

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Neuza Filipa Rodrigues de Oliveira

M

2021-2022

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

Relatório de Estágio Curricular

Neuza Filipa Rodrigues de Oliveira

Farmácia Santo Ovídio

Janeiro de 2022 a Julho de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Irene Rebelo

Monitor Farmácia comunitária: Dra. Ana Paula Ramos

Julho de 2022

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 8 de Julho de 2022

Neuza Filipa Rodrigues de Oliveira

Agradecimentos

O meu agradecimento vai, em primeiro lugar, para todos os que contribuíram para esta fase final de curso nomeadamente aos Professores Orientadores da unidade curricular “Estágio” e em especial à minha orientadora, a professora Doutora Irene Rebelo, que esteve sempre disponível para tudo e, ainda, à direção da Farmácia Santo Ovídio pela receptividade com que me receberam e me acompanharam.

À Dr.^a Ana Paula Ramos pela sua dedicação, orientação e ensinamentos que marcaram estes seis meses de trabalho, tudo em prol de uma aprendizagem mais enriquecedora possível.

A toda a equipa da Farmácia Santo Ovídio a Dr.^a Ana Paula Ramos, a Dr.^a Michele Fajardo, a Rita Rente, o Dr. Hugo Mendes e a Dona Fátima Lopes pelo carinho, ensinamento e integração na equipa. Foram, sem dúvida, essenciais para que esta fosse uma fase de enorme crescimento, aprendizagem e desenvolvimento nas mais diversas vertentes.

Não posso deixar de agradecer aos meus colegas trabalhadores-estudantes Rita, Sofia e Pedro por todo o apoio, companheirismo e amizade neste longo caminho.

Por fim, agradeço aos meus pais, ao meu irmão, à minha avó, à Diana e ao Daniel pelo apoio, dedicação, amor, motivação recebidos durante não só este percurso, mas de uma vida inteira.

A minha gratidão a todos os que nunca me deixaram desistir e que estiveram comigo, incondicionalmente.

Resumo

Este documento tem como objetivo a descrição das atividades desenvolvidas na unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Encontra-se dividido em duas partes: a primeira consistiu na realização de atividades/experiências que tenham surgido no dia-a-dia do estágio, no contacto próximo com o utente, com uma vertente mais interventiva a nível social, mas tendo, sempre, uma base científica.

A atividade 1 consistiu na apresentação de contraceção de emergência numa escola secundária em Vila Real, para alunos do 12º ano, onde teve lugar o esclarecimento de dúvidas e curiosidades. A atividade 2 passou pela produção de um panfleto sobre infeções urinárias e formas de ajudar a prevenir as mesmas. A terceira atividade teve como base a exposição solar: as mais-valias de uma exposição diária, mas tendo em mente os malefícios de uma exposição não protegida e para isso, foram abordadas formas de proteção solar.

Na parte 2 foram escolhidos temas para desenvolvimento mais extenso com uma componente científica robusta: a primeira temática abordou a comparação entre a varfarina e o rivaroxabano, vantagens e desvantagens dos 2 fármacos; o segundo tópico debateu o impacto da ciprofloxacina na flora e a utilidade dos probióticos e o terceiro teve por base a exploração da interação entre o sumo de toranja e a felodipina.

Índice geral

Declaração de integridade	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo	iv
Lista de abreviaturas.....	vii
Parte 1: Atividades desenvolvidas	1
Secção A – Farmácia comunitária	1
1- Contextualização do estágio curricular	1
2- Cronograma de atividades e sua explicação	2
3- Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Contraceção de emergência.....	4
Atividade 2: Infecções urinárias e formas de prevenção	6
Atividade 3: Sol: os seus benefícios para a saúde e importância da proteção solar.....	8
Parte 2: Temas de desenvolvimento	10
Tema 1: Comparação entre a varfarina e o rivaroxabano.....	10
Tema 2: Impacto da ciprofloxacina na flora e os benefícios dos probióticos ..	19
Tema 3: Interação entre o sumo de toranja e a felodipina	26
Conclusão global	33
Bibliografia.....	34

Índice de tabelas, figuras e anexos

Tabela 1: Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária 2

Tabela 2: Resumo das principais diferenças dos dois fármacos pertencentes a classes farmacoterapêuticas diferentes, sendo indicadas vantagens e desvantagens.....18

Figura 1: Despesa com os diferentes anticoagulantes orais, de realçar, o aumento mais acentuado com o Rivaroxabano 14

ANEXO I- Resumo da formação apresentada na escola secundária S. Pedro no âmbito da contraceção de emergência..... 43

ANEXO II- Atividade 2 (Panfleto): Infecções urinárias e formas de prevenção 48

ANEXO III- Atividade 3 (Poster): Sol: os seus benefícios para a saúde e importância da proteção solar 50

ANEXO IV- Resumo da formação interna dada à equipa da farmácia comunitária no âmbito da comparação entre a Varfarina e o Rivaroxabano.....51

Lista de abreviaturas

AAS – Ácido Acetilsalicílico

ABC – Transportadores Cassete de Ligação ao Trifosfato de Adenosina

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AGCC – Ácidos Gordos de Cadeia Curta

AINES – Anti-inflamatórios não Esteroides

AOD – Anticoagulantes Orais Diretos

aPTT – Tempo de Tromboplastina parcial ativado

ARNm – Ácido Ribonucleico mensageiro

ARNr – Ácido Ribonucleico ribossômico

ATP – Adenosina Trifosfato

AUC – Área Sob a Curva

AUP – Acetato de Ulipristal

AVCI – Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

BCRP – Proteína de resistência do cancro da mama

C_{máx} – Concentração máxima

CYP – Citocromo P450

V_d – Volume de distribuição

DHB - 6'7'-dihidroxibergamotina

DIU – Dispositivo Intrauterino

Dr. – Doutor

Dr.^a - Doutora

EcN – Escherichia coli Nissle

EMA – Agência Europeia do Medicamento

ESF – Fator Epidérmico Solúvel

ETEC – Escherichia coli enterotoxigénica

FA – Fibrilação atrial

FFAR2 – Recetor 2 do ácido gordo livre

FOS – Fruto-oligossacáridos

FSO – Farmácia Santo Ovídio

GOS – Galacto-oligossacáridos

Ig – Imunoglobulina

IL – Interleucina

INR – Ratio Normalizado Internacional

ITU – Infecção do Trato Urinário

LH – Hormona Luteinizante

MDR – Resistência a Múltiplos Fármacos

MRP2 – Proteína 2 de resistência a múltiplos fármacos

NF- κ B – Fator Nuclear Kappa β

NK – Células *Natural Killer*

NO – Óxido Nítrico

OATPs – Polipéptidos de transporte de aniões orgânicos

ROS – Espécies reativas de oxigênio

RUV – Radiação Ultravioleta

RV – Rotavírus

SNC – Sistema Nervoso Central

TNF α – Fator de Necrose Tumoral α

TP – Tempo de Protrombina

UVA – Ultravioleta A

UVB – Ultravioleta B

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

1 – Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular decorreu na FSO, situada na rua Soares dos Reis 650 - Vila Nova de Gaia, entre os períodos de 10 de janeiro a 8 de julho. A FSO pertence ao grupo Sofarma de sete farmácias em conjunto com a Farmácia Monte da Virgem, Farmácia Birra, Farmácia Guifões, Farmácia Braga, Farmácia Gomes e Farmácia Santos. A FSO localiza-se numa zona habitacional, onde podemos encontrar outros serviços, nomeadamente, bancos, lojas de comércio variadas, recebendo por isso, uma população muito diversificada que abrange todas as faixas etárias de utentes e, ainda, uma grande comunidade de emigrantes e alguns turistas. A FSO encontra-se em funcionamento das 8h30 às 20h00 de segunda a sábado, incluindo feriados.

Relativamente ao espaço físico, na zona exterior encontra-se assinalada por uma cruz verde, que caracteriza a presença de uma farmácia, assim como o nome da mesma, tendo apenas uma montra onde se encontram expostos alguns produtos e se publicitam campanhas. No seu interior tem 3 postos de atendimento, cada um possui um computador, leitor ótico de códigos de barras e uma impressora. Esta zona é composta por lineares onde se encontram exibidos os Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica, higiene oral, material ortopédico, produtos de dermocosmética, encontrando-se tudo organizado de acordo com a função em cuidados maternos e puericultura, podologia, produtos para homem e sexualidade, capilares, homeopatia e as diferentes marcas de dermocosmética.

Relativamente à constituição da equipa da FSO podemos contar com os seguintes elementos: a Dr.^a Ana Paula Ramos (Diretora Técnica e minha orientadora), a Dr.^a Michele Fajardo (farmacêutica), a Rita Rente (técnica de farmácia), o Dr. Hugo Mendes (farmacêutico), a Dona Fátima Lopes (técnica de farmácia) e a Dona Maria José (auxiliar de limpeza).

2 – Cronograma de atividades e sua explicação

No primeiro dia de estágio foi-me apresentada toda a equipa, as instalações da FSO e, em geral, explicada a organização/ áreas dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica.

Tabela 1 – Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária.

	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Realização e receção de encomendas							
Armazenamento e reposição de stocks							
Controlo de prazos de validade							
Dispensa de medicamentos supervisionada							
Dispensa autónoma de medicamentos							
Aconselhamento e dispensa de outros produtos							
Atividades científicas							

As encomendas da farmácia devem ir de encontro às necessidades dos utentes que serve. Para isso, na FSO as encomendas são feitas pelo escritório que, com base no histórico de vendas, flutuação sazonal, assegura os stocks ajustados. As encomendas podem ser diárias, de forma a garantir o stock mínimo, encomendas ao próprio laboratório produtor ou representante da marca e encomendas individuais feitas no momento do atendimento, quando, por alguma razão, faltam medicamentos para a dispensa completa de uma receita ou produtos de venda livre solicitados pelo utente que não se encontrem na farmácia naquele momento. A empresa de distribuição grossista com que a FSO (e o grupo Sofarma) trabalha é a OCP Portugal.

Relativamente à receção de encomendas que chegam à farmácia, esta deve ser o mais breve possível, de forma a garantir a atualização de stocks, a receção de pedidos solicitados pelos utentes e a não acumulação de caixotes no espaço de *backoffice*.

Nesta fase é essencial confirmar a fatura, se existem produtos de frio, caso existam devem ser guardados no frigorífico e registado o prazo de validade e o respetivo número de unidades recebidas. Na receção, os produtos são lidos pelo seu código de barras ou *QR code* e verifica-se individualmente a integridade da embalagem, prazo de validade, quantidades enviadas e, no final, confirma-se o valor total assim como o número total de embalagens recebidas que tem de corresponder ao da fatura.

Uma das importantes ações a realizar é o armazenamento/ arrumação de todos os medicamentos/ produtos, sendo essencial que todos os elementos da equipa saibam onde podem encontrar os mesmos aquando do atendimento ao público. A arrumação faz-se segundo: medicamento ser de referência, laboratório genérico, forma farmacêutica, dosagem (da menor para a maior), prazo de validade (primeiro a expirar é o primeiro a sair) e os estupefacientes e psicotrópicos estão guardados separadamente dos restantes. Importante mencionar que quer os lineares quer as gavetas têm de ser constantemente repostos de medicamentos/ produtos.

De forma a garantir a qualidade e segurança dos produtos dispensados na farmácia é essencial fazer o controlo dos prazos de validade. Para isso, imprimem-se listagens de produtos existentes na farmácia, cujo prazo de validade termina em 6 meses. Assim, são retirados das prateleiras/ gavetas todos os produtos cujo prazo de validade esteja a terminar e são devolvidos aos respetivos fornecedores, acompanhados pela nota de devolução.

A dispensa de medicamentos é a função primordial do farmacêutico enquanto especialista do medicamento, tendo a responsabilidade de assegurar a dispensa do medicamento adequado ao utente com que se depara e ao qual tem de explicar toda a informação para o uso seguro e ajustado do mesmo. Quando recebemos uma receita médica devemos ter um olhar crítico sobre a mesma no que aos aspetos farmacoterapêuticos diz respeito, devemos analisar: adequação do medicamento, dose, posologia e duração do tratamento à condição subjacente do utente e certificar-nos de que não existem interações entre medicamentos que possam levar a reações adversas. Uma outra vertente do atendimento é o aconselhamento que o utente procura nos profissionais de saúde nas mais variadas situações. Neste tipo de atendimentos o conhecimento da situação clínica da pessoa e dos sinais e sintomas é fulcral, devendo-se colocar todas as questões necessárias para um melhor aconselhamento, visto que, a população é cada vez mais informada e vem muitas vezes com ideias pré-concebidas acerca daquilo que necessita. Daí que nos cabe garantir que o medicamento não sujeito a receita médica que estamos a dispensar ao utente se adequa não só à situação de que se queixa como não interage com possível medicação que faça.

3 – Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1

Título: Contraceção de emergência

Contextualização: Devido à elevada quantidade de informação disponível, atualmente, acresce uma necessidade de saber filtrar a mais relevante. Desta forma, surge uma necessidade de se intervir junto das populações mais jovens, abordando a contraceção de emergência e em que situações se deve usar.

Desenvolvimento/intervenção: Assim, a intervenção passou pela apresentação do tema aos alunos do 12º ano da Escola Secundária São Pedro, seguida de discussão de prós e contras desta abordagem e esclarecimento de algumas dúvidas/ curiosidades.

A contraceção de emergência é a intervenção que permite prevenir uma gravidez indesejada quando não foi utilizado nenhum método de contraceção ou situações em que houve falha ou até uso indevido do mesmo (1,2). Os métodos podem ser hormonais, como o caso de Levonorgestrel (1.5 mg) e o AUP (30 mg) e não hormonais que se baseia no uso do DIU de cobre, só disponível em unidades de saúde (1). Os métodos contraceptivos orais de emergência têm como mecanismo de ação a inibição ou atraso da ovulação, evitando o contacto entre o espermatozoide e o ócito e a fertilização não acontece (1). Em concreto o Levonorgestrel, inibe a ovulação até 3 dias, atua no início do pico pré-ovulatório de LH que, por sua vez, impede o desenvolvimento do folículo e a sua rutura. Logo, se o pico de LH já tiver começado ou a ovulação ocorrido, este método de emergência perde a sua eficácia (1). O AUP tem mecanismo de ação semelhante ao do Levonorgestrel, inibe ou atrasa a ovulação por 5 dias, atuando na fase inicial e tardia do pico pré-ovulatório de LH, sendo que apresenta uma janela de eficácia de cerca de 120 horas (5 dias) em comparação ao Levonorgestrel que tem uma janela de 72 horas (1,3). O DIU de cobre liberta iões de cobre que são tóxicos para os espermatozoides e ócitos inibindo a fertilização (1). A resposta inflamatória no endométrio devido ao DIU de cobre é desfavorável para um possível zigoto fertilizado e potencialmente inibe a implantação. É o método mais eficaz e que garante benefícios anticoncepcionais por um período de 10 anos após inserção do mesmo (1).

Os métodos contraceptivos orais de emergência são os mais utilizados, embora não sejam tão eficazes como os métodos contraceptivos hormonais regulares (3). Relativamente à eficácia de cada um dos métodos mencionados: os ensaios clínicos demonstraram que o DIU de cobre tem uma eficácia superior a 99%, apesar de ser o método menos reconhecido é o mais confiável; a contraceção oral de emergência evita

cerca de dois terços das gestações, se iniciada nas primeiras 24 horas após a relação sexual desprotegida (3). Estudos controlados randomizados compararam a eficácia do AUP e o Levonorgestrel em mulheres que fizeram a contraceção de emergência entre as 0 e as 72 horas após uma relação sexual desprotegida e concluíram que o risco de gravidez era inferior com a utilização de AUP (4). Fatores que podem afetar a escolha do método de emergência mais adequado são: o tempo que passou após a relação sexual desprotegida, o índice de massa corporal e o uso de fármacos potencialmente indutores de enzimas (3). De salientar, que a contraceção de emergência deve ser utilizada com a maior brevidade possível logo após a relação sexual desprotegida, estando associada a uma maior eficácia do método (4,5). Dado que a contraceção de emergência não é um método contracetivo regular, não deve ser utilizado como tal, pelo que a sua utilização deve ser excecional (5). Os métodos de contraceção de emergência não são abortivos, pelo que, se a gravidez já tiver acontecido, não promovem a interrupção da mesma nem promovem teratogenicidade (4,5).

Relativamente aos efeitos secundários possíveis: náuseas, vômitos, desconforto abdominal, dores pélvicas, dor de cabeça, tonturas, fadiga, podendo surgir, dias após a toma, sensibilidade mamária, pequenas hemorragias vaginais e antecipação ou atraso da menstruação e possível desregulação dos ciclos durante algum tempo. Efeitos secundários menos frequentes: afeções dos tecidos cutâneos, urticária, prurido, boca seca, perturbações emocionais e mal-estar (3,4). No caso de ocorrer gravidez após a toma de Levonorgestrel, deve considerar-se a probabilidade de gravidez ectópica, apesar do risco absoluto ser baixo (2,3).

A contraceção de emergência pode ser adquirida gratuitamente em centros de saúde e a nível hospitalar (serviço de ginecologia e obstetrícia), sendo que nas farmácias pode ser adquirida por venda livre (5).

Uma informação importante a ser transmitida ao balcão da farmácia é de que caso a utente vomite até 3 horas após a toma da contraceção de emergência, deve ser tomado outro comprimido (4).

Conclusão: Os alunos gostaram da forma simplificada com que o tema foi apresentado, sentiram-se à vontade para colocar questões sobre este e outros tópicos relacionados com a temática em causa e, em geral, o objetivo de esclarecer e informar foi atingido com sucesso.

Atividade 2

Título: Infecções urinárias e formas de prevenção

Contextualização: As ITU são das infecções mais comuns encontradas na prática clínica (6). Dado que a resistência aos antibióticos é cada vez mais uma realidade alarmante, surge assim uma necessidade de se prevenir com boas práticas quer de higiene quer com suplementação.

Desenvolvimento/intervenção: Assim, a intervenção passou pela demonstração, em forma de panfleto, das principais formas de prevenção que podem ser aplicadas ao dia-a-dia, de modo a garantir uma mudança de comportamentos.

As ITU são das mais comuns infecções bacterianas e podem afetar tanto homens como mulheres, sendo o sexo feminino 14 vezes mais afetado em comparação com o masculino (6,7). Dentro da população feminina, cerca de 50% das mulheres poderão ser afetadas ao longo da vida por uma ITU, sendo que, sensivelmente, 25% das mulheres que apresentam um primeiro episódio de cistite bacteriana, podem sofrer ITU recorrente num período de 6 meses (7). As ITU recorrentes representam um desafio a nível de tratamento, uma vez, que estes doentes são, frequentemente, tratados com antibióticos mesmo em situações de bacteriúria assintomática, o que poderá acarretar a longo prazo aumento das resistências aos antibióticos e alterações na microbiota da vagina e do trato gastrointestinal (6). As ITU podem ser divididas em dois grupos: as ITU adquiridas em meio hospitalar e as ITU adquiridas na comunidade (6). As ITU adquiridas na comunidade são diagnosticadas, em grande parte, em mulheres com fatores de risco como idade, padecer de diabetes mellitus, histórico de ITU e vida sexual ativa (6). Relativamente às ITU nosocomiais, associam-se a intervenções médicas invasivas como por exemplo a presença de cateteres urinários, dispositivos prostéticos e o longo tempo de hospitalização que pode expor a patógenos mais comuns em meio hospitalar (*Klebsiella*, *Proteus*) (8,9). Os sinais e sintomas dos pacientes com cistite podem abranger disúria, aumento da urgência e frequência em urinar, hematúria, sensação de peso na região supra-púbica e noctúria, sendo que raramente se tornam sistémicos (8). Os idosos podem apresentar sinais e sintomas menos específicos de ITU como alteração do estado mental, incontinência, febre, arrepios e dor no flanco (8).

Relativamente ao diagnóstico, este pode ser feito baseado num conjunto de exames complementares de diagnóstico como urina tipo II, onde são analisados os seguintes parâmetros: leucócitos, eritrócitos, produção de nitritos entre outros. A urocultura é recomendada fazer antes de início de terapêutica em todos os tipos de ITU, exceto

episódios esporádicos de ITU em mulheres na pré-menopausa e em doentes com algaliação de longa duração, sendo complementado pelo exame físico ao doente (9,10). Em casos em que haja suspeita de envolvimento renal, ou seja, de uma possível pielonefrite, é necessário avaliar o trato urinário superior para descartar obstrução ou presença de cálculos renais (9). O agente patogénico mais frequentemente isolado nas uroculturas é a *Escherichia coli* com uma incidência de cerca de 65%, sendo que as frequências de *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* variam se a ITU é adquirida na comunidade ou em meio hospitalar (6). A extensiva toma de antibióticos de largo espectro está a conduzir a taxas de resistências preocupantes (6). Surge assim, uma necessidade de opções quer terapêuticas quer de prevenção de ITU que não incluam antibióticos, de forma a minimizar as elevadas taxas de resistências e melhorar a qualidade de vida dos doentes (6). O arando vermelho ou apenas arando é utilizado na prevenção de ITU, tendo como mecanismo a inibição da adesão bacteriana às células uroepiteliais e, desta forma, as bactérias ficam impedidas de invadir a mucosa do trato urinário (6). O aumento de ingestão de água também é uma medida relevante, principalmente, na prevenção de ITU, uma vez, que há uma diluição e eliminação das bactérias através da urina, prevenindo a adesão das mesmas ao trato urinário, apresentando real impacto em pessoas com baixa ingestão de líquidos (11). O uso de probióticos na prevenção de ITU prende-se com o facto de que a vagina é um potencial reservatório para as bactérias responsáveis pelas ITU (6). A redução de *Lactobacillus* spp. protetores da flora vaginal associa-se a um risco aumentado de ITU, logo a administração de probióticos orais ou intravaginais aparenta ser uma abordagem promissora na redução da toma de antibióticos, diminuindo significativamente, o número de recorrências de ITU, como demonstrado em alguns estudos (6,12). Relativamente aos cuidados de higiene íntima feminina é recomendado lavar a área externa da vagina com água e sabão neutro, de forma, a não alterar o pH natural e o equilíbrio da flora, diminuindo o risco de infeções (13). O número de lavagens varia entre 1 a 2 vezes por dia e o uso de esponjas não é recomendado porque pode causar irritação local. Outro importante cuidado a ter é esvaziar a bexiga após as relações sexuais, de forma, a eliminar bactérias que se possam ter espalhado e entrado na uretra, evitando, assim, possíveis episódios de cistites (13).

Conclusão: Em geral, os utentes, a quem foi distribuído o panfleto, sentiram-se esclarecidos em relação a um tema que tantas vezes é pouco falado por alguma vergonha e embaraço pessoais, cumprindo-se, deste modo, o objetivo de informar e de desmistificar algumas ideias erradas.

Atividade 3

Título: Sol: os seus benefícios para a saúde e importância da proteção solar

Contextualização: A exposição solar é fonte de bem-estar, boa disposição, melhora o humor e contribui para a saúde física e mental da população em geral. Esta atividade tem como objetivo elucidar acerca da importância de se ter uma exposição solar suficiente e protegida e, ainda, uma breve passagem pela proteção solar.

Desenvolvimento/intervenção: A intervenção passou pela elaboração de um cartaz onde os tópicos acima mencionados serão esmiuçados, de forma, a transmitir de forma clara às pessoas a importância do equilíbrio entre exposição solar e proteção.

Vários estudos têm apontado que a exposição solar insuficiente representa um problema sério de saúde pública, sendo responsável por milhares de mortes por ano e ainda por um aumento da incidência de cancro da mama e colorretal, hipertensão, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e doenças neurodegenerativas, entre outras (14). A produção de vitamina D é um dos benefícios mais reconhecidos da exposição solar; no entanto, também a libertação de NO tem sido proposta para justificar a influência da RUV na saúde humana (14). Alguns estudos têm demonstrado associação entre a deficiência em vitamina D e distúrbios do sono, dado que já foram relatados recetores desta vitamina lipossolúvel em áreas do cérebro que regulam o ciclo sono-vigília (15). Outros estudos sugerem existir uma relação entre a concentração de vitamina D e o risco de alguns cancros (14). De mencionar o caso do cancro da mama em que um aumento de 400% do risco do mesmo se associa a uma concentração de vitamina D inferior a 50 nmol/L (14). Tem sido descrito que em doentes que sofriam desta patologia, níveis séricos mais elevados de vitamina D se correlacionavam com uma diminuição do risco de morte (14). Foi, igualmente, verificada a associação entre níveis inferiores a 30 nmol/L e um maior risco de cancro colorretal, sendo que a RUV parece reduzir a progressão para malignidade deste tipo de cancro (14).

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte a nível mundial, sendo que a hipertensão é um fator de risco (14). A hipertensão é o resultado de uma produção exacerbada de substâncias vasoconstritoras e insuficiente de NO, sendo esta uma molécula vasodilatadora endógena produzida pelo endotélio vascular. A pele tem a capacidade de armazenar grandes quantidades de NO, sendo que os precursores deste podem advir da conversão bacteriana de constituintes do suor ou produzidos por mecanismos inatos, podendo estas espécies químicas mobilizar-se da pele para a circulação sistémica após exposição à RUV (14). Foi demonstrado em humanos

saudáveis que a exposição aos raios UVA, acompanhada de uma libertação de NO, relaxam a resistência arterial, diminuindo a pressão arterial. De facto, trabalhos científicos verificaram que baixa exposição solar habitual se correlaciona com o dobro do risco de mortalidade cardiovascular comparativamente com indivíduos que têm maior exposição (14).

A RUV do sol é composta pelos raios UVA, UVB e UVC, sendo estes últimos bloqueados pela camada de ozono (16). Os raios UVB induzem alterações na epiderme onde, preferencialmente, são absorvidos levando ao dano do ADN dos queratinócitos e melanócitos (17). Os raios UVB também induzem a produção do ESF e enzimas proteolíticas, que podem ser encontradas após exposição aos raios UV a nível da derme (17). Os raios UVB são responsáveis pela formação dos dímeros de timidina, que com o envelhecimento são, cada vez mais de difícil dissolução, levando, conseqüentemente, à acumulação de mutações. Relativamente aos efeitos a curto e longo prazo destacam-se: queratoses, lentigos, carcinomas e melanomas (17). Os raios UVA não são filtrados pelo vidro e são pouco afetados pelas condições atmosféricas (16). Estes penetram mais profundamente na derme e danificam tanto a epiderme como a derme. Apesar da quantidade de raios UVA ser maior que a quantidade dos raios UVB, estes últimos têm efeitos biológicos muito mais fortes que os raios UVA (17). A radiação UVA tem um papel importante na patogénese do fotoenvelhecimento, sendo que uma pele envelhecida se caracteriza por alterações no tecido conjuntivo dérmico, uma vez, que a quantidade e estrutura deste tecido parecem ser responsáveis pela formação de rugas (17). Uma pele fotoenvelhecida também tem como características a desorganização das fibras de colagénio e acumulação de material contendo elastina (17). De forma a garantir uma exposição solar segura devem ser utilizados protetores solares que devem ter como requisitos a proteção contra os raios UVA e UVB e ser fotoestável (17). Os filtros UV químicos têm capacidade de absorver a radiação solar, sendo que a maioria deste tipo de protetores absorve uma pequena faixa de comprimentos de onda e podem causar reações fotoalérgicas em tipos de pele mais sensíveis (17). Os protetores físicos (também chamados de minerais) mais usados são micropartículas de óxido de zinco e dióxido de titânio, capazes de refletir um amplo espectro de raios UVA e UVB (17). Não penetram na pele, logo têm baixo potencial para desenvolver efeitos tóxicos ou reações alérgicas e são recomendados em crianças e pessoas com pele mais sensível ou intolerantes à radiação solar (17).

Conclusão: O objetivo de esclarecer ideias pré-concebidas e desmistificar algumas delas, permitiu esclarecer de forma correta as pessoas em relação à temática em causa.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 - Comparação entre Varfarina e Rivaroxabano

A terapia anticoagulante tem como finalidade prevenir a formação ou expansão de coágulos sanguíneos com a administração da menor dose possível para o efeito pretendido (18).

Os antagonistas da vitamina K, nomeadamente a varfarina tem como principais indicações terapêuticas a profilaxia de doenças tromboembólicas, trombozes das veias profundas e tromboembolismo pulmonar, podendo também ser utilizado na prevenção do tromboembolismo em doentes com fibrilação auricular ou em doentes com válvulas cardíacas prostéticas (19,20).

Quimicamente este composto é um sal sódico, 3-(α -acetonilbenzil)-4-hidroxi-cumarina, comercializada sob a forma racémica (R- e S- enantiómeros) (20).

A vitamina K é necessária na síntese dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, assim como as proteínas C e S, componentes de um sistema anticoagulante natural no plasma. Estes fatores e proteínas são biologicamente inativas sem a carboxilação de certos resíduos de ácido glutâmico (18). O processo de gama-carboxilação, requer a vitamina K na sua forma reduzida, funcionando como cofator da reação, e ocorre principalmente a nível hepático. Deste modo, a varfarina bloqueia a regeneração da vitamina K reduzida por inibição do complexo 1 da epóxido redutase (alvo molecular) e, por conseguinte, leva à produção de fatores e proteínas não funcionais, impedindo a coagulação (18,20–22).

Relativamente à farmacocinética da varfarina, é facilmente absorvida a nível do trato gastrointestinal com uma biodisponibilidade de quase 100% (18,20). A sua deteção no plasma acontece 1 hora após a administração oral, sendo as concentrações máximas atingidas entre 2 a 8 horas (18). A varfarina é transportada no sangue ligada à albumina, sendo metabolizada no fígado e nos rins. A destoxificação é feita por enzimas microssomais com a consequente produção de metabolitos inativos que serão excretados nas fezes e na urina (18). O tempo de semivida no plasma da varfarina racémica varia entre 37 e 40 horas e a duração do efeito é entre 2 a 5 dias. Desta forma, o efeito máximo de uma dose ocorre até 48 horas após a administração e perdura até 5 dias (18).

A atividade anticoagulante da varfarina depende da depuração dos fatores de coagulação funcionais da circulação sistémica após a administração da dose, assim, a

depuração destes é determinada pelos seus tempos de semivida (18). As primeiras alterações no INR são observadas 24 a 36 horas após a administração de uma dose de varfarina e devem-se à depuração do fator VII, cujo tempo de semivida é mais curto (18).

O efeito antitrombótico só ocorre após o quinto dia de terapia, uma vez, que depende da depuração do fator de coagulação II (protrombina), que tem uma semivida de 50 horas em indivíduos com função hepática normal. Acréscimos de dose (> 10 mg) podem aumentar o risco de hemorragia nos doentes em início de terapêutica anticoagulante, devido à rápida diminuição na produção do fator de coagulação VII. A administração de doses superiores ao aconselhado poderá ser causa de hospitalizações devido a aumentos no INR, podendo ainda conduzir a um estado hipercoagulável devido a uma rápida depleção de proteína C e S, que têm semividas mais curtas que a protrombina (consequência paradoxal) (18).

O uso concomitante de heparina (não fracionada ou heparina de baixo peso molecular por via intravenosa ou subcutânea) e varfarina deve durar cerca de 4 a 5 dias, uma vez, que um INR terapêutico não confere proteção contra a formação e expansão de coágulos durante os primeiros dias de terapia com a varfarina devido ao atraso na inibição da protrombina (18).

De realçar que em doentes que iniciam terapêutica anticoagulante não urgente, como os doentes com fibrilação atrial crónica estável podem iniciar varfarina, em ambulatório, sem administração concomitante de heparina (18).

A dose inicial de varfarina em adultos deve ser 10 mg durante 2 dias, no entanto, em idosos e doentes com elevado risco hemorrágico as doses devem ser inferiores ou iguais a 5 mg (20). A dose de manutenção depende do tempo de protrombina (TP) e do INR, cujo valor deve situar-se entre 2 e 3. A dose de manutenção deve encontrar-se entre 2,5 mg e 10 mg, sendo que há uma relação inversa entre a dose e a idade; aos 50 anos a dose média diária é 6,3 mg e em doentes com 70 anos a dose média diária é de 3,6 mg (18,20). As doses podem ser facilmente alteradas, para isso, pode-se adicionar ou subtrair 10 a 20% uniformemente ao longo da semana à dosagem semanal cumulativa. Esta abordagem é segura e eficaz devido à longa semivida da varfarina, mantendo assim níveis de anticoagulação apropriados (18). De realçar, que doentes com insuficiência renal e doentes com insuficiência hepática são grupos especiais, aos quais, devem ser administradas quer dose inicial quer dose de manutenção inferiores ao recomendado (20). Doentes desnutridos devem, também, serem administradas

doses inferiores devido à sua provável baixa ingestão de vitamina K e concentrações séricas reduzidas de albumina (18).

A monitorização desta terapêutica faz-se através da determinação laboratorial do TP, que permite avaliar a via extrínseca e a via comum, ou seja, os fatores VII, X, V, II (protrombina) e o fibrinogénio. Um prolongamento do TP associa-se a deficiência de fibrinogénio ou dos fatores dependentes de vitamina K (II, VII e IX), principalmente dos fatores VII e IX que têm tempos de semivida mais curtos. (19, 20) Aquando do início da anticoagulação oral, a monitorização do INR deve ser realizada diariamente até que o mesmo esteja dentro do intervalo terapêutico, pelo menos dois dias consecutivos. Após estabilização do modelo mais adequado para o doente, esta determinação passa a ser mais espaçada (18).

A terapêutica com a varfarina é bastante complexa devido ao facto de a resposta dada ao fármaco ser multifatorial e multigenética e na dificuldade da adesão à terapêutica por parte do doente (23). Como tal, muitos são os fatores que influenciam a resposta à varfarina quer sejam ambientais ou referentes ao próprio doente, nomeadamente, idade, sexo, insuficiência cardíaca, peso corporal, doença da tiroide, doença hepática e neoplasias. Como fatores ambientais, podem-se salientar o consumo de álcool, assim como interação com outros medicamentos. De referir, que os medicamentos podem afetar a farmacocinética da varfarina, quer seja por competição pela ligação às proteínas plasmáticas, diminuindo a absorção no trato gastrointestinal, quer seja alterando a sua eliminação. Podem também influenciar a farmacodinâmica deste fármaco, inibindo, por exemplo, a síntese de fatores de coagulação dependentes de vitamina K. O uso de antiplaquetários, como a aspirina e o clopidogrel, pode aumentar o risco hemorrágico (23).

Os enantiómeros (S) e (R) são extensivamente metabolizados pelas enzimas do CYP (21). A CYP2C9 é a principal enzima envolvida na metabolização do enantiómero mais potente (S)-Varfarina (metabolizado mais rapidamente que o enantiómero (R)), e CYP2C8, CYP2C18 e CYP2C19 representam vias secundárias. O enantiómero (R) é, principalmente, metabolizado por outras enzimas, nomeadamente, CYP1A2 e CYP3A4 (21). Assim, a elevada variabilidade interindividual poderá ser explicada, em parte, pelos polimorfismos nos genes CYP2C9 e no complexo 1 da epóxido redutase (VKORC1) (22). Mutações no gene VKORC1 podem levar à codificação de uma proteína que pode ser sensível ou resistente à inibição da varfarina, sendo que o mecanismo nesta variabilidade de resposta à varfarina não se encontra bem esclarecido (22). Estes polimorfismos nos genes CYP2C9 e no VKORC1 podem também influenciar a dose de

varfarina terapêutica em diversos grupos étnicos (21). As variantes do genótipo CYP2C9 têm sido associadas a um maior risco de eventos hemorrágicos (21).

A resistência à varfarina é entendida como a incapacidade de prolongar o tempo de protrombina ou obter um INR no intervalo terapêutico quando o medicamento é administrado nas doses prescritas (24). Logo, doentes que façam mais de 105 mg/semana, o que representa mais de 15 mg/dia são considerados como resistentes à varfarina. De realçar, que resistência e falência terapêutica são distintas, uma vez, que a falência é definida como um novo evento trombótico apesar de manter um tempo de protrombina e um INR em intervalos terapêuticos (observado em doentes com neoplasias). Esta resistência pode ter na sua base distintas razões entre elas: baixa adesão à terapêutica, elevado consumo de vitamina K, diminuída absorção e elevada eliminação e interações com outros medicamentos ou ter uma base hereditária. Doentes resistentes à varfarina necessitam de menores doses para reverter o efeito do fármaco (24).

Uma das mais importantes interações é com a vitamina K. Estudos apontam que pequenas alterações na ingestão de vitamina K podem alterar o estado de coagulação, especialmente no subgrupo de doentes com depleção nesta vitamina lipossolúvel (22). Ainda assim, muitos doentes são aconselhados a manter uma ingestão baixa de vitamina K de forma a alcançar a resposta terapêutica. Atualmente, as recomendações vão no sentido da avaliação do consumo de vitamina K, incluindo informações sobre possíveis multivitamínicos usados por estes doentes e não tanto na recomendação mais antiga sobre a generalização da dieta de baixo teor em vitamina K. Conclui-se que a sugestão mais viável a dar aos doentes a seguir terapia anticoagulante com este fármaco é a manutenção de um padrão alimentar habitual, sendo que qualquer alteração na dieta deve ser comunicada ao médico (22).

A descontinuação do anticoagulante pode ser necessária em casos de hemorragias menores; no entanto, casos mais graves poderão exigir transfusão de hemoderivados e o uso de antídotos (25). Neste caso, podem salientar-se os seguintes antídotos: vitamina K intravenosa ou oral que reverte o efeito anticoagulante da varfarina em 24 a 48 horas em doentes que apresentem INR > 10. Em situações mais graves, podem ser ainda administrados ao doente plasma fresco congelado ou concentrado de complexo de protrombina (25).

Os AOD têm eficácia semelhante e segurança melhorada em relação aos antagonistas da vitamina K na prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso e prevenção do acidente vascular cerebral e embolia sistémica na FA, assim como na prevenção e

tratamento da trombose venosa profunda (26,27). Os AOD interferem no processo da coagulação, evitando a formação de trombos venosos, onde a fibrina é da maior importância (26).

O rivaroxabano é um inibidor direto, seletivo e reversível do fator Xa, que se liga no local ativo do fator Xa, tanto na forma livre como complexada (28,29). O fator Xa situa-se no início da via comum da cascata de coagulação e é ativado pelas vias intrínseca e extrínseca (30). A associação do fator Xa e o fator V ativado dá origem ao complexo protrombinase que converte a protrombina em trombina (ou fator II ativado) (28). A trombina é responsável pela formação do coágulo de fibrina, ou seja, pela conversão do fibrinogénio a fibrina (28). Assim, a inibição seletiva de um fator de coagulação representa uma estratégia mais segura, uma vez, que inibindo fatores localizados acima, na cascata de coagulação, da trombina, permite que parte desta não seja neutralizada, permitindo diminuir o risco de hemorragias (28). Atualmente, em Portugal os inibidores do fator Xa comercializados são o Rivaroxabano, o Apixabano e Edoxabano (29,31).

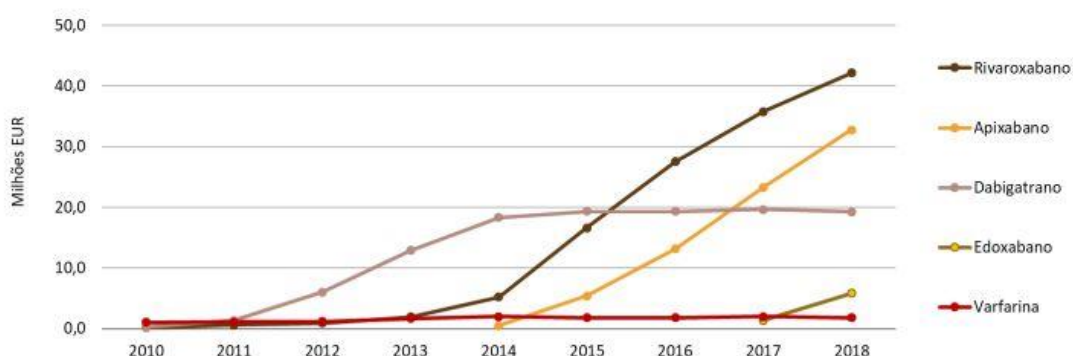


Figura 1 – Representa a despesa com os diferentes anticoagulantes orais, em Portugal, de realçar, o aumento mais acentuado com o Rivaroxabano (32).

Relativamente às propriedades farmacocinéticas, o rivaroxabano é rapidamente absorvido, atingindo concentrações plasmáticas máximas entre 2 a 4 horas após administração (31). A absorção é quase completa com uma biodisponibilidade oral entre 80-100% com a dose de 10 mg independente do jejum ou condições pós-prandiais. De salientar, que para esta mesma dose, a ingestão de alimentos não afetou a AUC nem a $C_{máx}$. Em contraste, para doses superiores a 15 mg, o rivaroxabano tem uma absorção mais reduzida em jejum devido à dissolução com consequente redução da biodisponibilidade, pelo que, é recomendada a toma às refeições (27,28,31). O rivaroxabano liga-se de forma extensiva e reversível às proteínas plasmáticas, sendo a

principal a albumina sérica. O Vd é de 50 litros, indicando, assim uma afinidade baixa a moderada para os tecidos periféricos (moderada lipofilicidade) (27, 31).

A eliminação do rivaroxabano ocorre por eliminação renal de fármaco inalterado e degradação metabólica, sendo que 1/3 da dose é eliminado como substância ativa inalterada na urina por secreção renal ativa. Os restantes 2/3 sofrem degradação metabólica, em que metade é eliminada novamente por via renal e a outra parte por via fecal. O rivaroxabano é metabolizado por várias enzimas do CYP, nomeadamente, a CYP3A4 e CYP2J2 com uma contribuição respetivamente de 18% e 14% na eliminação do fármaco e ainda por mecanismos independentes do CYP (31). A degradação oxidativa da porção da morfolinona e a hidrólise das ligações amida representam os locais de biotransformação. Estudos *in vitro* sugerem que a P-gp e a BCRP são os transportadores envolvidos na secreção renal ativa do fármaco (27,31). O rivaroxabano tem um tempo de semivida de 5-9 horas em jovens adultos e em indivíduos idosos cerca de 11-13 horas (31). A depuração sistémica é aproximadamente 10 L/h com uma variabilidade interindividual moderada (30-40%) (27,31).

A população mais idosa exibiu concentrações plasmáticas mais elevadas, com valores médios de AUC 41% maiores comparativamente aos indivíduos mais jovens, sendo a redução na depuração do fármaco, decorrente de uma diminuição na depuração renal e não renal, a razão apontada para esta diferença farmacocinética. Ainda assim, o ajuste de doses com base apenas na idade não se aplica ao rivaroxabano (31).

Um outro grupo especial a ter em atenção são os doentes que apresentem algum compromisso renal, uma vez que 1/3 da dose de fármaco administrado é excretado via renal inalterado. De facto, estudos apontam para que um aumento nos níveis de rivaroxabano se correlacionam com a diminuição da função renal, com base nas determinações de creatinina. Em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de depuração da creatinina 50-80 mL/min), moderado (taxa de depuração da creatinina 30-49 mL/min) e grave (taxa de depuração da creatinina 15-29 mL/min), as concentrações plasmáticas aumentaram, respetivamente de 1.4, 1.5 e 1.6 vezes. Em doentes com taxa de depuração da creatinina inferior a 15 mL/min não está recomendada a utilização do fármaco (31).

Em indivíduos com compromisso hepático leve (categorizado como Child-Pugh A) apresentaram pequenas alterações farmacocinéticas, ou seja, um aumento de 1.2 vezes da AUC, comparativamente ao grupo de controlo saudável. Em doentes com insuficiência hepática moderada (categorizada como Child-Pugh B), houve aumento da AUC do rivaroxabano e uma eliminação prolongada, tendo a AUC e a C_{máx} aumentado

respetivamente 2.3 e 1.3 vezes em comparação ao grupo de controlo saudável. O tempo de semivida de eliminação foi prolongado por mais 2 horas em comparação com o grupo controlo (27,31).

A nível dos efeitos farmacodinâmicos, a atividade do fator Xa foi inibida de forma dose-dependente, em humanos, permitindo comprovar o mecanismo de ação. Após administração de doses únicas de 1.25-80 mg, a inibição máxima do fator Xa foi atingida 1-4 horas e o efeito ainda era evidente 24 horas após a administração das doses superiores a 5 mg. O rivaroxabano foi seletivo na inibição do fator Xa e não teve efeito direto sobre a atividade da trombina e antitrombina (31). O prolongamento do TP (utilizando Neoplastin no ensaio) foi correlacionado com as concentrações plasmáticas de rivaroxabano de uma forma dependente da dose (26). O TP deve ser lido em segundos, uma vez, que o INR está apenas calibrado e validado para os anticoagulantes cumarínicos, não podendo ser utilizado em mais nenhum anticoagulante. De salientar, que o aPTT também é prolongado à semelhança do TP, mas é menos sensível, logo não é recomendado na avaliação dos efeitos farmacodinâmicos do rivaroxabano (26,31). Os ensaios de atividade antifator Xa calibrados com padrões específicos deste fármaco mostram elevado grau de correlação linear em toda a faixa de terapia para o rivaroxabano (26). Ainda assim, na prática clínica não há necessidade de monitorização da terapêutica anticoagulante (31).

Ao contrário dos antivitamínicos K, o rivaroxabano tem baixo potencial de interação com outros medicamentos. No entanto, a administração concomitante de rivaroxabano com fortes inibidores de CYP3A4 e das proteínas P-gp/BCRP, como por exemplo o cetoconazol e ritonavir, aumentou as concentrações plasmáticas de rivaroxabano, potenciando o risco de hemorragias (31). A coadministração de rivaroxabano e eritromicina (inibidor moderado do CYP3A4 e P-gp) em doentes com insuficiência renal pode aumentar o efeito do rivaroxabano. Em contraste, a administração concomitante de rivaroxabano e fortes indutores de CYP3A4 e P-gp, como a rifampicina, levou à diminuição das concentrações plasmáticas, pelo que, certas combinações devem ser usadas com precaução (31). Outras interações suscitam prudência, tal como medicamentos que afetem a hemóstase, onde se salientam os AINES, AAS e inibidores da agregação plaquetária (clopidogrel) (31).

Um dos mais comuns e graves efeitos secundários do uso de anticoagulantes é o risco aumentado de hemorragia (27). Nos ensaios clínicos foram observadas hemorragias das mucosas, como por exemplo, gengival e gastrointestinal e ainda, anemia durante o tratamento prolongado com rivaroxabano. Deste modo, para além de uma vigilância

clínica apropriada, testes laboratoriais como hemograma podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas (27).

O antídoto do rivaroxabano e apixabano aprovado em 2019 pela EMA – Andexanet Alfa, que tem como finalidade a reversão da anticoagulação devido a hemorragia não controlada ou quando há risco de vida (33). É uma proteína recombinante do fator Xa de ligação à membrana que não possui atividade catalítica, capaz de ligar e sequestrar inibidores do fator Xa (26). É apenas utilizado em ambiente hospitalar, sendo administrado na forma de bolus intravenoso com o débito-alvo de 30 mg/min ao longo de 15 minutos (em caso de ser dose baixa) ou 30 minutos (caso seja dose alta), posteriormente, segue-se a administração de perfusão contínua de 4 mg/min (em caso de ser dose baixa) ou 8 mg/min (caso seja dose alta) durante 120 minutos (33). Após a administração de Andexanet Alfa e consequente paragem de hemorragia, deve considerar-se regressar à terapêutica anticoagulante (ponderação clínica do risco/benefício), de forma a prevenir possíveis episódios trombóticos (33).

Doentes que, por indicação médica, estejam a converter a sua terapêutica anticoagulante com varfarina (INR entre 2 e 3) em rivaroxabano (20 mg) aumentam o tempo de TP/INR (usando Neoplastin no ensaio), de forma mais do que aditiva, podendo atingir valores de INR na ordem dos 12. Quatro dias após a última administração de varfarina, todos os testes laboratoriais (TP, aPTT e inibição do fator Xa) refletem apenas o efeito do rivaroxabano (27).

Alguns estudos realizados no âmbito do risco de hemorragia gastrointestinal, colocando os AOD e a varfarina em comparação, concluíram que os AOD têm perfis de segurança comparáveis aos da varfarina. No entanto, o risco de hemorragia gastrointestinal fatal é menor com o uso de AOD (34).

Num outro estudo que avaliava custo/efetividade do rivaroxabano e da varfarina em doentes com FA que desenvolveram AVCI, os resultados de eficácia baseavam-se em não desenvolver hemorragia e prevenção de AVCI. As evidências indicam que tratar estes doentes com rivaroxabano e varfarina diminuiu significativamente o risco hemorrágico (81.9% vs. 44.4%, respetivamente) e prevenção de AVCI (98.6% vs. 95.7%, respetivamente). Também se evidenciou que hemorragias graves são menos comuns com o uso de rivaroxabano comparativamente ao uso de varfarina (0.2% vs. 0.5%). Resultados obtidos ainda neste estudo indicaram que o uso de rivaroxabano nestes doentes com FA apresentaram menos debilidades em comparação com os doentes a fazer varfarina. Especificamente os doentes a fazer rivaroxabano encontravam-se em melhores condições físicas, de dor e desconforto, assim como

ansiedade e depressão em comparação com os doentes a fazer varfarina. Considerando a relação custo/efetividade, o rivaroxabano é sugerido como primeira opção terapêutica em doentes com FA, uma vez, que reduz custos e incrementa os resultados clínicos em comparação com a varfarina (35). A comparação entre os dois fármacos encontra-se resumida na tabela 2.

Tabela 2 – Resumo das principais diferenças dos dois fármacos pertencentes a classes farmacoterapêuticas diferentes, sendo indicadas vantagens (V) e desvantagens (DV).

Varfarina	Rivaroxabano
Seguro e eficaz (V)	Bom perfil de segurança (V)
Muitos anos na prática clínica (V)	Maior comodidade para o doente (V)
Requer monitorização laboratorial (DV)	Não requer monitorização laboratorial (V)
Muitas interações com alimentos(DV)	Ausência de interações com alimentos (V)
Muitas interações fortes medicamento- medicamento (DV)	Poucas interações fortes medicamento- medicamento (V)
Necessário ajuste de doses (DV)	Dosagem fixa, rápido início de ação, semivida curta (V)
Tem vários antídotos para reverter anticoagulação(V)	Forma de reverter - Andexanet Alfa (V)
Janela terapêutica estreita; semivida longa (DV)	Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas previsíveis (V)
Grande variabilidade na resposta terapêutica (DV)	Variabilidade moderada na farmacocinética (V)

Tema 2 - Impacto da ciprofloxacina na flora e os benefícios dos probióticos

A ciprofloxacina é um antibiótico sintético pertencente à classe das fluoroquinolonas, estruturalmente relacionado ao ácido nalidíxico e, de fulcral importância, no tratamento de infecções bacterianas graves quer comunitárias quer nosocomiais (36). Tem como indicações clínicas o tratamento de infecções várias como: urinárias, otites, sexualmente transmissíveis (gonorreia), prostatites, articulares, do trato respiratório inferior, da pele, gastrointestinais e febre tifóide (36,37). Este antibiótico pode, ainda, ser utilizado em populações mais jovens como crianças e adolescentes, em casos de infecções pulmonares, causadas por *Pseudomonas aeruginosa* num quadro de fibrose quística (36,38).

A ciprofloxacina é uma fluoroquinolona de segunda geração, sendo a mais potente da classe que possui atividade *in vitro* contra bactérias Gram-negativas, nomeadamente: as enterobacteriaceae, *Haemophilus* spp., *Neisseria* e *Escherichia coli*, mantendo ainda, considerável atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, mas cuja resistência adquirida tem vindo a amplificar-se (36,39). De ressaltar, que a ciprofloxacina tem maior atividade contra microrganismos aeróbios e tem ação contra a *Bacillus anthracis*, uma bactéria Gram-positiva (38).

Este antimicrobiano tem uma ação bactericida que resulta da inibição da replicação do ADN, uma vez, que inibe as topoisomerasas bacterianas do tipo II (ADN girase) e a topoisomerase IV. As topoisomerasas são enzimas responsáveis por diminuir a tensão provocada pelo superenrolamento da dupla hélice de ADN (36). Para além de serem importantes na replicação também têm um papel ativo noutros processos como reparação, transcrição e recombinação do ADN bacteriano (37,38).

Relativamente às propriedades farmacocinéticas, a ciprofloxacina é extensamente absorvida a nível do intestino delgado e apresenta uma biodisponibilidade oral de 70-80%, sem considerável efeito de primeira passagem. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas 1 a 2 horas após administração oral de doses únicas de 250 mg a 750 mg. A administração intravenosa de 400 mg de fármaco durante 60 minutos a cada 12 horas produz uma AUC semelhante à produzida por uma administração oral de 500 mg a cada 12 horas (36,39). Tem um elevado Vd, concentrando-se mais nos tecidos, nomeadamente, no rim, fígado, trato urogenital, vesícula biliar e tecido pulmonar e tem reduzida ligação às proteínas plasmáticas (36,39). A ciprofloxacina primeiramente é inativada por glucuronidação (reação de conjugação de fase II) no grupo 3-carboxílico e o anel piperazínico é rapidamente metabolizado resultando numa diminuição da atividade antibacteriana. A eliminação ocorre, na sua maioria, por via renal através de

filtração glomerular e secreção tubular. Como tal, ajustes de doses devem ser realizados nos idosos e em doentes que padeçam de algum grau de insuficiência renal (36). A eliminação não renal acontece em menor escala, sendo 1% da dose eliminada por via biliar (38,39). A ciprofloxacina em comparação com outros agentes da sua classe apresenta: boa biodisponibilidade, maiores AUC, boa penetrabilidade tecidual, maior Vd e uma incidência relativamente baixa de efeitos adversos e tóxicos (perfil de segurança bem documentado) (36).

A ciprofloxacina pode interagir com a varfarina aumentando o risco de sofrer um episódio hemorrágico grave (40). A sua absorção pode ser condicionada pela administração simultânea de cátions quer presentes na alimentação quer em suplementos alimentares, sendo exemplos o cálcio, alumínio e o ferro. Outros medicamentos como o sucralfato e antiácidos também podem diminuir a sua absorção por adsorção ao fármaco no trato digestivo (36,41). Outra interação, envolvendo a isoenzima CYP1A2, é com a teofilina, que é uma dimetilxantina utilizada como broncodilatadora na asma, cuja concentração plasmática pode ser aumentada, conduzindo a um risco acrescido de sobredosagem. Logo, recomenda-se a redução da dose de teofilina aquando coadministração com ciprofloxacina. De salientar, outra interação com a cafeína que é uma trimetilxantina (36).

As resistências aos antibióticos em geral e à ciprofloxacina em específico, têm emergido de forma notável e preocupante (42). A suscetibilidade às fluoroquinolonas tem diminuído devido a mutações em genes alvo que codificam as topoisomerasas (43). No caso da ADN girase, enzima composta por 2 subunidades, é codificada por 2 genes *gyrA* e *gyrB*, logo mutações em algum destes poderá resultar em resistência às fluoroquinolonas (44). A topoisomerase IV é codificada pelos genes *parC* e *parE*, por conseguinte, mutações na região determinante de resistência às fluoroquinolonas destes genes associam-se a resistência clínica à ciprofloxacina (45). A resistência às fluoroquinolonas mediada por plasmídeos também tem sido apontada como possível mecanismo através dos genes *qnr* (42,43). O gene *qnr* codifica as proteínas Qnr que protegem as topoisomerasas II e IV da inibição pela ciprofloxacina (46). Assim sendo, a acumulação de mutações em vários genes confere níveis crescentes de resistência com possíveis falhas terapêuticas (42).

Como qualquer fármaco, também a ciprofloxacina pode causar efeitos secundários entre os quais se destacam queixas gastrointestinais (náuseas, vômitos) (36). De entre os efeitos adversos graves evidenciam-se a fotossensibilidade, a neuropatia periférica,

as convulsões e as alucinações. Outra preocupação que se destaca é o uso deste antibiótico em crianças e o potencial dano a nível ósseo e articular (36,37).

Todavia, embora os antibióticos ajudem a combater infecções, também têm consequências nefastas para os microrganismos comensais, assim como a própria infecção que levou à necessidade de antibiótico (47).

A microbiota intestinal, também conhecida como flora intestinal, é um ecossistema complexo e multifuncional que coevoluiu com o hospedeiro ao longo dos anos e com o qual mantém uma relação mutuamente benéfica (48). Influencia a homeostasia do hospedeiro e contribuiu para a manutenção de um estado de equilíbrio imunológico e metabólico, para a proteção contra agentes patogênicos, assim como, para a integridade do epitélio intestinal (48,49).

A utilização da sequência genética do gene 16S do ARNr bacteriano, presente em todas as bactérias e *archaea* (seres vivos unicelulares), permite distinguir as espécies e classificar por níveis taxonômicos, uma vez, que este gene contém regiões extremamente conservadas e zonas variáveis (48). Estudos com base nesta metodologia identificaram mais de 2000 espécies no organismo humano, pertencentes, na sua maioria, a 4 grandes filos: Bacteroidetes, Proteobacteria, Firmicutes e Actinobacteria (48).

Relativamente ao desenvolvimento da microbiota, acredita-se que após o nascimento, o trato gastrointestinal é rapidamente colonizado, sendo afetado pelo parto, dado que um parto natural vai contribuir para uma abundância de lactobacilos durante os primeiros dias de vida do bebê, consequência da abundância dos mesmos na flora vaginal (48). Já os bebês nascidos por cesariana vão ter uma microbiota pobre em Bacteroides, mas mais abundante em anaeróbios facultativos, como as espécies de Clostridium (48). Na fase mais inicial de desenvolvimento, a microbiota caracteriza-se por ser pouco diversificada e pertencer, na sua maioria, a 2 filos: Actinobacteria e Proteobacteria. Esta diversidade vai gradualmente aumentando e por volta dos 2,5 anos a composição e capacidades funcionais vão-se assemelhando à de um adulto. Na idade adulta há uma estabilização da flora, porém, pode ser perturbada por vários fatores, entre os quais: hábitos alimentares ao longo da vida, gravidez, envelhecimento, infecções e tratamentos médicos que podem alterar negativamente a microbiota (em concreto o uso de antibioterapia) (48,49).

Os metabolitos produzidos pela flora são produtos resultantes do metabolismo comensal dos alimentos ingeridos na dieta, que exercem diversas funções,

nomeadamente, na homeostasia do hospedeiro (50). Os microrganismos anaeróbios convertem os hidratos de carbono da dieta em ácidos orgânicos, nomeadamente em lactato e AGCC – sendo os mais importantes o acetato (atinge os tecidos periféricos através da circulação sistémica), o propionato e o butirato (50,51). As bactérias pertencentes ao filo Bacteroidetes segregam níveis elevados de acetato e butirato e as do filo Firmicutes produzem em grande quantidade o butirato (50).

Os AGCC são os principais mediadores metabólicos e imunológicos, sendo as suas atividades atribuíveis à rápida absorção e reduzida eliminação nas fezes (50). Estimulam o desenvolvimento da linhagem de linfócitos T reguladores que são moduladores da resposta imune e da produção de citocinas e, importantes, na supressão da ativação de linfócitos T (52). Estudos têm vindo a reportar que a colonização com a classe de bactérias Clostridia, do filo Firmicutes, têm um papel preponderante na diferenciação das células T reguladoras periféricas (50).

O butirato, serve de fonte energética para os colonócitos (células do cólon), é um potente mediador anti-inflamatório, dado que, inibe a expressão de citocinas pró-inflamatórias (como IL-12), é responsável pela supressão da ativação do NF-κB e tem atividade anticancerígena, tendo, por isso, um enorme impacto na saúde do intestino grosso (50).

O propionato advém da fermentação de frutanos do tipo inulina (pré-biótico) e encontra-se associado à inibição da proliferação celular no cancro do fígado (33). Estudos *in vitro* demonstraram que o propionato diminuiu a proliferação numa linha celular através da ativação do FFAR2 alterando a proliferação nesta e em várias linhas celulares de outros cancros humanos (50).

Há cada vez mais evidências de que alterações na flora comensal podem desregular as respostas imunes quer no intestino quer a nível do SNC (50). A comunicação entre a microbiota intestinal e o SNC faz-se com base na capacidade de as bactérias responderem, com produção de neuroquímicos que atuam no hospedeiro como neurohormonas. Estudos em animais tem evidenciado o papel da microbiota na modulação de estados de ansiedade, depressão e dor. A alteração da composição e diversidade microbiana têm sido identificadas em indivíduos com síndrome do intestino irritável, quando comparadas com grupos de controlos saudáveis, tendo-se verificado que estes indivíduos apresentavam disfunções emocionais como ansiedade e depressão (50).

Um estudo que levou a cabo o impacto de uma infeção com ETEC e o uso de ciprofloxacina na microbiota intestinal, reportou que o uso de antibióticos para infeções entéricas, especificamente para ETEC, podem causar danos na microbiota (49). Este dano depende de vários fatores como: o tipo de antibiótico e a duração do tratamento, sendo que, mudanças imediatas na microbiota se fazem sentir, mesmo, em casos de tratamento mais curto, podendo conduzir à perda de espécies benéficas e, por conseguinte, maior predisposição para infeções sistémicas (49). Por norma, a flora intestinal possui capacidade de regeneração, mas, por vezes, pode ser incompleta, podendo haver extinção de algumas espécies fulcrais para o equilíbrio da microbiota, entre os quais se destacam os microrganismos anaeróbios estritos, importantes na produção de AGCC, e cuja perda se correlaciona com os aspetos mais nefastos para a saúde (49). Relativamente aos resultados, tanto a diarreia causada pela infeção com a ETEC, como o tratamento com ciprofloxacina conduziram a diminuições na diversidade geral da microbiota, no entanto, a ciprofloxacina parece ter maior impacto do que a diarreia. Mudanças nas proporções dos géneros mais comuns ocorreram logo após a administração do antibiótico (49). Ainda assim, em geral, a diversidade da microbiota foi restaurada em todos os pacientes seguidos, após algumas semanas, sugerindo-se que, é improvável que tratamentos de curta duração com ciprofloxacina resultem em perturbações a longo prazo (49).

Um outro estudo comparativo entre ciprofloxacina e nitrofurantoína, avaliou os danos causados por ambos na flora intestinal, quando aplicados no tratamento de ITU (53). A ciprofloxacina teve um impacto global expressivo na microbiota em comparação com a nitrofurantoína, dado que, no final do tratamento com ciprofloxacina houve redução das proporções de *Bifidobacterium* e de *Alistipes*, respetivamente dos filos *Actinobacteria* e *Bacteroidetes* e também de quatro géneros do filo dos *Firmicutes*, no entanto, houve acréscimo de *Bacteroides* (*Bacteroidetes*) e de *Blautia*, *Eubacterium* e *Roseburia* do filo *Firmicutes*. A nitrofurantoína provocou uma diminuição do género *Clostridium* e um aumento de *Faecalibacterium* (associado a propriedades anti-inflamatórias). Este contraste tem por base diferenças farmacocinéticas entre os dois fármacos, visto que, a nitrofurantoína, apesar de bem absorvida, é rapidamente excretada pelos rins e inativada na maioria dos tecidos corporais, em oposição, a ciprofloxacina atinge elevadas concentrações intestinais de fármaco ativo. Portanto, é recomendado o uso de agentes antimicrobianos como a nitrofurantoína, dado o impacto na flora pela ciprofloxacina que, apesar de significativo, em grande parte, é reversível (53).

Em síntese, a perturbação do equilíbrio da microbiota intestinal pelos antibióticos pode favorecer a seleção e amplificação de microrganismos resistentes a fármacos que já se

encontrem em quantidades reduzidas, pode promover a transferência de genes móveis de resistência entre espécies e diminuir a capacidade de resistência do intestino à colonização (53). Esta alteração na composição e abundância microbiana, conhecida como disbiose, pode conduzir ao aparecimento de condições como doenças inflamatórias, doenças autoimunes, diabetes e obesidade, daí que a escolha terapêutica deva ter, sempre que possível, em conta os malefícios na flora (48,50,53). A rutura do equilíbrio da microbiota intestinal caracteriza-se pela diminuição da produção de AGCC, que podem conduzir a diarreia devido à maior absorção de água e cloreto de sódio, e ainda, acumulação de hidratos de carbono no lúmen e de ácidos biliares (54).

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades apropriadas, podem trazer benefícios ao hospedeiro, tendo sido demonstradas funções como alteração, remodelação e recuperação da microbiota pré-existente (55). Estes microrganismos propiciam a saúde do hospedeiro e auxiliam no combate a patogénicos através de mecanismos como: produção de bacteriocinas e ROS, prevenção da adesão de bactérias infecciosas, competição com as mesmas por nutrientes, adesão competitiva e exclusão dos patogénicos de superfícies, dificultando, deste modo, o desenvolvimento do processo infeccioso (56).

As estirpes mais comumente utilizadas são: género *Bifidobacterium*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *EcN*, *Enterococcus faecium* SF68 e a levedura *Saccharomyces boulardii*. Estes probióticos são adicionados aos alimentos, principalmente, aos produtos lácteos fermentados (55).

Os pré-bióticos são, na sua maioria, fibras não digeríveis, resistentes à absorção intestinal, que estimulam o crescimento e atividade de alguns géneros de microrganismos, em particular, *Lactobacillus* e *Bifidobacterias*, melhorando a sua viabilidade. Os pré-bióticos mais usados são: a inulina, os frutanos, os FOS e os GOS (55).

Um trabalho científico estudou o papel da *EcN* na modulação da resposta imunitária num modelo animal, colonizado com flora comensal definida, tratado com ciprofloxacina e posteriormente sujeito a infeção por RV (57). O RV é uma das causas primordiais de diarreia em pediatria, estando associada a mortalidade e morbilidade consideráveis, principalmente em países em desenvolvimento. Dado que a terapêutica com ciprofloxacina destabiliza a flora intestinal, como já antes corroborado em outros estudos, também neste contexto se associa a um aumento da severidade da diarreia causada por infeção com RV. Os probióticos surgem, assim, como adjuvantes no

tratamento de infecções entéricas e colite ulcerativa, sendo a EcN utilizada pela boa capacidade de se estabelecer na flora. Relativamente aos resultados, demonstrou-se que a EcN melhorou o título total de IgA, IgG e IgM, assim como IgA, IgG e IgM específicas para o RV quer a nível intestinal como sistémico, o que coincidiu com *scores* de diarreia mais reduzidos. A estimulação dos IgA contra o RV, pelo probiótico em causa, representa uma resposta humoral do sistema imune adaptativo, que se correlaciona com proteção contra a infeção viral. O tratamento com EcN aumentou a produção de células B, responsáveis pela produção de anticorpos quer em tecidos sistémicos quer no íleo. O uso de EcN também estimulou a resposta inata, através do aumento de células NK e da sua citotoxicidade, logo aumentando a proteção contra a infeção vírica. Devido à sua fácil instalação no intestino, a EcN estimulou o desenvolvimento de células dendríticas ativadas, sendo estas de crucial importância, para a interação entre os probióticos e a iniciação de respostas inatas do sistema imunitário. Níveis séricos mais elevados das citocinas imunorreguladoras (IL-10, por exemplo) têm contribuído para a redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-8, IL-17, IL-12 e TNF- α). A indução de microambiente anti-inflamatório parece relacionar-se com doença mais leve induzida pelo RV ou até mesmo, com respostas menos exacerbadas por parte do hospedeiro. Deste modo, os resultados deste trabalho reportam que a ciprofloxacina perturba o equilíbrio da microbiota e, por conseguinte, provoca alteração das respostas imunes. Já o uso do probiótico demonstrou promover as respostas imunes quer inata e adaptativa, assim como, modulação de um ambiente imunorregulatório durante a infeção por RV. De acrescentar, que este estudo recomenda o uso de suplementação com EcN, representando proteção contra a diarreia associada ao uso de antibióticos e, possivelmente, contra outras infeções entéricas (57).

A utilização da levedura *Saccharomyces boulardii*, em profilaxia, reduziu o impacto dos antibióticos quer na concentração quer na diversidade microbianas e melhorou a taxa de recuperação pós antibioterapia de uma vaginose bacteriana (47).

O género *Bacteroides* tem sido associado à resolução da doença diarreica causado por *Clostridium difficile* após transplante de microbiota fecal (49). Entre muitos outros exemplos se destaca a importância dos probióticos no suporte terapêutico de doentes com várias condições, quase sempre, associados ao uso de antibióticos (49).

Tema 3 - Interação entre o sumo de toranja e a felodipina

A toranja (*Citrus paradisi*) é um citrino híbrido resultante do cruzamento entre o pomelo (*Citrus maxima*) e a laranja doce (*Citrus sinensis*), pertencente à família das Rutaceae (58). O licopeno, substância carotenoide, é responsável pela tonalidade vermelha e, quando ausente, o fruto adquire a cor branca (58). As frutas cítricas, do género *Citrus*, têm elevada riqueza nutricional, desde logo, por serem fonte de vitamina C, uma importante vitamina antioxidante, vitaminas do complexo B, hidratos de carbono, fibras dietéticas e minerais (58,59). De salientar a relevância dos metabolitos secundários, dos quais importa mencionar: flavonoides, limonoides e cumarinas, cujos benefícios abrangem atividades antioxidantes, neuroprotetoras, anti-inflamatórias e anticancerígenas (58).

Especificamente a toranja tem vários compostos fitoquímicos como os flavonoides, carotenoides, cumarinas e ácidos orgânicos que fazem deste fruto uma mais-valia na promoção da saúde (58).

Os flavonoides são compostos fenólicos ou polifenóis e podem distribuir-se por seis grandes classes: flavanonas, flavonóis, flavonas, isoflavonas, antocianidinas e flavanóis (59). Estes fitoquímicos são considerados os compostos mais relevantes presentes na toranja de entre os quais se destacam: hesperetina, hesperidina, naringenina, narirutina e naringina, todos da classe das flavanonas (58,59). Como tal, este tipo de frutas são fonte principal de flavanonas que influenciam o sabor, característica organolética importante e, ainda, são reconhecidas pelo seu papel na saúde humana (59). A hesperidina em conjunto com a naringina são os componentes bioativos responsáveis pelo efeito anticancerígeno da toranja (59).

Evidências *in vitro* e *in vivo* sugerem que as furanocumarinas têm efeitos antiproliferativo, antioxidante, anti-inflamatório e, ainda, tem impacto positivo a nível ósseo. De salientar, que estes metabolitos secundários produzidos pelo género *Citrus* são responsáveis pela defesa da planta contra insetos e outro tipo de ameaças (58). As furanocumarinas encontradas na toranja são a bergamotina, a DHB, a paradisina C, o bergapteno e o berceptol (58,59).

No entanto, estes compostos, principalmente, as furanocumarinas e flavanonas, interagem com muitos fármacos, causando inúmeras reações adversas (58). Tem sido demonstrado que as furanocumarinas influenciam a biodisponibilidade de certos fármacos, aumentando-a, sendo este efeito chamado de “efeito do sumo de toranja”. Isto acontece porque estes compostos fitoquímicos inibem CYP3A4 no sistema

digestivo, logo, haverá aumento das concentrações plasmáticas de alguns fármacos, podendo conduzir a alterações no ritmo cardíaco, depressão respiratória, entre outros (59).

Analisando detalhadamente este mecanismo acima mencionado, o complexo enzimático CYP abrange um conjunto de proteínas funcionais com ampla especificidade para diferentes substratos (60). Estas enzimas localizam-se, preferencialmente, a nível hepático e a nível do intestino delgado, sendo responsáveis pela oxidação (reação de fase I) de compostos exógenos, como por exemplo, fármacos e alimentos. A nível endógeno incluem-se funções de biossíntese de colesterol, corticosteroides e ação sobre o metabolismo da vitamina D (60). Uma grande parte dos fármacos é metabolizada através da isoenzima CYP3A4, sendo esta a razão que explica o potencial desta isoenzima para interações medicamento-medimento e medicamento-alimento (60). A inativação da CYP3A4 é completa e há potencial efeito inibitório prolongado sobre a depuração intestinal de fármacos, sendo necessária a síntese *de novo* da isoenzima. Um estudo levou a cabo a avaliação do conteúdo de duas isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5 quer no intestino delgado quer no cólon e avaliou, também, a atividade hepática de CYP3A4 em indivíduos saudáveis do sexo masculino após seis dias de consumo de sumo de toranja (60,61). Relativamente aos resultados, as concentrações de CYP3A5 no cólon não se alteraram, já as concentrações de CYP3A4 no intestino delgado (enterócitos) sofreram redução em 62% sem alteração nos níveis de ARNm da isoenzima em causa (61). Logo, a redução da proteína CYP3A4 é sugestiva de que a inibição tem por base a diminuição na tradução de ARNm ou uma degradação exacerbada da proteína, sendo estes os possíveis mecanismos de inibição da enzima propostos (60). Portanto, de forma a restabelecer a atividade da isoenzima CYP3A4, nova enzima deve ser sintetizada, sendo este um facto que apoia a hipótese de que os efeitos provocados pelo consumo da toranja nesta isoenzima são de ação prolongada (60).

Existem outros mecanismos capazes de explicar o grande potencial de interações da toranja com muitos fármacos entre eles a P-gp (60). A P-gp é codificada pelo gene ABCB1 e pertence a uma superfamília de transportadores, responsáveis pelo transporte de variadas moléculas através das membranas celulares à custa de ATP (60,62). Distribui-se por diversos tecidos, concretamente, em pontos de entrada de xenobióticos (fígado, cérebro, placenta, trato gastrointestinal e rins) e tem um papel fulcral em diversas funções fisiológicas (60). Esta glicoproteína de superfície representa uma bomba de efluxo bem caracterizada que, consequentemente, medeia a MDR, como é o caso dos anticancerígenos (60,62). Devido ao facto desta glicoproteína ser expressa em

barreiras hemato-teciduals e em células tumorais confere resistência, por um lado, do tumor à terapêutica graças ao transporte do mesmo para fora das células e, por outro, limita a entrada de fármacos no SNC, como forma de proteção deste aos xenobióticos (62,63). A P-gp tem ampla especificidade de substratos, grande parte sobreponível aos substratos da CYP3A4, como tal pode representar um desafio estabelecer a contribuição desta glicoproteína para as interações entre o sumo de toranja/fármacos (60).

Num estudo *in vitro* foram investigados os efeitos dos sumos de toranja e laranja no transporte de fármacos pela P-gp e pela MRP2, ambas expressas nas membranas apicais do intestino delgado humano (64). Foi também averiguado o transporte e captação de vinblastina (substrato da P-gp) e saquinavir (com biodisponibilidade oral limitada) numa linha celular de carcinoma do cólon humano Caco-2. Relativamente aos resultados, foi demonstrado que ambos os fármacos são transportados quer pela P-gp quer pela MRP2. Houve inibição da função da P-gp pela bergamotina e outros derivados de furanocumarinas presentes no extrato de acetato de etilo a 50% do sumo de toranja, logo, a captação de vinblastina pelas células Caco-2 aumentou. Assim, as furanocumarinas podem contribuir para o efeito inibitório do extrato de acetato de etilo presente no sumo de toranja quer a nível da P-gp, quer a nível da MRP2, afetando o transporte dos fármacos. Este estudo sugere também que os compostos presentes no sumo de laranja interagem com a P-gp e a MRP2, mas não interagem com CYP3A4. Em forma de conclusão, ambas as bombas de efluxo, assim como CYP3A4 contribuem para alterações farmacocinéticas dos fármacos em estudo induzidas pelos sumos de toranja e laranja (64). Ainda assim, mais estudos são necessários para explicar as implicações da inibição da P-gp pela toranja nas interações toranja-fármacos em humanos (60).

Um outro possível e mais recente mecanismo apontado para o grande potencial de interações da toranja com muitos fármacos são os OATPs. Os OATPs são proteínas transportadoras de membrana que facilitam o influxo, dependente de sódio, de substâncias endógenas e exógenas através das membranas celulares (65). Estas proteínas encontram-se distribuídos por vários tecidos como no fígado, onde facilitam a absorção de fármacos pelos hepatócitos onde, posteriormente, são metabolizados esses mesmos fármacos, rins, cérebro e intestino delgado, sendo que nos enterócitos, estas proteínas se encontram na superfície apical de forma a facilitar a absorção de substâncias para a circulação (60,65). Este tipo de interação tem por base a ingestão de sumos de frutas, nomeadamente de toranja, que contém naringina, quercetina, entre outros compostos capazes de inibir vários OATPs (65). Estudos indicam que a absorção

de substratos é diminuída em maior extensão com o consumo de quantidades elevadas de sumo de toranja e quanto mais aproximada for a ingestão do sumo da administração do fármaco, pelo que, se recomenda um espaçamento de, pelo menos 4 horas, entre ambos (65). Um estudo *in vitro* investigou a captação de fexofenadina, antihistamínico, pelo OATP numa linha celular HeLa transfectada (60). Relativamente aos resultados observados, os sumos de toranja, maçã e laranja inibiram o OATP-A humano (OATP1A2), diminuíram a AUC e a Cmax da fexofenadina, mas não afetou o tempo para atingir a Cmax nem o tempo de semi-vida de eliminação, sugerindo, assim, uma absorção debilitada e não uma eliminação aumentada. Na presença do sumo de toranja, quanto maior a AUC de fexofenadina, maior a diminuição da mesma; quanto mais concentrado o sumo de toranja maior a diminuição do fármaco. De acrescentar, que este mesmo grupo veio a confirmar num estudo posterior que a redução da exposição à fexofenadina não se deveu a uma desregulação de OATP1A2, ao contrário de CYP3A4, uma vez que, as biópsias duodenais dos voluntários não mostraram alteração na expressão de proteínas. A inibição de OATP causada pelo sumo de toranja é mais curta comparativamente à duração da mesma na atividade de CYP3A4, sendo que, o mecanismo da inibição no caso dos OATPs é inibição competitiva. As interações OATP/sumo de toranja e CYP3A4/sumo de toranja têm por base mecanismos independentes e distintos (60).

Outro mecanismo envolvido nesta interação, embora pouco elucidado ainda, envolve fármacos que são substratos de esterases e sulfotransferases, como o caso, das SULT1A1 e SULT1A3 que foram inibidas *in vitro* pelo sumo de toranja a 10%. A quercetina e naringina inibiram parcialmente a SULT1A3 e a quercetina provocou inibição completa da SULT1A1 (60). A dimensão das interações entre o sumo de toranja/fármacos varia de forma significativa, tornando as comparações entre diferentes estudos difícil, em parte, devido à elevada variabilidade das enzimas pertencentes ao CYP ou outros transportadores e, também, pela quantidade de compostos que fazem parte da constituição da toranja e outras frutas. De salientar, que ingestão repetida versus ingestão ocasional pode influenciar a extensão da interação (60).

O efeito da toranja é variável e depende de parâmetros farmacocinéticos como distribuição e metabolização do fármaco administrado, logo, em grande parte, as interações descritas estão relacionadas com um aumento da biodisponibilidade devido à inibição da CYP3A4 intestinal, como já antes mencionado (60). Esta interação pode tornar-se clinicamente significativa dependendo da toxicidade intrínseca do fármaco, dependendo do próprio efeito exercido pela toranja na farmacocinética do fármaco e, ainda, das implicações que as concentrações reduzidas de fármaco têm para o doente (60).

Os bloqueadores dos canais de cálcio são uma classe de fármacos responsáveis pelo bloqueio do influxo de íons de cálcio a nível do músculo liso vascular e nas células do músculo cardíaco durante a despolarização das membranas (66). A contração muscular depende, em grande parte, do influxo de cálcio, logo a sua inibição levará ao relaxamento muscular, sendo que os efeitos mais relevantes dos bloqueadores dos canais de cálcio são, precisamente, o relaxamento das células musculares lisas quer a nível vascular quer a nível arterial, resultando, assim, em vasodilatação (66). As principais indicações terapêuticas desta classe são hipertensão e angina de peito (66). A felodipina é um bloqueador dos canais de cálcio de segunda geração, pertencente ao grupo das diidropiridinas, utilizado como agente anti-hipertensivo, sendo um fármaco pouco associado a casos de lesão hepática aguda (67). A felodipina à semelhança dos outros bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueiam o influxo de íons de cálcio no músculo liso vascular e nas células do músculo cardíaco durante a despolarização, resultando em vasodilatação arterial, redução do consumo de oxigénio e do trabalho cardíaco. É um fármaco bem tolerado, mas cujas reações adversas podem incluir: tonturas, dor de cabeça, rubor, fadiga, náusea, diarreia, edema periférico, palpitações, bradicardia e erupção cutânea (67). A felodipina é bem absorvida a nível do trato gastrointestinal, no entanto, sofre marcado efeito de primeira passagem, ao nível dos hepatócitos e dos enterócitos, resultando numa diminuição da biodisponibilidade absoluta que poderá rondar, em média, os 15% (68).

De um dos primeiros estudos sobre a interação entre o sumo de toranja e a felodipina, demonstrou que os valores de AUC da felodipina triplicavam em doentes hipertensos, acarretando para estes, redução da pressão arterial, incremento da frequência cardíaca e a quantidade de efeitos adversos relacionados com a vasodilatação foram marcadamente superiores (68). O sumo de toranja levou a um aumento da concentração plasmática de felodipina, mas não interferiu com o tempo de semi-vida de eliminação, nem com a farmacocinética da felodipina intravenosa, o que sugere que a base desta interação advém da inibição pré-sistémica do metabolismo da felodipina. Portanto, o sumo de toranja inibe CYP3A4, tendo esta isoenzima um papel predominante na eliminação pré-sistémica do fármaco (68).

Num outro estudo que levou a cabo o objetivo de explorar a duração da ação do sumo de toranja, utilizou diferentes tempos de ingestão de um copo de sumo de toranja (200 ml) antes da toma da felodipina (68). Os resultados demonstram que a extensão do aumento na AUC e na C_{max} foram máximas com ingestão simultânea de ambos e se prolongava até uma ingestão de sumo de toranja 4 horas antes da administração da felodipina. Logo, a magnitude desta interação diminuiu com o aumento do intervalo de

tempo entre a ingestão do sumo de toranja e a administração do fármaco. A ingestão de sumo de toranja 3 vezes por dia durante 5 dias consecutivos levou a um aumento dos valores de AUC e C_{max} de felodipina comparativamente com água, demonstrando um efeito cumulativo do sumo de toranja. A extensão da interação é variável entre os diferentes indivíduos, dado que, pode não haver mudanças nos valores de AUC e C_{max}, ou poder chegar até valores 6 vezes superiores nestes mesmos valores. Ainda assim, esta disparidade de resultados deve-se a diferenças inatas na quantidade de CYP3A4 no intestino delgado (68).

Segundo várias evidências, as furanocumarinas são os compostos mais importantes na inibição de CYP3A4, ou seja, alteram a farmacocinética de fármacos metabolizados por esta isoenzima, sendo que as mais abundantes a bergamotina e a DHB (69). Um estudo em particular avaliou a contribuição da bergamotina presente no sumo de toranja para a interação deste com a felodipina (70). Para isso, este estudo foi desenhado da seguinte forma: 250 mL de sumo de toranja, cápsulas de 2, 6 ou 12 mg de bergamotina mais água ou apenas água foram administrados com 5 mg de felodipina a 11 indivíduos. Foram avaliadas as concentrações plasmáticas de felodipina, o seu metabolito primário, bergamotina e a DHB. Em alternativa, neste estudo foi utilizada uma abordagem diferente, tendo sido testado o efeito clínico de uma furanocumarina administrada como substância pura em humanos. Relativamente aos resultados, uma dose única de 2 mg de bergamotina, que representa a quantidade deste composto num copo de sumo de toranja, levou a um aumento de C_{max} de felodipina. O aumento de AUC do fármaco não foi estatisticamente relevante, no entanto, a elevada correlação entre as alterações de C_{max} e AUC da felodipina entre os indivíduos mostrou que a biodisponibilidade oral do fármaco pode ser aumentada pela ingestão de apenas 2 mg de bergamotina. O efeito provocado pela utilização de 6 mg e 12 mg de bergamotina não foi consideravelmente superior ao provocado por 2 mg. Partindo do pressuposto que a bergamotina administrada como substância pura tem a mesma biodisponibilidade que a bergamotina no sumo de toranja integral, é sugestivo que este composto não é o único a contribuir para a extensão da interação. Logo, se 2 mg de bergamotina representam apenas 30% do efeito do sumo de toranja, os compostos não testados neste estudo podem ter grande contribuição para a interação em causa (70). Em suma, a bergamotina administrada como substância pura levou a um acréscimo na biodisponibilidade oral da felodipina, embora, o efeito tenha sido inferior ao produzido pela ingestão do sumo sem qualquer tipo de tratamento, apesar das concentrações utilizadas de bergamotina serem superiores às encontradas no sumo de toranja. Logo, alimentos que contenham bergamotina são suscetíveis de provocar interação medicamentosa clinicamente

relevante, sendo que esta interação parece ter contribuição de outras furanocumarinas, atuando por mecanismos aditivos ou sinérgicos (70).

Um outro estudo cujo objetivo passou pela avaliação quantitativa da interação do sumo de toranja com a felodipina, construiu para o efeito, um modelo farmacocinético com base na inibição irreversível de CYP3A4 intestinal por parte do sumo de toranja (71). Várias evidências indicam que a ingestão de sumo de toranja altera as concentrações plasmáticas de fármacos administrados por via oral, incluindo a felodipina, não alterando as concentrações plasmáticas deste e de outros fármacos, se estes forem administrados por via intravenosa, sugerindo que o sumo de toranja influencia a absorção intestinal dos mesmos. O facto de vários fármacos (felodipina, ciclosporina A, nifedipina, midazolam, entre outros) serem substratos de CYP3A4 e também serem substratos ou inibidores da P-gp, sugere que, o mecanismo de interação que contribuiu para o aumento das concentrações plasmáticas tem por base as diferenças de afinidades dos fármacos para as 2 proteínas. Relativamente aos resultados, o modelo revelou ter maior aplicabilidade na formulação de libertação prolongada do que nos comprimidos de felodipina. O aumento nos valores de AUC após ingestão de sumo de toranja foi menor para a formulação de libertação prolongada comparativamente com os comprimidos, podendo ser justificado pela diminuição do conteúdo de CYP3A4 do duodeno até ao íleo, influenciando a absorção do fármaco. Relativamente à quantidade do sumo de toranja, é sugerido que o dobro deste produz um efeito máximo ao nível da farmacocinética da felodipina. A ingestão repetida de sumo de toranja durante o dia parece conduzir a uma diminuição cumulativa do conteúdo e da atividade de CYP3A4, algo que não aconteceria, caso a ingestão do sumo fosse apenas 1 vez por dia, produzindo, assim, maior magnitude de interação. A AUC aumentou até 1.7 vezes em comparação ao controlo, e reverteu até ao mesmo num período de 2 dias, sendo que a diminuição do conteúdo intestinal de CYP3A4 ocorreu num período de 4h. Em suma, quanto maior a quantidade e frequência da ingestão do sumo de toranja, maior a magnitude da interação. O valor de AUC regressou ao valor do controlo após 2/3 dias da ingestão do sumo de toranja, sendo o tempo recomendado entre a ingestão do mesmo e a administração da felodipina, de forma, a prevenir qualquer tipo de interação (71).

Conclusão global

Nesta reflexão final, fica a certeza que é essencial esta fase final do curso, uma vez, que faz a ponte entre o que são os conhecimentos teórico-práticos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e a profissão de Farmacêutico. Dá-nos a perspetiva de como na prática a evolução da medicina e dos medicamentos se traduzem na melhoria da qualidade de vida dos doentes e do real impacto que têm para o bem-estar dos mesmos. Fica, também, a certeza que foi um período de aprendizagem e crescimento profundos que me ajudam, agora, no futuro que se avizinha enquanto profissional de saúde e concretamente, como especialista do medicamento. A todos os envolvidos nesta fase e que fizeram o melhor que conseguiram para que todo este processo fosse o mais enriquecedor possível, friso o meu agradecimento e em especial a todos os utentes pela paciência e gentileza.

Bibliografia

1. Ranganathan S, Gupta V. Postcoital contraception. StatPearls [Internet] Treasure Isl StatPearls. 2021;121(23):2737–8. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559157/>
2. Black KI, Hussainy SY. Emergency contraception : Oral and intrauterine options. Aust Fam Physician. 2017;46(10). [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29036770/>
3. INFOMED. Resumo das Características do Medicamento: Levodonna 1,5 mg comprimido. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> (acedido a 1 de abril de 2022)
4. INFOMED. Resumo das Características do Medicamento: ellaOne 30 mg comprimido. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information_pt.pdf (acedido a 4 de abril de 2022)
5. Direção Geral da Saúde. Pílula do dia seguinte. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-sexual-e-reprodutiva/pilula-do-dia-seguinte/> (acedido a 5 de abril de 2022)
6. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches: a systemic review. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2019; 300(4): 821–8. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05256-z>
7. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. Trends Mol Med. 2016; 22(11): 946–57. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692880/>
8. Rowe T, Juthani-Mehta M. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults. 2014; 31(1): 1783-1786+1789. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484576/>
9. Mpendulo Grabe, Truls E Bjerklund Johansen, Henry Botto MC. Guidelines on urological infections. 2014. [Online] Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/284761422_Guidelines_on_urological_infections

10. Direção Geral da Saúde. Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). [Online] Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/08/30/terapeutica-de-infeco-es-do-aparelho-urinario-comunidade/> (acedido a 15 de abril de 2022)
11. Hooton T, Vecchio M, Iroz A, Ivan Tack, Dornic Q, et al. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections. 2018; 182(4): 1177–82. [Online] Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2705079>
12. Bustamante M, Oomah D, Oliveira WP, Burgos-Díaz C, Rubilar M, Shene C. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. 2019; 245–64. [Online] Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12223-019-00759-3>
13. Chen Y, Bruning E, Rubino J, Eder SE. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage. Women's Heal. 2017; 13(3): 58–67. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934912/>
14. Alfredsson L, Armstrong BK, Allan Butterfield D, Chowdhury R, de Gruijl FR, Feelisch M, et al. Insufficient sun exposure has become a real public health problem. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(14): 1–15. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32668607/>
15. Gao Q, Kou T, Zhuang B, Ren Y, Dong X, Wang Q. The association between vitamin D deficiency and sleep disorders: A systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2018; 10(10). [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30275418/>
16. Garnacho Saucedo GM, Salido Vallejo R, Moreno Giménez JC. Effects of solar radiation and an update on photoprotection. An Pediatr [Internet]. 2020; 92(6): 377.e1-377.e9. [Online] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403320301661?via%3Dihub>
17. Puizina-Ivić N. Skin aging. Acta Dermatoven. 2008; 17. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18709289/>
18. Horton JD, Bushwick BM. Warfarin Therapy: Evolving Strategies in Anticoagulation. Am Fam Physician. 1999; 59(3): 635–46. [Online] Disponível em:

<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/1999/0201/p635.html#afp19990201p635-c2>

19. Violi F, Lip GYH, Pignatelli P, Pastori D. Interaction between dietary Vitamin K intake and anticoagulation by Vitamin K antagonists: is it really true?: A systematic review. *Med (United States)*. 2016; 95(10): 1–7. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26962786/>
20. INFOMED. Resumo das Características do Medicamento: Varfine, 5 mg Comprimidos. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido a 20 de fevereiro de 2022)
21. Limdi NA, Veenstra DL. Warfarin pharmacogenetics. *Pharmacotherapy*. 2008; 28(9): 1084–97. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756787/>
22. Lurie Y, Loebstein R, Kurnik D, Almog S, Halkin H. Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70(2): 164–70.] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2911546/>
23. Kimmel SE. Warfarin therapy: In need of improvement after all these years. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(5): 677–86. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855533/>
24. Osinbowale O, Malki M Al, Schade A, Bartholomew JR. An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(12): 724–30. Disponível em: <https://www.ccm.org/content/ccjom/76/12/724.full.pdf>
25. Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. *Clin Appl Thromb*. 2017; 23(5): 410–5. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1076029616675970>
26. Samuelson BT, Cuker A. Measurement and Reversal of the Direct Oral Anticoagulants. *Blood Rev*. 2017; 31(1): 77–84. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5296289/>
27. INFOMED. Resumo das Características do Medicamento: Rivaroxabano Azevedos 10 mg comprimidos revestidos por película. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido a 25 de fevereiro de 2022)

28. Fernandes M, Manuel M, Martinez J. Anticoagulantes Orais Diretos. Boletim do Centro Informação do Medicamento. 2018; 6–8. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_out_dez_2018_online_15881267745c51cf9600571.pdf (acedido a 26 de fevereiro de 2022)
29. Zikria J. Oral Anticoagulation with Factor Xa and Thrombin Inhibitors: Is There an Alternative to Warfarin? 2009. [Online] Disponível em: <https://www.discoverymedicine.com/Jennifer-Zikria/2009/11/17/oral-anticoagulation-with-factor-xa-and-thrombin-inhibitors-is-there-an-alternative-to-warfarin/>
30. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014; 58(5) :515–23. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260295/pdf/IJA-58-515.pdf>
31. Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. Clin Pharmacokinet. 2014; 53(1): 1–16. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3889701/pdf/40262_2013_Article_100.pdf
32. Infarmed I.P. Anticoagulantes Orais Rivaroxabano, Dabigatrano, Apixabano E Edoxabano. 2019. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2713015/Anticoagulantes+Orais+-+Utilização+e+Despesa/01c3bd05-9002-43e8-ac54-ee12791ff90> (acedido a 27 de fevereiro de 2022)
33. INFOMED. Resumo das Características do Medicamento: Ondexxya 200 mg pó para solução para perfusão. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_pt.pdf (acedido a 2 de março de 2022)
34. Aloysius MM, Perisetti A, Goyal H, Boregowda U, Jecmenica M, Cheryala M, et al. Direct-acting oral anticoagulants versus warfarin in relation to risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Gastroenterol. 2021; 34(5): 651–9. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8375644/pdf/AnnGastroenterol-34-651.pdf>

35. Jaber N, Kavosi Z, Hooshmandi E, Moradi N, Keshavarz K, Borhani-Haghighi A. The Study of Cost-Effectiveness of Rivaroxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation Who Developed Ischemic Stroke. *Stroke Res Treat.* 2021. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8440110/>
36. Sharma PC, Jain A, Jain S, Pahwa R, Yar MS. Ciprofloxacin: Review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2010; 25(4): 577–89. [Online] Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14756360903373350>
37. Thai T, Salisbury BH, Zito PM. Ciprofloxacin. *StatPearls* [Internet]. 2020. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535454/>
38. INFOMED. Resumo das Características do Medicamento: Ciplox 500 mg comprimidos revestidos por película. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido a 10 de março de 2022)
39. Davis R, Markham A, Balfour JA. Ciprofloxacin: An Updated Review of its Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Tolerability. *Drugs.* 2012; 51: 1019–74. [Online] Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199651060-00010#citeas>
40. Lane MA, Zeringue A, McDonald JR. Serious Bleeding Events due to Warfarin and Antibiotic Co- prescription In a Cohort of Veterans. *Am J Med.* 2015; 127(7): 657–63. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4116816/>
41. Stojković A, Tajber L, Paluch KJ, Djurić Z, Parojčić J, Corrigan OI. Biopharmaceutical characterisation of ciprofloxacin-metallic ion interactions: Comparative study into the effect of aluminium, calcium, zinc and iron on drug solubility and dissolution. *Acta Pharm.* 2014; 64(1): 77–88. . [Online] Disponível em: <https://sciendo.com/downloadpdf/journals/acph/64/1/article-p77.pdf>
42. De Lastours V, Chau F, Tubach F, Pasquet B, Ruppé E, Fantin B. Independent behavior of commensal flora for carriage of fluoroquinolone-resistant bacteria in patients at admission. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(12): 5193–200. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2981286/>
43. Chen K, Yang C, Dong N, Xie M, Ye L, Chan EWC, et al. Evolution of Ciprofloxacin Resistance-Encoding Genetic Elements in *Salmonella*. *Clin Sci Epidemiol.* 2020;

- 5(6): 1–13. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7762800/>
44. Jaktaji RP, Mohiti E. Study of mutations in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli*. *Iran J Pharm Res*. 2010; 9(1): 43–8. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3869551/pdf/ijpr-09-43.pdf>
 45. González I, Georgiou M, Alcaide F, Balas D, Liñares J, De La Campa AG. Fluoroquinolone resistance mutations in the *parC*, *parE*, and *gyrA* genes of clinical isolates of viridans group streptococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42(11): 2792–8. [Online] Disponível em: https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.42.11.2792?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
 46. Tavío MM, Jacoby GA, Hooper DC. QnrS1 structure-activity relationships. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(8): 2102–9. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4100707/>
 47. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Schulz S, Manowsky J, Verstraelen H, Swidsinski S. Functional anatomy of the colonic bioreactor: Impact of antibiotics and *Saccharomyces boulardii* on bacterial composition in human fecal cylinders. *Syst Appl Microbiol* [Internet]. 2016; 39(1): 67–75. [Online] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0723202015001812?via%3Dihub>
 48. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017; 474(11): 1823–36. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433529/pdf/BCJ-2016-0510C.pdf>
 49. Pop M, Paulson JN, Chakraborty S, Astrovskaya I, Lindsay BR, Li S, et al. Individual-specific changes in the human gut microbiota after challenge with enterotoxigenic *Escherichia coli* and subsequent ciprofloxacin treatment. *BMC Genomics* [Internet]. 2016; 17(1): 1–11. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4898365/pdf/12864_2016_Article_2777.pdf
 50. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol* [Internet]. 2017; 18(1): 1–25. [Online] Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5219689/pdf/12865_2016_Article_187.pdf

51. Lin H V., Frassetto A, Kowalik EJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. PLoS One. 2012; 7(4): 1–9. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3323649/pdf/pone.0035240.pdf>
52. Medina JM, Fernández-López R, Crespo J, Cruz F de la. Propionate fermentative genes of the gut microbiome decrease in inflammatory bowel disease. J Clin Med. 2021; 10(10). [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8157882/pdf/jcm-10-02176.pdf>
53. Stewardson AJ, Gaïa N, François P, Malhotra-Kumar S, Delémont C, Martinez de Tejada B, et al. Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: A culture-free analysis of gut microbiota. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2015; 21(4). [Online] Disponível em: <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2814%2900102-5>
55. Pandey KR, Naik SR, Vakil B V. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. J Food Sci Technol. 2015; 52(12): 7577–87. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648921/pdf/13197_2015_Article_1921.pdf
56. Wu Y, Yang G, van der Mei HC, Shi L, Busscher HJ, Ren Y. Synergy between “probiotic” carbon quantum dots and ciprofloxacin in eradicating infectious biofilms and their biosafety in mice. Pharmaceutics. 2021; 13(11). [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8620463/pdf/pharmaceutics-13-01809.pdf>
57. Michael H, Paim FC, Langel SN, Miyazaki A, Fischer DD, Chepngeno J, et al. Escherichia coli Nissle 1917 Enhances Innate and Adaptive Immune Responses in a Ciprofloxacin-Treated Defined-Microbiota Piglet Model of Human Rotavirus Infection. mSphere. 2021; 6(2): 1–16. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8546683/pdf/msphere.00074-21.pdf>

58. Hung WL, Suh JH, Wang Y. Chemistry and health effects of furanocoumarins in grapefruit. *J Food Drug Anal* [Internet]. 2017; 25(1): 71–83. [Online] Disponible em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949816301843?via%3Dihub>
59. Garcia-Lor A, Bermejo A, Morales J, Hernández M, Medina A, Cuenca J, et al. Strategies to Produce Grapefruit-Like Citrus Varieties With a Low Furanocoumarin Content and Distinctive Flavonoid Profiles. *Front Plant Sci*. 2021; 12: 1–13. [Online] Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7943927/pdf/fpls-12-640512.pdf>
60. Seden K, Dickinson L, Khoo S, Back D. Grapefruit-Drug Interactions. 2010; 70(18):2 373–407. [Online] Disponible em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.2165/11585250-000000000-00000.pdf>
61. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest*. 1997; 99(10): 2545–53. [Online] Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC508096/pdf/992545.pdf>
62. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(25): 2495–502. [Online] Disponible em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713012916?via%3Dihub>
63. Waghray D, Zhang Q. Inhibit or Evade Multidrug Resistance P-Glycoprotein in Cancer Treatment. *J Med Chem*. 2018; 61(12): 5108–21. [Online] Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6281405/pdf/nihms-997225.pdf>
64. Honda Y, Ushigome F, Koyabu N, Morimoto S, Shoyama Y, Uchiumi T, et al. Effects of grapefruit juice and orange juice components on P-glycoprotein- and MRP2-mediated drug efflux. *Br J Pharmacol*. 2004; 143(7): 856–64. [Online] Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1575941/pdf/143-0706008a.pdf>
65. Andrade C. Fruit juice, organic anion transporting polypeptides, and drug interactions in psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 2014; 75(11): e1323–5. [Online] Disponible em: <https://www.psychiatrist.com/read-pdf/7482/>

66. Gad SC. Calcium channel blockers. *Encycl Toxicol*. 2017;379–81. [Online]
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548577/>

67. Felodipine. *LiveTox Clin Res Inf Drug-Induced Liver Inj* [Internet]. 2017. [Online]
Disponível em:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548294/#_NBK548294_pubdet

68. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 46(2): 101–10. [Online] Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1873672/pdf/bcp0046-0101.pdf>

69. Kakar SM, Paine MF, Stewart PW, Watkins PB. 6'7'-Dihydroxybergamottin contributes to the grapefruit juice effect. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75(6): 569–79. [Online] Disponível em:
<https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/109773/cptclpt2004446.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

70. Goosen TC, Cillié D, Bailey DG, Yu C, He K, Hollenberg PF, et al. Bergamottin contribution to the grapefruit juice-felodipine interaction and disposition in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 76(6): 607–17. [Online] Disponível em:
<https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/109856/cptclpt2004537.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

71. Takanaga H, Ohnishi A, Matsuo H, Murakami H, Sata H, Kuroda K, et al. Pharmacokinetic analysis of felodipine-grapefruit juice interaction based on an irreversible enzyme inhibition model. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 49(1): 49–58. [Online] Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014888/pdf/bcp0049-0049.pdf>

Anexo I – Resumo da formação apresentada na escola Secundária S. Pedro no âmbito da contraceção de emergência



Contraceção de emergência

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Abril 2022

Neuza Rodrigues de Oliveira

CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA



Intervenção que permite prevenir uma gravidez indesejada

- Não foi usado nenhum método de contraceção regular
- Falha do método atual
- Uso indevido



Não é um método de planeamento familiar

CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA - MÉTODOS



```
graph LR; LNG[Levonorgestrel (LNG)] --- H[Métodos Hormonais]; AUP[Acetato de Ulipristal (AUP)] --- H; DIU[Dispositivo Intrauterino (DIU) de Cobre] --> US[Apenas disponível em Unidades de Saúde]
```

CONTRACEÇÃO ORAL DE EMERGÊNCIA - MECANISMO

Inibição ou atraso da ovulação

Contacto entre o espermatozóide e oócito é evitado

Fertilização não acontece



LNG - atua no início do pico pré-ovulatório de hormona luteinizante (LH)



AUP - atua na fase inicial e tardia do pico pré-ovulatório de LH

CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA – DIU COBRE

Libertaões de cobre - tóxicos para os espermatozoides e oócitos

Resposta inflamatória no endométrio - desfavorável a um possível zigoto fertilizado

Interfere na fertilização e nidacção



CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA

Contraceção oral de emergência

AUP- Janela de eficácia de 120h (5dias)

LNG – Janela de eficácia de 72h (3 dias)

VS

Contraceção de emergência não hormonal
- DIU de cobre

Eficácia superior a 99%

Método menos reconhecido, mas o mais confiável

Os mais utilizados, mas menos eficazes que métodos contraceptivos hormonais regulares

Benefícios anticoncepcionais por um período de 10 anos após inserção

CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA – COMO SE TOMA?

Eficácia tanto maior quanto mais precocemente for tomada

Dentro das 72 horas após a relação desprotegida e no máximo até ao 5º dia

Não é método de contraceção regular

Deve ser tomado excecionalmente

7

CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA



Não é abortiva

Não causa desenvolvimento pré-natal alterado

Realizar teste de gravidez após 21 dias de amenorreia

8

CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA

Não estão
recomendados
antieméticos
profiláticos

Se vômitos nas
primeiras 3h - repetir a
CE com administração
prévia de antieméticos

Optar pelo DIU de
cobre

LNG pode antecipar a
menstruação em 1-2
dias

AUP pode atrasar a
menstruação 2 dias

9

Pode ser adquirida em

- Centros de saúde (gratuito) 
- Hospital (gratuito) 
- Farmácias (venda livre) 

CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA – EFEITOS SECUNDÁRIOS



CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA – EFEITOS SECUNDÁRIOS



CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA – EFEITOS SECUNDÁRIOS



CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA – TAKE-HOME MESSAGE

- ▶ Único método que previne uma gravidez indesejada após RSNP
- ▶ Carga hormonal forte
- ▶ Não é 100% eficaz
- ▶ Não é abortivo
- ▶ Deve ser evitado ao máximo
- ▶ Não é isento de efeitos secundários



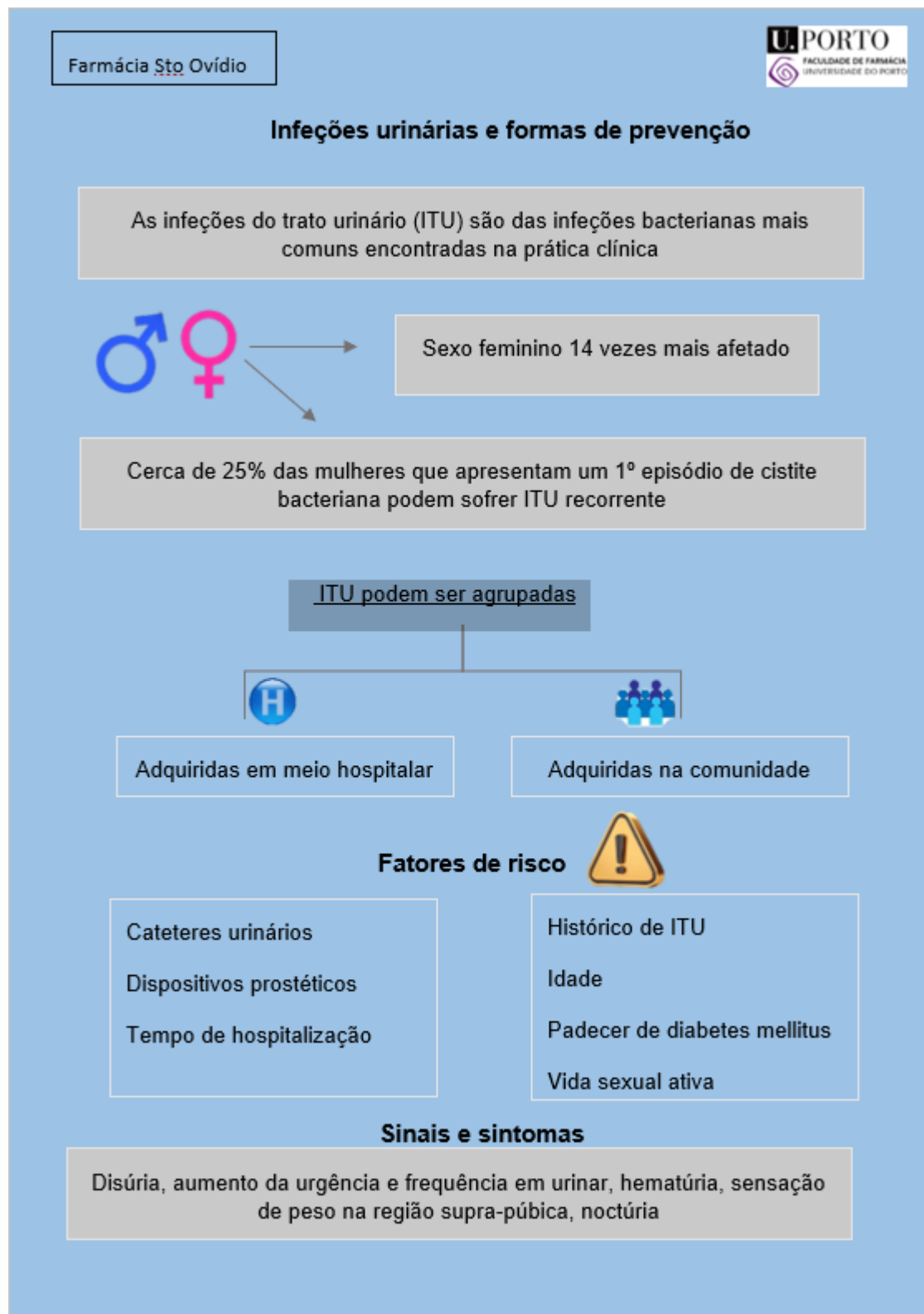
Contraceção de emergência

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

OBRIGADA!

Neuza Rodrigues de Oliveira

Anexo II – Atividade 2 (Panfleto) – Infecções urinárias e formas de prevenção



Anexo II – Atividade 2 (Panfleto) – Infecções urinárias e formas de prevenção – (verso)

Prevenção

Arando vermelho



Downloaded from [https://www.atsjournals.org/](https://www.atsjournals.org/ at National Institute of Health - NIH on June 14, 2018)



Cápsulas/ Comprimidos

Acetilsalicylic acid: <https://www.enxoweb.com.br/product/acetilsalicylic-acid>
 capsaicin natural



Sumo (ingerir sem açúcar)

Arquivo: <http://filestyle.com/p/1/cade/jornal+estradas/arquivos/beneficio-da-estrada-12-01-2011>

Beber água (1,5 – 2L/ dia)



Atualize em: [https://viva.copac.pt/vivacopacde/2018-01-21-por-que-ir-de-volter-ao-copac-de-agua-toda-a-noite/](https://viva.copac.pt/vivacopacde/2018-01-21-por-que-ir-de-volter-ao-copac-de-agua-toda-a-noite)

Diluição e eliminação das bactérias na urina

Probióticos



Accedido em: <https://www.nature.com/articles/nature04201>

Vagina - potencial reservatório de bactérias responsáveis por ITU

Manutenção Lactobacillus spp.
protetores da flora vaginal

Risco reduzido de ITU

Higiene íntima feminina



Accessed at: <http://www.elsevier.com/locate/bsc>

1. Lavar a área externa da vagina com água e sabão neutro
2. Número de lavagens varia entre 1 a 2 vezes/ dia
3. Uso de esponjas **não é** recomendado
4. Esvaziar a bexiga após as relações sexuais 

Realizado por Neuza Oliveira no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Anexo III – Atividade 3 (Poster) – Sol: os seus benefícios para a saúde e importância da proteção solar

Farmácia Sto Ovídio



Sol: os seus benefícios para a saúde e importância da proteção solar

Realizado por Neuza Oliveira no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Exposição solar: SIM ou NÃO?

Vários estudos têm apontado que a insuficiente exposição solar é considerada um problema de **saúde pública**.

- ☐ Responsável por milhares de mortes todos os anos
- ↑ Incidência:
 - ☐ Cancros da mama e colorretal
 - ☐ Hipertensão
 - ☐ Doenças cardiovasculares
 - ☐ Síndrome metabólica
 - ☐ Doenças neurodegenerativas (doença de Alzheimer)



Benefícios do Sol

- ☐ A produção de **vitamina D** é um dos mediadores dos benefícios mais reconhecidos da exposição solar
- ☐ Libertação de óxido nítrico (NO) e ↓ mortalidade cardiovascular
- ☐ ↓ Risco de depressão
- ☐ Ajuda a regular a imunidade
- ☐ Ajuda na regulação do ciclo sono-vigília

Raios UVA penetram mais profundamente na **derme**:

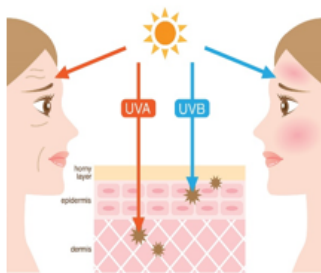
Danificam tanto a epiderme como a derme

Papel importante no processo do fotoenvelhecimento

Responsáveis pela formação de rugas



Visitado a 15/5/2022 e acessado em: <http://wikibooks.com.br/protocolo-de-recuperaao-de-impacto-gar-paleis-fotoverve-Becidas/>



Visitado a 15/5/2022 e acessado em: <http://cibicathaisuperintado.com.br/-diferenca-entre-raios-uva-e-uvb/>



De forma a garantir uma **exposição solar segura** devem ser utilizados protetores solares

Protetores solares físicos / minerais

- ☐ Refletem um amplo espectro de raios UVA e UVB
- ☐ Os mais usados são micropartículas de óxido de zinco e dióxido de titânio
- ☐ Têm baixo potencial para desenvolver efeitos tóxicos ou reações alérgicas
- ☐ Recomendados em crianças e pessoas com pele mais sensível ou intolerantes



Visitado a 15/5/2022 e acessado em: <https://clubbrasil.com.br/diferenca-entre-os-tipos-de-protetores-protetor-solar/>

Raios UVB induzem alterações na **epiderme**:

Levam ao dano nos queratinócitos e melanócitos

Responsáveis pela **acumulação de mutações**

Têm efeitos biológicos **muito mais fortes** que os raios UVA

Efeitos a curto e longo prazo destacam-se: queratoses, carcinomas da pele e melanomas



Visitado a 15/5/2022 e acessado em: <https://www.modernaual.com/pt-pt/profissionais/disturbs-dermatolgicos/reaes-a-luz-solar/efeitos-crticos-da-luz-solar>

Protetores solares químicos

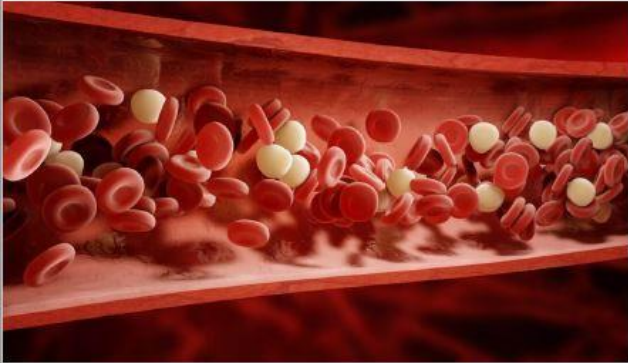
- ☐ Absorvem a radiação solar
- ☐ Substâncias orgânicas que podem estar presentes: benzofenonas, octocrileno
- ☐ Podem causar **reações fotoalérgicas** em tipos de pele mais sensíveis

Existem protetores solares que são a junção dos dois tipos anteriores (**tanto absorvem como refletem os raios UV**)

Conclusão

Ao longo dos últimos anos têm aumentado as campanhas de sensibilização acerca da prevenção do cancro da pele por exposição solar inadequada, no entanto, não devemos esquecer os benefícios de uma exposição diária e protegida de 15 a 20 minutos.

Anexo IV – Resumo da formação interna dada à equipa da farmácia comunitária no âmbito da comparação entre a varfarina e o rivaroxabano



U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Comparação entre Varfarina e Rivaroxabano

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Formação interna – Farmácia Sto Ovídio

Neuza Filipa Rodrigues Oliveira

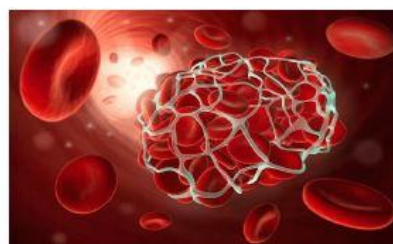
Para que são utilizados os anticoagulantes?



Evitam a formação de coágulos sanguíneos



Interferem no processo de coagulação
Existem diferentes tipos de anticoagulantes
Podem ser administrados por via oral ou IM



Varfarina – Antagonista da vitamina K

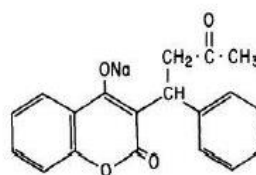


Indicações terapêuticas

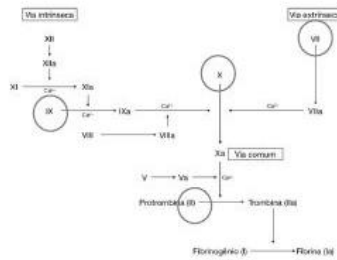


- ☐ Profilaxia de doenças tromboembólicas, trombozes das veias profundas e tromboembolismo pulmonar
- ☐ Prevenção do tromboembolismo em doentes com fibrilhação auricular ou em doentes com válvulas cardíacas protéticas

Varfarina: sal sódico 3-(α -acetonilbenzil)-4-hidroxi-cumarina, usada como mistura racémica (R- e S- enantiómeros)



Varfarina – Antagonista da vitamina K



Vitamina K interfere na síntese:

- Fatores de coagulação II, VII, IX e X
- Proteínas C e S (sistema anticoagulante natural)

Processo de gama-carboxilação requer **vitamina K reduzida** (cofator) e ocorre a nível hepático

Mecanismo de ação

Bloqueia a regeneração da vitamina K reduzida

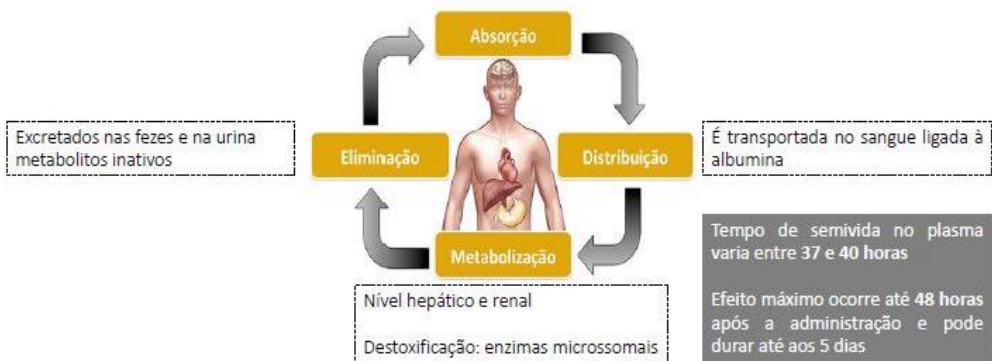
Produção de fatores e proteínas **não funcionais**

Anticoagulação



Varfarina – Farmacocinética

Facilmente absorvida a nível gastrointestinal;
Aproximadamente 100% biodisponibilidade



Varfarina – na prática clínica

Dose inicial (adultos) – 10 mg / durante 2 dias

Idosos e doentes com elevado risco hemorrágico:
dose inicial 5 mg

Dose de manutenção depende do TP e INR (2-3)

Dose manutenção mantém-se 2,5 – 10 mg

Uso concomitante de **heparina** (não fracionada ou heparina de baixo PM) e **varfarina** deve durar 4 a 5 dias

INR terapêutico **não** confere proteção contra a formação e expansão de coágulos nos primeiros dias



Atraso na inibição da protrombina

Varfarina – na prática clínica

Atividade anticoagulante

- Depende da **depuração dos fatores de coagulação funcionais** da circulação sistémica
- Alterações no INR acontecem 24 a 36 h após a administração de uma dose de varfarina
- Depuração do fator VII (tempo de semivida mais curto)

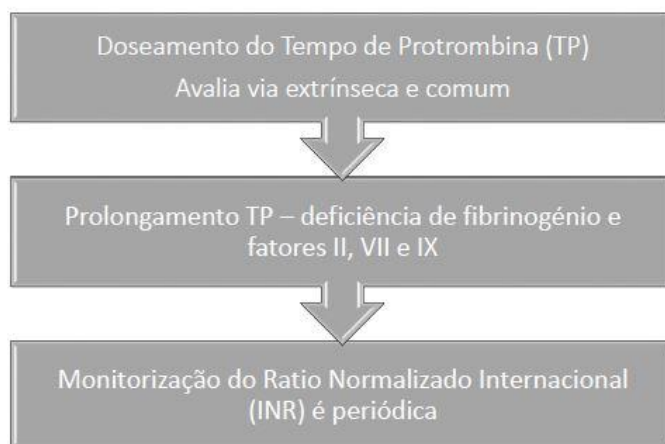
Efeito antitrombótico

- Ocorre **após o 5º** dia de terapia
- Depende da depuração do fator de coagulação II (protrombina) semivida de 50h

Acréscimos de dose (> 10 mg) podem:

- ↑ risco de hemorragia nos doentes - rápida diminuição do fator VII
- Conduzir a um **estado hipercoagulável** devido a uma rápida depleção de proteína C e S (paradoxal)

Varfarina – Monitorização laboratorial



Varfarina – Resposta do doente

Resposta multifatorial e multigenética

- Metabolização pelo citocromo P450; Polimorfismos no gene VKORC1

Outros fatores referentes ao doente

- Idade, adesão à terapêutica, sexo, doenças hepática, tiroide, cardíaca; neoplasias

Fatores modificáveis

- Consumo de álcool, interações com outros medicamentos (influenciam farmacocinética e farmacodinâmica)

Resistência à varfarina

Incapacidade de prolongar o TP ou obter um INR no intervalo terapêutico quando o medicamento é administrado nas doses prescritas

Doentes que fazem > 15 mg/dia

- Baixa adesão à terapêutica
- Elevado consumo de vitamina K
- Reduzida absorção e elevada eliminação
- Interações com outros medicamentos
- Doentes com resistência à varfarina necessitam de menores doses para reverter o efeito do fármaco

Resistência ≠ Falência terapêutica

Novo evento trombótico apesar de manter TP e INR em intervalos terapêuticos (observado em doentes com neoplasias)

Varfarina – outras notas

Pequenas alterações na ingestão de vitamina K podem alterar o estado de anticoagulação em doentes com depleção desta vitamina

Interação com a vitamina K

Muitos doentes, ainda, são aconselhados a manter uma ingestão baixa de vitamina K de forma a alcançar a resposta terapêutica

Atualmente recomenda-se a **manutenção de um padrão alimentar habitual**

Descontinuação pode ser necessária em casos de hemorragias menores

Casos mais graves poderão exigir transfusão de hemoderivados e o uso de antídotos



- **Antídoto:** vitamina K intravenosa ou oral que reverte o efeito anticoagulante em 24 a 48h
- **Hemoderivados:** plasma fresco congelado ou concentrado de complexo de protrombina

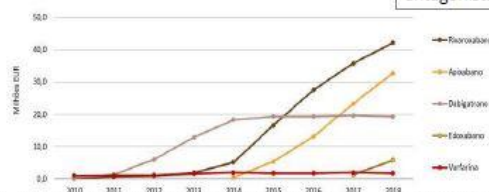
Rivaroxabano – Anticoagulantes orais diretos

Indicações terapêuticas



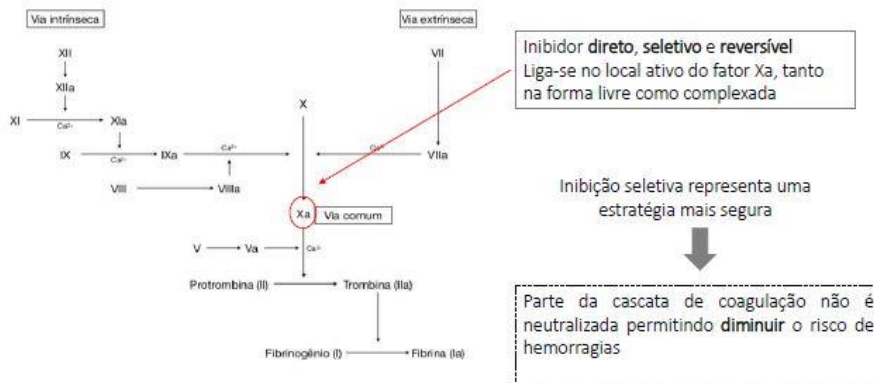
- ☐ Prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso e prevenção do acidente vascular cerebral e embolia sistémica na fibrilação atrial
- ☐ Prevenção e tratamento da trombose venosa profunda

Eficácia semelhante e **segurança melhorada** em relação aos antagonistas da vitamina K

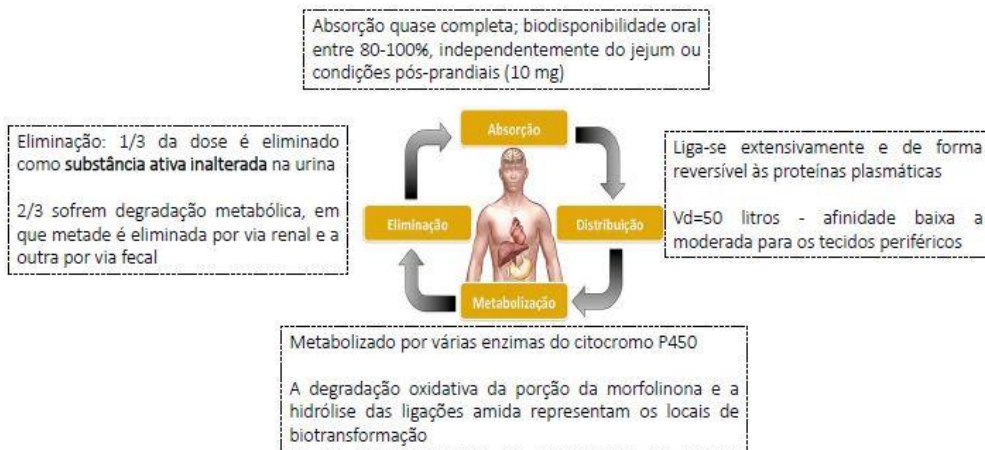


Análise da despesa, em Portugal, com a utilização dos novos anticoagulantes orais diretos, salientando-se o Rivaroxabano

Rivaroxabano – Mecanismo de ação



Rivaroxabano – Farmacocinética



Rivaroxabano – Farmacocinética

1. Rapidamente absorvido, atingindo concentrações plasmáticas máximas entre 2 a 4h após administração
2. Para a dose 10 mg, a ingestão de alimentos não afetou a AUC nem a C_{máx}
3. Doses > 15 mg tem uma absorção mais reduzida devido à dissolução com consequente diminuição da biodisponibilidade → **toma às refeições**
4. Tempo de semivida de 5-9h em adultos saudáveis e em indivíduos idosos de 11-13h
5. Depuração sistémica é cerca de 10 L/h com uma variabilidade interindividual moderada (30-40%)



Rivaroxabano

População idosa exibiu concentrações plasmáticas mais elevadas devido a diminuição na depuração renal e não renal

- Ajuste de doses com base apenas na idade não se aplica

Compromisso renal grave

- Em doentes com taxa de depuração da creatinina inferior a 15 mL/min não está recomendada a utilização do medicamento

Insuficiência hepática moderada

- Tempo de semivida de eliminação é prolongado por mais 2 horas em comparação com o grupo controlo

Rivaroxabano - Interações

Tem baixo potencial de interação com outros medicamentos em comparação com os antagonistas K

Cetoconazol e ritonavir (fortes inibidores de CYP3A4) aumentam concentrações plasmáticas de rivaroxabano

Coadministração com eritromicina (inibidor moderado do CYP3A4 e P-gp) em doentes com insuficiência renal pode aumentar o efeito ao rivaroxabano

Administração concomitante de rivaroxabano e fortes indutores de CYP3A4 e P-gp (rifampicina) leva à diminuição das concentrações plasmáticas

Outras interações: AINES, AAS e inibidores da agregação plaquetária (clopidogrel)

Rivaroxabano

Antídoto aprovado em 2019 – Andexanet Alfa - reversão da anticoagulação devido a hemorragia não controlada ou com risco de vida

Apenas utilizado em ambiente hospitalar

Conversão da terapêutica de varfarina (INR entre 2 e 3) em rivaroxabano (20 mg)



- Aumentam o tempo de TP/INR podendo atingir valores de INR na ordem dos 12
- 4 dias após a última administração de varfarina todos os testes laboratoriais refletem apenas o efeito do rivaroxabano



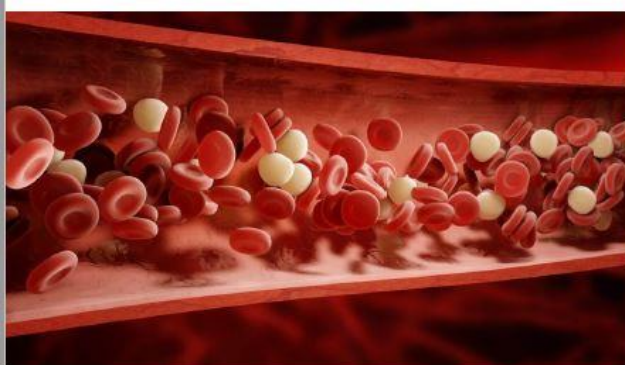
Varfarina vs Rivaroxabano

1. Estudos realizados no âmbito do risco de hemorragia gastrointestinal, colocando em comparação os AOD e a varfarina, concluíram:
 - AOD têm **perfis de segurança** comparáveis aos da varfarina;
 - Risco de **hemorragia gastrointestinal fatal** é menor com o uso de AOD
2. Outro estudo que avaliava custo/efetividade do rivaroxabano e da varfarina em doentes com fibrilação atrial (FA) que desenvolveram AVCI, os resultados de eficácia baseavam-se em não desenvolver hemorragia e prevenção de AVCI:
 - Tratar estes doentes com rivaroxabano e varfarina diminuiu o risco hemorrágico (81.9% vs 44.4%, respetivamente)
 - Prevenção de AVCI (98.6% vs 95/7%, respetivamente)
 - Hemorragias graves são **menos comuns com rivaroxabano** comparativamente ao uso de varfarina
- Resultados obtidos neste estudo indicaram que o uso de rivaroxabano em doentes com FA apresentaram menos debilidades em comparação com os doentes a fazer varfarina



Varfarina vs Rivaroxabano

Varfarina	Rivaroxabano
Seguro e eficaz (V)	Bom perfil de segurança (V)
Muitos anos na prática clínica (V)	Maior comodidade para o doente (V)
Requer monitorização laboratorial (DV)	Não requer monitorização laboratorial (V)
Muitas interações com alimentos (DV)	Ausência de interações com alimentos (V)
Muitas interações fortes medicamento-medicamento (DV)	Poucas interações fortes medicamento-medicamento (V)
Necessário ajuste de doses (DV)	Dosagem fixa, rápido início de ação, semivida curta (V)
Tem vários antídotos para reverter anticoagulação (V)	Forma de reverter - Andexanet Alfa (V)
Janela terapêutica estreita; semivida longa (DV)	Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas previsíveis (V)
Elevada variabilidade na resposta terapêutica (DV)	Variabilidade moderada na farmacocinética (V)



Comparação entre Varfarina e Rivaroxabano

Mestrado Integrado em
Ciências Farmacêuticas

OBRIGADA!

Neuza Filipa Rodrigues Oliveira



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

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