

Bruno Augusto Santos Alves

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Tratamento da dor: Valor terapêutico acrescentado do Tapentadol de Libertação Prolongada” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Micaela Pereira da Costa e da Professora Doutora Ana Telmo Cabral e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Bruno Augusto Santos Alves

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Tratamento da dor: valor terapêutico acrescentado do Tapentadol de Libertação Prolongada” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Micaela Pereira da Costa e da Professora Doutora Ana Telmo Cabral e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração de Integridade

Eu, Bruno Augusto Santos Alves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011129534, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Tratamento da dor: valor terapêutico acrescentado do Tapentadol de Libertação Prolongada” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de julho de 2018.


(Bruno Augusto Santos Alves)

Agradecimentos

À minha namorada pelo apoio incondicional demonstrado ao longo do curso, pelo carinho e conforto nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais e à minha irmã pela força e apoio nos momentos mais difíceis, pela compreensão das ausências em determinados momentos e pelo apoio no financiamento.

À orientadora de estágio Dra. Micaela Costa pela simpatia, compreensão e paciência demonstrada na orientação de todo o estágio.

À orientadora de monografia Prof. Dra. Ana Telmo pela sua disponibilidade e apoio prestado na elaboração da monografia.

Aos meus amigos pelo incentivo na busca de novos conhecimentos e uma formação mais diferenciada.

Índice

Parte I	9
Lista de Abreviaturas	10
1. Introdução	11
2. Organização e Funcionamento da Farmácia Monteiro	11
2.1. Instalações e Organização.....	11
2.2. Horário de Funcionamento	12
2.3. Recursos Humanos	12
3. Análise SWOT	12
3.1. Pontos Fortes	12
3.1.1. Organização e planeamento do estágio	12
3.1.2. Encomendas de Medicamentos e Produtos de Saúde.....	13
3.1.3. Receção e Conferência de Encomendas.....	13
3.1.4. Armazenamento de medicamentos.....	14
3.1.5. Controlo de Prazos de Validade.....	15
3.1.6. Devolução de Medicamentos e outros Produtos de Saúde	15
3.1.7. Dispensa de Medicamentos e Produtos de Saúde.....	15
3.1.7.1. Dispensa de MSRM.....	16
3.1.7.2. Dispensa de MNSRM, Dispositivos Médicos e outros Produtos de Saúde..	17
3.1.8. Conferência de Receituário e Faturação	17
3.1.9. Formações internas e externas realizadas durante o estágio	17
3.1.10. Determinação de Parâmetros Analíticos Bioquímicos e Fisiológicos	18
3.1.11. Preparação de Medicamentos Manipulados	18
3.2. Pontos Fracos	19
3.2.1. Duração do tempo de estágio.....	19
3.2.2. Falta de conhecimentos em gestão e administração em saúde	19
3.2.3. Não conhecimento do sistema informático	19
3.2.4. Aconselhamento Farmacoterapêutico.....	19
3.2.5. Administração de Vacinas e Injetáveis e Suporte Básico de Vida	20
3.2.6. Farmacovigilância.....	20
3.2.7. Gestão de Psicotrópicos e Estupefacientes.....	20
3.3. Oportunidades	21
3.3.1. Promoção da Saúde Comunitária.....	21

3.3.2. O novo consumidor	21
3.3.3. Proximidade farmacêutico-doente	21
3.3.4. Consulta de Revisão e Acompanhamento farmacoterapêutico	21
3.3.5. Dispensa de medicamentos ao domicílio.....	21
3.4. Ameaças.....	22
3.4.1. Recusa de cedência de determinados medicamentos.....	22
3.4.2. Cartão Saúde.....	22
4. Avaliação global da FM.....	22
4.1. Pontos Fortes	22
4.2. Pontos Fracos.....	23
4.3. Oportunidades	23
4.4. Ameaças.....	24
5. Casos Práticos	25
5.1. Receita do contraceptivo de emergência	25
5.2. Idoso polimedicado e desidratado.....	26
5.3. Menina com varicela.....	27
6. Conclusão	28
7. Referências Bibliográficas	29
Parte II.....	30
Lista de Abreviaturas	31
Resumo	32
Palavras-chave.....	32
Abstract	33
Key words	33
1. Introdução	34
2. Fisiopatologia da dor	35
2.1. Componentes fisiológicas da dor.....	35
2.2. Mecanismos da dor	36
2.3. Classificação da Dor.....	38
2.3.1. Patogénese.....	38
2.3.2. Duração.....	39
2.3.2.1. Dor aguda.....	39
2.3.2.2. Dor crónica.....	39
2.3.3. Tratamento da dor	40

3. Tapentadol.....	43
3.1. Estrutura química.....	43
3.2. Indicações terapêuticas	43
3.3. Farmacodinâmica	43
3.4. Farmacocinética	44
3.4.1. Absorção.....	44
3.4.2. Distribuição	44
3.4.3. Metabolização	44
3.4.4. Excreção.....	45
3.5. Evidência clínica.....	45
3.5.1. Intensidade da dor	45
3.5.2. Perfil de Segurança.....	49
3.5.3. Importância do efeito placebo na interpretação dos resultados.....	52
3.6. Equivalência de dosagens entre fármacos opióides.....	53
3.7. Valor Terapêutico Acrescentado.....	53
4. Conclusão	55
5. Referências Bibliográficas	56
Anexos	61
Anexo I – Resumo das Características do Medicamento Tapentadol de Liberação Prolongada (RCM).....	62
Anexo II – Folheto Informativo do Tapentadol de Liberação Prolongada	79
Anexo III – Dosagens disponíveis em Portugal.....	87

Índice de Figuras

Figura 1: Nocicepção: transmissão do sinal de dor - vias ascendentes e descendentes.....	37
Figura 2: Estados da dor nociceptiva e neuropática.....	39
Figura 3: Escalas de avaliação da intensidade da dor.....	41
Figura 4: Escada Analgésica da OMS.....	41
Figura 5: Opióides usados no tratamento da dor.	42
Figura 6: Principais efeitos adversos dos opióides.	42
Figura 7: Estrutura química do hidrocloreto de Tapentadol.....	43
Figura 8: Metabolismo do Tapentadol.....	45
Figura 9: Variação da Intensidade Média da dor ao longo do estudo.	46
Figura 10: Intensidade Média da dor ao longo do tempo no estudo.	47
Figura 11: Intensidade da dor - Eficácia relativa vs TAP LP.....	48
Figura 12: Eficácia relativa vs TAP LP.	48
Figura 13: Descontinuação devido a efeitos adversos.....	49
Figura 14: Incidência de efeitos adversos graves.	50
Figura 15: Incidência de efeitos adversos vs duração de tratamento.....	50
Figura 16: Tolerabilidade relativa vs TAP LP.	51
Figura 17: Descontinuações de tratamento por efeitos adversos.	52
Figura 18: Equivalência de doses entre opióides.	53

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia
Comunitária

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CNP	Código Nacional do Produto
DCI	Denominação Comum Internacional
DL	Decreto-Lei
DSTs	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EC	Estágio Curricular
FC	Farmácia Comunitária
FM	Farmácia Monteiro
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MM	Medicamento Manipulado
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	Do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
PA	Pressão Arterial
PVP	Preço de Venda ao Público

I. Introdução

A profissão farmacêutica surgiu em Portugal no século XV, na década de 1440, sendo o farmacêutico designado inicialmente por boticário. [1]

Atualmente, no nosso país, os farmacêuticos exercem a sua atividade em diferentes áreas: análises clínicas e genética humana, assuntos regulamentares, distribuição farmacêutica, ensino farmacêutico, farmácia hospitalar, indústria farmacêutica, investigação científica e Farmácia Comunitária (FC). [1] Devido à facilidade de acesso, à proximidade e à tendência de aconselhamento gratuito, as farmácias comunitárias são o primeiro local de contacto com os utentes. O farmacêutico é o primeiro ou o último profissional de saúde em contacto com o utente, sendo de extrema importância e responsabilidade o ato farmacêutico na adesão, promoção e eficácia da terapêutica. O ato farmacêutico não se resume à dispensa de medicamentos como reconhecido no Decreto-Lei (DL) n.º 288/2001, de 10 de novembro (alterado pelo DL n.º 134/2005 de 16 de agosto de 2005), diploma que aprovou o novo Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. [2] Os cuidados farmacêuticos envolvem um conjunto de processos tais como: farmacovigilância, administração de vacinas e injetáveis, determinação de parâmetros analíticos, bioquímicos e fisiológicos, identificação de pessoas em risco, promoção do uso responsável do medicamento, revisão da medicação, deteção precoce de diversas doenças, promoção de estilos de vida mais saudáveis, educação para a saúde e prevenção da doença, dispensa de medicamentos, indicação e seguimento farmacoterapêutico. [1] O farmacêutico comunitário tem como objetivo a redução da morbi-mortalidade associada aos medicamentos, sendo o doente o centro da atividade farmacêutica. O Estágio Curricular (EC) do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é uma excelente oportunidade de contacto com a farmácia comunitária e com a realidade profissional atual. É fundamental para consolidar todos os conhecimentos adquiridos durante os cinco anos nas diferentes unidades curriculares e para desenvolver novas competências técnicas e deontológicas. O presente relatório descreve neste primeiro capítulo de forma sucinta a minha experiência e as atividades que desenvolvi, bem como uma análise *SWOT* fundamentada à Farmácia Monteiro (FM) situada na Vila de Canas de Senhorim no período compreendido entre 14 de setembro de 2017 e 11 de junho de 2018.

2. Organização e Funcionamento da Farmácia Monteiro

2.1. Instalações e Organização

A FM possui instalações e equipamentos de acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas (BPF), cumprindo o DL n.º 307/2007, de 31 de agosto. [3] A organização do espaço interior

e exterior cumpre os requisitos das BPF, de acordo o DL nº 171/2012. [4,5] O espaço interior é constituído por: zona de atendimento onde estão inseridos três balcões de atendimento de pé e um balcão sentado dispostos lado a lado, cinco montras, armários e vitrinas lineares atrás da linha dos balcões para exposição de medicamentos de uso veterinário, homeopatia, produtos de carácter sazonal, fitoterapia, produtos de dermofarmácia e cosmética e produtos de higiene oral, gabinete do utente onde o farmacêutico presta cuidados diferenciados ao utente assegurando a privacidade e confidencialidade exigida, gavetas com material de penso, termómetros e outros dispositivos médicos. Existe também uma zona de *backoffice* onde as encomendas são conferidas fisicamente e posteriormente é feito o registo informático, armazém de medicamentos, laboratório, gabinete da direção técnica e instalações sanitárias.

2.2. Horário de Funcionamento

A FM encontra-se aberta ao público de Segunda a Sexta das 08h30 às 19h30 e Sábado das 09h00 às 13h00. Na semana de serviço, o horário de funcionamento é de Segunda a Sexta das 08h30 às 21h00 e ao Sábado, Domingo e Feriados é das 09h00 às 13h00 e das 14h00 às 21h00. O serviço inicia-se ao Sábado às 09h00 e termina no Sábado da semana seguinte às 09h00 e é rotativo à semana com a outra farmácia existente na vila.

2.3. Recursos Humanos

Os recursos humanos são essenciais para um bom desempenho da farmácia enquanto entidade prestadora de serviços de saúde fundamentais à população. A equipa da FM é constituída por uma Farmacêutica e quatro Técnicos de Farmácia, um gestor e proprietário.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Organização e planeamento do estágio

A qualidade do EC está relacionada com um bom planeamento e orientação, o que se verificou no meu estágio.

O MICF permite uma formação excelente e de grande importância na aquisição de competências profissionais e pessoais essenciais para o exercício da profissão farmacêutica. O EC do MICF ocupa o papel mais importante na ligação da aprendizagem teórica à componente prática do exercício da profissão. É nesta etapa que o aluno tenta aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo de vários anos no MICF e desenvolve aptidões técnicas e pessoais de grande importância no desenvolvimento da vida profissional. No decorrer do EC, há o desenvolvimento de competências científicas e tecnológicas indispensáveis ao

exercício profissional, bem como à compreensão do papel do farmacêutico na comunidade. Ao longo destes meses de estágio adquiri novos conhecimentos de natureza prática e consegui aplicar os princípios éticos e deontológicos da profissão farmacêutica, consolidando conhecimentos já adquiridos. Um dos objetivos do estágio é também a compreensão da estrutura organizacional e funcional da FC. A minha integração na estrutura da farmácia foi-se tornando mais fácil ao longo do tempo, tendo desenvolvido uma maior confiança e autonomia na execução das atividades.

3.1.2. Encomendas de Medicamentos e Produtos de Saúde

A aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde pode ser feita diretamente a armazenistas ou diretamente aos laboratórios da indústria farmacêutica. A FM tem como fornecedores principais os armazenistas: Plural e Udifar. Diariamente são realizadas duas encomendas a cada armazenista, de modo a existir uma gestão racional de medicamentos e produtos de saúde com *stock* reduzido na farmácia. Para medicamentos ou outros produtos de saúde em que os níveis de *stock* sejam elevados e as vantagens económicas o justifiquem é feita compra direta ao laboratório, mensalmente. Os pedidos de encomendas são realizados através do *software Sifarma2000*[®] via *modem* ou caso surja necessidade de encomendar algum produto que não foi pedido na encomenda diária, a encomenda é feita via telefone. Frequentemente existem no mercado vários medicamentos esgotados ou rateados. Quando a aquisição destes medicamentos é de extrema importância para o utente pode recorrer-se à Via Verde do Medicamento, em que o pedido é feito via *software* tendo de ser introduzido o número da receita, o armazenista e o número de embalagens que constam na receita a encomendar; ou o pedido pode ser feito Via SOS, em que a encomenda é feita diretamente ao laboratório que comercializa o medicamento sendo enviado um formulário que tem de ser preenchido pela farmácia e o produto é enviado diretamente ou via armazém ou em último caso, pode recorrer-se à troca de produto entre farmácias. Em qualquer um dos procedimentos há o registo de todos os medicamentos em circuito, o que permite uma segura cedência do medicamento ao doente, cumprindo as BPF. No meu estágio tive a oportunidade de efetuar encomendas diárias aos armazenistas através do *Sifarma2000*[®] e via telefone, encomendas diretas aos laboratórios e registo de troca de medicamentos entre farmácias.

3.1.3. Receção e Conferência de Encomendas

A conferência e receção de medicamentos e produtos de saúde consiste na verificação física de todos os produtos assegurando que estes se encontram em bom estado. Os produtos vêm sempre acompanhados de um documento intitulado de fatura onde vêm discriminadas

várias informações: o número e data da fatura, a identificação do fornecedor que enviou a encomenda, a morada da farmácia destinatária da encomenda, descrição individualizada dos produtos (nome comercial, com o respetivo Código Nacional do Produto (CNP) forma farmacêutica, dosagem e número de unidades por embalagem), prazo de validade, preço de custo unitário, valor total da fatura, quantidade pedida e quantidade enviada de cada produto e o Preço de Venda ao Público (PVP) exceto, para os produtos em que o preço é calculado na farmácia mediante um fator de ponderação, desconto e margem da farmácia. Após serem conferidos todos os parâmetros atrás descritos, os produtos termolábeis são armazenados no frigorífico e a receção é realizada informaticamente no *Sifarma2000*[®].

3.1.4. Armazenamento de medicamentos

O armazenamento dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) é feito em módulos de gavetas organizados por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI), em armários e estantes no *backoffice*. O armazenamento de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos é obrigatório ser em armário próprio fechado à chave. Os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) estão normalmente arrumados na área de atendimento ao público atrás do balcão. Os outros produtos de saúde são armazenados em vitrinas lineares, prateleiras e gavetas dentro e fora do atendimento. Alguns produtos, nomeadamente os de carácter sazonal estão expostos diretamente aos utentes nas zonas quentes da farmácia em montras e gôndolas. Existem ainda medicamentos termolábeis cujo armazenamento é obrigatório ser feito em frigorífico com temperaturas entre 2°C a 8°C, não podendo ser quebrada a cadeia de frio. As temperaturas no frigorífico e na restante farmácia são controladas por termohigrómetros, sendo obrigatório o seu registo semanal para o frigorífico e mensal para os restantes locais da farmácia que armazenem medicamentos. No decorrer do estágio tive oportunidade de armazenar os diferentes medicamentos e produtos de saúde nos respetivos locais de armazenamento, e também de descarregar a informação dos termohigrómetros para o computador através de um programa próprio (*EasylogUSB*), sendo impresso e arquivado o registo das temperaturas em tabela e gráfico. Estes registos são verificados e se algum dos valores não se encontrar dentro dos valores de referência, o farmacêutico terá de justificar e efetuar as respetivas correções no local de armazenamento em que se verificar a alteração. Dependendo do tempo da não conformidade, poderão ser pedidos estudos de estabilidade aos laboratórios detentores da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) dos medicamentos em questão.

3.1.5. Controlo de Prazos de Validade

O controlo dos prazos de validade é efetuado inicialmente no momento da receção de uma encomenda, ou seja, todos os produtos que apresentem um prazo de validade inferior a um ano, é feita uma análise do histórico de vendas do respetivo produto; se a análise revelar que existe risco de o medicamento não ser dispensado dentro do prazo de validade, o medicamento ou produto de saúde é devolvido até cinco dias úteis após a receção da encomenda. Todos os medicamentos e produtos de saúde são arrumados segundo o princípio das BPF, os produtos com validade mais reduzida são arrumados à frente de modo a serem dispensados em primeiro lugar. É também gerada mensalmente uma listagem através do *Sifarma2000*[®] dos medicamentos que estão em *stock* e terminam a validade nos três meses seguintes à data atual, permitindo assim identificar os produtos que estão a terminar o prazo de validade. Estes medicamentos são sinalizados e colocados numa prateleira própria, alertando assim todos os colaboradores para a venda desses produtos. Quando não existe risco para o utente do uso destes medicamentos, estes são cedidos; caso contrário, estes produtos são devolvidos aos fornecedores ou inutilizados pela farmácia. O objetivo é inutilizar o menor número de unidades dado esses custos serem suportados pela farmácia. Na minha prática durante o estágio tive a oportunidade de me envolver em todo o processo de gestão de validades.

3.1.6. Devolução de Medicamentos e outros Produtos de Saúde

As devoluções dos produtos aos fornecedores podem acontecer por vários motivos, nomeadamente: o medicamento é fornecido com validade curta, embalagem danificada, quantidades enviadas diferentes das quantidades encomendadas, prazo de validade expirado, circulares informativas emitidas pelo INFARMED alertando para a recolha voluntária de medicamentos ou outros produtos de saúde, circulares emitidas pelos laboratórios detentores de AIM alertando para a não conformidade de algum parâmetro do produto que possa colocar em causa a saúde do utente. No processo de devolução é emitida uma nota de devolução onde consta o nome do produto em causa, a quantidade, o motivo da devolução, a data e o preço de custo. Durante todo o estágio realizei diariamente devoluções, emitia a guia de devolução, carimbava, datava e assinava as três guias: a primeira e a segunda vão acompanhar o produto devolvido e a terceira via é arquivada na farmácia.

3.1.7. Dispensa de Medicamentos e Produtos de Saúde

Segundo as BPF, a dispensa de medicamentos define-se como sendo “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 correto uso dos medicamentos”. Os medicamentos contribuem não só para o aumento da esperança média de vida, mas também para a melhoria da qualidade de vida, tendo assim o farmacêutico um papel determinante no uso racional do medicamento. [6]

3.1.7.1. Dispensa de MSRM

Entende-se por MSRM todo aquele que apenas pode ser dispensado em farmácias mediante a apresentação de uma prescrição médica válida. [7] Esta deve ser efetuada em formato informatizado e deve incluir obrigatoriamente, DCI da substância ativa; dosagem; tipo de unidade e quantidade; forma farmacêutica; número da receita; local de prescrição; identificação do médico prescriptor; nome e número de utente ou beneficiário de subsistema; entidade financeira responsável; se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos; data de prescrição; período de validade e posologia. Acautelam-se situações de exceção justificada para a prescrição de um medicamento específico em função do contexto clínico do paciente. Desta forma, o prescriptor pode prescrever por marca comercial ou nome do titular de AIM, quando apresentada a justificação técnica no local apropriado da receita, com uma das respetivas menções: exceção a) - medicamento com margem ou índice terapêutico estreito; exceção b) - intolerância ou reação adversa prévia; exceção c) - continuidade de tratamento superior a 28 dias. No que concerne às duas primeiras exceções, o farmacêutico apenas poderá dispensar o medicamento descrito na receita, enquanto no caso da exceção c), o utente poderá optar por medicamentos genéricos ao prescrito, desde que possuam um PVP inferior. Existem ainda receitas em papel, sendo elas autorizadas em quatro situações: falência informática, até 40 receitas por mês, prescrição no domicílio e inadequação do prescriptor. No presente estágio realizei muitos atendimentos de MSRM com receitas eletrónicas sem papel, algumas receitas eletrónicas com papel e algumas receitas manuais. Isto revela uma clara aposta na informatização do Serviço Nacional de Saúde (SNS), visto que o modelo de prescrição eletrónico sem papel permite a prescrição, em simultâneo, de diferentes tipologias de medicamentos, ou seja, a mesma receita poderá incluir medicamentos comparticipados e não comparticipados. O sistema traz vantagens para o utente visto que todos os produtos de saúde prescritos são incluídos num único receituário, o que não se verifica com as receitas em papel. O utente na dispensa poderá optar por levantar todos os produtos prescritos na receita, ou apenas parte deles, sendo possível levantar os restantes em farmácias e data diferentes.

3.1.7.2. Dispensa de MNSRM, Dispositivos Médicos e outros Produtos de Saúde

A automedicação é um processo através do qual um indivíduo obtém um medicamento sem ter uma receita médica. Neste contexto, o farmacêutico tem um papel fundamental e de extrema responsabilidade no sentido de incentivar os utentes a assumir uma maior responsabilidade na sua aquisição, promovendo o uso racional do medicamento. Durante o meu estágio tive a oportunidade de dispensar uma vasta gama de produtos: medicamentos homeopáticos, produtos naturais à base de plantas, dispositivos médicos, produtos de dermofarmácia e cosmética, MNSRM, entre outros.

3.1.8. Conferência de Receituário e Faturação

Por rotina mensal, o receituário é organizado e devidamente separado em organismos, formando lotes de 30 receitas, ou seja, cada lote só pode ter no máximo 30 receitas de um organismo. Posteriormente, é impresso um “Verbete de Identificação de Lote” que é anexado ao respetivo lote, a “Relação Resumo Lote” e a Fatura. No último dia de cada mês, a faturação é fechada e o receituário é enviado para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) ou para a Associação Nacional de Farmácias (ANF), dependendo se a entidade responsável é o SNS ou outros organismos, respetivamente. [8] As receitas depois de aviadas são arquivadas em local próprio e posteriormente conferidas, carimbadas e assinadas. Este procedimento de grande importância é realizado diariamente permitindo detetar algum erro no aviamento ou na prescrição da receita. Assim, a farmácia pode contactar o utente ainda no próprio dia e reportar o sucedido. Ao longo de todo o estágio efetuei a conferência de receitas e fechei a faturação do receituário no fim do mês. É ainda de referir que o número de receitas para conferir é pequeno devido à implementação de receitas eletrónicas sem papel pelo SNS, o que se traduz num número menor de erros de aviamento e menos receitas devolvidas.

3.1.9. Formações internas e externas realizadas durante o estágio

Ao longo do estágio fui a algumas formações patrocinadas pelos laboratórios. Estas formações foram importantes para adquirir e suplementar o conhecimento técnico e social importante no exercício da profissão farmacêutica. Através destas formações temos a oportunidade de contactar com outros colegas de profissão e outros profissionais de saúde, sendo uma experiência benéfica na atualização, partilha, troca e consolidação de conhecimentos importantes para o exercício da profissão.

3.1.10. Determinação de Parâmetros Analíticos Bioquímicos e Fisiológicos

A farmácia é cada vez mais um espaço de monitorização de diversos parâmetros fisiológicos e bioquímicos essenciais para a manutenção da saúde das populações. Na FM realizam-se medições de colesterol total e triglicédeos no sangue, determinação da concentração de glicose no sangue, medição da Pressão Arterial (PA) e determinação do índice de massa corporal. Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de realizar as várias determinações atrás referidas. Os procedimentos usados nas determinações são muito rigorosos, dado a extrema importância dos resultados obtidos e da segurança do farmacêutico. Esta atividade permitiu-me estabelecer um contacto mais direto e próximo com os utentes. Dependendo dos resultados obtidos nas determinações, aconselhei os utentes sobre medidas farmacológicas e não farmacológicas que deveriam adotar para melhorar a qualidade de vida e a sua saúde.

3.1.11. Preparação de Medicamentos Manipulados

De acordo com a Portaria n° 594/2004, de 2 de junho, define-se medicamento manipulado como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. A mesma portaria diz que a preparação de Medicamentos Manipulados (MM) nas farmácias deve seguir as boas práticas de preparação, que assentam em oito vertentes fundamentais: pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, material de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem. [9] A preparação de um MM segundo uma fórmula magistral implica a existência de prescrição médica com a sigla MM e “F.S.A.” (Faça Segundo a Arte). Antes da preparação do MM é elaborada uma ficha de preparação, onde consta o nome do MM, as matérias-primas utilizadas, origem, dosagem e quantidades, material necessário, técnicas e procedimentos para a produção. Nesta ficha são registados todos os lotes e validades dos produtos usados bem como são registados parâmetros de controlo de qualidade. Esta ficha é elaborada segundo a farmacopeia ou o formulário galénico português em vigor. Após preparação, o manipulado é corretamente acondicionado e impresso o rótulo que deverá incluir: identificação da farmácia e do diretor técnico, nome do manipulado com respetiva fórmula qualitativa e quantitativa, nome do utente e do prescriptor, data de preparação, prazo de utilização, condições de conservação, posologia e via de administração, PVP calculado, instruções especiais de utilização, como por exemplo “Agitar antes de usar”. [10] O PVP é calculado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. [10] Para facilitar o cálculo do preço a FM usa um sítio na internet disponibilizado pela ANF designado por Laboratórios de Estudos Farmacêuticos

(LEF). No estágio ajudei a preparar papéis medicamentosos de nitrofurantoína, solução de álcool boricado à saturação com água oxigenada e pomada de vaselina salicilada a 5%.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Duração do tempo de estágio

O estágio do MICF revela-se curto para consolidar totalmente os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio e do curso e para assimilar os nomes dos diferentes fármacos e outros produtos de saúde. O tempo ideal de estágio seria 1 ano.

3.2.2. Falta de conhecimentos em gestão e administração em saúde

Durante o meu estágio deparei que no curso do MICF há uma lacuna no que respeita à transmissão de conhecimentos de gestão e administração em saúde, conhecimentos que considero atualmente essenciais para a sustentabilidade de uma farmácia. Disciplinas de socioeconómica em saúde, gestão e administração farmacêutica seriam uma ajuda fundamental para um crescimento e uma diferenciação do farmacêutico.

3.2.3. Não conhecimento do sistema informático

Inicialmente foi muito complicado a adaptação ao programa *Sifarma2000*[®] pela falta de informação e formação. Um dos grandes entraves a uma boa *performance* do ato farmacêutico é sem dúvida o domínio ou não do programa de gestão e cedência de medicamentos. Um mau domínio do programa pode implicar enganos na cedência de medicamentos, pouca interação farmacêutico-utente dado estar focado no programa informático e aumento do tempo de atendimento que na maioria das vezes provoca descontentamento ao utente.

3.2.4. Aconselhamento Farmacoterapêutico

Uma das principais dificuldades que senti ao longo do estágio foi a insegurança no aconselhamento farmacoterapêutico. A falta de conhecimento do nome comercial de muitos medicamentos dificultou inicialmente o atendimento, pois frequentemente tinha de consultar o programa informático e perdia algum tempo o que não agradava aos utentes. A nível do aconselhamento de dermocosmética tive grande dificuldade pela falta de conhecimento acerca dos produtos cosméticos existentes na farmácia, tendo que pesquisar em bibliografia arquivada deixada pelos laboratórios ou questionar a farmacêutica quando tinha dúvidas. O mesmo aconteceu com os produtos de puericultura e alguns dispositivos médicos. A unidade curricular opcional de Aconselhamento Farmacoterapêutico deveria ser de carácter obrigatório para os estudantes saberem o que indicar para cada uma das diversas situações que podem surgir no dia-a-dia de uma farmácia comunitária.

3.2.5. Administração de Vacinas e Injetáveis e Suporte Básico de Vida

Ao longo do estágio assisti várias vezes à administração de vacinas e injetáveis. No entanto, nunca pude exercer essa função pelo facto de não possuir curso de administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e o curso de Suporte Básico de Vida. É uma situação que tenciono resolver o mais brevemente possível pois o suporte básico de vida é essencial não só na vida profissional, mas também em situações de risco que podem ser presenciadas no dia-a-dia.

3.2.6. Farmacovigilância

Nenhum dos utentes da FM reportou uma reação adversa a um medicamento durante o período em que estive a estagiar, não tendo por este motivo tido oportunidade de notificar nenhuma reação adversa a um medicamento ao Sistema Nacional de Farmacovigilância.

Apesar de me ter sido exemplificado como este processo se realiza, não tenho qualquer experiência prática, o que pode constituir uma dificuldade quando na realidade tiver de o fazer.

3.2.7. Gestão de Psicotrópicos e Estupefacientes

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes estão sujeitos a um controlo rigoroso pela sua ação a nível do sistema nervoso central e indução de habituação. Desde a sua entrada é emitida uma requisição, em que o original é arquivado na farmácia por um período de 3 anos e o duplicado é rubricado, carimbado e devolvido ao fornecedor como prova de chegada. Na dispensa destes medicamentos existem vários requisitos que têm de ser cumpridos: informações do médico prescriptor, dados do doente e do adquirente, sendo obrigatória a apresentação do cartão de cidadão. No final da dispensa, são emitidos dois documentos que deverão ser arquivados juntamente com a receita, caso esta não seja eletrónica. Até ao dia 8 de cada mês é necessário enviar o mapa do registo de saídas dos psicotrópicos e estupefacientes para o INFARMED juntamente com a receita no caso de não ser eletrónica relativo ao mês anterior e anualmente é necessário enviar o mapa de balanço de psicotrópicos e estupefacientes e também de benzodiazepinas. Uma das dificuldades que encontrei na dispensa destes medicamentos foi a falta de aceitabilidade dos utentes para mostrar o cartão de cidadão. Apesar de mensalmente ter participado na gestão e envio do mapa destes medicamentos, sinto ainda algumas dificuldades em conseguir realizar esta tarefa individualmente.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Promoção da Saúde Comunitária

O farmacêutico assume um papel cada vez mais importante na promoção da saúde e prevenção da doença pelo contacto que tem diariamente com o utente. A FM proporcionou durante o meu estágio uma semana da saúde com rastreios diários gratuitos: rastreio de glicémia, rastreio cardiovascular, rastreio visual, rastreio auditivo, rastreio nutricional, rastreio de doença venosa crónica e rastreio capilar. Durante o mês que antecedeu os rastreios, sensibilizei os utentes para a realização dos mesmos e a sua importância. A realização de rastreios gratuitos atrai novos potenciais clientes à farmácia.

3.3.2. O novo consumidor

O rótulo de qualidade dos produtos vendidos na farmácia comunitária é uma ajuda ao farmacêutico para que consiga aumentar o número de vendas, porque o utente cada vez é mais exigente e procura produtos de qualidade.

3.3.3. Proximidade farmacêutico-doente

O contacto próximo do farmacêutico com o utente e o diálogo são uma ferramenta chave na fidelização dos utentes. Os utentes mais idosos de Canas de Senhorim exigem uma maior atenção e uma escuta mais ativa. É muito importante respeitar a decisão do utente, saber ouvi-lo, usar a informação no momento certo e ajudar a solucionar o problema que o trouxe à farmácia.

3.3.4. Consulta de Revisão e Acompanhamento farmacoterapêutico

A implementação da consulta de revisão e acompanhamento farmacoterapêutico é uma oportunidade para o farmacêutico acompanhar utentes com doenças crónicas, perceber se o doente está a tomar a medicação corretamente e detetar sinais de alerta que poderão necessitar de ser encaminhados para a consulta médica. A implementação deste serviço iria beneficiar os utentes e também a profissão farmacêutica perante uma população cada vez mais idosa e polimedicada.

3.3.5. Dispensa de medicamentos ao domicílio

A entrega de medicamentos ao domicílio permite ao farmacêutico contactar com pessoas que não se podem deslocar à farmácia e ter uma abordagem farmacoterapêutica diferente. A FM quando faz entregas ao domicílio possibilita a medição de glicémia e de PA aos seus utentes de forma gratuita. Este serviço também possibilita um contacto mais próximo com os utentes e permite detetar sinais de alerta e fazer um acompanhamento farmacoterapêutico. É também uma oportunidade de fidelizar clientes à farmácia.

3.4. Ameaças

3.4.1. Recusa de cedência de determinados medicamentos

Ao longo do estágio deparei-me com vários utentes que tentavam adquirir antibióticos e benzodiazepinas sem receita médica. A FM seguindo uma ética exemplar instrui os seus colaboradores para não fornecerem nenhum destes medicamentos sem prescrição médica. A resposta de muitos utentes é que iriam às farmácias concorrentes e que não voltariam mais à FM, apesar do colaborador explicar o motivo da não cedência do medicamento em causa. Assim, estas farmácias ao cederem estes medicamentos sem receita médica são uma potencial ameaça.

3.4.2. Cartão Saúde

O cartão saúde é um cartão ao qual algumas farmácias aderem e que dá oportunidade aos utentes de adquirirem pontos quando compram medicamentos e produtos de saúde nas farmácias aderentes. Nos MSRM os utentes acumulam um ponto independentemente do valor e nos MNSRM por cada euro gasto é acumulado um ponto. Apesar de este cartão poder constituir uma vantagem para os utentes, o mesmo não se verifica para a farmácia. Os utentes podem rebater os pontos acumulados em produtos ou descontar em dinheiro na compra final o que se verifica na maioria das situações. Se os pontos forem rebatidos em produtos, cada ponto vale 5 cêntimos o que não é prejudicial. Mas se o rebate for feito em dinheiro, cada ponto passa a valer 4 cêntimos, o que no final pode ser desvantajoso. Apesar de tudo, não se pode negar que o Cartão Saúde fideliza o utente mas pode ser prejudicial para a farmácia.

4. Avaliação global da FM

4.1. Pontos Fortes

a) A Farmácia encontra-se bem localizada, perto do Centro de Saúde e zona de restauração.

b) Possui uma equipa dinâmica e jovem com formação adequada capaz de dar uma resposta apropriada às situações que vão surgindo no dia-a-dia.

c) A farmácia dispõe de um carro para as entregas de medicamentos e produtos de saúde ao domicílio, sendo sem dúvida um serviço que ajuda a fidelizar e recrutar novos clientes.

d) A preparação de MM é também um ponto forte na FM dando assim resposta a prescrições pediátricas, prescrições de doentes com patologias raras e outros casos especiais onde a indústria farmacêutica não apresenta resposta devido à pouca rentabilidade.

e) A administração de todo o tipo de injetáveis e vacinas que não estão incluídas no Plano Nacional de Vacinação por todos os colaboradores é um serviço indispensável para complementar os cuidados de saúde prestados ao utente, evitando que estes tenham de se deslocar a entidades de saúde como Hospitais e Centros de Saúde. É de realçar que a satisfação dos utentes é a base para o sucesso da farmácia.

f) Determinação de parâmetros como glicose, colesterol total e PA são uma mais-valia pois permitem estabelecer uma relação de proximidade com os utentes.

g) A realização de consultas de podologia e nutrição é também um ponto forte, atraindo um maior número de pessoas à farmácia. Esta variedade de serviços oferecidos pela farmácia permite que esta seja vista como um espaço de saúde com uma equipa multidisciplinar promotora da qualidade de saúde da população e prevenção da doença.

h) Na FM existe uma boa relação dos colaboradores com os armazenistas, o que é um ponto forte para haver uma boa gestão e evitar muitas ruturas de *stocks* na farmácia.

4.2. Pontos Fracos

As farmácias têm conhecido nos últimos anos profundas alterações nas suas metodologias e práticas de trabalho, que se expressam num crescimento significativo da qualidade e eficácia dos serviços prestados aos utentes. Nesta perspetiva, penso que a FM não ter uma plataforma *online* de venda de medicamentos é um ponto fraco, visto que a evolução da conectividade e informatização dos sistemas de saúde é benéfico para o futuro das farmácias. A FM não possui também um sistema de senhas para a triagem dos utentes, o qual na minha opinião é um bom sistema para evitar conflitos entre utentes e para cumprir a lei referente a prioritários como grávidas e deficientes.

A não realização de consultas de revisão e acompanhamento farmacoterapêutico é também um dos pontos fracos da FM.

4.3. Oportunidades

As oportunidades baseiam-se em tentar melhorar os pontos fracos, ou seja, tornar os pontos fracos em pontos fortes.

A realização de consultas de revisão e acompanhamento farmacoterapêutico seria uma boa forma de fidelizar os utentes.

A FM poderia efetuar também protocolos com descontos e prestação de serviços com empresas, lares e centros de dia da região o que poderia assim aumentar o número de vendas de medicamentos e produtos de saúde, assegurando assim uma maior rotatividade dos produtos e possibilitando melhores condições de compra aos fornecedores. É de referir

que quanto maior o volume de negócio da farmácia, maior vai ser o seu poder de negociação.

Na negociação da compra de MNSRM e outros produtos, a FM deveria acordar uma política de devolução dos artigos que terminarem a validade e o envio dos produtos com uma validade mínima - com esta medida evita ou diminui a inutilização de produtos minimizando os prejuízos para a farmácia.

A FM deveria também criar uma plataforma *online* de venda de medicamentos e outros produtos de saúde, o que seria também uma boa opção para tentar aumentar o número de vendas e publicitar a farmácia.

4.4. Ameaças

a) A gestão do tempo é um fator importante na qualidade do atendimento. Cada pessoa e no caso da Vila de Canas de Senhorim pela população mais idosa requer uma maior atenção e um atendimento mais diferenciado de modo a que a mensagem seja transmitida de forma clara e inequívoca. É importante assegurar que os doentes fazem corretamente a terapêutica instituída pelo médico.

b) O tempo é a principal ameaça para a população em idade ativa. Compreende uma faixa etária que vem à farmácia na hora de maior afluência e que tem menos tempo porque passa na farmácia quando vai ou regressa do trabalho. É importante que mesmo nesta situação, a informação seja transmitida de forma clara e objetiva.

c) As ruturas de *stock* de alguns medicamentos devido ao rateamento dos mesmos pelos fornecedores, leva alguns utentes a procurar farmácias concorrentes.

d) O sistema informático de atendimento de receitas e gestão de *stocks Sifarma2000*[®] está constantemente em atualizações e mudanças nos procedimentos para realizar uma tarefa; as avarias informáticas são recorrentes, os erros de prescrição e as atualizações do sistema impedem a validação das receitas. Qualquer falha requer tempo para ser solucionada, tempo que é essencial à satisfação do utente.

e) As mudanças constantes no preço dos medicamentos e nas participações por parte do SNS são um problema para a gestão dos medicamentos e gera desconfiança por parte do utente. A população muito envelhecida de Canas de Senhorim é uma ameaça dado que reduz o número de utentes ao longo dos anos.

f) Com a introdução do Decreto-Lei nº134/2015 de 16 de agosto, passou a ser permitida a comercialização de MNSR fora das farmácias, em locais previamente autorizados pelo INFARMED. [11] A perda de exclusividade e o reduzido PVP dos produtos tem um grande impacto económico nas farmácias. Esta medida teve como consequência a

desvalorização do papel do farmacêutico e a não preocupação por um uso correto do medicamento. Locais de venda de MNSRM são uma das maiores ameaças à viabilidade económica das farmácias. As parafarmácias geralmente encontram-se em grandes superfícies comerciais, onde há um grande fluxo de pessoas estando assim disponíveis facilmente à população, retirando muitos utentes da rota da farmácia comunitária.

g) Os MNSRM que não são vendidos dentro do prazo de validade são quase todos inutilizados.

h) Os laboratórios e armazenistas não aceitam a devolução para crédito ou troca de produto, havendo assim um prejuízo para a farmácia.

5. Casos Práticos

5.1. Receita do contraceptivo de emergência

Jovem do sexo feminino deslocou-se à FM com uma receita da pílula do dia seguinte. A sua expressão facial e voz revelava um pouco de nervosismo, ansiedade e apreensão. A farmacêutica começou por perguntar à quanto tempo tinha tido a relação sexual desprotegida e se era a primeira vez que recorria a um contraceptivo oral de emergência. Alertou ainda para os efeitos secundários (náuseas, vômitos, diarreia, tonturas, dor de cabeça, tensão mamária, atraso da menstruação, menstruação abundante, hemorragia, dor no útero, fadiga, etc...) frequentes que poderiam ocorrer após a toma. A jovem acabou por dizer que teve relações desprotegidas na noite anterior e decidiu pedir receita ao médico no centro de saúde. A farmacêutica perguntou-lhe se ela usava habitualmente algum método contraceptivo e ela disse que habitualmente usa preservativo mas na noite passada não usou. A farmacêutica alertou-a para o risco das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs) e perguntou se o ciclo menstrual é regular e quando é que está previsto ter a menstruação, a jovem diz que o ciclo menstrual é certinho e que a menstruação vem sempre passado 28 dias depois do início da menstruação anterior. Disse também que faltavam 3 dias para vir a menstruação. Perante as afirmações da jovem, a farmacêutica diz-lhe que não precisaria de tomar a pílula do dia seguinte e explica o porquê, dizendo-lhe que o ciclo menstrual está dividido em três fases e que só na fase de ovulação é que existe maior probabilidade em engravidar. Sendo o ciclo regular e dado faltarem três dias para ter a menstruação, ela estaria na fase lútea não havendo risco em engravidar. A farmacêutica ligou ao médico prescritor e explicou a situação. O médico concordou com a farmacêutica e acabou por dizer que passou a receita porque estava muito atarefado e nem falou com a utente. A

jovem ficou mais aliviada e muito grata pelo serviço e aconselhamento que a farmacêutica prestou.

Este caso prático mostra bem a importância do farmacêutico no SNS e revela que o conhecimento adquirido nas cadeiras anatomo-fisiologia é sem dúvida importante para o exercício da profissão.

5.2. Idoso polimedicado e desidratado

Idoso de 70 anos deslocou-se a FM para medir PA. No decorrer da avaliação a farmacêutica perguntou ao idoso se era frequente e o motivo da medição da PA. O idoso relata que esteve internado no Hospital com diagnóstico de pneumonia, revela que esteve bastante inchado, ao fim de uma semana já se sentia bem e teve alta, mas passado mais ou menos um mês começou a ficar com tonturas, emagreceu 4kg e diz que a frequência em urinar aumentou muito. A PA do idoso encontrava-se a 90mmHg de PA sistólica e 40mmHg de PA diastólica. A farmacêutica questiona o idoso sobre a medicação que habitualmente faz e perguntou se no hospital lhe receitaram um medicamento novo. O idoso pediu se era possível ligarem para o neto que estava em casa para trazer a medicação que estava a fazer. Constatou-se que o doente estava a fazer sinvastatina 20mg, ramipril 10mg, omeprazol 20mg, mirtazapina 15mg, paracetamol 1g se dores, diosmina 500mg+hespiridina 50mg, oxazepam 15mg, metformina 500mg, acarbose 50mg e furosemida 40mg. O idoso diz que o medicamento novo que foi prescrito no hospital foi a furosemida 40mg e toma uma vez por dia. Perante a situação a farmacêutica alerta o idoso que a causa provável do seu mau estar, tensão baixa e o emagrecimento extremo se poderia dever ao medicamento furosemida 40mg e aconselha o doente a consultar o médico imediatamente porque o fármaco furosemida que foi usado para a situação de pneumonia e acumulação de líquidos já não se aplicava ao atual estado do utente e pediu para que este regressasse para informar a farmacêutica de como se sentia e do que o médico lhe tinha indicado. Passados três dias, o idoso volta à FM a agradecer à farmacêutica pela atenção que teve com ele. Comenta ainda que o médico disse que o medicamento furosemida era só para fazer até 5 dias após alta do internamento e que por lapso receitou uma caixa de 60 comprimidos, não informando o utente da posologia correta.

Mais uma vez neste caso prático o farmacêutico revelou ser uma peça muito importante na saúde e bem-estar da população. O conhecimento adquirido nas cadeiras de farmacoterapia e farmacologia são uma base para o farmacêutico.

5.3. Menina com varicela

A mãe de uma menina de 4 anos desloca-se à farmácia para tentar perceber o que se passa com a filha que apresenta erupções generalizadas por todo o corpo, muito prurido e febre.

A farmacêutica começa por referir que a varicela é uma doença causada por um vírus e auto-limitada, sendo necessário e fundamental o alívio dos sintomas da criança. A mãe foi questionada sobre que medicação já poderia ter dado à menina e quais as medidas que tomou. Esta informou que já tinha dado ibuprofeno 20mg/mL à 8h e paracetamol 40mg/mL à cerca de 4h para a febre e que colocou eosina nas erupções para secarem. Foi-lhe aconselhado aplicar em todo o corpo o gel da marca comercial Uriage Pruriced Gel[®] com calamina e água termal que acalma eficazmente a sensação de prurido. Foi também recomendado que fossem cortadas as unhas da criança para evitar feridas ao coçar e infeções secundárias por bactérias e banhos de água tépida. Para acelerar a cicatrização das lesões cutâneas foi recomendada a aplicação de loção de Cicalfate da Avène[®] de manhã e à noite com uma compressa para promover uma ação antibacteriana e reparadora.

Foi ainda questionado o peso da criança para averiguar se a dose de paracetamol e ibuprofeno que estava a ser administrada seria a correta. Visto a criança ter um peso superior à última vez que tinha sido prescrito o paracetamol e ibuprofeno no serviço de urgência, a farmacêutica ajustou a dose e a posologia para ajudar no alívio da febre e dos sintomas associados. Foi também transmitido à mãe para isolar as pessoas que estivessem em maior risco, visto a varicela ser uma doença contagiosa e assim minimizar o risco de transmissão do vírus a essas pessoas.

6. Conclusão

As BPF adquiridas ao longo do MICF são uma ferramenta fundamental aos farmacêuticos no exercício da profissão, assegurando assim o cumprimento de todas as normas legais existentes, garantindo a máxima qualidade dos serviços de saúde prestados.

O farmacêutico assume um papel fulcral na sociedade atual, tem o dever de intervir eficazmente no aconselhamento e acompanhamento do doente através da explicação de medidas farmacológicas e não farmacológicas e pela indicação de MNSRM, referenciando sempre que achar conveniente, a consulta médica.

Ao longo da vida profissional o farmacêutico deve ter sempre como objetivo uma melhoria contínua da sua formação técnica. Fazer uma análise *SWOT* da sua prestação enquanto profissional de saúde é um bom ponto de partida para identificar quais aspetos a melhorar no seu desempenho.

7. Referências Bibliográficas

- [1] ORDEM DOS FARMACEUTICOS - Áreas profissionais. [Acedido a 5 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
- [2] Diário da República Eletrónico - Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro. [acedido em 1 de março de 2018] Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/file/a/607644>.
- [3] Ministério da Saúde, Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, Diário da República, 1.ª série, n.º 168
- [4] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de outubro.
- [5] Ministério da Saúde, Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, Diário da República, 1.ª série, n.º 148, 40304045
- [6] ORDEM DOS FARMACEUTICOS – Publicação-RECOMENDAÇÕES DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, USO RESPONSÁVEL DO MEDICAMENTO [acedido em 20 de março de 2018] Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/recomendacoes_urm_1857166372593e89f0ef2c6.pdf
- [7] Ministério da Saúde, Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. Regime jurídico dos medicamentos de uso humano. p b , 1 Sé , n.º 171, 5524-5626.
- [8] Administração Central do Sistema de Saúde, I.P.: Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. [acedido em 16 de março de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ccf.minsaude.pt/portal/page/portal/estrutura/ndocumentacaoPublica/ACSS/Manual_de_Relacionamento_de_Farm%C3%A1cias_v1.16.pdf
- [9] Ministério da Saúde, Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, Diário da República, 1.ª série, n.º 129.
- [10] Ministério da Saúde, Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho, Diário da República, 1.ª série, n.º 153.
- [11] Diário da República Eletrónico, Decreto de Lei n.º 156/2005, Série I-A, de 2005-08-19. [acedido em 22 de março de 2018] Disponível na Internet: https://dre.pt/pesquisa/-/search/243692/details/maximized?print_preview=print-preview

Parte II

Monografia

**“Tratamento da dor: valor terapêutico
acrescentado do Tapentadol de
Libertação Prolongada”**

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AUC	Área Sob a Curva
GABA	Ácido Gama-AminoButírico
IASP	Do inglês “ <i>Internacional Association for Study of Pain</i> ”
NA	Noradrenalina
NDPD	Neuropatia Diabética Periférica Dolorosa
NRI	Do inglês “ <i>Noradrenaline Reuptake Inhibitor</i> ”
OMS	Organização Mundial de Saúde
Oxi CR	Oxicodona de Liberação Controlada
PIB	Produto Interno Bruto
SNC	Sistema Nervoso Central
TAP LP	Tapentadol de Liberação Prolongada

Resumo

A dor tem uma importância essencial na integridade física, psicológica e social dos indivíduos, envolvendo um processo fisiopatológico complexo. Atualmente é uma das doenças com maior impacto mundial a nível social e económico, envolvendo elevados custos diretos e indiretos no seu controlo e tratamento. É fundamental e urgente o desenvolvimento de novas moléculas capazes de diminuir ou eliminar a dor com maior eficácia e segurança.

Antes de 2011, em Portugal estavam disponíveis fármacos opióides que controlavam eficazmente a dor, mas com um elevado número de efeitos adversos que levavam a uma descontinuação da terapêutica. Nesse ano e após vários estudos de fase II e III, obteve Autorização de Introdução no Mercado, o Tapentadol de Liberação Prolongada. Os estudos pré e pós-Autorização de Introdução no Mercado revelam que este novo fármaco tem uma potência analgésica equivalente aos fármacos opióides do mesmo grupo farmacoterapêutico, mas com uma eficácia, segurança e tolerabilidade maiores e uma incidência menor de efeitos adversos. Os dois mecanismos de ação distintos do Tapentadol de Liberação Prolongada fazem com este fármaco tenha um valor terapêutico acrescentado, podendo ser considerado uma das chaves para o controlo e tratamento da dor crónica que afeta diariamente milhares de pessoas em todo o mundo. Surge assim uma nova terapêutica para o tratamento da dor. No entanto, é importante realçar que ainda se está longe da descoberta do fármaco ideal. É essencial mais investigação na tentativa de descobrir um fármaco totalmente seguro e capaz de eliminar a dor com a eficácia desejada e com menor incidência de efeitos secundários, existindo assim ainda um longo caminho a percorrer pela ciência e investigação.

Palavras-chave

Dor, Efeitos Adversos, Eficácia, Opióides, Segurança, Tapentadol de Liberação Prolongada, Tolerabilidade, Tratamento.

Abstract

Pain has an essential importance in physical, psychological and social integrity of individuals, involving a complex physiopathological process. It's currently one of the worldwide diseases with the greatest social and economic impact, involving high direct and indirect costs in its treatment. It's fundamental and urgent to develop new molecules capable of reducing or eliminating pain with bigger efficiency and safety.

Before 2011, there were available drugs in Portugal such as opioid, which effectively controlled pain but had a high number of adverse effects which led to a discontinuation of therapy. On that year and after various phase II and III studies, Tapentadol Prolonged Release obtained authorization for commercialization. Pre and post commercialization studies reveal that new drug has an analgesic potency equivalent to the opioid drugs of the same pharmacotherapeutic group, but with bigger efficacy, safety and tolerability and a lower incidence of adverse effects. The two different mechanisms of action of Tapentadol Prolonged Release make this drug have an increased therapeutic value and can be considered one of the keys to the control and treatment of chronic pain that affects thousands of people around the world every day.

So, a new therapy for the treatment of pain appears. However, it is important to emphasize that we are still far from finding the ideal drug. Further research is essential in attempting to find a drug that is completely safe and capable of eliminating pain with the desired efficacy and with lower incidence of side effects, and therefore there is still a long way to go for science and research.

Key words

Pain, Adverse Effects, Efficacy, Opioids, Safety, Prolonged Release Tapentadol, Tolerability, Treatment.

I. Introdução

A contínua evolução da terapêutica da dor tem sido um tema de interesse global para os doentes, profissionais de saúde e entidades reguladoras em saúde. A dor aguda é a principal causa de admissão hospitalar e a dor crónica é a segunda doença com mais prevalência em Portugal, afetando 37% da população adulta. [1,2,3] Foram elaboradas várias *guidelines* a nível nacional e internacional para orientação do tratamento da dor aguda e crónica. Apesar da crescente preocupação, não existe um consenso no tratamento da dor crónica benigna, podendo conduzir a um sub-tratamento da dor, com impacto económico e social substancial. Em Portugal estima-se que anualmente são gastos 4610 milhões de euros (2,7% do Produto Interno Bruto - PIB) no tratamento da dor crónica. [4]

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu *guidelines*, apresentando em 1986 uma escada analgésica com três níveis de intervenção farmacológica no tratamento da dor de acordo com a sua intensidade e fármacos analgésicos de potência crescente. [5] São utilizados diferentes tipos de medicamentos analgésicos de acordo com a gravidade da dor: não-opioides para tratamento da dor ligeira e opioides para tratamento da dor moderada a intensa. Um indicador de qualidade dos cuidados de saúde a nível de tratamento da dor é o índice de consumo de fármacos opioides *per capita* utilizado pela OMS. Portugal tem uma das taxas mais baixas da Europa de prescrição de opioides, levando a concluir que o país tem ainda um longo caminho a percorrer no tratamento e controlo da dor que afeta fortemente a qualidade de vida dos doentes. [6]

Na sociedade portuguesa surgem ainda muitos mitos relativamente ao uso de opioides, por exemplo, “as pessoas que precisam de opioides para controlo da dor estão sempre muito doentes e próximas da morte” - só porque uma pessoa toma um opioide não significa que esteja gravemente doente. Os opioides são fármacos altamente eficazes, que podem ser usados em qualquer fase da doença. Outra expressão usada é “todas as pessoas que usam opioides ficam dependentes” – a toxicodependência indica uma situação psicológica de dependência em que o doente tem comportamentos compulsivos no sentido de obter o fármaco, usando-o para outro fim que não o controlo analgésico. A situação de toxicodependência está relatada em menos de 1:10.000, não existindo casos descritos em pessoas sem historial de toxicodependência. Se a causa da dor é tratada eficazmente e o doente não precisa mais de opioides, este deve ser retirado, lentamente, de modo a que a reação de abstinência seja quase nula ou não se desenvolva. [7]

Esta monografia tem como objetivo demonstrar e desmistificar que o uso de fármacos opióides é eficaz, neste caso, o Tapentadol de Liberação Prolongada (TAP LP), mostrando o seu valor acrescentado no tratamento e controlo da dor.

2. Fisiopatologia da dor

De acordo com a “*Internacional Association for Study of Pain*” (IASP), a dor é “uma experiência angustiante associada a uma lesão tecidual atual ou potencial com componentes sensoriais, emocionais, cognitivos e sociais”. [8]

Para além dos seus aspetos físicos, as situações de dor também envolvem uma componente psicológica, em que os doentes apresentam uma maior probabilidade de sofrer de ansiedade ou depressão. [9,10] Combinadas, estas componentes contribuem para uma redução mensurável da qualidade de vida do doente, limitando o desempenho laboral e social e provocando a necessidade de utilização mais frequente de recursos de saúde. [9] Consequentemente, a dor não tem unicamente um impacto considerável para o doente, mas também para os sistemas de saúde e para a sociedade em geral.

2.1. Componentes fisiológicas da dor

O conhecimento dos mecanismos fisiológicos da dor é fundamental para o desenvolvimento de terapêuticas para o seu tratamento eficiente.

A componente fisiológica da dor é chamada nociceção (Fig.1) e pode ser dividida em quatro elementos distintos:

Transdução

É o modo como um estímulo doloroso é reconhecido por nociceptores nos tecidos periféricos, convertendo-o num potencial de ação através de um processo designado por transdução.

Transmissão

Refere-se ao modo como o impulso de dor é conduzido do tecido periférico até à coluna posterior onde está localizada a medula espinal. A transmissão ocorre por dois tipos de fibras nervosas sensoriais:

- fibras nervosas A- δ de condução rápida e mielinizadas. São responsáveis pela captação de estímulos nócicos, térmicos e mecânicos estando associadas a uma sensação curta do tipo picada.

Tratamento da dor: Valor terapêutico acrescentado do Tapentadol de Liberação Prolongada| Bruno Alves

- fibras nervosas C de condução lenta, não mielinizadas. São as que existem em maior número e são responsáveis pela resposta a estímulos mecânicos, químicos e térmicos, estando associadas a uma sensação tipo queimadura prolongada. [11,12,13]

O impulso da dor é transmitido através da espinal medula para um neurónio de segunda ordem, seguindo para o cérebro através do trato espinotalâmico.

Modulação

No corno dorsal da medula espinal, o impulso é modulado, podendo ser aumentado ou diminuído, o que pode facilitar ou inibir a dor. Após este processamento, o sinal é transmitido ao Sistema Nervoso Central (SNC).

Perceção da dor

Na região somatossensorial do córtex cerebral, o impulso é integrado e percebido como dor.

2.2. Mecanismos da dor

O sistema da dor integra uma rede de fibras nervosas através das quais a dor é conduzida e percebida. Este sistema envolve duas vias (Fig.1):

- via ascendente que faz a transmissão do sinal de dor do corpo para o SNC;
- via descendente que transmite o sinal modulado do SNC ao corpo.

Vias ascendentes

Após um estímulo nódico - térmico, mecânico ou químico – os nociceptores são ativados e é iniciado o processo de transdução no qual o estímulo é convertido em sinais elétricos e transmitido à medula espinal através de fibras A- δ e C. Estes sinais são modulados e conduzidos através de neurotransmissores excitatórios (ex. glutamato) para neurónios de segunda ordem, sendo transmitidos por neurónios espinais até ao trato espinotalâmico no cérebro – medula, mesencéfalo e tálamo. Paralelamente, a este nível há transmissão dos sinais da dor para o córtex cerebral e sistema límbico, havendo ativação direta de neurónios motores o que resulta num movimento refletor, onde ocorre a perceção da dor. [11,12,13]

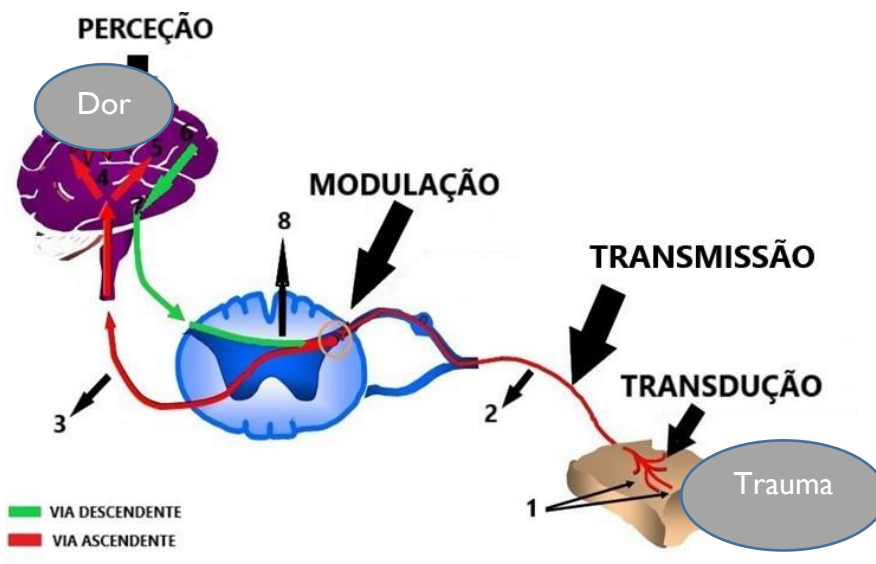
Vias descendentes

No córtex cerebral, após a perceção dos sinais de dor, são enviados sinais moduladores através das vias descendentes para a periferia, usando um sistema de *feedback*, que pode aumentar ou diminuir a transmissão dos sinais da dor.

Na fase inicial, o cérebro liberta neurotransmissores que estimulam a substância periaqueductal, provocando o início de impulsos nervosos inibitórios e consequente ativação da via descendente. Esta ativação conduz à transmissão de sinais inibitórios ou facilitadores do tronco cerebral para o corno dorsal da medula espinal. Os principais neurotransmissores que medeiam os sinais da dor são: noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) e opióides endógenos. Enquanto a NA é responsável pelo controlo inibitório da dor, a ação da 5-HT é mediar respostas inibitórias e/ou facilitadoras (ou seja, pode ser anti-nociceptiva ou pró-nociceptiva). Por este motivo, o uso de antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da 5-HT (p. ex. duloxetine) tem interesse na terapêutica de patologias com dor crónica. No entanto, este mecanismo é pouco claro, visto que poderão aumentar ou diminuir a ação dos analgésicos de ação central. [11,12,14]

Os sinais inibitórios ao atingirem o corno dorsal para além da libertação de NA, também promovem a libertação de endorfinas que reduzem ainda mais a transmissão do sinal da dor por ativação de recetores opióides pré-sinápticos, que por sua vez inibem a libertação de neurotransmissores excitatórios que estimulam as vias excitatórias.

Os antagonistas dos recetores opióides atuam como transmissores inibitórios da via descendente, afetando também outras estruturas supra-espinais que estão envolvidas no processamento da dor, como o tálamo e o sistema límbico, alterando a perceção mocial da dor.



1. Nociceptores são ativados por estímulos nócicos. 2. O sinal é transmitido para a medula espinal. 3. O sinal é conduzido até ao trato espinotalâmico para o tronco cerebral e tálamo. 4. O sinal é enviado do tálamo a outras zonas do cérebro. 5. Perceção da dor no córtex cerebral – as respostas emocionais são controladas pelo sistema límbico. 6. São ativadas vias descendentes inibitórias pelo córtex e áreas subcorticiais. 7. O sistema inibitório monoaminérgico é ativado. 8. Os sinais inibitórios atingem a medula espinal estimulando a libertação de neurotransmissores inibitórios.

Figura 1: Nociceção: transmissão do sinal de dor - vias ascendentes e descendentes. Adaptado de [15]

2.3. Classificação da Dor

2.3.1. Patogênese

A dor tem duas componentes patogênicas diferentes: nociceptiva e neuropática que envolvem estratégias terapêuticas distintas. [16]

No entanto, estas duas componentes nem sempre ocorrem separadamente, coexistindo em alguns estados de dor que têm componentes nociceptiva e neuropática.

É fundamental entender as componentes patogênicas de um estado de dor para a escolha da terapêutica ser dirigida.

Dor nociceptiva

A dor provocada por estímulos dolorosos nos nociceptores é designada por dor nociceptiva. Esta pode ser dividida em dor somática e dor visceral. A dor somática subdivide-se em dor profunda que tende a ser pouco intensa, ou dor superficial com uma intensidade inicial maior e que posteriormente poderá diminuir. Este tipo de dor tem origem nos órgãos internos, nomeadamente nos órgãos abdominais, sendo de difícil localização e acompanhada por reações nervosas autonómicas e que pode irradiar para áreas adjacentes ao local da sua génese, originando o fenómeno conhecido por dor referida.

A dor nociceptiva na sua forma aguda tem uma função biológica, pois funciona como um alerta de perigo e de informação sobre ocorrência de uma lesão ou dano tecidual. Este tipo de dor normalmente tem uma boa resposta com terapêuticas analgésicas clássicas que incluem opióides. [17]

Dor neuropática

De acordo com o IASP, a dor neuropática é definida como “dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial”. [18,19]

A dor neuropática pode ser gerada no sistema nervoso central ou periférico. A dor neuropática central pode surgir após um acidente vascular cerebral, lesão medular ou esclerose múltipla. A dor neuropática periférica pode ser causada por lesão do nervo ou doença, como por exemplo, radiculopatia lombar, nevralgia pós-herpética ou dor pós-cirúrgica. [19]

Este tipo de dor resulta de um impulso doloroso que tem origem nas próprias estruturas neuronais e não nas extremidades nervosas estimuladas, sendo projetada para a região enervada pelo nervo. Em condições fisiológicas, há uma diminuição da atividade e do número

de recetores Ácido Gama-AminoButíricos (GABA) que têm função de ativar a via inibitória da dor. [18-20]

Sendo um tipo de dor difícil de diagnosticar e de tratar, a terapêutica inclui frequentemente antidepressivos, anticonvulsivantes e opióides clássicos que tendem a ter uma eficácia mais elevada, apesar dos efeitos adversos serem significativos. [20]



Figura 2: Estados da dor nociceptiva e neuropática. Adaptado de [21]

2.3.2. Duração

2.3.2.1. Dor aguda

A dor aguda integra o sistema de proteção do organismo. Sinaliza lesão tecidual iminente ou real, tendo assim uma importante função de proteção e de alerta para o organismo humano. É uma dor de curta duração, normalmente bem localizada desaparecendo quando a causa da dor é tratada ou eliminada. A dor aguda caracteriza-se como sendo uma dor forte, difícil de tolerar, no entanto, se tratada inadequadamente, a dor pode tornar-se num fator de risco no desenvolvimento de outras complicações de saúde e evoluir para dor crónica. [22,23]

2.3.2.2. Dor crónica

De acordo com a IASP, dor crónica é aquela que “persiste para além do período normal de cicatrização dos tecidos”, podendo existir sem lesão aparente e que se reflete na prática como uma dor persistente ou recorrente com uma duração superior a três meses. [24]

A dor crónica pode ser considerada uma doença, sendo a sua principal característica estar dissociada de efeito causal e apresentar uma intensidade que não está relacionada com a

causa, integrando componentes físicas e psicológicas, nomeadamente, ansiedade e alterações da mobilidade, do sono e do apetite. A esta sintomatologia está associada uma perda de qualidade de vida, isolamento social, incapacidade, sequelas psicológicas e um aumento no recurso frequente aos serviços de saúde e despesa com a terapêutica. [25,26]

O processo de cronicidade da dor envolve mecanismos fisiopatológicos de sensibilização periférica e central, ou seja, o desenvolvimento de uma resposta amplificada a um estímulo persistente. Na sensibilização periférica para além da ativação direta dos nociceptores periféricos ocorre uma reação inflamatória com libertação de mediadores químicos e ativação de neurónios “silenciosos”. Consequentemente, os estímulos que habitualmente não provocam dor, estimulam continuamente os nociceptores e em alguns casos pode ocorrer estimulação sem a necessidade de um estímulo. Verifica-se um aumento da transmissão dos sinais de dor para o cérebro em consequência das respostas dos nociceptores estarem mais intensas. [27]

A sensibilização central ocorre quando há uma ativação excessiva de neurónios espinais e supra-espinais em resposta a um estímulo doloroso. Este estímulo ativa recetores de glutamato pós-sinápticos e provoca um aumento da expressão genética e da síntese proteica, levando a um aumento da densidade dos recetores envolvidos na sinapse, ficando os neurónios mais sensíveis à estimulação. [27,28]

Para além destes mecanismos, a componente genética, psicológica, social e iatrogénica pode desempenhar um papel importante no processo de cronicidade da dor.

Os principais fatores de risco para a dor crónica são: género feminino, o excesso de peso e obesidade, nível socioeconómico mais baixo, idade, desemprego, ansiedade, depressão e histórico de acidentes de viação. [29]

Em Portugal, estima-se que cerca de 40% da população sofra de dor crónica. [1]

2.3.3. Tratamento da dor

O tratamento da dor tem por base a avaliação da intensidade da dor. Esta avaliação pode ser feita recorrendo a diversas escalas (Fig.3). [14]

A OMS estabeleceu uma escada analgésica para o tratamento da dor que divide os medicamentos analgésicos em três degraus distintos consoante a intensidade da dor (Fig.4).

[5]

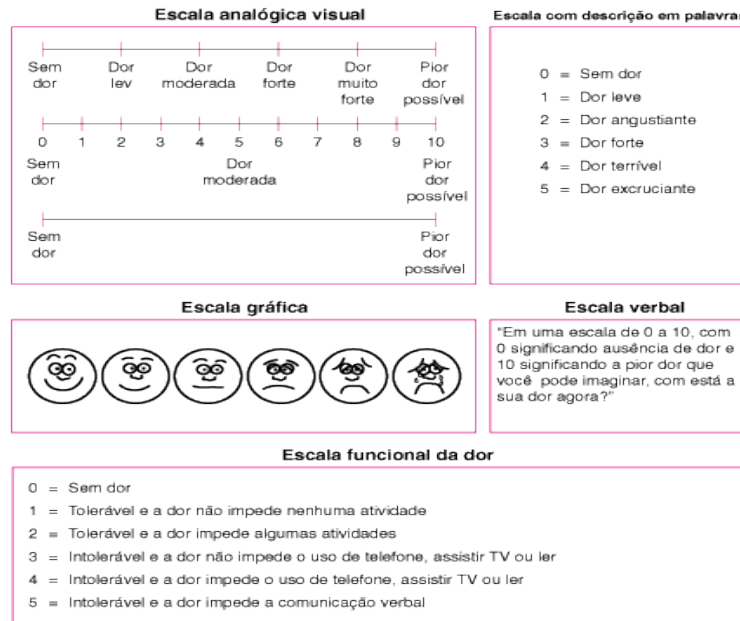


Figura 3: Escalas de avaliação da intensidade da dor. Adaptado [5]

De acordo com a OMS e a Federação Mundial da Sociedade de Anestesiologistas, a dor moderada a grave necessita de tratamento com analgésicos opióides. [30]

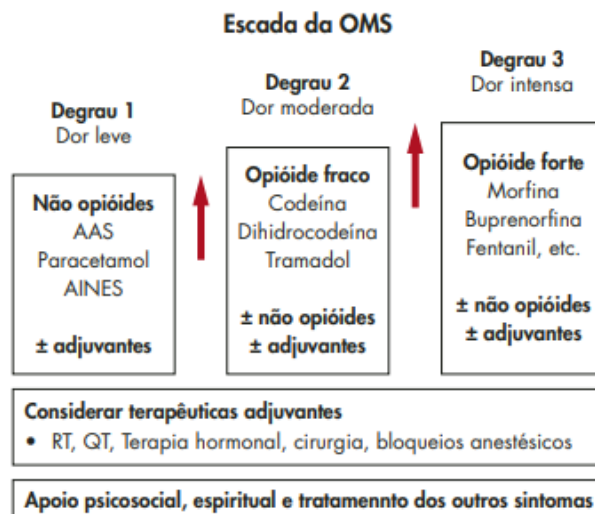


Figura 4: Escada Analgésica da OMS. Adaptado de [5]

Geralmente podemos utilizar vários tipos de fármacos para o tratamento da dor crónica: analgésicos não opióides, opióides e adjuvantes (Figs. 4 e 5). Os opióides executam os seus efeitos através da ligação a recetores específicos (μ (μ), OPI, κ , OP4) e modificam a percepção, transdução e transmissão do sinal nociceptivo [31].

Opióides usados no tratamento da dor		
Degrau 2	Codeína	Dihidrocodeína
	Tramadol	
Degrau 3	Morfina	Oxi
	Buprenorfina	Metadona
	Fentanil	Petidina
	TAP LP	Alfentanil
	Sufentanil	
Antagonista puro: Naloxona		

Figura 5: Opióides usados no tratamento da dor. Adaptado de [32]

Os opióides fortes usados no tratamento da dor crónica intensa apresentam uma elevada eficácia analgésica, no entanto, os efeitos adversos são uma limitação importante que pode contribuir para uma terapêutica ineficiente da dor. Quando a tolerabilidade ao fármaco é insatisfatória, há uma redução da dose do opióide com perda da eficácia da analgesia. Por outro lado, quando se verifica uma diminuição da eficácia analgésica, há um aumento da dose do opióide e conseqüentemente dos efeitos adversos que pode conduzir a uma tolerabilidade insatisfatória. Estes fenómenos promovem um ciclo vicioso no tratamento da dor que se traduz num tratamento complexo e ineficiente que leva a uma diminuição da qualidade de vida dos doentes. A dependência e a descontinuação do tratamento são também limitações importantes ao uso de opióides fortes no tratamento da dor. [33]

Os principais efeitos adversos dos opióides podem ser centrais e periféricos (Fig.6). [34-37]

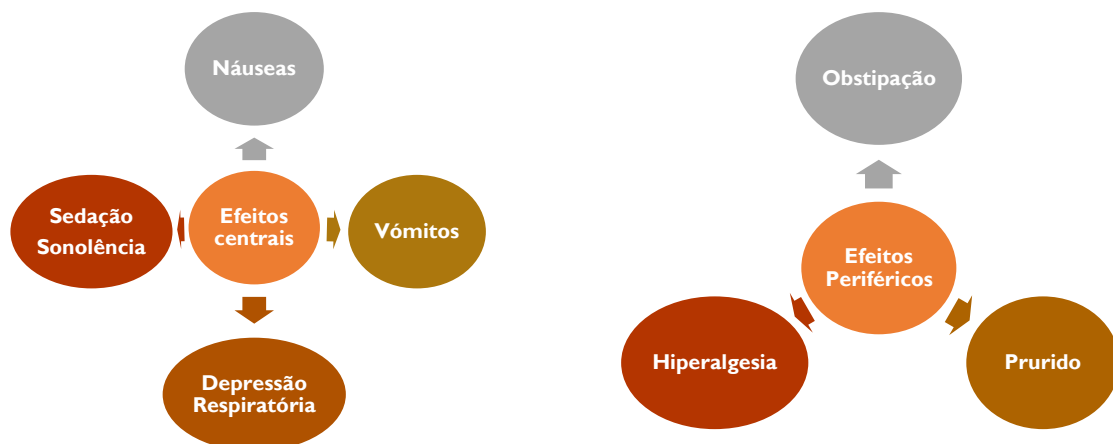


Figura 6: Principais efeitos adversos dos opióides. Adaptado de [34-37]

3. Tapentadol

3.1. Estrutura química

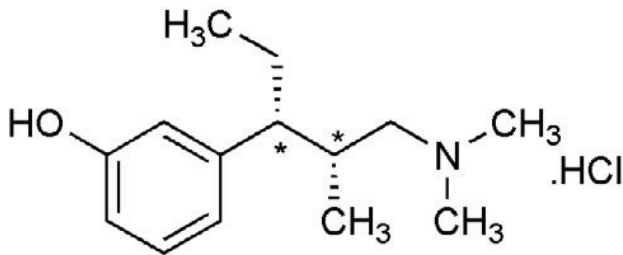


Figura 7: Estrutura química do hidrocloreto de Tapentadol. Adaptado de [38]

Quimicamente, o tapentadol é 3-[(1*R*, 2*R*)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-cloridrato de metrilpropil] fenol (Fig. 7). Apresenta dois centros quirais e quatro estereoisómeros, dos quais só a forma *RR* está comprovada com efeito analgésico. [38]

3.2. Indicações terapêuticas

O TAP LP está indicado no controlo da dor crónica intensa em adultos, que é unicamente controlada recorrendo a analgésicos opióides. [34] (Ver Anexo I e II)

Vários estudos demonstraram que o TAP LP tem eficácia no tratamento de um largo espectro de condições de dor, variando desde a dor aguda a dor crónica, nomeadamente, dor neuropática, dor pós-cirurgia ortopédica e dor abdominal, lombalgia crónica intensa, neuropatia diabética periférica e dor crónica devido a artrose da anca e do joelho. [38-41]

Em Portugal, o TAP LP é comercializado sob a forma de comprimidos com a marca comercial Palexia[®]retard, disponível nas dosagens: 50mg, 100mg, 150mg, 200mg e 250mg. [35] (Ver Anexo III)

3.3. Farmacodinâmica

O TAP LP é um fármaco que pertence ao grupo farmacoterapêutico do SNC, Analgésicos estupefacientes. [34]

Esta molécula apresenta dois mecanismos de ação distintos: agonista dos recetores opióides μ (MOR) e inibidor da recaptção de NA (NRI), atuando nas vias ascendentes e descendentes de transmissão e modulação do sinal da dor. [38,42,43]

Na via ascendente, principalmente excitatória, são ativados recetores opióides μ pré e pós-sinápticos que inibem a transmissão do sinal nociceptivo do corno dorsal da medula espinal para o trato espinotalâmico. Na via descendente, bem como a nível do tálamo e do sistema límbico, há uma ligação aos recetores opióides μ que afeta a perceção e modulação da dor potenciando a transmissão de sinais inibitórios. [38,43]

O TAP LP aumenta os níveis de NA na fenda sináptica por inibição da sua recaptação após libertação nas sinapses, ativando recetores α_2 -adrenérgicos que conduzem à inibição da transmissão da dor na via descendente. [38,44]

Os dois mecanismos de ação referidos são complementares e aumentam sinergicamente a eficácia analgésica do TAP LP, podendo atuar em situações dolorosas que os outros opióides tradicionais não dão resposta. [38,44]

3.4. Farmacocinética

3.4.1. Absorção

O TAP LP apresenta uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 32% após administração oral em jejum. A sua farmacocinética não é afetada pelo pH gástrico ou motilidade intestinal. A concentração máxima é atingida 3 a 6 horas após administração de comprimidos de libertação prolongada. Verificou-se um aumento de 8% e 18% da Área Sob a Curva (AUC) e da concentração máxima respetivamente na administração após as refeições, no entanto, este registo insere-se na variabilidade das populações registadas nos parâmetros farmacocinéticos do TAP LP. [34,38]

3.4.2. Distribuição

O enantiómero *RR* atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica, tendo um rápido início de ação após a sua administração. [38]

A distribuição do TAP LP após administração intravenosa é feita por todo o organismo de uma forma uniforme, apresentando um volume de distribuição de aproximadamente 540 L. A ligação às proteínas plasmáticas (principalmente albumina) é bastante reduzida, cerca de 20%, não se esperando assim interações farmacológicas relevantes. [34]

O tempo de semi-vida plasmática é de aproximadamente 4h após administração oral, sendo o efeito máximo atingido após 1 hora, com uma duração de ação de 4 a 6 horas. [38]

3.4.3. Metabolização

TAP LP apresenta uma extensa metabolização a nível hepático, de aproximadamente 97%, sendo esta feita principalmente através das vias de fase II por conjugação com o ácido glucurónico, produzindo glucoronídeos. A metabolização menos importante ocorre através das vias de fase I por hidroxilação do tapentadol a hidroxi-tapentadol (Fig. 8 (6) – passo 1) pela CYP2D6 e por *N*-desmetilação a *N*-desmetil-tapentadol (Fig.8 (1) – passo 2) pela CYP2C9 sendo seguidamente metabolizados por conjugação. [34,38]

Devido ao menor envolvimento das vias metabólicas que integram o sistema do citocromo P450, é expectável que o tapentadol tenha menos possibilidade de interações farmacológicas.

A biotransformação por enzimas metabólicas resulta numa desativação do tapentadol com formação de metabolitos não ativos, que não contribuem para a atividade analgésica. [34,38,45]

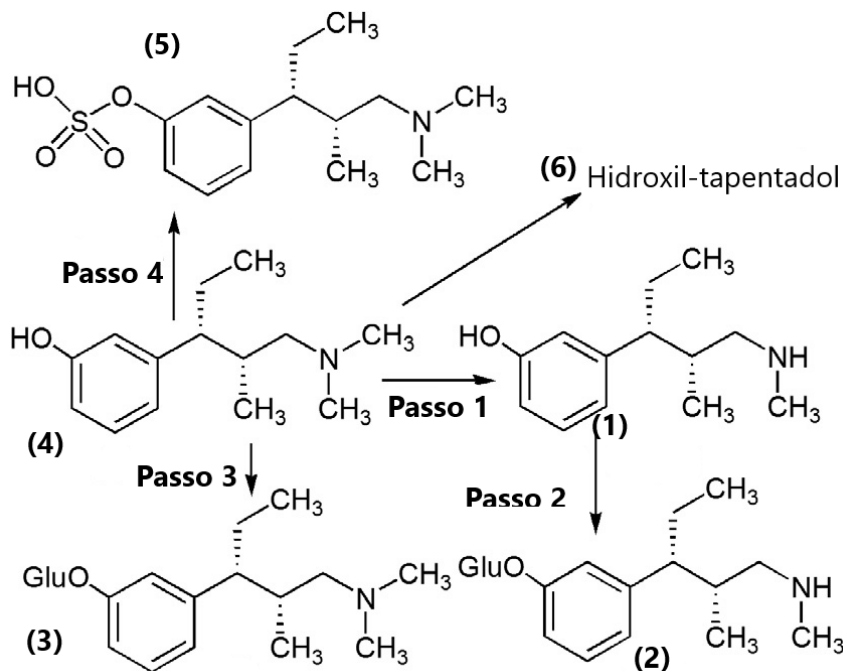


Figura 8:Metabolismo do Tapentadol. Adaptado de [38]

3.4.4. Excreção

O tapentadol e os seus metabolitos, conjugado glucoronídeo (Fig. 8 (3) – passo 3) (55%), conjugado sulfato (Fig. 8 (5) – passo 4) (15%) e conjugados N-desmetil-tapentadol (13%) e hidroxil-tapentadol (2%), são excretados quase na totalidade por via renal. A depuração sérica total do tapentadol é de $1530 \pm 177 \text{ mL/min}$. [34,38]

O fármaco é excretado na sua maioria pela urina em 72 horas e 1% é eliminado pelas fezes. [34,38]

3.5. Evidência clínica

3.5.1. Intensidade da dor

O TAP LP obteve Autorização de Introdução no Mercado (AIM) após os resultados obtidos nos ensaios clínicos pré-AIM quando comparado com um dos opióides mais fortes utilizados a nível mundial – a Oxycodona de Libertação Controlada (Oxi CR). [43]

Foram realizados vários estudos de fase III de forma a evidenciar o valor terapêutico acrescentado do TAP LP.

Lange et al. publicaram os resultados dos três principais estudos de fase III duplamente cegos que avaliaram a eficácia e a segurança do TAP LP em pacientes com dor moderada a severa, por osteoartrite no joelho e lombalgia crónica moderada a intensa quando comparado com

Oxi CR e placebo. Num total de 2974 pacientes, 993 receberam aleatoriamente duas vezes por dia o placebo, 980 receberam duas vezes por dia TAP LP (100 e 250mg) e 1001 receberam Oxi CR (20-50mg) por um período de manutenção de 12 semanas, precedido por um período de ajuste de dose de 3 semanas. [39,45] Desde o início do estudo verificou-se uma redução da intensidade média da dor nos três grupos de tratamento como se pode observar na fig. 9. [39]

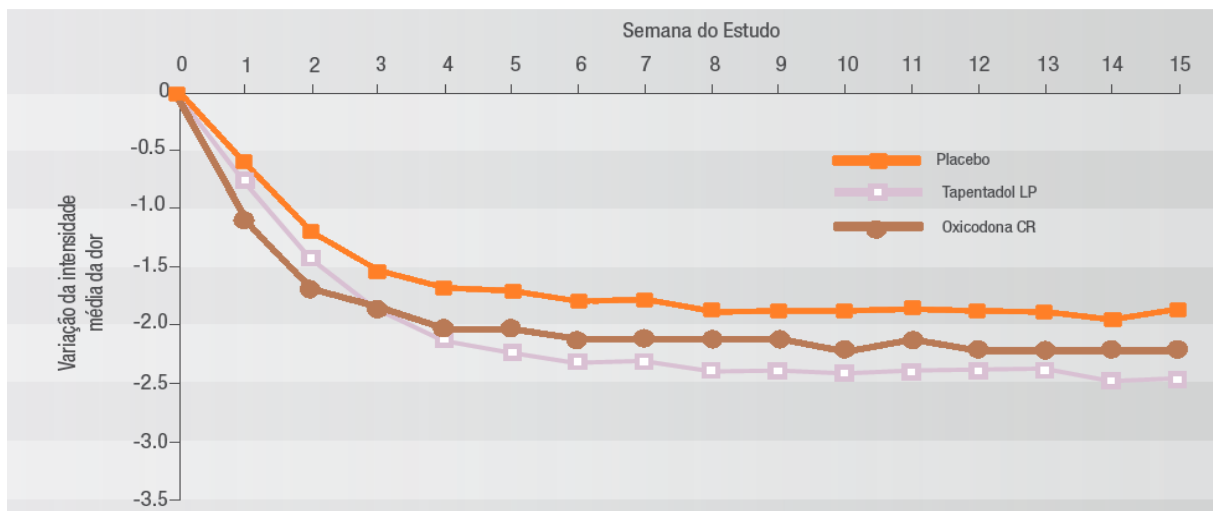


Figura 9: Variação da Intensidade Média da dor ao longo do estudo. Adaptado de [39]

Através do gráfico da fig. 9, é possível constatar que o TAP LP reduz com maior eficácia a intensidade da dor durante e após o período de manutenção comparativamente ao placebo e à Oxi CR. O tratamento estatístico permite comprovar que o TAP LP não é inferior na diminuição da intensidade da dor comparativamente à Oxi CR, um dos opióides mais fortes e mais utilizados a nível mundial. [40,43]

Schwartz *et al.* efetuaram um estudo de fase III que permitiu avaliar a eficácia do TAP LP na neuropatia diabética periférica dolorosa (NDPD) comparativamente a um grupo controlo com placebo. Os pacientes foram sujeitos a um período de 3 semanas de ajuste de dose, sem ocultação e com uma posologia flexível de TAP LP para uma dose ótima entre 100 a 250mg duas vezes por dia. Seguiu-se um período de manutenção de 12 semanas, com dupla ocultação, em que os pacientes foram aleatorizados para receberem uma dose ótima de placebo ou TAP LP. [39]

Para avaliar a eficácia foi medida a intensidade da dor ao longo do período em estudo. Verificou-se que os doentes submetidos ao tratamento com placebo tiveram um aumento da intensidade da dor durante as 12 semanas comparativamente ao grupo que recebeu TAP LP, em que a intensidade média da dor permaneceu estável como se pode observar na fig.10. [39]

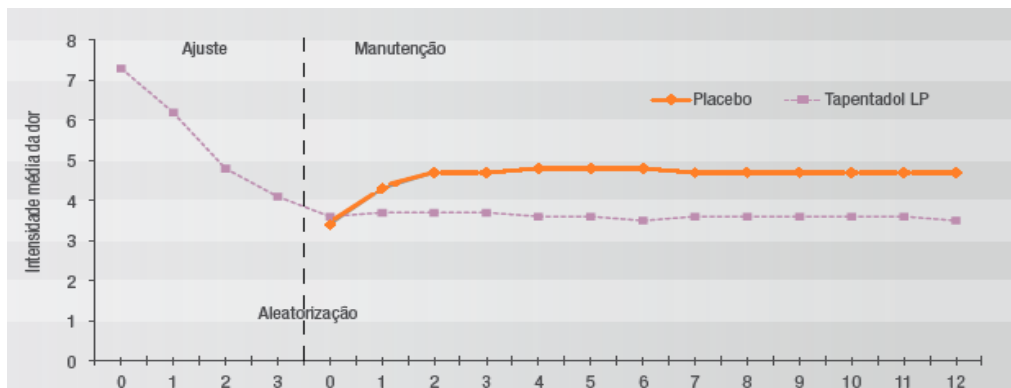


Figura 10: Intensidade Média da dor ao longo do tempo no estudo. Adaptado de [39]

Os mesmos autores publicaram um novo estudo em 2015 que comprovou a eficácia terapêutica do TAP LP no controlo da dor na NDPD já demonstrada no estudo anterior. Neste estudo suplementou-se os dois grupos de tratamento com 25mg de tapentadol até duas vezes por dia nos primeiros quatro dias e uma vez por dia a partir do quinto dia, durante o período de manutenção. A análise da intensidade média da dor pelo uso suplementar de tapentadol mostrou maiores níveis de intensidade de dor nos dois grupos, tanto no início de ajuste de dose, no período de tratamento duplo-cego randomizado e no final do período de tratamento em dupla ocultação. Estes resultados mostraram como era esperado que os pacientes com níveis mais elevados de intensidade de dor foram os que receberam suplementação de tapentadol. No entanto, no final do período de tratamento duplo cego de 12 semanas, os pacientes que receberam medicação suplementar no grupo placebo tiveram níveis mais altos de intensidade de dor que os pacientes tratados com TAP LP que receberam medicação suplementar. Verificou-se uma redução maior da dor no grupo tratado com TAP LP do que no grupo placebo quando comparados os scores de intensidade da dor, no início do período de ajuste de dose e no início do período de tratamento duplo cego. Assim, os pacientes com maior intensidade de dor optaram por receber a medicação suplementar permitida, mas independentemente do consumo desta medicação, as melhorias na intensidade da dor foram marcadamente melhores no grupo tratado com TAP LP do que no grupo placebo. [46]

Em Portugal, a Oxi CR não está comercializada. Este fármaco foi utilizado como comparador ativo para o TAP LP nos estudos de fase III realizados até hoje. Devido à não existência de estudos diretos, randomizados e controlados com outros opióides fortes, foi feita uma meta-análise que permite comprovar o valor terapêutico acrescentado do TAP LP comparativamente a outros opióides fortes disponíveis em Portugal.

Esta revisão sistemática teve como objetivo principal a determinação da eficácia e segurança do TAP LP em comparação com os opióides fortes que são habitualmente utilizados no tratamento da dor crónica moderada a intensa. Foram incluídos os dados de 42 ensaios clínicos relativamente ao tratamento de doentes com dor crónica moderada a intensa. As vias de administração oral e transdérmica foram as consideradas nos estudos. Estes estudos compararam opióides com placebo e opióides com opióides. [47]

Foram efetuadas comparações diretas e indiretas em rede entre o TAP LP e opióides fortes. Em cada um dos estudos foi avaliada a variação da intensidade da dor, a redução da intensidade da dor em 30 a 50%, a descontinuação do tratamento, os efeitos adversos graves e um conjunto de efeitos adversos classicamente associados ao tratamento com opióides. [47]

Após análise dos dados dos estudos, os doentes a quem foi administrado TAP LP apresentam uma intensidade da dor menor comparativamente aos doentes a quem foi administrado morfina, Oxi CR, hidromorfona e o placebo (Fig. 11). [47]

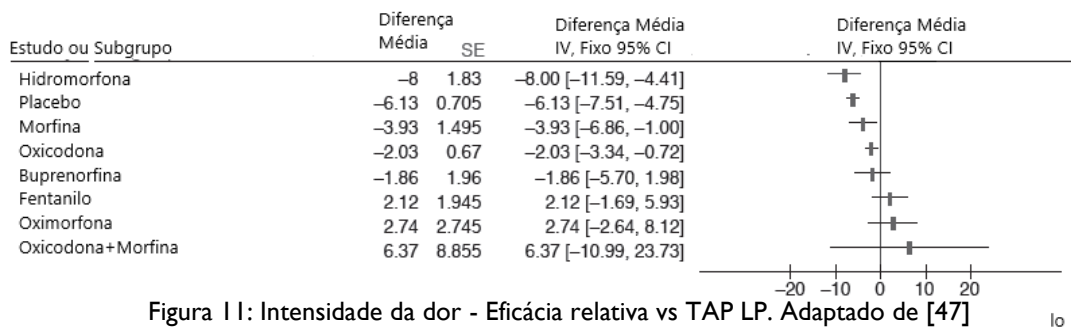


Figura 11: Intensidade da dor - Eficácia relativa vs TAP LP. Adaptado de [47]

Relativamente ao alívio da dor em 30%, o TAP LP foi superior à Oxi CR e à hidromorfona. No alívio da dor em 50%, o TAP LP foi superior à Oxi CR e ao placebo (Fig.12). [47]

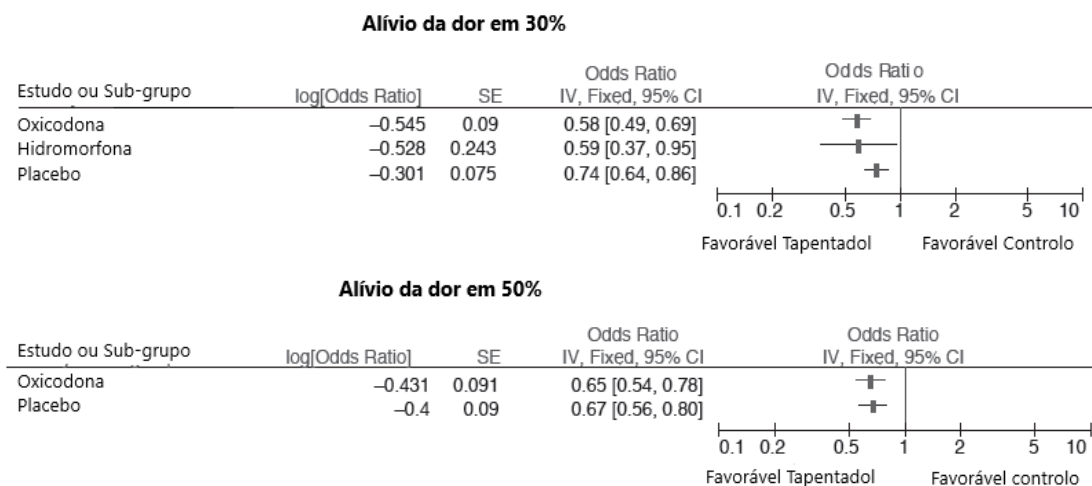


Figura 12: Eficácia relativa vs TAP LP. Adaptado de [47]

3.5.2. Perfil de Segurança

Os principais objetivos do desenvolvimento de medicamentos são a eficácia e a segurança. A diferença entre a dose eficaz habitual e a dose que produz efeitos adversos graves ou risco de vida é designada por margem de segurança.

Atualmente verifica-se um controlo mais apertado em termos de segurança nos medicamentos disponíveis na Europa, antes, durante e após a sua entrada no mercado.

No estudo desenvolvido por *Lange et al.*, já referenciado anteriormente, os efeitos adversos foram a principal causa de abandono do tratamento tanto no período de ajuste de dose como no período de manutenção. A percentagem global de abandono foi de 6,3% no grupo placebo, 18,1% no grupo que recebeu TAP LP e 37,4% no grupo que recebeu Oxi CR (Fig. 13). O TAP LP mostrou ser melhor tolerado em comparação com a Oxi CR, apresentando assim um perfil de segurança maior. [40,46]

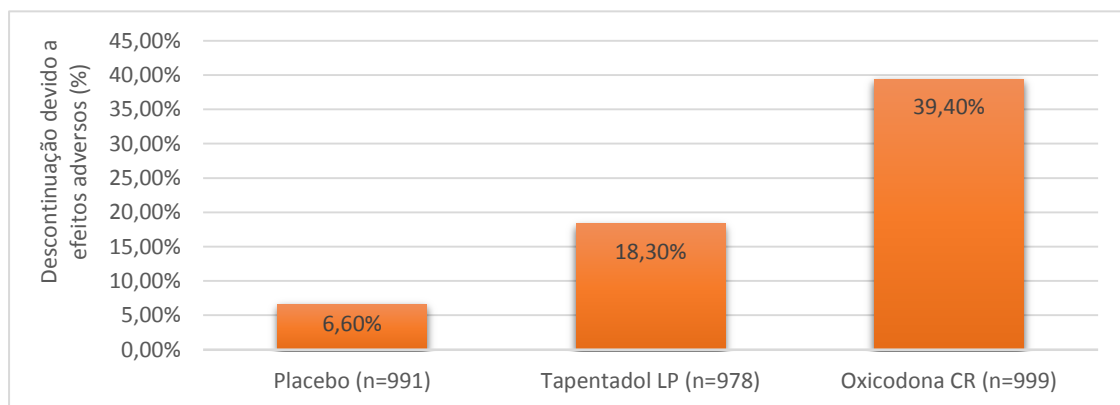


Figura 13: Descontinuação devido a efeitos adversos. Adaptado de [40]

De acordo com um estudo de fase III que teve como objetivo fornecer um perfil abrangente de segurança do TAP LP, constatou-se que os efeitos adversos eram superiores no grupo tratado com Oxi CR (87,4%) comparativamente ao grupo tratado com TAP LP (75,9%) e ao grupo placebo (61,1%). [48]

Etropolski et al. realizaram uma análise de um estudo de fase III durante 15 semanas, em que foi possível constatar mais uma vez a melhor tolerabilidade do TAP LP relativamente à Oxi CR, como se pode verificar na fig. 14. [49]

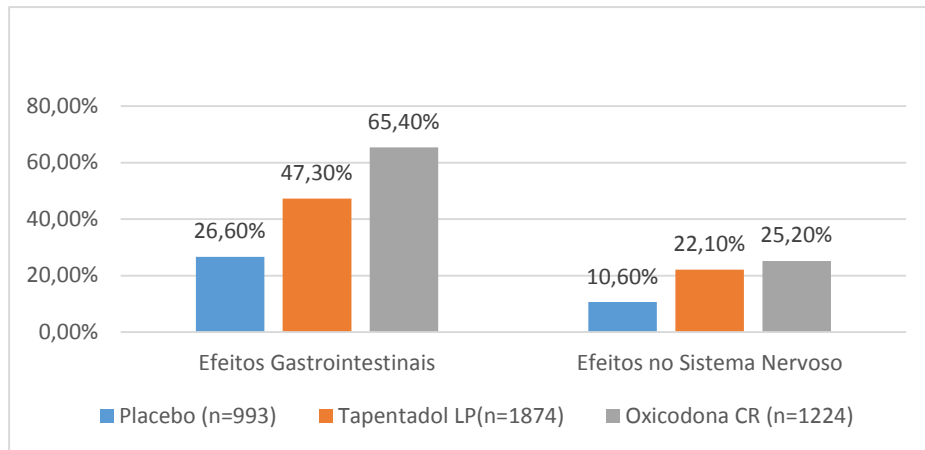


Figura 14: Incidência de efeitos adversos graves. Adaptado de [50]

É possível ainda constatar que o TAP LP apresenta uma melhor tolerabilidade com a continuidade do tratamento como é possível verificar na fig. 15. [50]

Efeitos adversos	Semana 1	Semana 12
Náuseas	46%	24,1%
Obstipação	31,7%	7,4%
Vômitos	3,2%	0%
Diarreia	12,7%	9,3%
Boca seca	17,5%	5,6%
Fadiga	17,5%	7,4%
Prurido	4,8%	0%

Figura 15: Incidência de efeitos adversos vs duração de tratamento. Adaptado de [50]

Foram realizadas análises separadas para cinco tipos específicos de efeitos adversos característicos dos opióides e associados à sua atividade agonista nos recetores μ : obstipação, náuseas, vômitos e sonolência cujo impacto negativo é reconhecido na adesão do doente à terapêutica (Fig.16). [47]

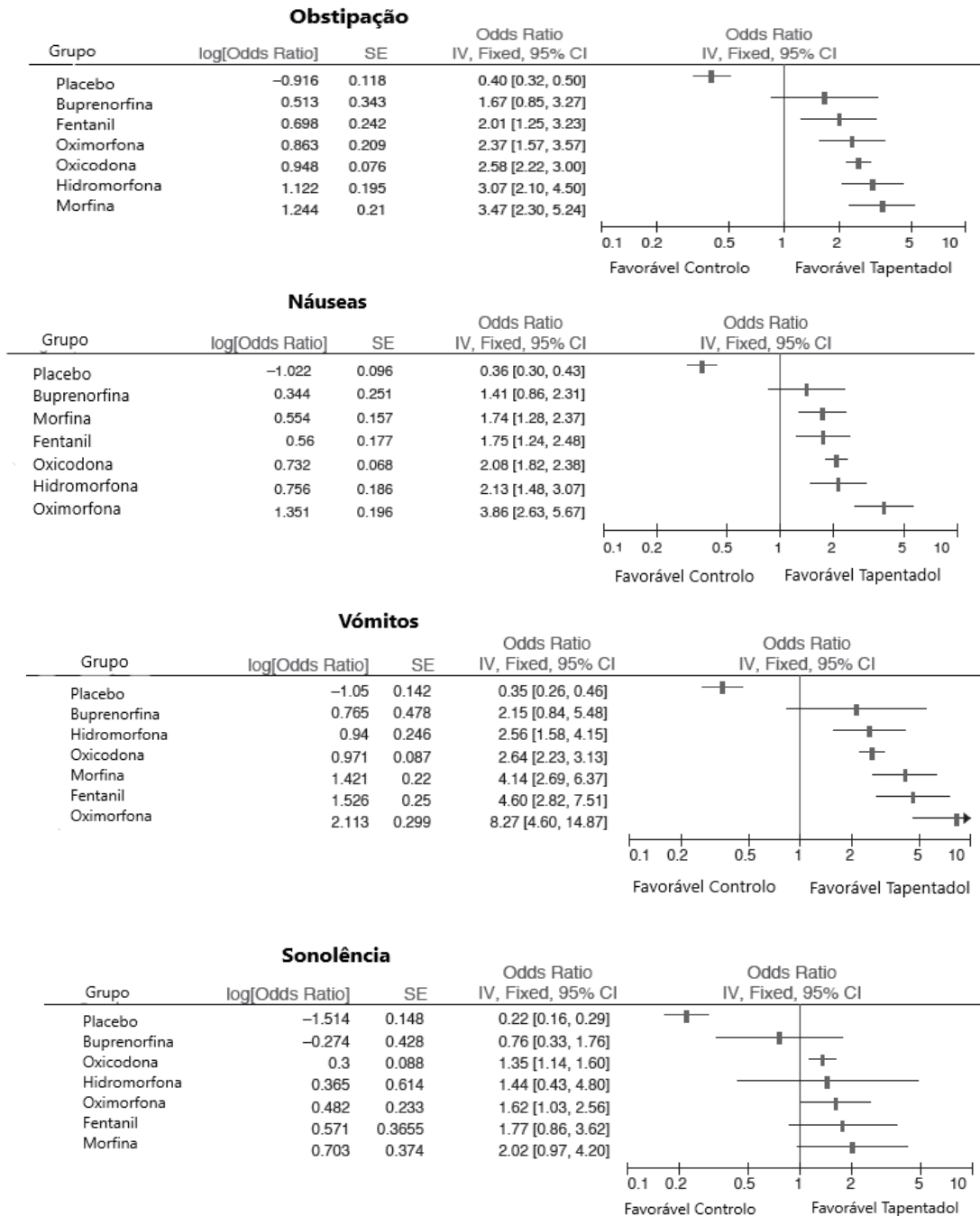


Figura 16: Tolerabilidade relativa vs TAP LP. Adaptado de [47]

Os resultados obtidos mostram que o placebo comparativamente ao TAP LP tem menos incidência de efeitos adversos específicos. Quando se compara o TAP LP com a hidromorfona, morfina, fentanil, Oxi CR, oximorfona e buprenorfina constatou-se que há um menor número de casos de obstipação, náuseas, vômitos e sonolência. Assim, este opióide apresenta uma melhor tolerabilidade e menor incidência de efeitos secundários específicos quando comparado com outros opióides do mesmo grupo terapêutico.

Tal como era expectável, o TAP LP foi responsável por um maior número de descontinuações de tratamento devido aos efeitos adversos comparativamente ao placebo. No entanto, comparativamente aos outros opióides fortes o TAP LP teve um menor número de descontinuações como se pode verificar na fig. 17. [47]

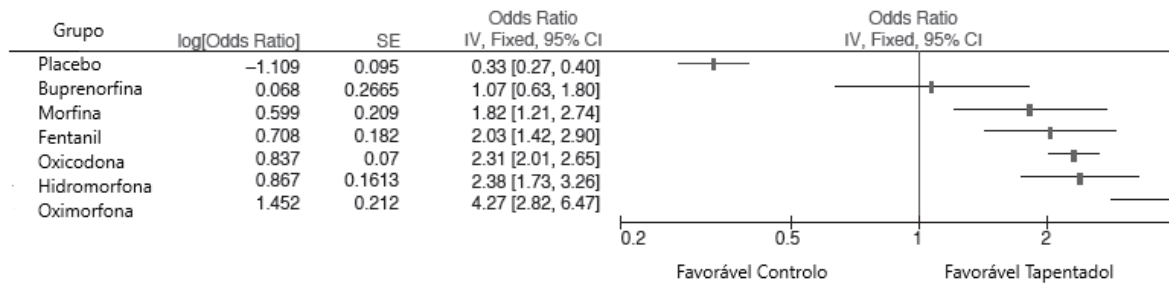


Figura 17: Descontinuações de tratamento por efeitos adversos. Adaptado de [47]

As análises indiretas efetuadas anteriormente têm limitações, nomeadamente a heterogeneidade entre estudos, diferenças no seguimento e na qualidade do estudo e o mesmo resultado reportado por vários métodos. Esta revisão sistemática realizada por *Riemsma et al.* tem por base a comparação entre o TAP LP e opióides fortes do mesmo grupo terapêutico que são normalmente usados no tratamento da dor crónica moderada a intensa. Quando se ponderam os resultados relativamente à tolerabilidade e à segurança desta análise, a relação benefício-risco do TAP LP em doentes com dor crónica moderada a intensa é superior aos outros opióides fortes comparados. A melhor tolerabilidade do TAP LP é transversal e uniforme comparativamente a todos os outros opióides desta análise. Estes resultados vêm confirmar os resultados obtidos nos ensaios comparativos diretos do TAP LP versus Oxi CR e estão intimamente relacionados com o seu mecanismo de ação – agonista do recetor μ e inibidor da recaptção de NA – o que se traduz numa eficácia comparável aos outros opióides do mesmo grupo terapêutico mas com um melhor perfil de segurança e tolerabilidade.

3.5.3. Importância do efeito placebo na interpretação dos resultados

Para uma melhor interpretação dos resultados dos estudos anteriormente abordados, torna-se crucial esclarecer o papel do “efeito placebo” no tratamento da dor.

O efeito placebo é definido como “o efeito fisiológico ou psicológico associado à administração de substâncias ou procedimentos inertes, e que pode aumentar ou diminuir os efeitos dessas intervenções terapêuticas”. [51]

No caso da dor, o contexto associado à terapêutica, pode sem administração de qualquer analgésico, diminuir ou eliminar a nocicepção, atingindo-se uma analgesia significativa. [52]

Na interpretação dos estudos, o placebo funciona como um grupo de controlo para eliminar a componente psicológica associada à toma de um fármaco analgésico, tornando os dados mais fidedignos no que concerne à diminuição ou eliminação da dor por opióides.

3.6. Equivalência de dosagens entre fármacos opióides

A conversão de opióides deve ser eficaz e segura. É efetuada quando se observam efeitos adversos, a analgesia não é suficiente por mecanismos de tolerância e a via de administração ou outra dosagem são mais favoráveis para o doente. [53]

Para além de valores tabelados (Fig.18), existe também uma fórmula de cálculo para conhecer a dose do novo opióide:

$$\frac{DDT \text{ opióide em uso} \times \text{factor equianalgésico do novo opióide}}{\text{factor equianalgésico do opióide em uso}} = DDT \text{ do novo opióide}, \text{ sendo DDT}$$

a Dose Diária Total

Fármaco	Dose			
Tramadol oral		150-300mg	450mg	
Tapentadol LP	50mg/12h	100mg/12h	300mg/12h	400mg/12h
Morfina LP	7,5-30mg/12h	15mg/12h	45mg/12h	60-75mg/12h
Fentanil STT	12µg/72h	25µg/72h	50µg/72h	75µg/72h
Oxicodona CR	10mg/12h	20mg/12h	60mg/12h	80mg/12h
Buprenorfina STT	20µg/72h	35µg/72h	52,5µg/72h	70µg/72h
Hidromorfona LP	4mg/12h	8mg/12h	15mg/12h	24mg/12h

Figura 18: Equivalência de doses entre opióides. Adaptado de [53]

3.7. Valor Terapêutico Acrescentado

- Dois mecanismos de ação distintos numa molécula

O TAP LP atua nas vias ascendentes e descendentes da dor, ligando-se a recetores opióides μ e inibindo simultaneamente a recaptção de NA. Estes mecanismos tornam o TAP LP eficaz numa vasta gama de situações dolorosas comparativamente aos outros opióides clássicos.

- Eficácia comparável a outros opióides fortes

Nos estudos analisados por comparação direta verificou-se que o TAP LP tem equivalência analgésica comparável à Oxi CR. Por comparação indireta de 46 estudos constatou-se que o nível de analgesia produzido pelo TAP LP é estatisticamente superior à morfina, à Oxi CR e hidromorfona e equiparável ao dos outros opióides fortes.

- Menor incidência de efeitos adversos

O tratamento com opióides clássicos produz frequentemente efeitos adversos gastrointestinais (náuseas, vômitos, obstipação e diarreia), efeitos sobre o SNC (sonolência) e afeções cutâneas (prurido). Estes efeitos são a causa para o insucesso terapêutico, nomeadamente para a descontinuação ou redução da dose de fármaco opióide, o que se traduz num tratamento ineficiente da dor.

Em ambas análises diretas e indiretas, o TAP LP tem uma incidência significativamente menor de efeitos adversos comparativamente aos opióides fortes. Para este facto contribui o seu duplo mecanismo de ação: afinidade menor para os recetores opióides μ e inibição da recaptação de NA que reduzem a incidência de efeitos adversos característicos dos opióides clássicos e igual eficácia analgésica. Nos estudos anteriores verificou-se também um menor número de descontinuações de tratamento devido a efeitos adversos menos severos no grupo tratado com TAP LP *versus* o grupo tratado com Oxi CR, o que se traduz num aumento da tolerabilidade. Pelo facto dos doentes permanecerem mais tempo em terapêutica com o TAP LP, verifica-se que os efeitos adversos vão sendo menores e há um alívio eficaz e sustentado da dor crónica intensa comparativamente aos opióides do mesmo grupo terapêutico, o que se traduz numa maior adesão à terapêutica.

- Menor risco de interações farmacológicas

A atividade metabólica do TAP LP é independente de ativação metabólica e não tem qualquer metabolito ativo, evitando potenciais efeitos adversos que poderiam ser causados por estes. Este fármaco sofre uma metabolização extensa, sendo a fase II a sua principal via metabólica e o metabolismo de fase I, a via metabólica de menor importância. Muitas das interações farmacológicas estão correlacionadas com a metabolização de fase I, mediada pelo citocromo P450. Esta via metabólica ao ter pouca expressão na metabolização do TAP LP e a sua baixa afinidade para ligação às proteínas plasmáticas faz com que exista um menor número de interações farmacológicas. Este facto torna o TAP LP vantajoso em doentes polimedicados, principalmente idosos e portadores de dor crónica.

- Menor desenvolvimento de tolerância

A tolerância é um dos grandes problemas dos opióides usados no tratamento da dor crónica, porque a exposição prolongada a um recetor agonista μ pode diminuir a analgesia, sendo necessário recorrentemente fazer um ajuste de dose com maior incidência de efeitos adversos. A baixa afinidade do TAP LP para estes recetores μ traduz-se numa melhor tolerância ao longo do tempo, não sendo necessário tão frequentemente um ajuste de dose, evitando o aparecimento de efeitos adversos e traduzindo-se numa maior eficácia.

4. Conclusão

Em Portugal, a dor crónica tem uma prevalência superior a 30%. O impacto causado por este tipo de dor envolve perda de qualidade de vida, incapacidade e dano psicológico, envolvendo elevados custos no recurso frequente aos serviços de saúde.

No sentido de minimizar o impacto causado pela dor é essencial a descoberta de novos fármacos eficazes para prevenir e controlar a dor, melhorar a qualidade de vida dos doentes e diminuir os recursos socioeconómicos envolvidos no tratamento da dor.

Atualmente em Portugal, o tratamento da dor moderada a intensa é feita recorrendo a anti-inflamatórios não esteróides, analgésicos e opióides fortes. No entanto, os opióides apresentam um elevado número de efeitos adversos, baixa tolerabilidade e desenvolvimento de tolerância.

Nos estudos efetuados, comprovou-se que o TAP LP é um opióide forte que apresenta equivalência analgésica comparada aos opióides clássicos, mas com um perfil de segurança, tolerância e tolerabilidade superiores. É amplamente reconhecido pela ampla gama de situações dolorosas para os quais é mais eficaz e seguro, apresentando uma menor incidência de efeitos adversos. Estas características tornam o TAP LP uma alternativa válida no tratamento da dor nociceptiva e neuropática.

Apesar dos estudos realizados até hoje para a descoberta de novos fármacos para o tratamento da dor, existe ainda um longo caminho a percorrer para a obtenção de um fármaco que tenha uma elevada eficácia, perfil de segurança e tolerabilidade e por outro lado, uma baixa tolerância e incidência de efeitos adversos.

5. Referências Bibliográficas

- [1] AZEVEDO LF, COSTA-PEREIRA A, MENDONÇA L, DIAS CC, CASTRO-LOPES JM. Epidemiology of Chronic Pain: A Population-Based Nationwide Study on Its Prevalence, Characteristics and Associated Disability in Portugal. *The Journal of Pain*. Vol 13 (2012) 773-783.
- [2] GOUVEIA M, AUGUSTO M. Custos indiretos da dor crónica em Portugal. *Rev. Port. Saúde Publica* 29(2) (2011) 99-106.
- [3] Dor: números da dor. [acedido em 15 de abril de 2018] Disponível na Internet: https://www.dor.com.pt/static_page/dor/os-numeros-da-dor.
- [4] AZEVEDO LF, COSTA-PEREIRA A, MENDONÇA L, DIAS CC, CASTRO-LOPES JM. The economic impact of chronic pain: a nationwide population-based cost-of-illness study in Portugal. *Eur J Health Econ* 1 (2016) 87-98.
- [5] Núcleo de Cuidados Paliativos da Associação Portuguesa dos médicos de clinica geral. Recomendações para o Tratamento Farmacológico da dor. *Rev Port Clin Geral* (2007) 23:457-64. [acedido em 18 de abril de 2018] Disponível na Internet: www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/download/10384/10120.
- [6] Direcção-Geral da Saúde. Circular Informativa N.º: 09/DSCS/DPCD/DSQC. de 24/03/08: Utilização dos medicamentos opióides fortes na dor crónica não oncológica. [acedido em 18 de Abril de 2018] Disponível na Internet: <file:///C:/Users/USER/Downloads/i009598.pdf>.
- [7] Associação Portuguesa para o Estudo da Dor: A DOR EM PORTUGAL Um compromisso para o futuro. [acedido em 18 de abril de 2018] Disponível na Internet: http://www.aped-dor.org/images/diversos/documentos/dossier_saude_especial_dor.pdf.
- [8] WILLIAMS Amanda C, CRAIG Kenneth D. Updating the definition of pain. *Pain* 157(II) (2016) 2420-23.
- [9] BREIVIK H Collet B, VENTAFREIDDA V, COHEN R, GALLACHER D. Survey of Chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life and treatment. *European Journal Pain* 10(4) (2006) 287-333.
- [10] GORE M Dukes E, ROWBOTHAM DJ, TAI Ks, LESLIE D. Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in general practice settings. *European Journal Pain* 11(6) (2007) 652-64.
- [11] BRIDGESTOCK C, RAE CP. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesth Intensive Care* 14(II) (2013) 480-3.
- [12] STEEDS CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery*. 31(2) (2013) 49-53.

- [13] M DOURADO. Fisiopatologia da Dor. In: Mota Pinto A. Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações. 2 ed. Lisboa: Lidel, Edições Técnicas; 2013.
- [14] LI S-F, Zhang YY, LI YY, WEN S, XIAO Z. Antihyperalgesic effect of 5-HT receptor activation on the midbrain periaqueductal gray in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav* 127 (2014) 49-55.
- [15] GOTTSCHALK A, SMITH DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician* 63(10) (2001) 1979-84
- [16] FREYNHAGEN R, BARON R, GOCKEL U, TOLLE TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current Medicine Research & Opinion* 22(10) (2006) 1911-20.
- [17] OLORUNTO WA, GALANDIUK S. Managing the spectrum of surgical pain: acute management of the chronic pain patient. *J Am Coll Surg* 202(1) (2006) 169-75.
- [18] IASP. Analgesic Tolerance to Opioids. *Pain Clinical Updates* 9(5) (2001) 1-9 Proposed taxonomy changes. – 2007.
- [19] Associação Portuguesa para o Estudo da Dor: Global Year Against Neuropathic Pain: what is neuropathic pain? [acedido em 22 de abril de 2018] Disponível na Internet: <http://www.aped-dor.org/images/FactSheets/DorNeuropatica/en/WhatIsNeuropathicPain.pdf>
- [20] DIMITROULAS T, DUARTE RV, BEHURA A, KITAS GD, RAPHAEL JH. Neuropathic pain in osteoarthritis: A review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Semin Arthritis Rheum* 44(2) (2014) 145-54.
- [21] Change Pain Portugal: Tratamento da dor [acedido em 22 de abril de 2018] Disponível na Internet: http://www.changepain.com.pt/grtchangepainportal/GRTCP__pt__Home/Terapeutica_Actual_da_Dor_/Tratamento/pt_PT/159300084.jsp.
- [22] THOMAS MA. Pain management – the challenge. *Ochner J* (2003);15-21.
- [23] Change Pain Portugal: Classificação da dor [acedido em 27 de abril de 2018] Disponível na Internet: http://www.change-pain.com.pt/grt-change-pain-portal/GRT-CP__pt__Home/Terapeutica_Actual_da_Dor_/Classificacao/Duracao/pt_PT/159400072.jsp;jsessionid=D801F535E30FBC171DC93819E04B6A2A.drpl.
- [24] CASTILLO RC, MACKENZIE EJ, WEGENER ST, BOSSE M, LEAP. Study Group. Prevalence of chronic pain seven years following limb threatening lower extremity trauma. *JAMA* 295(2) (2006) 321-9.
- [25] MCDERMOTT AM, TOELLE TR, ROWBOTHAM DJ, SCHAEFER CP, DUKES EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *European Journal Pain* 10(2) (Feb 2006) 127-35.

- [26] DUNN KM, CROFT PR. Epidemiology and natural history of low back pain. *Eura Medicophys.* 40(1) (Mar 2004) 9-13.
- [27] ROCHA APC, KRAYCHETE DC, LEMONICA L, CARVALHO LR, BARROS GAM, GARCIA JBS, SAKATA RK – Dor: Aspectos Atuais da Sensibilização Periférica e Central. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 57(1) (2007) 94-105.
- [28] LOPES, José Manuel Castro. *Biblioteca da dor: Fisiopatologia da dor.* Permanyer Portugal. [acedido em 20 de abril de 2018] Disponível na Internet: http://www.aped-dor.org/images/biblioteca_dor/documentos/Fisiopatologia_da_Dor_.pdf.
- [29] RITTO C, ROCHA FD, COSTA I, DINIZ L, RAPOSO MB, PINA PR, MILHOMENS R, FAUSTINO SA. *Manual de Dor Crónica.* 2ª Edição. janeiro 2017.
- [30] OLAITAN A SOYANNWO. IASP: Obstáculos ao Tratamento da Dor em Contextos de Poucos Recursos. Cap. II pp 6-8 [acedido em 23 de abril de 2018]. Disponível na Internet: https://s3.amazonaws.com/rdcmsiasp/files/production/public/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/GuidetoPainManagement_Portuguese.pdf.
- [31] PRZEWLOCKI R, PRZEWTOCKA B. Opioids in chronic pain. *European Journal of Pharmacology.* 249 (2001) 79-91.
- [32] DREWES M Asbjorn, JENSENS D Rasmus, NIELSEN Lecia, DRONEY Joanne, CHRISTRUP Lona, ARENDT-NIELSEN Lona, RILEY Julia, DAHAN Albert. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *British Journal Clini Pharmacol* 75(1) (2013) 60-78.
- [33] Bel Air Centre Adictions. *Chronic Pain: breaking the cycle of high-dose opioid treatment.* [acedido em 24 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.belaircenterforaddictions.com/chronic-pain/>
- [34] Resumo das Características do Medicamento: Tapentadol Libertação Prolongada 50, 75 e 100mg. Aprovado pelo Infarmed em 11-11-2015. [acedido em 25 de abril de 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=49429&tipo_doc=rcm
- [35] Resumo das Características do Medicamento: MST 10mg. Aprovado pelo Infarmed em 25-03-2014. [acedido em 25 de abril de 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5769&tipo_doc=rcm
- [36] Resumo das Características do Medicamento: Trapamafin 35, 52,5 e 70 microgramas/h, sistema transdérmico. Aprovado em 30-12-2007.[acedido em 25 de abril de 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48096&tipo_doc=rcm

- [37] Resumo das Característica do Medicamento: Abstral 100, 200, 300, 400, 600, 800 microgramas comprimidos sublinguais. Aprovado em 16-07-2015 [acedido em 25 de abril de 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42337&tipo_doc=rcm
- [38] DEEPTI Jain, PAWAN Kumar Basniwal. Tapentadol a novel analgesic: Review of recent trend in synthesis, related substances, analytical methods, pharmacodynamics and pharmacokinetics. Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University 51 (2013) 283-289.
- [39] SCHWARTZ, S, ETROPOLSKI, M, SHAPIRO, DY, OKAMOTO A, LANGE R, HAEUSSLER J, RAUSCHKOLB C. Safety and efficacy of Tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. Current Medical Research Opinion. 27 (2011) 151-162.
- [40] LANGE B, KUPERWASSER B, OKAMOTO A, STEUP A, HÄUFEL T, ASHWORTH J, et al. Efficacy and Safety of Tapentadol Prolonged Release for Chronic Osteoarthritis Pain and Low Back Pain. Adv Ther 27 (6) (2010) 381-399.
- [41] STEIGERWALD I, MÜLLER M, DAVIES A, SAMPER D, SABATOWSKJ R, BARON R, ROZENBERG S, SZCZEPANSKA-SZEREI A, GATTI A, KRESS HG. Effectiveness of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic low back pain with or without neuropathic component: results of an open-label, phase 3b study. Journal Current Medical Research and Opinion 28(6) (2012).
- [42] LANGFORD Richard M, KNAGGS Roger, FARGUHAR-SMITH Paul, DICKENSON H Anthony. Is tapentadol diferent from classical opioids? A review of the evidence. British Journal Pain Nov, 10(4) (2016) 217-221.
- [43] VADIVELU N, HUANG Y, MIRANTE B, JACOBY M, BRAVERMAN FR, HINES RL, SINATRA R. Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. (2013) Drug Healthc Patient Saf 3(5) (2013) 151-9.
- [44] Tzschentke T, Christoph T, Kogel B, Schiene K, Hennies H, Englberger W, HAURAND M, JAHNEL U, JAHNEL T, CREMERS T, FRIDERUCHS E, VRY Jean. (-)- (1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (TAP LP HCl): a Novel mu-Opioid Receptor Agonist/Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties. J Pharmacol Exp Ther 323(1) (2007) 265-76.
- [45] KNEIP C, TERLINDEN R, HORST B., CHEN G. Investigations into the drug-drug interaction potential of tapentadol in human liver microsomes and fresh human hepatocytes. Drug Metabolism Letters 2 (2008) 67-75.

- [46] SCHWARTZ, S, ETROPOLSKI MS, SHAPIRO, DY, RAUSCHKOLB C, VINIK AI, LANGE B, COOPER K, VAN HOVE I, HAEUSSLER I. A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of Tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin Drug Investig* 35 (2015) 95-108.
- [47] RIEMSMA R, FORBES C, HARKER J, WORTHY G, MISSO, SCHÄFER M, KLEIJNEN J, SÜRZEBECKER S. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Current Medical Research & Opinion*. 27(10) (2011) 1907-30.
- [48] Grünenthal GmbH; in codevelopment with Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. A Randomized Double-Blind, Placebo & Active-Control, Parallel-Arm Phase 3 Study With Controlled Dose Adjustment to Evaluate the Efficacy and Safety of Tapentadol Extended-Release (ER) in Subjects With Moderate to Severe Chronic Pain Due to OA of the Knee. [accedido em 1 de maio de 2018]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00361504>.
- [49] ETROPOLSKI M, KUPERWASSER B, FLUGEL M, HAUFEL T, LANGE B, RAUSCHKOLB C, LASCHEWSKI F. Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release in Moderate to Severe Chronic Osteoarthritis or Low Back Pain Management: Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Therapy* 31(6) (2014) 604-620.
- [50] STEIGERWALD LLona, SCHENK Michael, LAHNE Uwe, GEBUHR Peter, FALKE Dietmar, HOGGART Barbara. Effectiveness and Tolerability of Tapentadol Prolonged Release Compared with Prior Opioid Therapy for the Management of Severe, Chronic Osteoarthritis Pain. *Clin Drug Investigation* 33(9) (2013) 607-619.
- [51] ZUBIETA JK, BUELLER JA, JACKSON LR, SCOTT DJ, XU Y, KOEPPE RA, NICHOLS TE, STOHLER CS. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on um-opioid receptors. *Journal Neuroscience* 25(34) (2005) 7754-62.
- [52] Medical definition of Placebo Effect. *MedicineNet.com* [accedido em 1 de maio de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=31481>.
- [53] HERNÁNDEZ Marta, PÉREZ Daniel, VEGA Daniel, JM CARCELLER. *Guía Básica de Fármacos y Dolor*. (2013) [accedido em 1 de maio de 2018]. Disponível na Internet: <https://anestesiario.org/2013/guia-basica-de-farmacos-y-dolor/>
- [54] Folheto informativo do Tapentadol de Libertação Prolongada. Aprovado em 11-11-2015 [accedido em 1 de maio de 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=52042&tipo_doc=fi.

Anexos

Anexo I – Resumo das Características do Medicamento Tapentadol de Liberação Prolongada (RCM) [34]

APROVADO EM 11-08-2016 INFARMED

1. NOME DO MEDICAMENTO

Palexia retard 25 mg comprimidos de liberação prolongada
Palexia retard 50 mg comprimidos de liberação prolongada
Palexia retard 100 mg comprimidos de liberação prolongada
Palexia retard 150 mg comprimidos de liberação prolongada
Palexia retard 200 mg comprimidos de liberação prolongada
Palexia retard 250 mg comprimidos de liberação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de liberação prolongada contém 25 mg de tapentadol (sob a forma de cloridrato).
Cada comprimido de liberação prolongada contém 50 mg de tapentadol (sob a forma de cloridrato).
Cada comprimido de liberação prolongada contém 100 mg de tapentadol (sob a forma de cloridrato).
Cada comprimido de liberação prolongada contém 150 mg de tapentadol (sob a forma de cloridrato).
Cada comprimido de liberação prolongada contém 200 mg de tapentadol (sob a forma de cloridrato).
Cada comprimido de liberação prolongada contém 250 mg de tapentadol (sob a forma de cloridrato).

Excipiente com efeito conhecido:

Palexia retard 25 mg contém 1,330 mg de lactose.
Palexia retard 50 mg contém 3,026 mg de lactose.
Palexia retard 100 mg contém 3,026 mg de lactose.
Palexia retard 150 mg contém 3,026 mg de lactose.
Palexia retard 200 mg contém 3,026 mg de lactose.
Palexia retard 250 mg contém 3,026 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos de liberação prolongada

[25 mg] Comprimidos revestidos por película, de cor laranja a ligeiramente acastanhada, oblongos (5,5 mm x 10 mm), marcados com o logótipo da Grünenthal num dos lados e "H9" no outro lado.

[50 mg] Comprimidos revestidos por película, de cor branca, oblongos (6,5 mm x 15 mm), marcados com o logótipo da Grünenthal num dos lados e "H1" no outro lado.

[100 mg] Comprimidos revestidos por película, de cor amarelo claro, oblongos (6,5 mm x 15 mm), marcados com o logótipo da Grünenthal num dos lados e "H2" no outro lado.

[150 mg] Comprimidos revestidos por película, de cor rosa claro, oblongos (6,5 mm x 15 mm), marcados com o logótipo da Grünenthal num dos lados e "H3" no outro lado.

[200 mg] Comprimidos revestidos por película, de cor laranja claro, oblongos (7 mm x 17 mm), marcados com o logótipo da Grünenthal num dos lados e "H4" no outro lado.

[250 mg] Comprimidos revestidos por película, de cor vermelho acastanhado, oblongos (7 mm x 17 mm), marcados com o logótipo da Grünenthal num dos lados e "H5" no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Palexia retard está indicado para o controlo da dor crónica intensa em adultos, que apenas pode ser adequadamente controlada com analgésicos opióides.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O regime posológico deve ser individualizado conforme a intensidade da dor, a experiência de tratamentos anteriores e a capacidade para monitorizar o doente. Palexia retard deve ser tomado duas vezes por dia, aproximadamente a cada 12 horas.

Início da terapêutica

Início da terapêutica em doentes que não estão a tomar analgésicos opióides

Os doentes devem começar o tratamento com doses unitárias de 50 mg de tapentadol em comprimidos de libertação prolongada, administrado duas vezes por dia.

Início da terapêutica em doentes que estão a tomar analgésicos opióides

Quando se altera de um opióide para Palexia retard e se escolhe a dose inicial, deve ser considerada a natureza da medicação anterior, a via de administração e a dose média diária utilizada. Poderão ser necessárias doses iniciais mais elevadas de Palexia retard para doentes que já tomavam opióides comparativamente a doentes que não tomavam opióides antes de iniciarem a terapêutica com Palexia retard.

Ajuste e Manutenção

Após o início da terapêutica a dose deve ser ajustada individualmente a um nível que permita o controlo analgésico e que minimize os efeitos indesejáveis, sob a adequada supervisão do médico prescriptor.

A experiência proveniente dos estudos clínicos demonstrou que um esquema de ajuste com aumentos de 50 mg de tapentadol, em comprimidos de libertação

prolongada, duas vezes por dia a cada 3 dias, foi apropriado para alcançar um controlo adequado da dor na maioria dos doentes.

Para satisfazer as necessidades individuais dos doentes, os comprimidos de libertação prolongada a 25 mg também podem ser utilizados para ajustes posológicos.

Doses diárias totais de Palexia retard superiores a 500 mg de tapentadol ainda não foram estudadas e não são portanto recomendadas.

Suspensão do tratamento

Podem ocorrer sintomas de privação após a suspensão abrupta do tratamento com tapentadol (ver secção 4.8). Quando um doente já não necessita da terapêutica com tapentadol é aconselhável uma redução gradual da dose para prevenir sintomas de privação.

Compromisso Renal

Nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado não é necessário um ajuste da dose (ver secção 5.2).

Palexia retard não foi estudado em estudos controlados de eficácia em doentes com compromisso renal grave, pelo que não se recomenda o uso nesta população (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso Hepático

Nos doentes com compromisso hepático ligeiro não é necessário um ajuste da dose (ver secção 5.2).

Palexia retard deve ser administrado com precaução nos doentes com compromisso hepático moderado. Nestes doentes, a terapêutica deve ser iniciada com a dosagem mais baixa disponível i.e. <25 mg><50 mg> de tapentadol em comprimidos de libertação prolongada e não deve ser administrada com maior frequência do que uma vez em cada 24 horas. Como terapêutica inicial não se recomenda uma dose diária superior a 50 mg de tapentadol em comprimidos de libertação prolongada. A continuação do tratamento deve refletir a manutenção da analgesia com tolerabilidade aceitável (ver secções 4.4 e 5.2).

Palexia retard não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave, pelo que não se recomenda a sua administração nesta população (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes idosos (pessoas com idade igual ou superior a 65 anos)

Geralmente, não é necessário um ajuste da dose nos doentes idosos. Contudo, como é mais provável a existência de compromisso renal ou hepático nos doentes idosos, é necessária precaução na seleção da dose, conforme recomendado (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes pediátricos

A segurança e eficácia de Palexia retard em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Deste modo, não se recomenda a administração de Palexia retard nesta população.

Modo de Administração

Palexia retard deve ser tomado inteiro, sem dividir ou mastigar, para garantir a manutenção do mecanismo de libertação prolongada. Palexia retard deve ser tomado com uma quantidade suficiente de líquido. Palexia retard pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Palexia retard está contraindicado:

- nos doentes com hipersensibilidade ao tapentadol ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

- nas situações em que os fármacos com atividade agonista dos recetores opióides μ estão contraindicados, por exemplo: doentes com depressão respiratória significativa (em ambientes sem monitorização clínica ou na ausência de equipamento de ressuscitação) e doentes com asma brônquica aguda ou grave ou com hipercapnia

- em qualquer doente que tenha ou em que haja suspeita de íleo paralítico

- nos doentes com intoxicação aguda por álcool, hipnóticos, analgésicos de ação central ou psicotrópicos (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Potencial de Abuso e Dependência / Síndrome de dependência

Palexia retard tem um potencial de abuso e dependência. Este facto deve ser tido em consideração ao prescrever ou dispensar Palexia retard, em situações em que existe preocupação relativamente a um maior risco de uso indevido, abuso, dependência ou diversão.

Todos os doentes a receber tratamento com fármacos com ação agonista sobre os recetores opióides μ devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais de abuso e dependência.

Depressão respiratória

Em doses elevadas ou em doentes sensíveis aos agonistas dos recetores opióides μ , Palexia retard pode causar depressão respiratória dependente da dose. Por conseguinte, Palexia retard deve ser administrado com precaução nos doentes com compromisso da função respiratória. Em alternativa devem ser considerados analgésicos não agonistas dos recetores opióides μ e Palexia retard só deverá ser administrado sob cuidadosa supervisão médica na dose eficaz mais baixa. Em caso de depressão respiratória esta deve ser tratada como qualquer depressão respiratória induzida por agonistas dos recetores opióides μ (ver secção 4.9).

Lesões cerebrais e hipertensão intracraniana

Palexia retard não deve ser administrado em doentes que possam ser especialmente sensíveis aos efeitos intracranianos da retenção de dióxido de carbono, tais como os doentes que apresentam sinais de hipertensão intracraniana, diminuição da consciência, ou coma. Os analgésicos com ação agonista sobre os recetores opióides μ podem mascarar a evolução clínica dos doentes com lesões cerebrais. Palexia retard deve ser administrado com precaução nos doentes com lesões cerebrais e com tumores cerebrais.

Convulsões

Palexia retard não foi sistematicamente avaliado nos doentes com antecedentes de convulsões. Este grupo de doentes foi excluído dos ensaios clínicos realizados. No entanto, tal como outros analgésicos com ação agonista sobre o recetor opióide μ , Palexia retard não é recomendado em doentes com antecedentes de convulsões ou com qualquer situação que os coloque em risco de convulsões.

Compromisso Renal

Palexia retard não foi avaliado em estudos controlados de eficácia em doentes com compromisso renal grave, pelo que não se recomenda a sua administração nesta população (ver secção 4.2 e 5.2).

Compromisso Hepático

Indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado revelaram um aumento da exposição sistémica de 2 e 4,5 vezes, respetivamente, quando comparados com indivíduos com função hepática normal.

Palexia retard deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso hepático moderado (ver secção 4.2 e 5.2), especialmente no início do tratamento.

Palexia retard não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave, pelo que a sua administração nesta população não é recomendada (ver secções 4.2 e 5.2).

Utilização na Doença Pancreática / do Trato Biliar

Os fármacos com ação agonista sobre os recetores opióides μ podem causar espasmo do esfíncter de Oddi. Palexia retard deve ser utilizado com precaução nos doentes com patologias do trato biliar, incluindo pancreatite aguda.

Agonistas / antagonistas opióides mistos

Deve ter-se precaução quando se combina Palexia retard com agonistas/antagonistas opióides mistos μ (como a pentazocina, nalbufina) ou com agonistas μ parciais (como a buprenorfina). Nos doentes que tomam buprenorfina para o tratamento da dependência de opióides, se a administração de agonistas totais μ (como o tapentadol) se torna necessário, em situações de dor aguda, devem ser consideradas opções de tratamento alternativas (como por exemplo, interrupção temporária de buprenorfina). Sobre o uso combinado com buprenorfina, foram reportadas necessidades de doses mais elevadas de agonistas totais dos recetores μ e nestas circunstâncias é necessária monitorização rigorosa de acontecimentos adversos, tais como depressão respiratória.

Os comprimidos de libertação prolongada de Palexia retard contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos como benzodiazepinas, barbitúricos e opióides (analgésicos, antitússicos ou tratamentos de substituição) podem aumentar o risco de depressão respiratória se forem tomados em combinação com Palexia retard. Substâncias depressoras do SNC (como benzodiazepinas, antipsicóticos, anti-histamínicos H1, opióides, álcool) podem potenciar o efeito sedativo do tapentadol e reduzir a vigilância. Deste modo, quando está contemplada uma terapia combinada de Palexia retard com uma substância depressora do Sistema Nervoso Central (SNC) ou da respiração, deve ser considerada a redução da dose de uma ou de ambas as substâncias.

Agonistas/ antagonistas opióides mistos

Deve ter-se precaução quando se combina Palexia retard com agonistas/antagonistas opióides μ mistos (como a pentazocina e a nalbufina) ou agonistas μ parciais (como a buprenorfina) (ver também a secção 4.4).

Em casos isolados existiram relatos de síndrome serotoninérgico numa relação temporal com a utilização terapêutica de tapentadol em combinação com medicamentos serotoninérgicos como inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS). Sinais do síndrome serotoninérgico são por exemplo confusão, agitação, febre, sudação, ataxia, hiperreflexia, mioclonia e diarreia. A eliminação dos medicamentos serotoninérgicos traduz-se geralmente numa rápida melhoria. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.

O principal mecanismo de eliminação do tapentadol faz-se pela conjugação com o ácido glucurónico através da uridina difosfato glucuronil transferase (UGT) principalmente via as isoformas UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7. Assim, a administração concomitante de inibidores potentes destas isoenzimas (como por exemplo, cetoconazol, fluconazol, ácido meclofenâmico) pode levar ao aumento da exposição sistémica de tapentadol (ver secção 5.2).

Nos doentes em tratamento com tapentadol recomenda-se precaução quando, concomitantemente, se inicia ou suspende a administração de potentes indutores enzimáticos (como rifampicina, fenobarbital, hipericão (*Hypericum perforatum*)), uma vez que podem originar uma diminuição da eficácia ou um risco de efeitos adversos, respetivamente.

O tratamento com Palexia retard deve ser evitado em doentes que estão a receber inibidores da monoamina oxidase (IMAO), ou que os tenham tomado nos últimos 14 dias, devido a efeitos aditivos potenciais nas concentrações sinápticas de noradrenalina, que podem resultar em acontecimentos adversos cardiovasculares, tais como crise hipertensiva.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de tapentadol em mulheres grávidas é muito limitada.

Estudos realizados em animais não demonstraram efeitos teratogénicos. Contudo, observou-se retardamento no desenvolvimento e embriotoxicidade, em doses consideradas exageradas farmacologicamente (efeitos no SNC relacionados com opióides μ em dosagens acima do intervalo terapêutico). Os efeitos no desenvolvimento pós-natal foram observados a partir da dose correspondente ao NOAEL materno (ver secção 5.3).

Palexia retard só deve ser administrado durante a gravidez se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Trabalho de parto

O efeito do tapentadol sobre o trabalho de parto nos seres humanos é desconhecido. Palexia retard não é recomendado para administração a mulheres durante e imediatamente antes do trabalho de parto. Devido à atividade agonista do tapentadol nos recetores opióides μ , as crianças recém-nascidas cujas mães tomaram tapentadol deverão ser monitorizadas quanto à depressão respiratória.

Amamentação

Não existe informação sobre a excreção do tapentadol no leite humano. A partir de um estudo envolvendo crias de rato em período de amamentação em cujas mães se administrou tapentadol, concluiu-se que o tapentadol é excretado no leite (ver secção 5.3). Deste modo, não é de excluir a existência de um risco em crianças a serem amamentadas. Palexia retard não deve ser utilizado durante a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Palexia retard pode ter uma influência significativa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, porque pode afetar adversamente as funções do sistema nervoso central (ver secção 4.8). Isto é de esperar especialmente no início do tratamento, quando ocorre qualquer alteração da dose, assim como quando se associa com o uso de álcool ou tranquilizantes (ver secção 4.4). Os doentes devem ser advertidos quanto a poderem ou não conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos estudos controlados com placebo realizados com Palexia retard, os efeitos indesejáveis verificados foram predominantemente de intensidade ligeira a moderada. Os efeitos indesejáveis mais frequentes foram gastrointestinais e do sistema nervoso central (náuseas, tonturas, obstipação, cefaleias e sonolência).

A tabela abaixo apresenta as reações adversas que foram identificadas nos ensaios clínicos realizados com Palexia retard e após a comercialização. Estão indicadas por classe e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10000$), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

REAÇÕES ADVERSAS				
Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade ao medicamento*	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite	Diminuição do peso	
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade, Humor depressivo, Perturbações do sono, Nervosismo, Inquietação	Desorientação, Estado confusional, Agitação, Perturbações da percepção, Sonhos estranhos, Humor eufórico	Dependência, Perturbações do raciocínio
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, Sonolência	Perturbações na atenção, Tremor,	Nível de consciência diminuído,	Convulsões, Pré-

	, Cefaleias	Contrações musculares involuntárias	Perturbações na memória, Perturbações mentais, Síncope, Sedação, Perturbações do equilíbrio, Disartria, Hipoestesia, Parestesia	síncope, Perturbações da coordenação
Afeções oculares			Perturbações visuais	
Cardiopatias			Aumento da frequência cardíaca, Diminuição da frequência cardíaca, Palpitações	
Vasculopatias		Rubor	Diminuição da tensão arterial	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia		Depressão respiratória
Doenças gastrointestinais	Náuseas, Obstipação	Vômitos, Diarreia, Dispepsia	Desconforto abdominal	Esvaziamento gástrico deficiente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, Hiperhidrose, Erupção cutânea	Urticária	
Doenças renais e urinárias			Hesitação urinária, Poliaquiúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção sexual	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia, Fadiga, Sensação de alteração da temperatura do corpo, Secura das mucosas, Edema	Síndrome de privação do fármaco, Perturbações da sensação, Irritabilidade	Sensação de embriaguez, Sensação de relaxamento
* Após a comercialização foram notificados acontecimentos raros de angioedema, anafilaxia e choque anafilático.				

Os ensaios clínicos realizados com Palexia retard com exposição dos doentes até 1 ano, revelaram poucos indícios de sintomas de privação após a suspensão abrupta do fármaco, sintomas esses que, quando ocorreram, foram geralmente classificados como ligeiros. Porém, os clínicos devem ficar atentos a eventuais sintomas de privação (ver secção 4.2) e, caso ocorram, tratar os doentes em conformidade.

O risco de ideação suicida e suicídios cometidos é superior em doentes que sofrem de dor crónica. Adicionalmente, substâncias com uma influência pronunciada no sistema monoaminérgico têm sido associadas a um aumento do risco de suicídios em

doentes que sofrem de depressão, especialmente no início do tratamento. Os dados do tapentadol provenientes dos ensaios clínicos e dos relatórios de pós-comercialização não evidenciam um aumento do risco.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do :

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A experiência no Homem com a sobredosagem de tapentadol é muito limitada. Dados pré-clínicos sugerem que, após intoxicação com tapentadol, são de esperar sintomas semelhantes aos que ocorrem com outros analgésicos de ação central com atividade agonista sobre os recetores opióides μ . Em princípio, estes sintomas incluem, consoante o enquadramento clínico, especialmente miose, vômitos, colapso cardiovascular, perturbações da consciência que podem ir até ao coma, convulsões e depressão respiratória que pode levar a paragem respiratória.

Tratamento

O tratamento da sobredosagem deve centrar-se no tratamento dos sintomas resultantes do efeito agonista opióide μ . Em caso de suspeita de sobredosagem de tapentadol, primeiramente deve ser dada especial atenção ao restabelecimento das vias respiratórias e à instituição de ventilação assistida ou controlada.

Os antagonistas puros dos recetores opióides, como a naloxona, são antídotos específicos da depressão respiratória resultante da sobredosagem com opióides. A depressão respiratória após uma sobredosagem pode ultrapassar a duração da ação do antagonista dos recetores opióides. A administração de um antagonista dos recetores opióides não substitui a monitorização contínua das vias respiratórias, da respiração e da circulação, após uma sobredosagem com opióides. Se a resposta aos antagonistas dos recetores opióides não for a ideal, ou apenas de natureza breve, deve ser administrada uma dose adicional de antagonista (como a naloxona), conforme indicado pelo fabricante do produto.

A remoção gastrointestinal poderá ser ponderada a fim de eliminar o fármaco não absorvido. A remoção gastrointestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica, poderá ser realizada no período de duas horas após a administração. Antes de proceder à remoção gastrointestinal, deve ter-se o cuidado de garantir o funcionamento das vias respiratórias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.12 - Sistema Nervoso Central. Analgésicos estupefacientes

Código ATC: N02AX06.

O tapentadol é um analgésico forte com efeito agonista opióide μ e com propriedades adicionais de inibição da recaptção da noradrenalina. O tapentadol exerce o seu efeito analgésico diretamente sem metabolitos farmacologicamente ativos.

O tapentadol demonstrou eficácia em modelos pré-clínicos de dor nociceptiva, neuropática, visceral e inflamatória; a eficácia foi verificada em ensaios clínicos com tapentadol, na forma de comprimidos de liberação prolongada, em condições de dor crónica não maligna nociceptiva e neuropática, assim como na dor crónica oncológica relacionada com tumores. Os ensaios clínicos com dor devida a osteoartrite e lombalgia crónica mostraram eficácia analgésica semelhante entre o tapentadol e o opióide forte utilizado como comparador. No ensaio na dor neuropática periférica diabética o tapentadol diferenciou-se do placebo, utilizado como comparador.

Efeitos sobre o sistema cardiovascular: Num estudo completo do intervalo QT em seres humanos não foi demonstrado qualquer efeito das doses múltiplas terapêuticas e supraterapêuticas de tapentadol sobre o intervalo QT. Do mesmo modo, o tapentadol não teve qualquer efeito relevante sobre outros parâmetros do ECG (frequência cardíaca, intervalo PR, duração QRS, morfologia da onda T ou da onda U).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos concedeu um diferimento à obrigação de submeter os resultados de estudos com Palexia retard, na dor crónica intensa, em todos os estratos da população pediátrica (ver secção 4.2 para informações acerca da utilização na população pediátrica).

Dados pós-comercialização

Foram realizados dois estudos de pós-comercialização para avaliar a utilização prática do tapentadol.

A eficácia do tapentadol comprimidos de liberação prolongada foi verificada num estudo multicêntrico, aleatorizado, paralelo, em dupla ocultação, em doentes com lombalgia com uma componente neuropática (KF5503/58). As reduções na intensidade da dor média foram semelhantes no grupo de tratamento com tapentadol e no grupo comparador, isto é, no grupo tratado com a associação de tapentadol comprimidos de liberação prolongada e pregabalina comprimidos de liberação imediata.

Num estudo aberto, multicêntrico, aleatorizado, em doentes com lombalgia intensa crónica com uma componente neuropática (KF5503/60), o tapentadol comprimidos de liberação prolongada foi associado a reduções significativas na intensidade da dor média.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta média após uma única administração (em jejum) de Palexia retard é de aproximadamente 32% devido ao extenso metabolismo de primeira passagem. As concentrações máximas séricas de tapentadol são observadas entre 3 e 6 horas após a administração dos comprimidos de liberação prolongada. Foi observado um aumento da AUC proporcional à dose administrada de comprimidos de liberação prolongada para o intervalo de doses terapêuticas.

Num estudo de dose múltipla utilizando duas tomas diárias de 86 mg e 172 mg de tapentadol administrado como comprimidos de liberação prolongada, verificou-se uma razão de acumulação de cerca de 1,5 para o fármaco inalterado, determinado primariamente através do intervalo entre doses e da semivida aparente do tapentadol. As concentrações serológicas de tapentadol em estado de equilíbrio são atingidas no segundo dia do regime terapêutico.

Efeito dos Alimentos

A Área sob a Curva (AUC) e a C_{max} aumentaram 8% e 18%, respectivamente, quando os comprimidos de liberação prolongada foram administrados após um pequeno-almoço com alto teor lipídico e calórico. Este facto foi considerado como não tendo relevância clínica, na medida em que se insere na variabilidade normal interindivíduos dos parâmetros farmacocinéticos de tapentadol. Palexia retard pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

O tapentadol tem uma ampla distribuição em todo o corpo. Após administração intravenosa, o volume de distribuição (V_z) do tapentadol é de 540 +/- 98 L. A ligação às proteínas séricas é baixa, sendo cerca de 20 %.

Metabolismo

Nos seres humanos, o metabolismo de tapentadol é extenso. Aproximadamente 97% do fármaco é metabolizado. A principal via do metabolismo de tapentadol é a conjugação com o ácido glucurónico, produzindo glucuronidos. Após administração oral, cerca de 70% da dose é excretada na urina, sob formas conjugadas (55% de glucuronido e 15% de sulfato de tapentadol). A uridina-difosfato-glucuronil-transferase (UGT) é a principal enzima envolvida na glucuronidação (principalmente as isoformas UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7). Um total de 3% do fármaco é excretado na urina sob forma inalterada. O tapentadol também é metabolizado em N-desmetil tapentadol (13%) pela CYP2C9 e CYP2C19, e em hidroxil-tapentadol (2%) pela CYP2D6, que são seguidamente metabolizados por conjugação. Por isso, o metabolismo do fármaco mediado pelo sistema do citocromo P450 é menos importante do que a sua glucuronidação.

Nenhum dos metabolitos contribui para a atividade analgésica.

Eliminação

O tapentadol e os seus metabolitos são excretados quase exclusivamente (99%) por via renal. A clearance total após administração intravenosa é 1530 +/- 177 ml/min. A semivida terminal é, em média, de 5-6 horas após a administração oral.

Populações Especiais

Doentes idosos

A exposição média (AUC) ao tapentadol foi idêntica nos indivíduos idosos (65-78 anos de idade) e nos jovens adultos (19-43 anos de idade), tendo-se observado uma C_{max} média 16% inferior no grupo dos idosos, comparativamente ao grupo dos jovens adultos.

Compromisso Renal

A AUC e a C_{max} de tapentadol foram comparáveis nos indivíduos com graus de função renal variáveis (de normal a compromisso grave). Em contrapartida, o aumento da exposição (AUC) ao tapentadol-O-glucuronido foi observado com o aumento do grau de compromisso renal. Nos indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, a AUC do tapentadol-O-glucuronido é, respetivamente, 1,5-, 2,5- e 5,5- vezes mais elevada, quando comparada com a função renal normal.

Compromisso Hepático

A administração de tapentadol teve como resultado exposições e níveis séricos mais elevados de tapentadol nos indivíduos com compromisso hepático, comparativamente aos que apresentavam uma função hepática normal. A razão dos parâmetros farmacocinéticos do tapentadol para os grupos de indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado, comparativamente ao grupo com função hepática normal, foram respetivamente, de 1,7 e 4,2 para a AUC; 1,4 e 2,5 para a C_{max}; e 1,2 e 1,4, para a t_{1/2}. A velocidade de formação do tapentadol-O-glucuronido foi menor nos indivíduos com compromisso hepático mais grave.

Interações Farmacocinéticas

O tapentadol é metabolizado principalmente por glucuronidação; apenas uma pequena quantidade é metabolizada pelas vias oxidativas.

Como a glucuronidação é um sistema de elevada capacidade/baixa afinidade que não é facilmente saturado, mesmo na doença, e como as concentrações terapêuticas dos fármacos ficam geralmente muito abaixo das concentrações necessárias para a potencial inibição da glucuronidação, é pouco provável que ocorram interações clinicamente relevantes derivadas da glucuronidação. Em estudos de interação fármaco-fármaco utilizando paracetamol, naproxeno, ácido acetilsalicílico e probenecide foi estudada a possibilidade de influência destas substâncias na glucuronidação do tapentadol. Os estudos com as substâncias ativas naproxeno (500 mg duas vezes por dia durante 2 dias) e probenecide (500 mg duas vezes por dia por 2 dias) mostraram aumentos na AUC do tapentadol entre 17% e 57%, respetivamente. Globalmente não foram verificados efeitos clínicos nas concentrações séricas do tapentadol nestes estudos.

Adicionalmente, estudos de interação do tapentadol com metoclopramida e omeprazol foram realizados para investigar a possível influência destas substâncias na absorção do tapentadol. Estes estudos mostraram igualmente não existir efeitos clínicos relevantes nas concentrações séricas de tapentadol.

Estudos realizados *in vitro* não revelaram qualquer potencial do tapentadol para inibir ou induzir as enzimas do citocromo P450. Assim, é pouco provável que ocorram interações clinicamente significativas mediadas pelo sistema do citocromo P450.

A ligação do tapentadol às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 20%). Por isso, a probabilidade de interações farmacocinéticas fármaco-fármaco devido ao deslocamento do local de ligação às proteínas é reduzida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O tapentadol não apresenta genotoxicidade em bactérias pelo teste de Ames. Foram observados resultados equívocos num teste *in vitro* de aberrações cromossómicas, contudo, quando o teste foi repetido os resultados foram claramente negativos.

O tapentadol não apresentou genotoxicidade in vivo, utilizando dois endpoints, de aberração cromossômica e síntese não programada de DNA, quando testado até à dose máxima tolerada. Estudos a longo termo realizados em animais não identificaram a existência de risco de potencial carcinogênico relevante em seres humanos.

O tapentadol não teve influência na fertilidade de ratos machos e fêmeas, mas verificou-se uma redução da sobrevivência intrauterina utilizando a dose mais elevada. Não se conhece se este efeito é mediado pelo macho ou pela fêmea. O tapentadol não revelou efeito teratogênico em ratos e coelhos após exposição intravenosa e subcutânea, contudo, foram observados desenvolvimento tardio e embriotoxicidade após a administração de doses consideradas exageradas farmacologicamente (efeitos no SNC relacionados com opióides μ em dosagens acima do intervalo terapêutico). Após administração intravenosa foi observada uma redução da sobrevivência intrauterina em ratos. Foi verificado um aumento da mortalidade das crias F1 de ratos que foram expostas diretamente ao tapentadol através do leite materno entre os dias 1 e 4 após o parto, quando a dose de tapentadol já não provocava toxicidade materna. Não foram observados efeitos nos parâmetros neurocomportamentais.

A excreção no leite materno foi avaliada em crias de ratos a amamentar, a cujas mães se administrou tapentadol. As crias estiveram expostas ao tapentadol e ao tapentadol-O-glucuronido, em função da dose. Concluiu-se que o tapentadol é excretado no leite materno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

[25 mg]:

Núcleo do comprimido:

Hipromelose

Celulose microcristalina

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose

Lactose mono-hidratada

Talco

Macrogol 400

Macrogol 6000

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E 172)

[50 mg]:

Núcleo do comprimido:

Hipromelose

Celulose microcristalina

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Talco
Macrogol 6000
Propilenoglicol
Dióxido de titânio (E171)

[100 mg]:

Núcleo do comprimido:

Hipromelose
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Talco
Macrogol 6000
Propilenoglicol
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)

[150 mg]:

Núcleo do comprimido:

Hipromelose
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Talco
Macrogol 6000
Propilenoglicol
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)

[200 mg]:

Núcleo do comprimido:

Hipromelose
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Talco

Macrogol 6000
Propilenoglicol
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)

[250 mg]:
Núcleo do comprimido:
Hipromelose
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:
Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Talco
Macrogol 6000
Propilenoglicol
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Óxido de ferro negro (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

[25 mg]:

2 anos.

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[25 mg]:

Blisters de PVC/PVDC-alumínio
Embalagens com 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 comprimidos de liberação prolongada.
Blisters de PVC/PVDC-alumínio, destacáveis para dose unitária.
Embalagens com 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 comprimidos de liberação prolongada.

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:

Blisters de PVC/PVDC-alumínio/papel/PET

Embalagens com 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 comprimidos de liberação prolongada.

Blisters de PVC/PVDC-alumínio/papel/PET, destacáveis para dose unitária.

Embalagens com 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 comprimidos de liberação prolongada em blisters destacáveis para fórmula unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Grünenthal, S.A.

Alameda Fernão Lopes, n.º. 12-8ºA

1495-190 Algés

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5462957- 20 comprimidos de liberação prolongada a 25 mg

N.º de registo: 5462965 - 30 comprimidos de liberação prolongada a 25 mg

N.º de registo: 5334420 - 20 comprimidos de liberação prolongada a 50 mg

N.º de registo: 5334438 - 30 comprimidos de liberação prolongada a 50 mg

N.º de registo: 5334446 - 60 comprimidos de liberação prolongada a 50 mg

N.º de registo: 5334453 - 20 comprimidos de liberação prolongada a 100 mg

N.º de registo: 5334461 - 30 comprimidos de liberação prolongada a 100 mg

N.º de registo: 5334479 - 60 comprimidos de liberação prolongada a 100 mg

N.º de registo: 5334503 - 20 comprimidos de liberação prolongada a 150 mg

N.º de registo: 5334511 - 30 comprimidos de liberação prolongada a 150 mg

N.º de registo: 5334529 - 60 comprimidos de liberação prolongada a 150 mg

N.º de registo: 5334537 - 20 comprimidos de liberação prolongada a 200 mg

N.º de registo: 5334545 - 30 comprimidos de liberação prolongada a 200 mg

N.º de registo: 5334552 - 60 comprimidos de liberação prolongada a 200 mg

N.º de registo: 5334560 - 20 comprimidos de liberação prolongada a 250 mg

N.º de registo: 5334578 - 30 comprimidos de liberação prolongada a 250 mg

N.º de registo: 5334602 - 60 comprimidos de liberação prolongada a 250 mg

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tratamento da dor: Valor terapêutico acrescentado do Tapentadol de Liberação Prolongada| Bruno Alves

[25 mg]:Data da primeira autorização: 18 maio 2012

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:

Data da primeira autorização: 21 outubro 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Anexo II – Folheto Informativo do Tapentadol de Liberação Prolongada [54]

APROVADO EM 11-11-2015 INFARMED

Palexia retard 50 mg comprimidos de liberação prolongada
Palexia retard 100 mg comprimidos de liberação prolongada
Palexia retard 150 mg comprimidos de liberação prolongada
Palexia retard 200 mg comprimidos de liberação prolongada
Palexia retard 250 mg comprimidos de liberação prolongada

Tapentadol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico (ver secção 4)..

O que contém este folheto:

1. O que é Palexia retard e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Palexia retard
3. Como tomar Palexia retard
4. Efeitos secundários possíveis retard
5. Como conservar Palexia retard
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Palexia retard e para que é utilizado

Tapentadol – a substância ativa de Palexia retard – é um analgésico forte que pertence à classe dos opióides. Palexia retard é utilizado para o tratamento da dor crónica intensa em adultos, que apenas pode ser adequadamente controlada com analgésicos opióides.

2. O que precisa de saber antes de tomar Palexia retard

Não tome Palexia retard

se tem alergia ao tapentadol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
se sofrer de asma ou se a sua respiração for perigosamente lenta ou superficial (depressão respiratória, hipercapnia),
se sofrer de paralisia dos intestinos,
se sofrer de intoxicação aguda por álcool, comprimidos para dormir, analgésicos ou outros psicotrópicos (fármacos que afetam o humor e as emoções) (ver "Outros medicamentos e Palexia retard"),

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Palexia retard se:

a sua respiração for lenta ou superficial,
sentir um aumento da pressão no cérebro ou perturbações da consciência até ao coma,

tiver sofrido uma lesão na cabeça ou tumores cerebrais,
tiver tido um ataque epilético ou se estiver em maior risco de sofrer ataques epiléticos,
sofrer de doença hepática ou renal (ver "Como tomar Palexia retard"),
sofrer de uma doença pancreática ou biliar, incluindo pancreatite,
está a tomar medicamentos chamados agonistas/antagonistas opióides mistos (como por exemplo, pentazocina, nalbufina) ou agonistas opióides parciais μ (por exemplo, buprenorfina).

Palexia retard pode causar dependência física e psicológica. Se tiver tendência para abusar de medicamentos ou se sofrer de dependência de medicamentos, só deve tomar estes comprimidos durante curtos períodos de tempo e sob rigorosa vigilância médica.

Outros medicamentos e Palexia retard

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

A sua respiração pode tornar-se perigosamente lenta ou superficial (depressão respiratória) se estiver a tomar comprimidos para dormir ou tranquilizantes (por exemplo barbitúricos e benzodiazepinas), ou analgésicos como a morfina e a codeína (também utilizado como medicamento para a tosse) em combinação com Palexia retard. Se tal acontecer informe o seu médico.

Se está a tomar depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) (por exemplo benzodiazepinas, antipsicóticos, anti-histamínicos H₁, opióides, álcool) em combinação com Palexia o seu nível de consciência poderá diminuir e poderá sentir tonturas ou ter sensações de desmaio. Se tal acontecer informe o seu médico.

O síndrome serotoninérgico é uma situação rara, com risco para a vida e que foi comunicada em alguns doentes que tomavam tapentadol juntamente com medicamentos serotoninérgicos (por exemplo determinados medicamentos utilizados no tratamento da depressão). Sinais do síndrome serotoninérgico são por exemplo confusão, agitação, febre, sudação, movimentos descoordenados dos membros e dos olhos, movimentos involuntários dos músculos, mioclonia e diarreia. O seu médico poderá aconselhá-lo a este respeito.

Não foi estudada a administração conjunta de Palexia retard e outros medicamentos considerados agonistas/antagonistas opióides μ (por exemplo pentazocina, nalbufina) ou agonistas opióides μ parciais (por exemplo buprenorfina). É possível que Palexia retard não atue como desejável se for tomado em conjunto com estes medicamentos. Informe o seu médico caso esteja a tomar algum destes medicamentos.

Ao tomar Palexia retard juntamente com inibidores ou indutores fortes (rifampicina, fenobarbital, hipericão) de certas enzimas que são necessárias para eliminar o tapentadol do seu corpo, o modo de atuação do tapentadol pode ser influenciado ou podem surgir efeitos secundários, especialmente quando se inicia ou pára o tratamento com estes medicamentos. Informe o seu médico de todos os medicamentos que está a tomar.

Palexia retard não deve ser tomado juntamente com inibidores MAO (medicamentos para o tratamento de depressões). Informe o seu médico se está a tomar inibidores MAO ou se os tomou nos últimos 14 dias.

Palexia retard com alimentos, bebidas e álcool

Enquanto estiver sob terapêutica com Palexia retard não deve ingerir bebidas alcoólicas, porque alguns efeitos secundários, como sonolência, podem ser potenciados. Os alimentos não interferem com o efeito deste medicamento.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não tome este medicamento:

- se estiver grávida, exceto se o seu médico a tiver instruído para o fazer,
- durante o parto, porque podem provocar uma respiração perigosamente lenta ou superficial (depressão respiratória) no recém-nascido,
- durante o aleitamento, porque pode ser excretado no leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Palexia retard pode causar sonolência, tonturas e visão turva e pode diminuir as suas reações. Isto pode acontecer principalmente quando começar a tomar Palexia retard, quando o seu médico alterar a sua dosagem ou quando consumir bebidas alcoólicas ou tomar tranquilizantes. Pergunte ao seu médico se pode conduzir veículos ou utilizar máquinas.

Palexia retard contém lactose

Se o seu médico o tiver informado de que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Palexia retard

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico ajustará a dose conforme a intensidade da sua dor e a sua sensibilidade individual à dor. De um modo geral, deve optar-se pela dose mais baixa que lhe proporcione o alívio da dor.

Adultos

A dose habitual é de 1 comprimido em cada 12 horas. Doses diárias totais de Palexia retard superiores a 500 mg não são recomendadas.

Se for necessário, o seu médico pode prescrever-lhe uma dose ou um intervalo entre tomas mais apropriado ao seu caso. Se sentir que o efeito destes comprimidos é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Doentes idosos

Nos doentes idosos (acima dos 65 anos de idade) normalmente não é necessário nenhum ajuste da dose. Contudo, em certos doentes deste grupo etário, a excreção do tapentadol pode ser retardada. Se for esse o seu caso, o seu médico pode recomendar-lhe um esquema terapêutico diferente.

Doença hepática e renal (insuficiência)

Os doentes com problemas hepáticos graves não devem tomar estes comprimidos. Se tiver problemas moderados, o seu médico irá recomendar um esquema terapêutico diferente. No caso de ter problemas hepáticos ligeiros não é necessário ajustar a dose.

Doentes com problemas renais graves não devem tomar estes comprimidos. No caso de apresentarem problemas renais ligeiros a moderados não é necessário ajustar a dose.

Utilização em crianças e adolescentes

Palexia retard não é adequado para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Como e quando deve tomar Palexia retard?

Palexia retard deve ser tomado por via oral.

Engula sempre os comprimidos inteiros, com uma quantidade de líquido suficiente.

Não mastigue, quebre ou esmague os comprimidos – pode provocar sobredosagem, porque o fármaco libertar-se-à no organismo mais rapidamente.

Pode tomar os comprimidos com o estômago vazio ou com as refeições.

Durante quanto tempo deve tomar Palexia retard?

Não tome os comprimidos durante mais tempo do que o prescrito pelo seu médico.

Se tomar mais Palexia retard do que deveria

Após tomar doses muito elevadas deste fármaco, pode sofrer os seguintes efeitos secundários:

contração das pupilas, vômitos, diminuição da tensão arterial, batimentos cardíacos rápidos, colapso, perturbações da consciência ou coma (inconsciência profunda), ataques epiléticos, respiração perigosamente lenta ou superficial, ou paragem respiratória.

Se isso acontecer, deverá ser de imediato contactado um médico!

Caso se tenha esquecido de tomar Palexia retard

Se se esquecer de tomar os comprimidos, o mais provável é que volte a sentir dor.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar, simplesmente continue a tomar os comprimidos como antes.

Se parar de tomar Palexia retard

Se interromper ou suspender o tratamento demasiado cedo, é provável que volte a sentir dores. Se pretender suspender o tratamento, por favor fale primeiro com o seu médico.

Geralmente, não surgirão efeitos após a suspensão do tratamento, no entanto, em situações pouco frequentes, indivíduos em tratamento durante algum tempo poderão sentir-se mal se suspenderem abruptamente o tratamento. Poderão existir os seguintes sintomas:

inquietação, olhos lacrimejantes, corrimento nasal, bocejos, sudção, arrepios, dores musculares e pupilas dilatadas,

irritabilidade, ansiedade, dores de costas, dores articulares, debilidade, cólicas abdominais, dificuldades em adormecer, náuseas, perda de apetite, vômitos, diarreia e aumento da pressão arterial, da frequência respiratória ou cardíaca.

Se tiver alguma destas queixas após suspender o tratamento, por favor consulte o seu médico.

Não deve suspender abruptamente este medicamento a não ser que tenha sido informado pelo seu médico. Se o seu médico pretender que suspenda a administração destes comprimidos, ele/ela irá informá-lo de como o deve fazer. Isto poderá incluir uma redução gradual da dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Efeitos secundários importantes ou sintomas a ter em atenção e o procedimento a adotar caso seja afetado:

Este medicamento pode causar reações alérgicas. Os sintomas podem ser pieira, dificuldade em respirar, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção cutânea ou comichão, especialmente quando os sintomas atingem todo o corpo.

Outro efeito secundário importante diz respeito à condição em que respira de forma mais lenta ou fraca comparativamente ao normal. Ocorre mais frequentemente em idosos e em doentes enfraquecidos.

Se for afetado por estes efeitos secundários importantes contacte o seu médico imediatamente.

Outros efeitos secundários que podem ocorrer:

Muito frequentes (podem afetar mais que 1 em 10 pessoas):
náuseas, obstipação, tonturas, sonolência, dores de cabeça.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
diminuição do apetite, ansiedade, humor depressivo, problemas de sono, nervosismo, inquietação, perturbações da atenção, tremor, espasmos musculares, rubor, falta de ar, vômitos, diarreia, indigestão, comichão, aumento da sudação, erupção cutânea, sensação de fraqueza, fadiga, alteração da temperatura do corpo, secura das mucosas, retenção de água nos tecidos (edema).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
reações alérgicas a medicamentos (incluindo inchaço sob a pele, erupção da pele com comichão (urticária) e em casos graves dificuldade em respirar, queda da tensão arterial, colapso ou choque), perda de peso, desorientação, confusão, excitabilidade (agitação), distúrbios de perceção, sonhos anómalos, humor eufórico, diminuição do nível de consciência, distúrbios de memória, distúrbios mentais, desmaios, sedação, distúrbios do equilíbrio, dificuldade em falar, entorpecimento, sensações anómalas na pele (por exemplo formigueiro, comichão) visão anormal, aceleração dos batimentos cardíacos, diminuição dos batimentos cardíacos, palpitações, diminuição da tensão arterial, desconforto abdominal, urticária, micção lenta, micção frequente, disfunção sexual, síndrome de privação do fármacos (ver "Se parar de tomar Palexia retard"), mal-estar, irritabilidade.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):
dependência, perturbações do raciocínio, ataque epilético, sensação de desmaio, perturbações da coordenação, respiração perigosamente lenta ou superficial

(depressão respiratória), esvaziamento gástrico deficiente, sensação de embriaguez, sensação de relaxamento.

Geralmente, a probabilidade de existirem pensamentos e comportamentos suicidas está aumentada em doentes que sofrem de dor crónica. Adicionalmente, certos medicamento para o tratamento da depressão (que têm um impacto no sistema neurotransmissor do cérebro) podem aumentar este risco, especialmente no início do tratamento. Apesar do tapentadol também afetar neurotransmissores, os dados do uso de tapentadol em seres humanos não mostram evidência do aumento deste risco.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Palexia retard

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Palexia retard

A substância ativa é o tapentadol

Cada comprimido contém 50 mg de tapentadol (sob a forma de cloridrato)

Cada comprimido contém 100 mg de tapentadol (sob a forma de cloridrato)

Cada comprimido contém 150 mg de tapentadol (sob a forma de cloridrato)

Cada comprimido contém 200 mg de tapentadol (sob a forma de cloridrato)

Cada comprimido contém 250 mg de tapentadol (sob a forma de cloridrato)

Os outros componentes são:

[50 mg]: Núcleo do comprimido: Hipromelose, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio. Revestimento do comprimido: Hipromelose, lactose mono-hidratada, talco, macrogol 6000, propilenoglicol, dióxido de titânio (E171).

[100 mg]: Núcleo do comprimido: Hipromelose, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio. Revestimento do comprimido: Hipromelose, lactose mono-hidratada, talco, macrogol 6000, propilenoglicol, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E 172).

[150 mg]: Núcleo do comprimido: Hipromelose, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio. Revestimento do comprimido: Hipromelose, lactose mono-hidratada, talco, macrogol 6000, propilenoglicol, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E 172), óxido de ferro vermelho (E172).

[200 mg]: Núcleo do comprimido: Hipromelose, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio. Revestimento do comprimido: Hipromelose, lactose mono-hidratada, talco, macrogol 6000, propilenoglicol, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E 172), óxido de ferro vermelho (E172).

[250 mg]: Hipromelose, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio. Revestimento do comprimido: Hipromelose, lactose mono-hidratada, talco, macrogol 6000, polipropilenoglicol, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E 172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de Palexia retard e conteúdo da embalagem

[50 mg] Comprimidos revestidos por película, de cor branca, oblongos (6,5 mm x 15 mm), marcados com o logótipo da Grünenthal num dos lados e "H1" no outro lado.

[100 mg] Comprimidos revestidos por película, de cor amarelo claro, oblongos (6,5 mm x 15 mm), marcados com o logótipo da Grünenthal num dos lados e "H2" no outro lado.

[150 mg] Comprimidos revestidos por película, de cor rosa claro, oblongos (6,5 mm x 15 mm), marcados com o logótipo da Grünenthal num dos lados e "H3" no outro lado.

[200 mg] Comprimidos revestidos por película, de cor laranja claro, oblongos (7 mm x 17 mm), marcados com o logótipo da Grünenthal num dos lados e "H4" no outro lado.

[250 mg] Comprimidos revestidos por película, de cor vermelho acastanhado, oblongos (7 mm x 17 mm), marcados com o logótipo da Grünenthal num dos lados e "H5" no outro lado.

Os comprimidos de libertação prolongada de Palexia retard são embalados em blisters e fornecidos em embalagens de 7, 10, 10x1, 14, 14x1, 20, 20x1, 24, 28, 28x1, 30, 30x1, 40, 50, 50x1, 54, 56, 56x1, 60, 60x1, 90, 90x1, 100 e 100x1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Grünenthal, S.A.
Alameda Fernão Lopes, n.º. 12-8ºA
1495-190 Algés
Tel.: 21472300
Fax: 214710910
Email: grunenthal.pt@grunenthal.com

Fabricantes:


Grünenthal GmbH
Zieglerstasse 6, 52078 Aachen
Alemanha

Janssen Cilag S.P.A
Via Michelangelo Buonarroti, 23
20093 Cologno Monzese (MI)
Itália


Este medicamento está autorizado nos Estados-Membros do EEE (espaço económico europeu) sob as seguintes designações:


Áustria, Bélgica, Bulgária, Croácia, Chipre, Republica Checa, Estónia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Holanda, Polónia, Portugal, Roménia, Eslováquia, Espanha: PALEXIA retard
Dinamarca, Finlândia, Islândia, Noruega, Suécia: PALEXIA Depot
Irlanda, Eslovénia, Reino Unido: PALEXIA SR
Itália: PALEXIA RP

Anexo III – Dosagens disponíveis em Portugal



PALEXIA® retard 50 mg
comprimidos de libertação prolongada



 Tapentadol
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Engolir o comprimido inteiro.
30 comprimidos de libertação prolongada



PALEXIA® retard 100 mg
comprimidos de libertação prolongada




 Tapentadol
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Engolir o comprimido inteiro.
30 comprimidos de libertação prolongada



PALEXIA® retard 150 mg
comprimidos de libertação prolongada




 Tapentadol
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Engolir o comprimido inteiro.
30 comprimidos de libertação prolongada



PALEXIA[®] retard 200 mg
comprimidos de liberação
prolongada



Tapentadol
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Engolir o comprimido inteiro.
30 comprimidos de liberação prolongada



PALEXIA[®] retard 250 mg
comprimidos de liberação
prolongada



Tapentadol
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Engolir o comprimido inteiro.
30 comprimidos de liberação prolongada