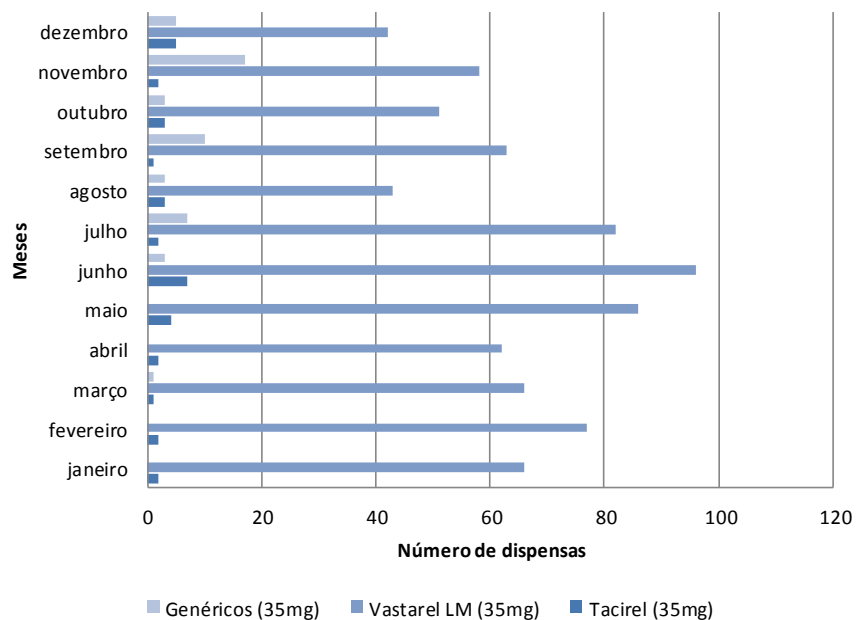


Gráfico 1 - Número de dispensas de apresentações farmacêuticas de trimetazidina, na dosagem de 35mg, no ano 2011.

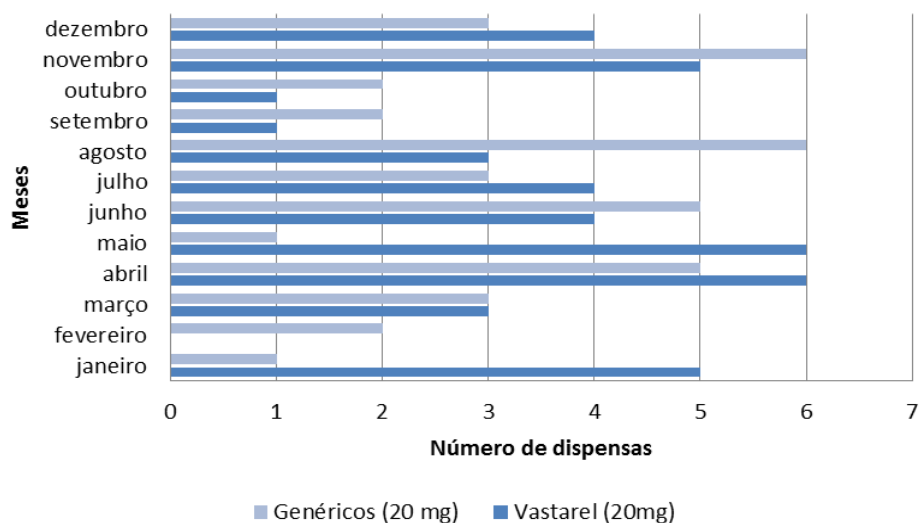


Gráfico 2 - Número de dispensas de apresentações farmacêuticas de trimetazidina, na dosagem de 20mg, no ano 2011.

É evidente que a apresentação Vastarel, dos *Laboiroteirs Servier* é a mais dispensada, sendo extremamente relevante o número de dispensas atingidas em praticamente todo o ano de 2011. Observa-se ainda que a dosagem de 35mg de libertação modificada é a mais prescrita pelo clínico, devido ao número de dispensas verificado. Normalmente a dosagem de 20mg está associada a doentes que padecem de patologias do foro cardíaco e grande parte dos estudos efectuados para a patologia de *angina pectoris* foram realizados com a dosagem de 20mg. No entanto, refere-se que os resultados clínicos na dosagem de 20mg são aplicáveis à dosagem de 35mg de libertação modificada, visto que a diferença na sua posologia permite uma biodisponibilidade similar.

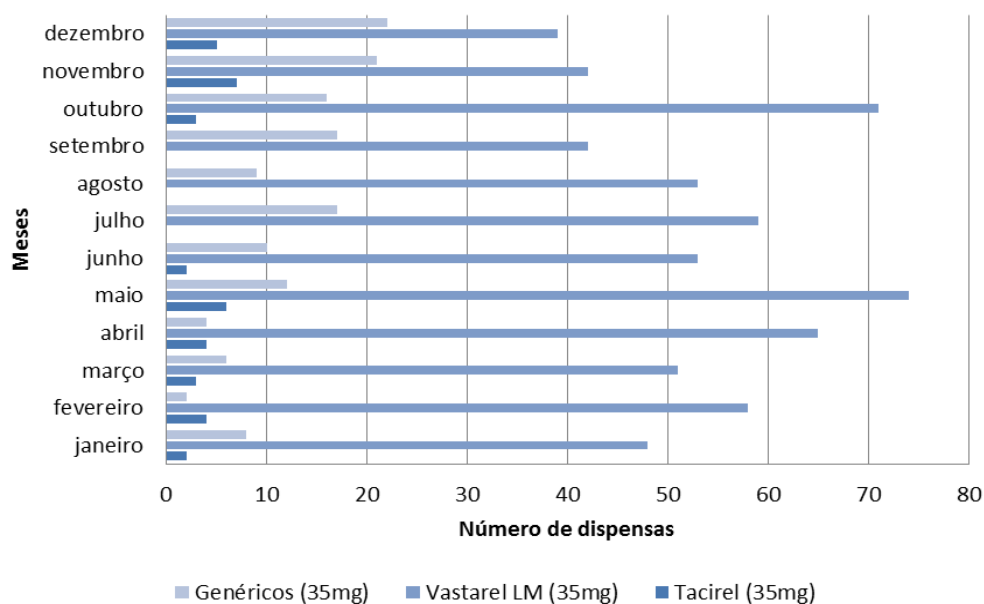


Gráfico 3 - Número de dispensas de apresentações farmacêuticas de trimetazidina, na dosagem de 35mg, no ano 2012.

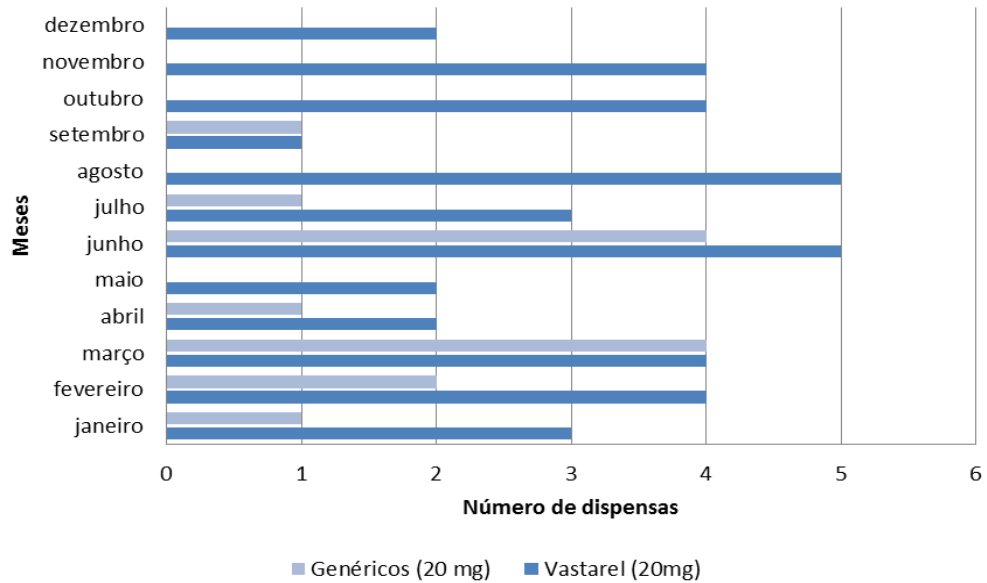


Gráfico 4 - Número de dispensas de apresentações farmacêuticas de trimetazidina, na dosagem de 20mg, no ano 2012.

No período de 2012, ocorre um ligeiro decréscimo das vendas na globalidade de todas as apresentações, incluindo o Vastarel LM. Como já foi referido na introdução deste trabalho, neste período em junho de 2012, a indicação terapêutica da trimetazidina foi alterada.

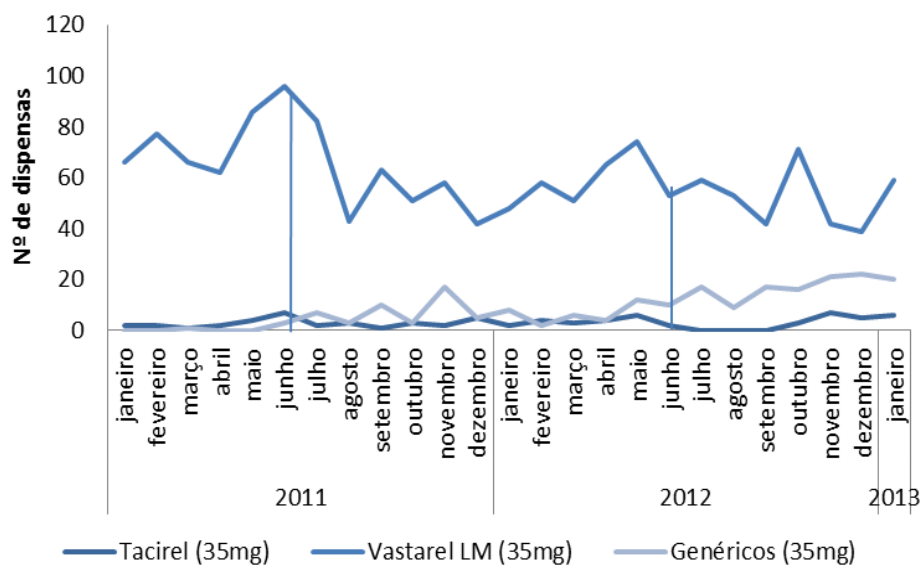


Gráfico 5 - Número de dispensas de apresentações de trimetazidina, na dosagem de 35mg, no período de estudo, realce em igual período dos anos de 2011 e 2012, no mês de junho. Sendo que em junho de 2012 ocorreu a alteração da indicação terapêutica.

Pela análise do gráfico 5 podemos observar que a marca Vastarel LM se mantém a mais elevada das três apresentações farmacêuticas estudadas. Pode-se ainda referir que pelo

representante da AIM o valor estimado de doentes/ mês medicado com Vastarel LM é de 532.544831.

A diminuição da dispensa deste fármaco observada em 2012 poderá eventualmente estar associada à alteração da indicação terapêutica.

Contudo continuou-se a observar um número de dispensas considerável deste fármaco, mesmo em janeiro de 2013. Após 7 meses da alteração da indicação da terapêutica da trimetazidina, o número permanece similar aos resultados obtidos em 2012.

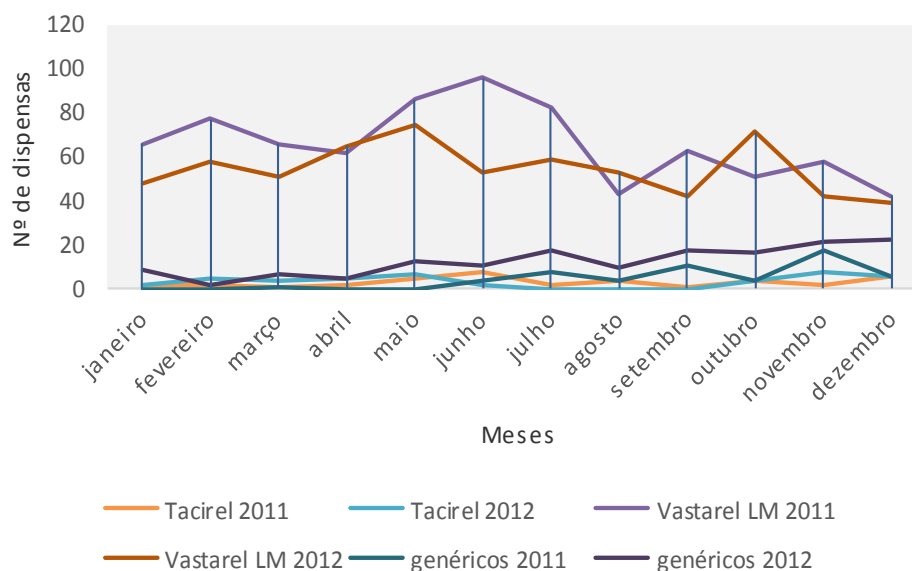


Gráfico 6 - Sobreposição do número de dispensas de apresentações de trimetazidina, na dosagem de 35mg, no período de estudo, realce em igual período dos anos de 2011 e 2012, no mês de junho. Sendo que em junho de 2012 ocorreu a alteração da indicação terapêutica.

Ao sobrepor os resultados (gráfico 6) torna-se evidente a orientação política no sentido da maior prescrição de genéricos tem uma maior influência no número total e no perfil de dispensas efectuadas do que a alteração há indicação terapêutica da trimetazidina.

Tabela 8 - Apresentação dos valores absolutos das dispensas efectuados em 2011 e 2012.

| Apresentação farmacêutica | Ano | |
|---------------------------|------------|------------|
| | 2011 | 2012 |
| Vastarel LM (35mg) | 792 | 655 |
| Tacirel (35mg) | 34 | 36 |
| Genéricos (35mg) | 49 | 144 |
| Total | 875 | 835 |

Na tabela 8 é possível verificar o número de dispensas efectuadas no ano de 2011 e 2012 com uma significância <0,05. Logo existe uma alteração no comportamento da dipensa dos diferentes anos. Verifica-se que a cota de dispensas de genéricos no ano de 2011 é de

5,6% (IC 95% [4,1% a 7,1%]). Enquanto em 2012 é 17,2% (IC 95% [14,7% a 19,8%]), logo ocorreu um aumento das dispensas em 3,08 (IC 95% [2,3 a 4,2]), aumentou desta forma para o triplo. Pode-se justificar esta situação na alteração da política do medicamento em Portugal.

E ainda, a apresentação Vastarel LM em 2011 apresentou uma cota de mercado de 90,5% (IC 95% [88,6% a 92,5%]) enquanto em 2012 somente 78,4% (IC 95% [75,7% a 80,4%]) com uma diminuição de 0,87 (IC 95% [0,83 a 0,90]), logo ocorre uma diminuição do número de dispensas do ano de 2011 para 2012.

Para uma análise mais aprofundada destes dados considerámos fundamental proceder a um estudo mais detalhado (2.8.2 e 2.8.3).

2.8.2 - Questionários doentes

2.8.2.1 - Dados epidemiológicos

Da amostra estudada, 58% pertencem ao género masculino e 43% ao género feminino, como se pode observar no gráfico 7. Pode-se referir o estudo retrospectivo (Marti-Masso, 2005) em que a população amostra é constituída maioritariamente pelo género feminino contrariando a população deste mesmo estudo, pode-se justificar esta situação, pelo meio em que se realizou o estudo sendo esta uma instituição militar composta maioritariamente pelo género masculino.

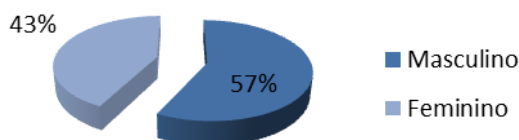


Gráfico 7 - Caracterização da amostra por género.

Visto o meio militar ser uma amostra representativa de todas as idades adultas consideramos esta amostragem representativa da realidade portuguesa. As idades são compreendidas entre os 50 e os 92 anos, com uma idade média de $72,55 \pm 8,83$ anos (média \pm desvio padrão), encontrando-se a distribuição etária no gráfico 8. Ainda no estudo retrospectivo (Marti-Masso, 2005) a idade média foi de 63,3 anos uma população mais jovem que a verificada neste estudo.

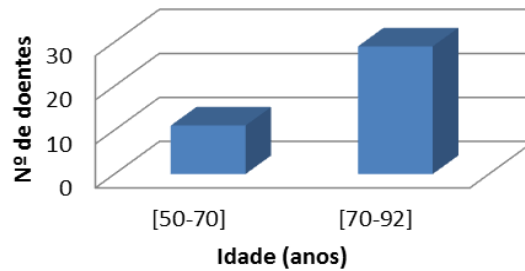


Gráfico 8 - Distribuição da amostra por faixa etária.

Pode ainda constatar-se que a faixa etária preponderante inquirida é a dos [70-92] anos, o que está de acordo com a literatura.^[30]

Análise das questões efectuadas no questionário dos doentes:

2.8.2.2 - Especialidade onde foi efectuada a primeira prescrição

Os resultados obtidos estão apresentados no gráfico 9. Pela análise destes evidenciamos dois aspectos: o valor reduzido de doentes observados na especialidade de oftalmologia embora anteriormente a trimetazidina estivesse indicada para o tratamento da diminuição da acuidade visual e a elevada percentagem de clínicos gerais e de medicina familiar (42%), a prescreverem pela primeira vez este fármaco, eventualmente devido ao facto de serem estas as especialidades que fazem o acompanhamento clínico dos doentes. 15% dos doentes eram provenientes das especialidades de otorrinolaringologia e cardiologia, em concordância com a indicação prévia da trimetazidina, inscrita no RCM. Da especialidade de psiquiatria vieram 8%, o facto de este farmaco estar normalmente associado a patologias do foro psiquiátrico e a possibilidade do estímulo da microcirculação pode justificar esta mesma prescrição. Seguem-se 5% e novamente 5%, representando respectivamente a frequência de indivíduos provenientes da neurologia e da ortopedia. As restantes especialidades obtiveram 3%.

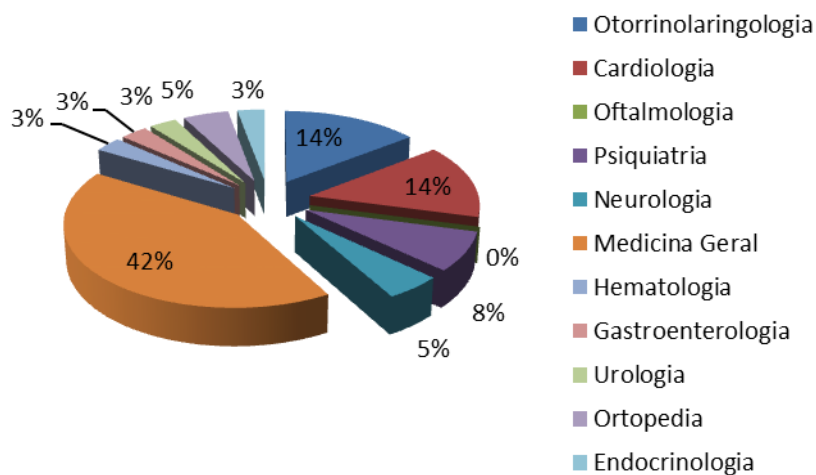


Gráfico 9 - Especialidade médica da primeira prescrição de trimetazidina.

2.8.2.3 - Patologia para que foi prescrito o fármaco

28% da prescrição está associada ao tratamento profilático da *angina pectoris* e 72% para o tratamento de *tinnitus* e vertigens, para a outra patologia que deixou de estar inserida nas recomendações oficiais não se verificou qualquer resultado (diminuição da acuidade visual). Refere-se que 28% dos doentes estão indicados com TMZ correctamente, visto que os estudos pré-clínicos e clínicos demonstram que esta é benéfica em situações de isquemia do miocárdio, ao aumentar a produção de ATP neste tecido e não afecta o ritmo cardíaco e a pressão arterial.^[5,6] Embora a EMA tivesse revisto a indicação terapêutica do fármaco, influenciada pelo parecer da ANSM (2.2.2), não se obteve uma alteração significativa à sua indicação, mostrando que o suporte científico referido pela EMA e incluído na introdução deste projecto para alterar esta indicação não alterou o exercício da medicina baseada na evidência clínica, estes resultados encontram-se no gráfico 10. Salienta-se que a evidência clínica no tratamento das afeções auditivas é considerada fraca devido a uma errónea metodologia aplicada nos estudos. A sua indicação foi revista com base neste pressuposto (2.3.3.4).

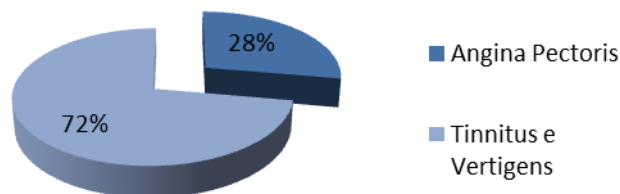


Gráfico 10 - Indicação terapêutica da trimetazidina (questionário doentes).

2.8.2.4 - Duração do tratamento

Mais de 80% da amostragem populacional, segue a terapêutica com trimetazidina há mais de 1 ano. Normalmente são doentes que já estão inseridos num tratamento prolongado, que ao longo de anos tomam esta terapêutica. Somente 5% segue há mais de 6 meses e 15% há menos de 6 meses. Contrariamente aos estudos revistos na literatura em que a duração dos mesmos é somente de 2 a 3 meses para patologias relacionadas com a especialidade de oftalmologia (2.3.2) e otorrinolaringologia (2.3.3).

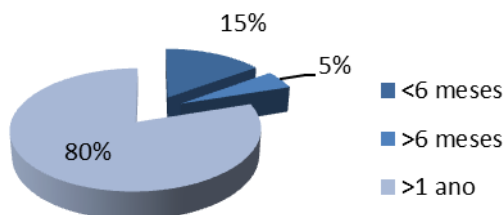


Gráfico 11 - Duração do tratamento de trimetazidina.

2.8.2.5 - Posologia

Segundo o RCM da trimetazidina, a posologia indicada para a dosagem de 35mg, de libertação prolongada é de 1 comprimido, de 12 em 12 horas, tendo sido esta a formulação que teve o maior número de dispensas. Estando a dosagem de 20mg indicada por sua vez, com uma posologia de 4 comprimidos/dia.

Os resultados apresentados no gráfico 12, demonstram que 30% dos doentes têm uma *compliance* inapropriada, os restantes 70% dos doentes toma um comprimido de 12 em 12 horas. Logo, 30% apresentam uma dosagem sub-terapêutica, podendo desta forma influenciar o resultado terapêutico. O papel do farmacêutico torna-se preponderante, sendo o último profissional de saúde do circuito do medicamento, deverá educar o doente numa *compliance* correcta. No entanto esta situação vai de encontro aos estudos realizados para o tratamento de *tinnitus* e vertigens que foram realizados com uma dosagem menor do que a indicada em AIM, de 40mg/dia, em vez de 60mg/dia ou 70mg/dia no caso de libertação prolongada, sendo que esta situação pode ter afectado os resultados de eficácia tal como neste estudo (2.3.3.4).

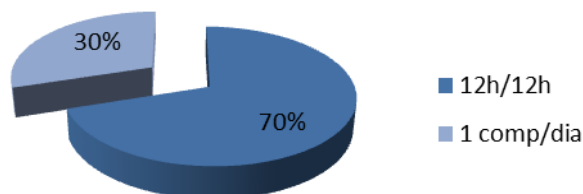


Gráfico 12 - Posologia efectuada pelos doentes.

2.8.2.6 - Patologias concomitantes

Após a análise cuidada dos estudos que a EMA apresentou e a consequente alteração da indicação terapêutica do RCM da trimetazidina, incluímos a questão de patologias

concomitantes no questionário dos doentes, pois os indivíduos com insuficiência renal, deverão ser monitorizados, tal como referenciado no estudo Emeriau.^[1] Além disso é relevante inquirir sobre a existência de insuficiência cardíaca, patologia para a qual ainda se encontra indicada a trimetazidina. E ainda, patologias do SNC devido aos efeitos extrapiramidais que já foram referidos.

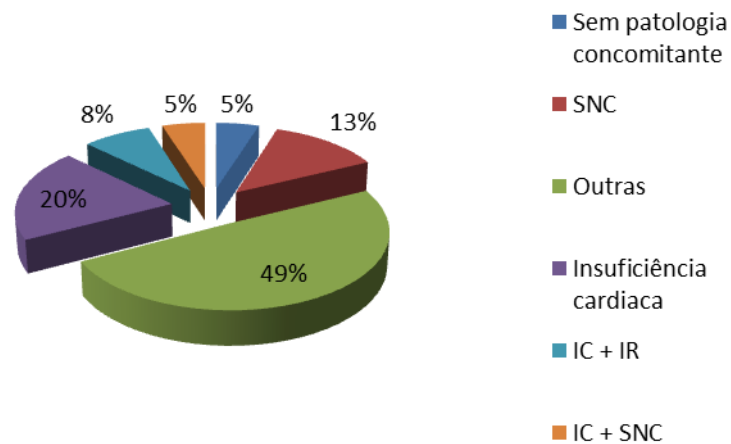


Gráfico 13 - Patologias concomitantes da população amostra.

Verificou-se ainda que 49% dos indivíduos estudados teriam outras patologias que não influenciavam os efeitos da trimetazidina, logo foram englobados num grande grupo. 20% dos indivíduos apresentavam insuficiência cardíaca, logo constituem o grupo *target* de preferência deste fármaco. Sendo que 13% tinham uma patologia relacionada com o sistema nervoso. E 8% com insuficiência renal e insuficiência cardíaca. Numa percentagem igual estariam os doentes com insuficiência cardíaca e sistema nervoso e os restantes sem uma patologia relacionada.

2.8.2.7 - Informação clínico-doente

A relação médico-doente deverá ser uma relação de reciprocidade, em que o doente deve estar informado sobre alguma alteração da sua condição clínica ou de factores relacionados com a sua medicação. Na presente situação, a trimetazidina sofreu alterações na sua indicação terapêutica, devendo o doente ser informado. No entanto, os resultados não demonstraram isso, somente 8% dos doentes foram informados. Enquanto 93% não foram informados. Como apresentado pelos resultados do seguinte gráfico.

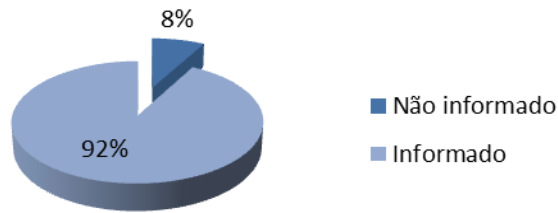


Gráfico 14 - Informação da alteração da indicação terapêutica da trimetazidina.

2.8.2.8 - Eficácia terapêutica

Quantificar a eficácia terapêutica com base nas respostas dos doentes será com certeza um resultado subjectivo, é com base neste pressuposto que apresentamos estes resultados. Os resultados obtidos foram de 53% com melhoria depois da administração do fármaco e 48% sem efeito depois da toma do fármaco. Valores demasiado próximos e mesmo concordantes com a bibliografia e os estudos supracitados.

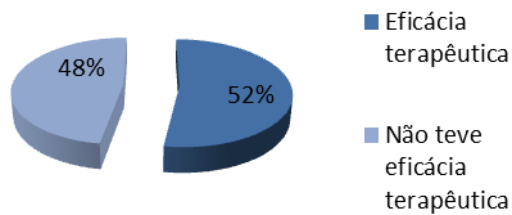


Gráfico 15 - Eficácia do fármaco na melhoria dos sintomas.

2.8.3 - Relação entre as variáveis previamente apresentadas

No sentido de melhor entender os dados recolhidos do questionário realizado ao doente, surge a necessidade de relacionar a informação obtida.

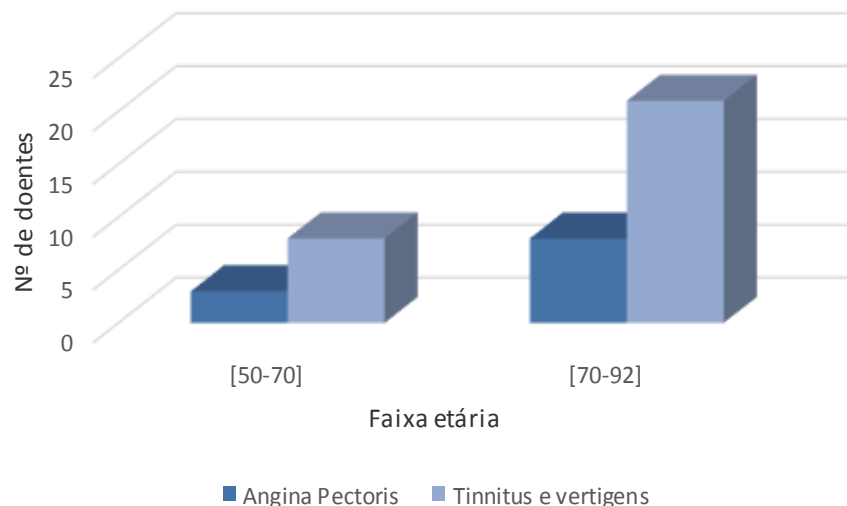


Gráfico 16 - Relação entre a faixa etária/ patologia em tratamento com trimetazidina.

O gráfico 16, representa claramente que os doentes tratados com trimetazidina como já foi anteriormente referido são de uma faixa etária elevada e que dentro das mesmas, é possível verificar que o fármaco é prescrito para o tratamento de *tinnitus* e vertigens em preterimento da profilaxia da *angina pectoris*, contrariando desta forma a indicação para que o fármaco neste momento está indicado.

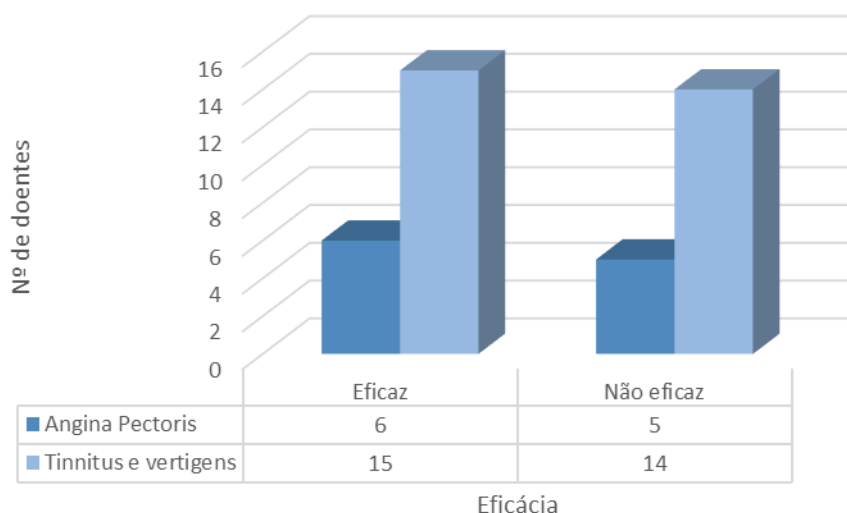


Gráfico 17 - Relação entre eficácia/ patologia em tratamento com trimetazidina.

No presente gráfico, visualiza-se a relação entre a eficácia, isto é, se o doente sentiu melhorias no seu diagnóstico após o início do tratamento com trimetazidina e a patologia de tratamento. Tal como no gráfico 15, 52% dos doentes sentiram melhorias da sua condição e 48% não, logo são valores muito similares e por patologias verifica-se o mesmo. Em que no

tinnitus e vertigens 14 doentes melhoraram e os restantes 13 doentes não. E na profilaxia da angina pectoris 5 doentes sentiram melhorias e os restantes 4 não. O resultado do valor de $p=0,87$. Não ficando desta forma provado que o tratamento da *angina pectoris* foi mais eficaz do que o tratamento para o *tinnitus e vertigens*. Ficando desta forma a aparente dúvida se este fármaco é eficaz no tratamento da profilaxia da *angina pectoris*, razão pela qual que a EMA manteve na sua avaliação positiva para esta patologia.

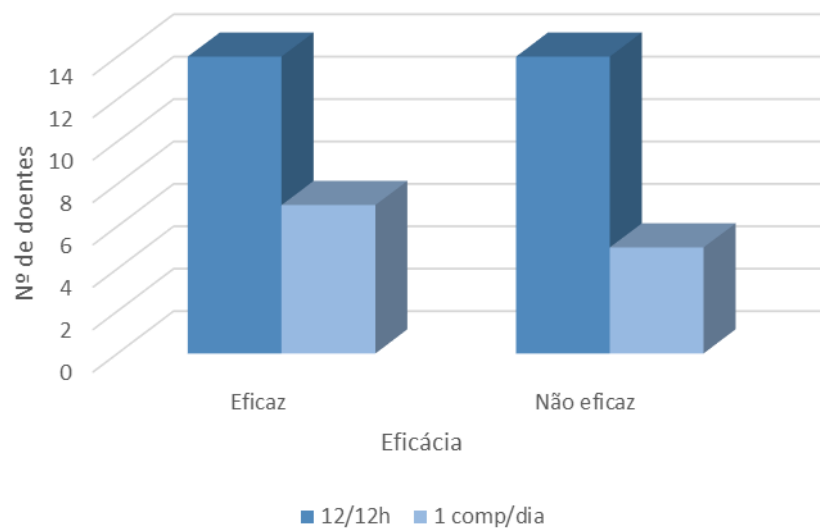


Gráfico 18 - Relação entre eficácia e posologia com trimetazidina.

O gráfico 18, representa a relação entre a eficácia e a posologia que o doente efectuava. Verifica-se neste estudo que a posologia não teve uma grande influencia na noção de eficácia do ponto de vista do doente. No entanto, nos estudos referidos na literatura tal como referimos na introdução, verifica-se a utilização de dosagens de 20mg ou 40mg dia (2.3.3.4). A dosagem mais elevada observada no nosso estudo não se traduz no aumento da eficácia terapêutica aparente. Verifica-se que em períodos prolongados não existe uma melhoria significativa, questão esta referida na literatura como uma das condicionantes dos trabalhos realizados em que é referido que os estudos deveriam ter uma duração mais elevada do que 2 a 3 meses para verificar se a TMZ tinha eficácia nestas patologias (2.3.3.4).

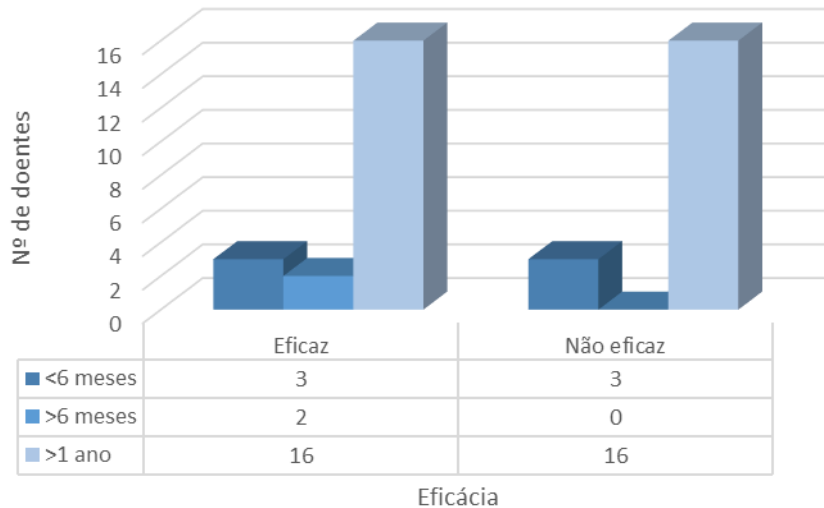


Gráfico 19 - Relação entre a eficácia e a duração do tratamento com trimetazidina.

Verifica-se um maior número de doentes em tratamento prolongado, isto é, estão indicados com trimetazidina há mais de um ano, no entanto isto não se traduz no aumento aparente da eficácia. Pode-se justificar esta situação, devido a praticamente metade dos doentes referir que teve melhorias e a outra não. De facto não existe uma relação significativa da duração do tratamento e da aparente eficácia no tratamento pois o valor de p obtido foi de 0,385 .

Uma vez que o *tinnitus* e as vertigens são sintomas apenas mensuráveis pelas indicações fornecidas pelos doentes, aparentemente o clínico parece não ter em consideração os sintomas descritos pelos doentes.

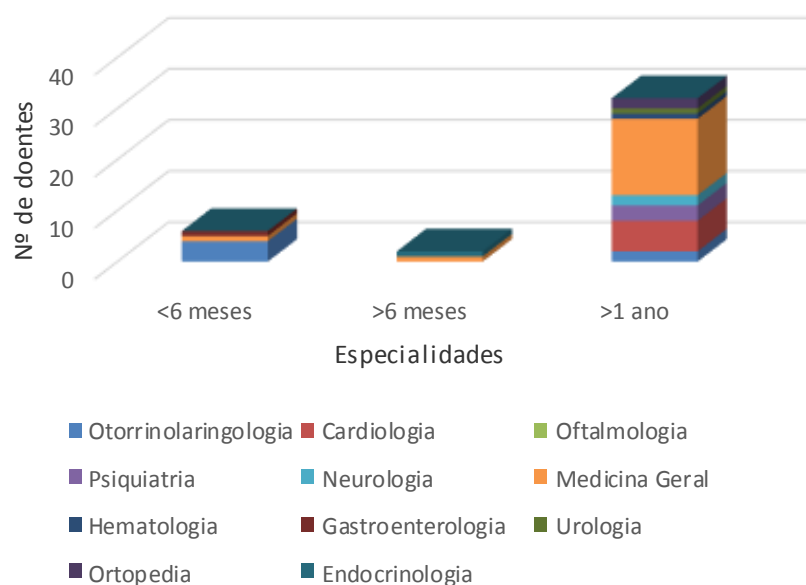


Gráfico 20 - Relação entre especialidades e duração de tratamento com trimetazidina.

O gráfico 20, representa a relação entre as especialidades e a duração do tratamento. Evidencia-se o número de doentes com um tratamento maior que um ano. Verifica-se que as especialidades de medicina geral e familiar, cardiologia e psiquiatria por ordem decrescente do número de doentes estão associadas ao tratamento prolongado. Sendo normal esta situação para a cardiologia e medicina geral pois este resultado pode estar relacionado com o tratamento da profilaxia da *angina pectoris*. Enquanto os resultados obtidos para psiquiatria podem ser justificados pelo provável mecanismo de acção deste fármaco. Verifica-se ainda que a especialidade de otorrinolaringologia medica o doente em períodos inferiores a 6 meses o que se pode justificar com o tratamento de surtos agudos de *tinnitus* e vertigens, razões estas apontadas pelos próprios clínicos e pelos estudos referenciados na literatura, que indicam o tratamento com uma duração inferior a 2 meses.^[23]

2.8.4 - Questionários a médicos

2.8.4.1 - Especialidade

O total da população amostra dos clínicos, pertencentes ao HMR 1 - D. Pedro V, foi de 13 questionários preenchidos. Dos médicos especialistas contactados, os que mais prescreveram trimetazidina, no período de janeiro de 2013, foram os de medicina geral e familiar e otorrinolaringologia (23%). De seguida, surge o serviço de cardiologia e psiquiatria (15%). Estes valores são concordantes com a indicação terapêutica incluída no RCM do produto, previamente a junho de 2011. Posteriormente segue-se a neurologia, gastroenterologia e endocrinologia com 8%.

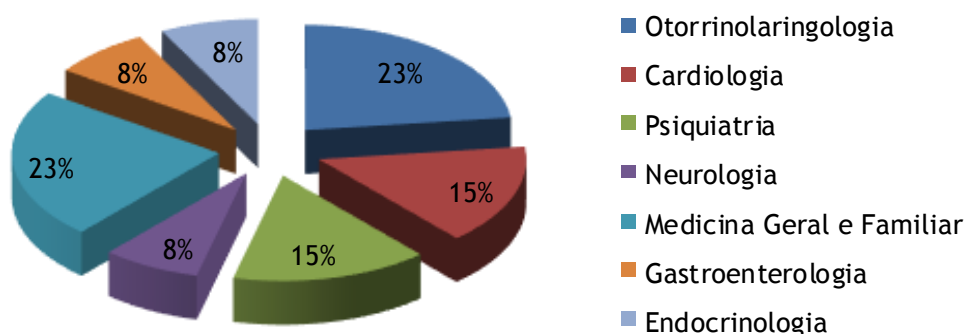


Gráfico 21 - Médicos especialistas que prescreveram trimetazidina, em janeiro de 2013.

2.8.4.2 - Informado da aplicação da diretiva

Dos clínicos questionados, apenas 46% estavam informados da entrada da diretiva da EMA, em Junho de 2011. No entanto, os valores entre o grupo de informados e não informados estão relativamente aproximados, e a amostra é reduzida. Pode-se também justificar este valor, pela imensa informação que é emitida por diversas entidades e organizações, sendo a selecção da mesma na era da informação praticamente impossível por parte dos médicos.

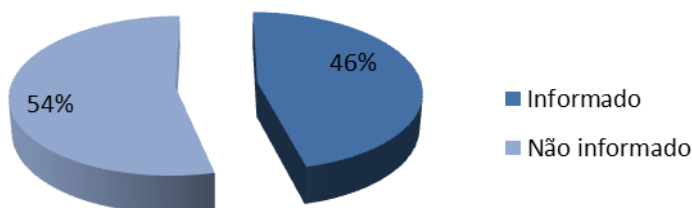


Gráfico 22 - Conhecimento do clinico perante a alteração da indicação terapêutica.

2.8.4.3 - Prescrição para que indicação terapêutica

Continua-se a verificar que grande parte das prescrições são realizadas para a sintomatologia de *tinnitus* e vertigens atingindo um valor de 77%. Enquanto que para a *angina pectoris*, é somente de 23%.

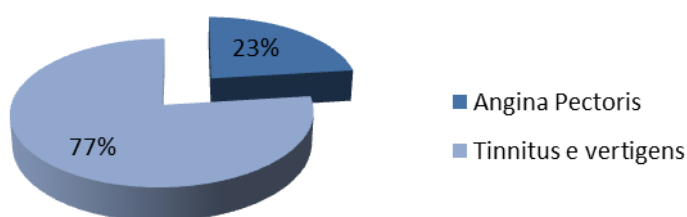


Gráfico 23 - Indicação terapêutica da prescrição de trimetazidina por parte do clinico.

2.8.4.4 - Efeitos extrapiramidais

A experiência clinica na identificação de efeitos adversos extrapiramidais é de extrema importância. No entanto, somente 15% dos clínicos identificaram este tipo de efeitos adversos. Não estando concordante com os dados bibliográficos em que a EMA se

fundamentou. Salienta-se ainda o facto que os PSUR (2.2.2) identificaram RAM's relacionadas com o síndrome de *Parkinson* e outras desordens motoras como tremor, rigidez muscular que nesta situação foram referenciadas pelos médicos neste estudo. Ainda a literatura refere a existência do aparecimento destes sintomas em inúmeros artigos e publicações.^[28,30-33] Os 15% dos doentes deste estudo incluem-se neste grupo. Não foram observados casos de hipotensão e alterações dos parâmetros sanguíneos (trombocitopenia, agranulocitose, leucopenia e neutropenia) como referem alguns dados apontados pela EMA como possíveis EA.

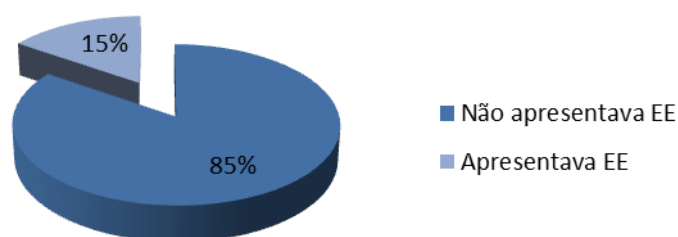


Gráfico 24 - Aparecimento de efeitos adversos extrapiramidais no doente.

2.8.5 - Relação entre as variáveis previamente apresentadas

Da amostra recolhida entre os clínicos, somente 2 de 13 referiram o aparecimento de efeitos adversos extrapiramidais. As especialidades médicas que verificaram essa questão foram a psiquiatria e a neurologia. Ambas especialidades médicas de proximidade com o doente e além disso um neurologista poderá estar mais atento a estas situações. Salienta-se ainda o facto que ambos os médicos que referiram o aparecimento de efeitos adversos extrapiramidais pertenciam ao grupo de clínicos que tinham conhecimento da diretiva, numa proporção de 7 para 6, respectivamente.

E ainda, somente 3 dos clínicos prescreveram o fármaco para a patologia indicada no RCM na actualidade, sendo estes pertencentes a especialidades de cardiologia, neurologia e medicina geral e familiar. Os restantes 10 prescreveram o fármaco para o tratamento de vertigens e *tinnitus*.

O gráfico 25 representa a distribuição de clínicos por especialidades e os que estavam informados da alteração da indicação terapêutica da trimetazidina. No total somente 7 dos 13 clínicos estavam informados, sendo que os de otorrinolaringologia e medicina geral e familiar em proporção semelhante tinham conhecimento dessa alteração. Seguidamente encontram-se os especialistas de cardiologia e psiquiatria. Sendo que gastroenterologia e endocrinologia não se encontravam informados desta alteração, podendo se justificar esta mesma situação pela não inclusão deste fármaco no arsenal terapêutico normal destas especialidades.

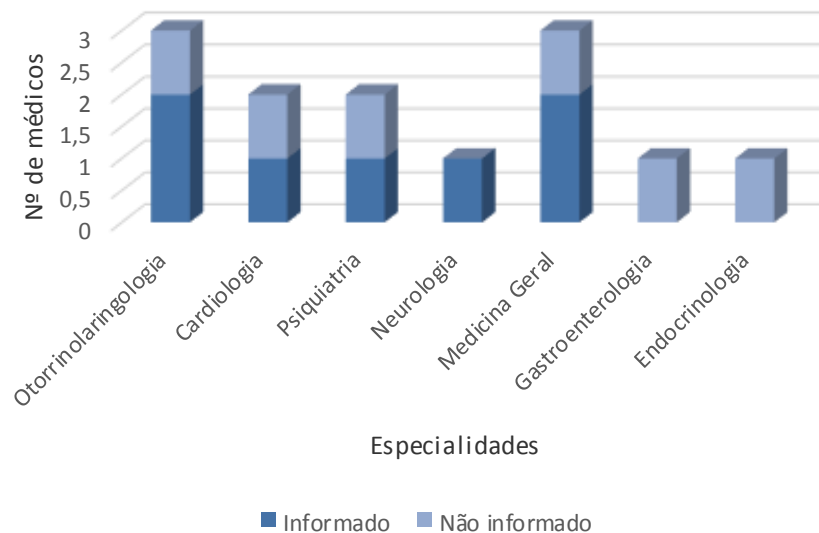


Gráfico 25 - Relação entre especialidades/ conhecimento da alteração há indicação terapêutica.

2.9 - Conclusão

A indicação para a profilaxia da *angina pectoris* foi mantida e comprovada pelos diversos estudos previamente apresentados na introdução deste projeto. Quanto aos estudos publicados que apoiam a decisão da EMA da remoção da indicação do fármaco no tratamento auxiliar de vertigens e *tinnitus* e no tratamento auxiliar na diminuição da acuidade visual e distúrbios visuais, devido a razões vasculares contínua envolto nalguma controvérsia.

Verifica-se neste estudo piloto que a mesma diretiva não teve a aceitação desejada pela EMA na vertente clínica, onde os clínicos continuam a prescrever o fármaco para as indicações inscritas no RCM antes de junho de 2012.

Em relação à eficácia o nosso estudo parece indicar que se continua a medicar este fármaco durante um espaço de tempo longo, sem que se verifique eficácia.

Este estudo piloto veio indicar a debilidade e a necessidade da realização de um estudo alargado para este fármaco. Algo já referenciado pela EMA, mas que de uma vez por todas retire qualquer questão dúbia da utilização deste fármaco.

2.10 - Bibliografia

- (1) European Medicine Agency. "Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products". Procedure number: EMEA/H/A-31/1305. 3 September 2012. EMA/CHMP/584736/2012.
- (2) Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, Silipigni C, Rossodivita A, Pala M, Calori G, Alfieri O, Margonato A. "A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid

- oxidation inhibitor, in patients with heart failure". *J. Am. Coll. Cardiol.* 48 (5): 992-8. Settembre 2006.
- (3) Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Någren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. "Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy". *Circulation* 118 (12): 1250-8. Settembre 2008.
 - (4) European Medicine Agency "European Medicines Agency recommends restricting use of trimetazidine-containing medicines". *Press release*. European Medicines Agency. 2012-06-12.
 - (5) Stanley WC, Marzilli M. "Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine". *Fundam Clin Pharmacol* 17 (2): 133-45. Abril 2003.
 - (6) Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. "The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase". *Circ. Res.* 86 (5): 580-8. Março 2000.
 - (7) European Medicine Agency. "Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products". Annex III "Amendments to relevant sections of the summary of product characteristics and package leaflet, EMA" Procedure number: EMEA/H/A-31/1305. 3 September 2012. EMA/CHMP/584736/2012.
 - (8) Vitale C, Spoletini I, et al. (2012). "Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina - The VASCO-angina study." *Int. J. Cardiol.* 28 Novembro 2012.
 - (9) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. "Communiqué de presse-Points d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM Séance du jeudi 7 avril 2011" 8 de Abril 2012.
 - (10) Ruzyllo W, Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, Grzelak-Szafranska H, Orszulak W, Szymczak K, Winter M. "Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study." *Curr Med Res Opin.* 2004 Sep;20(9):1447-54.
 - (11) Sellier P, Broustet JP, et al. "Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study." *Am. J. Cardiovasc Drugs.* 2003;3(5):361-9.
 - (12) Manchanda SC. "Treatment of stable angina with low dose diltiazem in combination with the metabolic agent trimetazidine." *Int J Cardiol.* 2003 Mar;88(1):83-9.
 - (13) Wayoff M. "Evaluation of the therapeutic efficacy of vastarel 20 mg (trimetazidine) in cochleovestibular syndromes. A double-blind study versus placebo". *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1984;101(7):565-9.

- (14)Manchanda SC, Krishnaswami S. "Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris". *Heart*. 1997 Oct;78(4):353-7.
- (15)Jacobson GP, Newman CW. "The development of the Dizziness Handicap Inventory." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990 Apr;116(4):424-7.
- (16)Castro ASO de, Gazzola JM, Natour J, Ganança, F. "Versão brasileira do Dizziness Handicap Inventory." *Pró-Fono Revista de Atualização Científica, Barueri (SP)*, v. 19, n. 1, p.97-104, jan.-abr. 2007.
- (17)Vitte E, Semont A, Paolino M, Pennaforte S. "Assessment of vastarel 35 mg in patients with peripheral vestibular disorder: double-blind placebo-controlled study using the EquiTest as evaluation criterion." *JF ORL*, 2002; 51 (5).
- (18)International Conference on Harmonisation. "Harmonised Tripartite Guideline: Pharmacovigilance Planning—E2E" 18 de Novembro 2004
- (19)Haguenauer J P, Bebear J P, Bordes L R, Jacquot M, Mercier J, Morgon A, Pech A, Romanet P, Thomassin J M, Wayoff M. "Trimetazidine and degenerative deafness. Effect on hearing and integration". *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1990 ;107 Suppl 1 :51-6.
- (20)Kluyskens P, Lambert P, D'Hooge D. "Trimetazidine versus betahistine in vestibular vertigo. A double blind study". *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1990;107 Suppl 1:11-9.
- (21)Martini A, De Domenico F. "Trimetazidine versus betahistine in Ménière's disease. A double blind method". *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1990;107 Suppl 1:20-7.
- (22)Morgon et al. "Trimetazidine and tinnitus: results of multicenter hospital study." *Journal d'ORL* 1988: 30-35.
- (23)Fowler E.P. "*The Diagnosis of Diseases of the Neural Mechanism of Hearing by the Aid of Sounds well above Threshold*". In:*Laryngoscope*. 47. 1937, S. 289.
- (24) Hazell JWP. "Measurement of tinnitus in humans". *Ciba Found Symp*, 85, 35-53. 1981.
- (25)Benito-Leon J, FB-P, MM-GJ, JP-E, et al. (2004). "Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain". *Neurology* 62(5):734-741.
- (26)K S M Taylor, J A Cook, and C E Counsell. "Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease" *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 August; 78(8): 905-906.
- (27)Cohen SY, Bourgeois H, Corbe C, Chaine G, Espinasse-Berrod MA, Garcia-Sanchez J, Gaudric A, Hullo A, Leys A, Soubrane G, Sahel J. "Randomized clinical trial France DMLA2: effect of trimetazidine on exudative and nonexudative age-related macular degeneration". *Retina*. 2012 Apr;32(4):834-43.
- (28)Martí Massó JF, Martí I, Carrera N, Poza JJ, López de Munain A. "Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor." *Therapie*. 2005 Jul-Aug;60(4):419-22.
- (29)Ortin Castaño A, Otero MJ. "Adverse drug events in out-patients as the cause of an initial consultation to neurology". *Neurologia*. 2006 Jun;21(5):232-8.
- (30)*Prescrire International*, Spain, 2005, Vol 14. Nº 76 Page 63.

- (31) *Prescrire International*, France, 2010, Vol 19. N°106. Page 74.
- (32) Sommet A, Azais-Vuillemin C, Bagheri H, et al. "Trimetazidine: a new cause for drug-induced parkinsonism?". *Mov Disord* 2005 Aug; 20(8) :1080-1.
- (33) *Prescrire International*, France, 2009, Vol 18. N°100. Page 69.
- (34) Lau LM, Breteler MM "Epidemiology of Parkinson's disease". *Lancet Neurol*. 5 (6): 525-35. (June 2006).
- (35) Twelves D, Perkins KS, Counsell C. "Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease." *Mov Disord*. 2003 Jan;18(1):19-31.

ANEXOS

Anexo 1: Exemplos de dispositivos médicos das diferentes classes de risco.

Dispositivos médicos de classe I

Sacos coletores de urina, sacos para ostomia, fraldas e pensos para incontinência, meias de compressão, pulsos, meias e joelheiras elásticas, canadianas, cadeiras de rodas, seringas sem agulha, soluções para irrigação ou lavagem mecânica, dispositivos invasivos, destinados a serem utilizados na cavidade oral até à faringe, no canal auditivo até ao tímpano ou na cavidade nasal, algodão hidrófilo e ligaduras.

Dispositivos médicos da classe IIa

Compressas de gaze hidrófila, pensos de gaze não impregnados com medicamentos, adesivos oclusivos para uso tópico, agulhas das seringas e lancetas.

Dispositivos médicos classe IIb - médio risco

Material destinado ao tratamento de feridas que atingem de forma substancial e extensa a derme, pelo que a cicatrização exige intervenção secundária, canetas de insulina, preservativos, dispositivos destinados especificamente a serem utilizados na desinfeção, limpeza, lavagem ou hidratação de lentes de contacto.

Dispositivos médicos classe III - alto risco

Preservativos com espermicida; pensos com medicamentos, dispositivos implantáveis utilizados na contração ou invasivos de utilização a longo prazo.

Anexo 4: Conceitos contabilísticos a considerar na gestão da farmácia comunitária.

| | |
|--------------------------|--|
| Recibo | - <i>Comprova um pagamento efetuado pela farmácia.</i> |
| Balancete | - Complemento ao balanço realizado todos os meses pelo contabilista - Permite avaliar a situação económica da farmácia num dado momento. |
| Balanço | - Constitui um inventário valorizado de todos os bens (equipamentos, existências) e direitos (dívidas dos utentes, créditos do SNS e de subsistemas de saúde) da farmácia, assim como de todas as suas obrigações (dívidas da empresa a terceiros); - Através do balanço pode apurar-se a situação financeira da farmácia, servindo o mesmo de suporte documental ao património da empresa; - O balanço deve ser feito no final de cada ano civil. |
| Inventário | - Consiste na quantificação de todas as imobilizações físicas da farmácia. No final de cada ano civil procede-se informaticamente à listagem do inventário. Este discrimina todos os produtos existentes na farmácia, sendo depois remetido aos serviços de contabilidade. |
| Nota de crédito | - O fornecedor emite uma nota de crédito aquando da receção da nota de devolução. |
| Fatura | - É o documento que caracteriza a encomenda, quanto à qualidade, quantidade, preço e taxas de IVA, devendo ser conferida após a sua chegada à farmácia com a guia de remessa. |
| Nota de devolução | - É o documento emitido aquando do processamento de uma devolução; - Deve conter a identificação da farmácia, o número da nota de devolução, a identificação do fornecedor, a enumeração dos produtos, referindo a quantidade, os preços de venda e de custo, a taxa de IVA e o motivo de devolução. |
| Guia de remessa | - É o documento que acompanha obrigatoriamente a mercadoria desde o fornecedor até à farmácia; - Permite conferir a encomenda. |

Anexo 5: Questionário a doentes



Questionário / Utente



Género - M/F

Idade -

Especialidade medica da primeira prescrição -

Prescrito para que patologia:

- i) tratamento profilático das crises de *angina pectoris*;
- ii) tratamento auxiliar de vertigens e *tinnitus*;
- iii) tratamento auxiliar na diminuição da acuidade visual e distúrbios visuais, devido a razões vasculares.

Duração do tratamento:

<6 meses

>6 meses

>1 ano

Posologia - 12h em 12h/1 comp-dia,

Efeitos adversos - S/N

Patologias concomitantes - Insuficiência cardíaca/ Insuficiência Renal/ SNC/ Sem outra patologia/ Outras

Informação sobre alteração da terapêutica pelo médico - S/N

Anexo 6: Questionário a médicos



Questionário / Médicos

Especialidade medica -

Prescrito para que patologia:

- iv) tratamento profilático das crises de *angina pectoris*;
- v) tratamento auxiliar de vertigens e *tinnitus*;
- vi) tratamento auxiliar na diminuição da acuidade visual e distúrbios visuais, devido a razões vasculares.

Efeitos adversos extrapiramidais - S/N

Informado da diretiva - S/N