

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5

Jackson C. Rapkiewicz
Rafaela Grobe

Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (IPDE-5) são considerados fármacos de primeira escolha no tratamento da disfunção erétil (DE).⁽¹⁾ No Brasil, possuem registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) medicamentos contendo lodenafila, sildenafil, tadalafila, udenafila e vardenafila (Quadro 1).⁽²⁾

Quadro 1. Marcas registradas de IPDE-5 no Brasil.⁽²⁾

Fármaco	Marcas registradas no Brasil
Lodenafila	Helleva
Sildenafil	Ah-Zul, Dejavú, Directus, Prilo, Sollevare, Vasifil, Viagra, Viasil, Videnfil, Virineo, Hazex e genéricos
Tadalafila	Cialis, Cialis Diário, Dalí, Hislafi, Lync, Nesta, Tada, Vorallis, Zyd e genéricos
Udenafila	Zydena
Vardenafila	Leviosa, Levitra*, Varmuve e genérico

*Apesar de o registro continuar ativo, no Pannel de Descontinuação de Medicamentos da Anvisa consta a descontinuação definitiva, informada pelo fabricante, de todas as apresentações em 20/07/2023.⁽³⁾

As características farmacológicas dos IPDE-5 são discutidas a seguir, no formato de perguntas e respostas.

O QUE É A DE?

É a incapacidade de atingir ou manter uma ereção suficiente para um desempenho sexual satisfatório,^(4,6) **de forma recorrente ou persistente.**^(5,6) As causas podem ser psicológicas, orgânicas ou mistas. Entre os fatores psicológicos estão estresse, depressão e ansiedade quanto ao desempenho sexual. Causas orgânicas incluem deficiência androgênica decorrente do hipogonadismo, disfunção neurológica incluindo lesões centrais ou periféricas por câncer ou trauma, distúrbios vasculares periféricos e anormalidades penianas. Também pode ocorrer disfunção orgânica secundária a outra doença como diabetes *mellitus* e ainda DE decorrente do uso de fármacos.⁽⁷⁾

COMO É O TRATAMENTO?

Em primeiro lugar deve-se tentar identificar e reverter causas subjacentes, se possível.^(4,5) Fatores de risco como hipertensão, doença arterial coronariana, dislipidemia, diabetes *mellitus*, tabagismo e abuso crônico de etanol devem ser considerados e minimizados. Os pacientes devem ser aconselhados a seguir um estilo de vida saudável para o coração, manter a forma física, perder peso para atingir um índice de massa corporal normal, ingerir pouco colesterol, não exagerar no consumo de etanol e não fumar. Em alguns casos, essas medidas são suficientes para restaurar a função erétil; caso não sejam, pode ser necessário tratamento específico.⁽⁵⁾

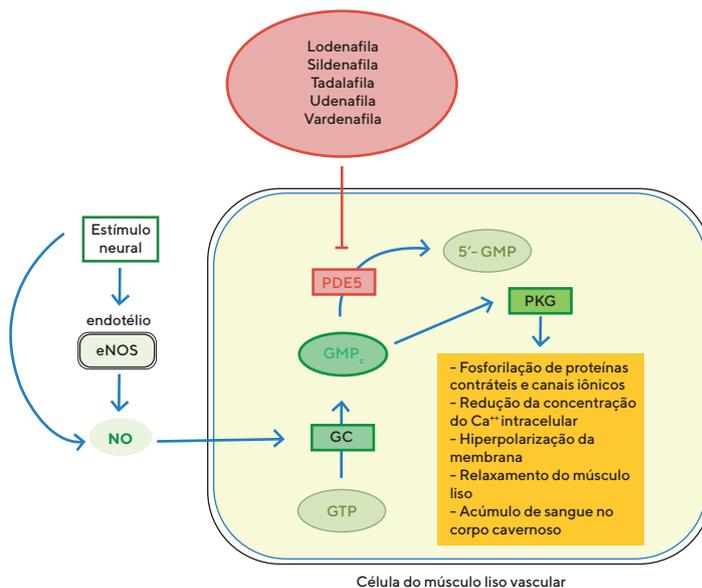
Naqueles com DE psicogênica, psicoterapia pode ser usada de forma isolada ou em combinação com tratamentos específicos.⁽⁵⁻⁷⁾ Entre os tratamentos disponíveis estão o uso de dispositivos de ereção por vácuo, medicamentos e cirurgia. De forma geral, intervenções menos invasivas são preferidas inicialmente e, entre elas, o uso de IPDE-5 é considerado como primeira linha devido à sua efetividade, facilidade de administração e incidência de efeitos adversos graves comparativamente baixa.⁽⁵⁾

COMO AGEM OS IPDE-5?

O estímulo sexual provoca a liberação de óxido nítrico (NO) pelo endotélio vascular nos corpos cavernosos e nas arteríolas que irrigam os corpos cavernosos. O NO então ativa a enzima guanilato ciclase (GC), que eleva os níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Este é um segundo mensageiro que ativa a proteína cinase G (PKG), levando à fosforilação de proteínas contráteis e canais iônicos, o que resulta na diminuição da concentração intracelular de íons cálcio. Ocorre então relaxamento do músculo liso e aumento do fluxo sanguíneo para os corpos cavernosos, permitindo a ereção.^(8,9)

A fosfodiesterase tipo 5 é uma enzima que degrada o GMPc. Assim, a sildenafil e os outros inibidores desta enzima são usados para retardar a degradação do GMPc, permitindo o influxo sanguíneo nos corpos cavernosos e consequentemente a ereção.^(1,8,9)

Figura 1. Mecanismo de ação dos IPDE-5.⁽⁹⁾



Legenda: eNOS = enzima óxido nítrico sintase endotelial; GC = guanilato ciclase; GMPc = monofosfato de guanosina cíclico; 5'-GMP = monofosfato 5' de guanosina; GTP = trifosfato de guanosina; NO = óxido nítrico; PDE5 = fosfodiesterase tipo 5; PKG = proteína cinase G.

OS IPDE-5 CAUSAM EREÇÃO NA AUSÊNCIA DO ESTÍMULO SEXUAL?

Não. É necessário o estímulo sexual para que haja liberação local de NO e os IPDE-5 aumentem os níveis de GMPc, resultando no relaxamento do músculo liso.^(1,6,7,8,10)

PODEM SER USADOS POR MULHERES?

Os IPDE-5 não são indicados para mulheres e a maior parte das bulas contraindica seu uso nesta população.^(8,11-15)

QUAIS AS DIFERENÇAS ENTRE OS IPDE-5?

Quatro representantes da classe dos IPDE-5 são comercializados nos Estados Unidos: avanafil, sildenafil, tadalafila e vardenafil. Quimicamente eles são análogos não hidrolisáveis do GMPc e atuam reduzindo o catabolismo daquela substância. Eles diferem quanto ao grau de seletividade na inibição da PDE-5 e outras fosfodiesterases, perfil farmacocinético, interação com alimentos e efeitos adversos.⁽⁵⁾

Todos são considerados igualmente efetivos, porém essa afirmação não se baseia em estudos comparativos diretos.⁽⁵⁾ Atualmente, não há evidência suficiente pra comprovar a superioridade de um IPDE-5 sobre o outro, apesar de poderem existir diferenças na farmacocinética e alguns eventos adversos (eventos visuais em potencial, dor nas costas, prolongamento do intervalo QT).⁽⁶⁾ A preferência do paciente por um ou outro fármaco pode ser decorrente do seu tempo de início de ação, duração do efeito ou custo.⁽⁵⁾

Na presença de estímulo sexual, a sildenafil em doses de 25-100 mg produz ereção satisfatória em 56-82% dos pacientes, independentemente da etiologia da DE. Resultados similares foram reportados para vardenafil (65-80%) e tadalafila (62-77%). A efetividade parece estar relacionada à dose. Os piores resultados foram

documentados em pacientes com diabetes *mellitus* ou após prostatectomia radical ou ainda naqueles com doença vascular severa, provavelmente devido à neuropatia ou dano nervoso relacionado com cirurgia.⁽⁵⁾

DEVEM SER INGERIDOS QUANTO TEMPO ANTES DA ATIVIDADE SEXUAL?

A administração deve ser feita conforme a orientação de cada fabricante, sendo em geral recomendada a ingestão cerca de 30 a 60 minutos antes da atividade sexual (Quadro 2). A tadalafila pode ser usada no esquema de dose diária em horário fixo, uma vez que o efeito pode permanecer por até 36 horas.⁽¹⁾

PODEM SER ADMINISTRADOS COM ALIMENTOS?

Todos os representantes podem ser ingeridos com ou sem alimentos,^(8,11-15) porém sildenafil e vardenafil podem apresentar redução na velocidade de absorção quando administrados com uma refeição rica em gordura (Quadro 2),^(6,8,11) potencialmente atrasando o início da ação.⁽⁶⁾

Quadro 2. Dose usual, duração do efeito e interferência de alimentos.

Fármaco	Dose usual (uma vez ao dia)	Duração do efeito	Interferência de alimentos
Lodenafil	80 mg/dia, ^(7,12) 20-60 min* antes da AS ⁽⁷⁾	6 h ⁽¹⁰⁾	A ingestão com alimentos não altera sua concentração sérica máxima. ⁽¹²⁾
Sildenafil	25-100 mg/dia, ^(1,4,5,6) 30 min-4 h* antes da AS ⁽¹⁾	Até 4 h ^(1,5)	Refeições ricas em gordura reduzem a velocidade, mas não diminuem significativamente a extensão da absorção. ^(6,8)

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5

Tadalafila	Uso diário: 2,5-5 mg/dia, no mesmo horário ^(1,4,5,6) Sob demanda: 5-20 mg/dia, ^(1,4,6,7) ao menos 30 min antes da AS ⁽⁴⁻⁷⁾	Até 36 h ^(1,5-7,9,10)	Não há interferência ^(1,5,7,14)
Udenafila	100 ou 200 mg/dia ^{**} , ⁽⁷⁾ 30 min a 12 horas antes da AS ^(7,15)	Até 12 h ⁽¹⁵⁾	Não há interação com alimentos. ⁽¹⁵⁾
Vardenafila (comprimidos revestidos)	5-20 mg/dia, ^(4-7,11) 25-60 min antes da AS ^(6,7,11)	Até cerca de 4-5 h ⁽⁵⁾	Refeições ricas em gordura reduzem a velocidade, mas não diminuem significativamente a extensão da absorção, ^(6,11) não parecendo ser necessários ajustes de dose. ⁽⁶⁾

Legenda: AS=Atividade sexual. *No Brasil, as bulas do Helleve e do Viagra indicam ingerir o comprimido 60 min antes da AS. **No Brasil, a bula do Zydene recomenda o uso de 100 mg/dia.

COMO O FARMACÊUTICO PODE ORIENTAR OS PACIENTES QUE UTILIZAM IPDE-5?

Cerca de 30 a 40% dos pacientes não respondem aos IPDE-5. Acredita-se que ao menos metade dessas pessoas poderiam ser beneficiadas com orientações sobre o uso correto dos medicamentos. Algumas destas orientações são apresentadas a seguir.⁽⁵⁾

- O engajamento na estimulação sexual prévia auxilia a proporcionar melhores resultados;
- Para uma resposta mais rápida, recomenda-se que sildenafil e vardenafil sejam ingeridas de estômago vazio, ao menos duas horas antes da refeição;

- Pacientes que não respondem com a primeira dose devem continuar o uso até ao menos sete a oito doses (uma ao dia), já que maiores taxas de sucesso foram observadas com a administração sequencial;
- Algumas pessoas necessitam de um aumento gradual da dose para apresentar resultado;
- Deve-se evitar o uso excessivo de etanol, que pode causar sonolência e hipotensão e piorar a DE;
- O tratamento de patologias que contribuem com a DE deve ser otimizado;
- Sempre que possível, o paciente deve parar de fumar e perder peso (caso seja obeso).

O TRATAMENTO PERDE O EFEITO COM O PASSAR DO TEMPO?

O uso em longo prazo por até 10 anos consecutivos continua sendo efetivo e não é associado com taquifilaxia (atenuação do efeito com o uso de doses consecutivas).⁽⁵⁾

A taxa de descontinuação voluntária tem sido relatada em até 50% após seis a 24 meses de tratamento, mesmo com resposta positiva, provavelmente devido a fatores como alto custo, dificuldades de obtenção, reações adversas, perda de interesse sexual, problemas relacionados aos parceiros ou a eficácia abaixo da expectativa.⁽⁵⁾

QUAIS AS PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS?

Na maioria dos casos, as reações são leves ou moderadas e autolimitadas, e os pacientes desenvolvem tolerância com o uso contínuo. Em doses usuais, as reações mais comuns são cefaleia, rubor facial, dispepsia, congestão nasal e tontura. Todas elas estão relacionadas

à dose e são decorrentes de vasodilatação ou do relaxamento do músculo liso secundário à inibição da PDE-5 ou PDE-1 nos tecidos vasculares ou cardíacos.⁽⁵⁾

Reações cardiovasculares

Sildenafil e vardenafila provocam uma redução de 8-10 mmHg na pressão sistólica e de 5-6 mmHg na pressão diastólica. Essa redução tem início cerca de uma hora após a ingestão e dura aproximadamente quatro horas. A maioria das pessoas não sente essa variação, porém alguns podem desenvolver sintomas clínicos, como os que usam vários anti-hipertensivos ou nitratos e os que já apresentam hipotensão basal. A tadalafila provoca menor queda na pressão sanguínea, mas todos devem ser usados com cuidado em pacientes com doença cardiovascular devido ao risco cardíaco inerente à atividade sexual.⁽⁵⁾

Outros riscos cardiovasculares

Há relatos, pós-comercialização, de reações adversas cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares sérias (infarto do miocárdio, morte súbita, arritmia ventricular, ataque isquêmico transitório, hipertensão, hemorragia cerebrovascular, intracerebral e pulmonar) associados ao uso de IPDE-5. Na maioria dos casos, o paciente possuía fatores de risco cardiovascular preexistentes, com muitas dessas reações ocorrendo durante ou logo após a atividade sexual. Não se sabe se essas reações cardiovasculares estão associadas ao IPDE-5, à atividade sexual, à condição cardiovascular do paciente, a uma combinação de fatores ou a outros fatores. Portanto, pacientes com doenças cardiovasculares que tenham sido aconselhados a evitar atividade sexual não devem ser tratados com IPDE-5.⁽¹⁾

Em pacientes sem fatores de risco cardiovascular preexistentes, o risco de reações cardiovasculares sérias associadas com IPDE-5 parece baixo.⁽⁷⁾ Entretanto, há relatos de reações cardiovasculares sérias mesmo em pacientes que não ti-

nam fatores de risco aparentes.^(1,7) Um consenso emitido por especialistas da *American College of Cardiology e American Heart Association* apontou que os pacientes com disfunção erétil têm, em sua maioria, mais de 45 anos e são mais propensos a ter fatores de risco que os predispõem a doenças cardiovasculares.⁽⁷⁾

Vardenafila pode prolongar o intervalo QT. Desse modo, é melhor evitar seu uso em pacientes com fatores de risco relevantes, como hipocalemia (baixo nível de potássio no sangue), prolongamento congênito do intervalo QT ou o uso de antiarrítmicos.⁽⁷⁾

Reações oftálmicas

Sildenafil e vardenafila causam aumento da sensibilidade à luz, visão borrada ou perda da capacidade de distinguir as cores azul/verde em 2-3% dos pacientes. Estes efeitos estão relacionados com a dose e resultam da inibição da PDE-6 nas células fotorreceptoras da retina. A inibição da PDE-6 com a tadalafila é mínima e as reações adversas visuais com o seu uso têm uma incidência menor. Apesar disso, todos os representantes devem ser usados com cautela em pacientes que tenham risco para retinite pigmentosa, doença genética associada com deficiência de PDE na retina.⁽⁵⁾

Casos raros de perda de visão repentina (às vezes permanentes) atribuídos à neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NOIAN) ocorreram em pacientes que usaram IPDE-5. Apesar de uma relação causal não ter sido estabelecida, acredita-se que a redução da pressão sanguínea causada por esses fármacos poderia reduzir o fluxo sanguíneo para o nervo óptico, prejudicando a visão de forma repentina e unilateral. Pacientes que têm risco de desenvolver NOIAN devem ser avaliados por um oftalmologista antes de usar IPDE-5. Estão incluídos aqueles com glaucoma, degeneração macular, retinopatia diabética, dislipidemia, hipertensão, aqueles que foram submetidos a cirurgia oftálmica, os que tiveram trauma ocular, pessoas a partir dos 50 anos e fumantes. Pacientes que

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5

apresentarem perda de visão unilateral repentina durante o uso dos fármacos devem imediatamente interromper o uso e ser avaliados considerando a possibilidade de NOIAN.^(1,5)

Outras reações

Há relatos de perda de audição unilateral aguda após o uso de IPDE-5, porém uma relação causal não foi estabelecida. O medicamento deve ser suspenso caso ocorra perda repentina da audição.⁽⁵⁾

O priapismo é uma reação adversa rara com o uso de IPDE-5, principalmente de sildenafil e vardenafil. Sua ocorrência tem sido associada com o uso de doses excessivas ou com o uso concomitante de outros medicamentos eretogênicos.⁽⁵⁾

Mialgia e dores nas costas também são relatados com o uso de IPDE-5, especialmente tadalafila, por maior inibição da PDE-11.⁽⁵⁾

OS IPDE-5 SÃO CONTRAINDICADOS EM PACIENTES QUE USAM VASODILATADORES?

Os IPDE-5 têm baixa probabilidade de interagir com a maioria dos anti-hipertensivos,⁽⁵⁾ porém são contraindicados em pacientes que recebam nitratos por qualquer via, em horários definidos ou de forma intermitente.^(1,5,7) Aproximadamente 8% dos pacientes que ingerem nitratos orgânicos podem desenvolver hipotensão severa e repentina se também ingerirem IPDE-5. A diminuição da pressão sanguínea resulta de dois fatores principais: a produção de hipotensão causada pelos nitratos isolados e a doação de óxido nítrico dos nitratos, o que pode estimular a atividade da GC e aumentar os níveis teciduais de GMPC. Além disso, o uso dos nitratos deve ser suspenso por 24 horas após a administração de sildenafil ou vardenafil e por 48 horas após a administração de tadalafila. Caso o paciente que tenha feito uso de um

IPDE-5 necessite de tratamento médico para angina, devem ser usados fármacos não nitratos (bloqueadores de canais de cálcio, antagonistas beta-adrenérgicos e morfina).⁽⁵⁾

Também foram descritas pequenas diminuições na pressão arterial, com hipotensão ortostática sintomática, em alguns pacientes fazendo uso de IPDE-5 e antagonistas alfa-adrenérgicos.^(5,7) O grau da hipotensão que se desenvolve é dependente de vários fatores: a) estabilidade da pressão arterial do paciente anteriormente ao uso de ambos os fármacos, b) a dose do antagonista alfa-adrenérgico utilizada, c) cada um dos fármacos utilizados e d) a hora da administração de ambos os fármacos. Essa interação produz menos hipotensão quando o paciente apresenta pressão arterial estável, é utilizada uma dose baixa de antagonista alfa-adrenérgico, é utilizado um antagonista alfa-adrenérgico urosselativo (tansulosina ou silodosina) ou uma formulação de liberação prolongada de antagonista alfa-adrenérgico (alfuzosina ou doxazosina), a tadalafila é usada preferencialmente, e um intervalo de quatro a seis horas entre as doses dos medicamentos é observado.⁽⁵⁾ De forma geral, o paciente deve estar estabilizado no tratamento com o bloqueador alfa-adrenérgico antes do início do IPDE-5, em baixas doses, ajustadas de acordo com a resposta.⁽⁷⁾

AJUSTES DE DOSES EM IDOSOS/DOENÇA RENAL

Os IPDE-5 variam quanto à necessidade de ajustes de dose para idosos ou aqueles com função renal comprometida (Quadro 3).⁽⁵⁾

Quadro 3. Ajustes de doses para idosos ou com doença renal.

Fármaco	Doses para idosos	Doses para função renal comprometida*
Lodenafila	Não é necessário ajuste de dose em pacientes entre 65 e 85 anos. ⁽¹²⁾	Não há menção de ajuste de dose. ⁽¹²⁾
Sildenafil	Ajuste de dose não é necessário, ⁽⁸⁾ mas pode ser considerada dose inicial de 25 mg. ^(1,6)	Grave: dose inicial de 25 mg; ^(1,6,8) Leve a moderada: sem ajuste necessário. ^(1,6,8)
Tadalafila	Não é necessário ajuste. ^(1,6,13,14)	Sob demanda: Moderada: dose inicial 5 mg no máximo uma vez ao dia. Dose máxima de 10 mg a cada 48 horas; ^(1,6) Grave: dose máxima de 5 mg a cada 72 horas. ^(1,6) Uso diário: Leve a moderada: não é necessário ajuste de dose. ⁽¹⁴⁾ Grave: uso não recomendado. ^(1,6,14)
Udenafila	Não é necessário ajuste. ⁽¹⁵⁾	Leve: não é necessário ajuste de dose; ⁽¹⁵⁾ Moderada a grave: uso não recomendado. ⁽¹⁵⁾
Vardenafila	Não é necessário ajuste, ⁽¹¹⁾ mas pode ser considerada uma dose inicial mais baixa, de 5 mg. ^(1,6)	Leve a moderada: não é necessário ajuste de dose; ^(1,6,7) Não foi estudada em pacientes que necessitam de diálise, não havendo recomendação de doses para tais pacientes. ⁽⁶⁾

*Grau de comprometimento da função renal, conforme depuração de creatinina (CLcr): grave = CLcr < 30 mL/min; moderada = CLcr de 31 a 50 mL/min; leve = CLcr de 51 a 80 mL/min.

Referências:

1) MERATIVE. Merative™ Micromedex® Drugdex®. Electronic version. Ann Arbor, Michigan: Merative. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 18 out. 2023.

2) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Medicamentos. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em 10 out. 2023.

3) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Descontinuação de medicamentos. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/mercado/descontinuacao-de-medicamentos>>. Acesso em 07 nov. 2023.

4) MURPHY, M. *et al.* Oral PDE5 inhibitors for erectile dysfunction. *US Pharm.*, v.43, n.6, p.29-33, 2018. Disponível em: <<https://www.uspharmacist.com/article/oral-pde5-inhibitors-for-erectile-dysfunction>>. Acesso em 15 jul. 2022.

5) LEE, M.; SHARIFI, R. Erectile dysfunction. In: DIPIRO, J.T. *et al.* DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 12. ed. New York: McGraw-Hill, 2023. p.1365-1392.

6) COBAUGH, D.J. (Ed). *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2022.

7) SWEETMAN, S.C. (Ed). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version. Ann Arbor, Michigan: Merative. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 18 out. 2023.

8) VIAGRA: citrato de sildenafil, comprimidos revestidos. Responsável Técnico: Márcia Yoshie Hachimoto - CRF-RJ nº 13.349. Campos dos Goytacazes: Mylan, 2021. Bula para profissionais de saúde.

9) SNYDER, P.J. Androgens and the male repro-

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5

ductive tract. In: BRUNTON, L.L.; KNOLLMAN, B. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 14. ed. New York: McGraw-Hill, 2023. p.991-1021.

10) AITA, G. *et al.* Erectile dysfunction: drug treatment. **Rev Assoc Med Bras**, v.65, n.9, p.1133-1142, 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ramb/a/XbDBLWDd9R5ZyjPBFKj7bZF/>>. Acesso em 15 jul. 2022.

11) LEVITRA: cloridrato de vardenafila, comprimidos revestidos. Responsável Técnico: Dirce Eiko Mimura - CRF-SP nº 16.532. São Paulo: Bayer, 2022. Bula para profissionais de saúde.

12) HELLEVA: carbonato de lodenafila, comprimidos. Responsável Técnico: José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446. Itapira: Cristália, 2020. Bula para profissionais de saúde.

13) CIALIS: tadalafila, comprimidos revestidos. Responsável Técnico: Felipe B. Z. da Silva - CRF-SP nº 76.601. São Paulo: Eli Lilly do Brasil, 2022. Bula para profissionais de saúde.

14) CIALIS DIÁRIO: tadalafila, comprimidos revestidos. Responsável Técnico: Felipe B. Z. da Silva - CRF-SP nº 76.601. São Paulo: Eli Lilly do Brasil, 2022. Bula para profissionais de saúde.

15) ZYDENA: udenafila, comprimidos revestidos. Responsável Técnico: Maria Benedita Pereira - CRF-SP nº 30.378. São Paulo: Eurofarma, 2017. Bula para profissionais de saúde.

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL
DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ
CIM FORMANDO - Edição nº 04 - Ano XX - 2023

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.
Gerente Técnico-Científico: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200
Farmacêuticas: Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311
Karin Juliana Bitencourt Zaros - CRF-PR 15.619

Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan
Twitter: twitter.com/cimcrfpr