



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Tatiana Vanessa Meireles Gonçalves

2021-2022

M

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

Relatório de Estágio Curricular

Tatiana Vanessa Meireles Gonçalves

Farmácia Central Barros



janeiro de 2022 a abril de 2022

Centro Hospital Universitário do Porto



maio de 2022 a junho de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz

Monitor Farmácia comunitária: Dr. André Martins

Monitor Farmácia hospitalar: Dr.^a Bárbara Santos

Setembro 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, dia 5 de setembro de 2022

Tatiana Vanessa Meireles Gonçalves

Agradecimentos

Após longos cinco anos chega a altura de agradecer. Estes cinco anos assemelharam-se ao fabrico de uma casa, primeiro faz-se o projeto e depois o fabrico propriamente dito. Aqui o projeto significa os quatro anos e meio de aprendizagem, nomeadamente a teoria, já o fabrico significa a prática do projeto, os seis meses do estágio curricular. No entanto, para todo o processo é preciso uma equipa, individualmente não é possível.

Assim ao longo destes cinco anos tenho muito a agradecer a todos aqueles que estiveram presentes e me ajudaram a chegar até aqui. Desde os familiares e amigos, aos professores e ainda aqueles que participaram nos últimos seis meses de estágio, com a prática fundamental para o futuro profissional.

Durante os quatro meses em farmácia comunitária, agradeço a toda a equipa da Farmácia Central Barros pelo acolhimento, ensinamento, apoio, por fazerem-me sentir parte da equipa, embora temporariamente, e principalmente ao Sr. Nuno Barros, proprietário da Farmácia Central Barros, que permitiu a realização deste estágio, e ao meu monitor de estágio, o Dr. André Martins, pelo apoio e disponibilidade.

Nos dois meses em farmácia hospitalar, agradeço a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto, com especial atenção à Dr.^a Patrocínia Rocha, Diretora Técnica dos Serviços Farmacêuticos, que permitiu a realização deste estágio, neste que é um hospital prestigiado, e ainda à minha monitora, a Dr.^a Bárbara Santos, pela disponibilidade e apoio prestado.

Agradeço também à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, na qual fiz o primeiro ano deste curso e aos quatro anos seguintes, à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a todos os professores, em especial à minha orientadora, a Professora Doutora Beatriz Quinaz, pelo auxílio durante o período de estágio e a toda a Comissão de Estágios da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, pela organização e por permitirem a realização do estágio.

E aos mais importantes, a família, aqueles que incondicionalmente estiveram sempre lá, neste percurso de muita dificuldade e sacrifício, que sempre me motivaram para chegar até aqui, me deram toda a força que precisava, a peça fundamental para completar este que foi o projeto e a casa feita que será para a vida.

Resumo

Nos últimos cinco anos um processo de aprendizagem no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foi desenvolvido, pelo que termina com uma última etapa, o estágio, realizado no último semestre do quinto ano, no qual os estudantes têm o primeiro contacto com a profissão propriamente dita, pondo em prática os conhecimentos adquiridos, somando ainda novas competências importantes para o futuro profissional.

O meu estágio foi realizado primeiramente em farmácia comunitária, na Farmácia Central Barros, durante quatro meses, o qual é descrito neste relatório na Parte I, Secção A, nomeadamente as atividades desenvolvidas e sua descrição, como a receção de encomendas, o fabrico de manipulados, o atendimento ao público, os serviços prestados, entre outros. Também nesta secção são descritas três atividades realizadas de forma pormenorizada. Duas dessas promovem a educação para a saúde, incluindo apresentação de folhetos, uma sobre a pele entregue no dia da marca *Uriage*® da Farmácia Central Barros, abordando os tipos de pele e problemas associados, cuidados e rotina a ter que muitos dos utentes desconhecem, e outra sobre doenças cardiovasculares, entregue no Dia Mundial da Saúde, com destaque para os fatores de risco presentes. A terceira atividade foi uma revisão da medicação a uma utente, permitindo deteção e resolução de problemas relacionados com o medicamento.

Ainda durante estes quatro meses, desenvolvi dois temas, presentes na Parte II, um sobre o uso do sacubitril/valsartan na insuficiência cardíaca, do qual foi feito um inquérito na farmácia de modo a perceber as vantagens desde medicamento em relação a outros usados para a mesma patologia, de acordo com a informação científica disponibilizada e a perceção do doente através dos inquéritos. O segundo tema foi sobre produtos que constituem 400 mg de ibuprofeno, mas com alterações na forma farmacêutica e na forma da substância ativa, procedendo a sua comparação, sendo estes da marca *Nurofen*®, mais propriamente, o *Nurofen400*®, *Nurofen Xpress*®, *Nurofen Migrxpress*® e *Nurofen Musc*®, cuja publicidade refere ação em locais e tipos específicos de dor, abordando também estas vertentes, culminando numa formação interna à equipa da farmácia.

Já relativamente aos dois meses restantes para a completude do estágio, estes foram feitos em farmácia hospitalar, nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto, o qual é descrito, neste relatório, na Parte I, Secção B, atividades realizadas em cada unidade presenciada como a receção, a validação, a monitorização de prescrições, a dispensação, o fabrico de manipulados, entre outros, onde se destacam três atividades de maior pormenor, que incluíram a pesquisa sobre Síndrome de Dravett, uma proposta de uma formulação contendo losartan 2,5 mg/mL para manipulação e ainda o desenvolvimento de um caso clínico sobre neoplasia maligna do pulmão, sendo este último realizado com as restantes colegas de estágio.

Assim sendo, este relatório é então dividido em duas partes, a Parte I e Parte II. A Parte I destinada a atividades desenvolvidas durante o estágio, com a respetiva contextualização do estágio e cronograma, dividindo-se em duas secções, a Secção A relativa a farmácia comunitária e Secção B relativa a farmácia hospitalar. Já a Parte II é destinada ao desenvolvimento dos dois temas já mencionados, ambos realizados em farmácia comunitária.

Índice geral

Declaração de Integridade	I
Agradecimentos.....	II
Resumo	III
Índice geral	IV
Índice de tabelas e anexos.....	VI
Lista de abreviaturas	VII
Parte I – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Comunitária.....	1
1- Contextualização do estágio curricular	1
2- Cronograma de atividades e sua explicação	2
3- Exemplos de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1.....	4
Atividade 2.....	6
Atividade 3.....	8
Secção B – Farmácia Hospitalar	10
1-Contextualização do estágio curricular	10
2- Cronograma de atividades e sua explicação	11
3- Exemplo de atividades desenvolvidas	13
Atividade 1.....	13
Atividade 2.....	15
Atividade 3.....	17
Parte II – Temas desenvolvidos	20
1. O uso de sacubitril/valsartan na insuficiência cardíaca	20
1.1. Enquadramento prático	20
1.2. Objetivo	20
1.3. Método.....	20
1.4. Enquadramento teórico	21
1.4.1. Insuficiência cardíaca.....	21
1.4.2. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca.....	21
1.4.3. Causas	23
1.4.4. Fatores de risco.....	23
1.4.5. Sinais e sintomas	24
1.4.6. Diagnóstico.....	24
1.4.7. Prognóstico.....	25
1.4.8. Prevenção	25
1.4.9. Tratamento	26
1.4.9.1. Sacubitril/Valsartan	26
1.4.9.1.1. Custo-benefício	28

1.4.10. Intervenção do farmacêutico	28
1.5. Resultados.....	29
1.6. Considerações finais	30
2. Diferentes formulações de ibuprofeno: especificidade terapêutica vs publicidade	31
2.1. Enquadramento prático	31
2.2. Objetivo	31
2.3. Método.....	31
2.4. Enquadramento teórico	32
2.4.1. Ibuprofeno	32
2.4.2. As quatro diferentes formulações de ibuprofeno no mercado	33
2.4.3. Farmacodinâmica associada a cada formulação	33
2.4.3.1. Fisiopatologia da dor	34
2.4.3.2. Fisiopatologia da febre	35
2.4.3.3. Fisiopatologia da dor de cabeça	36
2.4.3.4. Fisiopatologia da enxaqueca.....	37
2.4.3.5. Fisiopatologia da dor muscular	38
2.4.4. Farmacocinética associada a cada formulação	39
2.4.4.1. Quanto à substância ativa.....	39
2.4.4.2. Quanto à forma farmacêutica.....	40
2.4.5. Relação farmacocinética/farmacodinâmica	41
2.4.6. Legislação em publicidade de medicamentos	41
2.4.7. Intervenção farmacêutica	42
2.5. Resultados.....	43
2.6. Considerações finais	44
Conclusão global	45
Referências bibliográficas	46
Anexos.....	56

Índice de tabelas e anexos

Índice de tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades realizadas na FCB.....	2
Tabela 2: Cronograma das atividades realizadas no CHUPorto.....	11

Índice de anexos

Anexo I. Formações realizadas durante o estágio curricular na FCB.....	56
Anexo II. Atividade 1 FC – Panfleto informativo sobre Pele.....	57
Anexo III. Atividade 1 FC – Publicações via rede social Facebook.....	58
Anexo IV. Atividade 2 FC – Panfleto informativo do Dia Mundial da Saúde.....	59
Anexo V. Atividade 2 FC – Divulgação da medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, gratuitamente, via rede social Facebook.....	59
Anexo VI. Atividade 3 FC – Entrevista realizada à utente.....	60
Anexo VII. Atividade 1 FH – Documento entregue sobre o Síndrome de Dravet.....	61
Anexo VIII. Atividade 2 FH – Documento entregue com proposta de formulação losartan 2,5 mg/mL.....	62
Anexo IX. Atividade 3 FH – Apresentação do caso clínico: Neoplasia Maligna do Pulmão.....	63
Anexo X. Tema 1 – Inquérito realizado aos utentes da FCB com IC.....	73
Anexo XI. Tema 1 – Pedido de parecer à comissão de ética.....	74
Anexo XII. Tema 1 – Resumo do projeto.....	75
Anexo XIII. Tema 1 – Formulário para procedimento simplificado e questões éticas.....	76
Anexo XIV. Tema 1 – Características do estudo de investigação.....	77
Anexo XV. Tema 1 – Folheto informativo aos participantes.....	78
Anexo XVI. Tema 1 – Termo de consentimento informado.....	79
Anexo XVII. Tema 1 – Parecer favorável da comissão de ética.....	80
Anexo XVIII. Tema 1 – Resultados do inquérito realizado na FCB.....	81
Anexo XIX. Tema 2 – Figura adaptada da <i>Nurofen</i> ® (site oficial).....	84
Anexo XX. Tema 2 – Publicidade da <i>Nurofen</i> ® em FC, na FCB.....	84
Anexo XXI. Tema 2 – Formação Interna realizada na FCB.....	85
Anexo XXII. Tema 2 – Questionário realizado na FCB, sobre a formação interna.....	94
Anexo XXIII. Tema 2 – Farmacocinética dos <i>Nurofen</i> 400.....	95

Lista de abreviaturas

AIM- Autorização de Introdução no Mercado
AINE – Anti-Inflamatório Não Esteróide
APF – Armazém de Produtos Farmacêuticos
ARA – Antagonista do Recetor da Angiotensina
ARM – Antagonista do Recetor Mineralocorticóide
ARNI – Inibidor do recetor da angiotensina – inibidor da niplisina
AVC – Acidente Vascular Cerebral
BCRP – Proteína de resistência ao cancro da mama
BNP – Peptídeo natriurético cerebral
CdM – Circuito do Medicamento
CHUPorto – Centro Hospitalar Universitário do Porto
Cmáx- Concentração Máxima no plasma
COX – Cicloxigenase
COX-1 – Cicloxigenase-1
COX-2 – Cicloxigenase-2
CYP – Citocromo P 450
DIDDU- Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
E- Unidade de produção de Estéreis
FC- Farmácia Comunitária
FCB – Farmácia Central Barros
FH – Farmácia Hospitalar
EO – Exclusivamente Observacional
GABA - Ácido gama-aminobutírico
GHAF – Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
gp-P – Glicoprotéina-P
HGF – Fator de crescimento de hepatócitos
HSA- Hospital de Santo António
IC – Insuficiência Cardíaca
ICFEVEI – Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Ventricular Esquerda Intermédia
ICFEVEP – Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Ventricular Esquerda Preservada
ICFEVER – Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Ventricular Esquerda Reduzida
IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC – Índice de Massa Corporal
K⁺ – Potássio
MATE – Transportadores de extrusão

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica Exclusivo a Farmácia
mPGES-1 – Prostaglandina microssômica E sintetase-1
MR-proANP – Médio-regional do pró-peptídeo natriurético atrial
Na⁺ – Sódio
NE – Unidade de produção de Não Estéreis
NP – Unidade de produção de Nutrição Parentérica
NSCLS – Cancro do pulmão de células não pequenas
NT-proBNP – N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral
OCT – Transportadores de catiões orgânicos
OPRM – Observacional e Posteriormente Realizada por Mim com supervisão e auxílio
OVLT – Órgão Vascular da Lâmina Terminal
PAP – Programa de Acesso Precoce
PGE2 – Prostagladina E2
PGI2 – Prostacilina
PN – Peotídeos Natriuréticos
PRM – Problema Relacionado com o Medicamento
RCM- Resumo das Características do Medicamento
RM- Revisão da Medicação
RS – Realizado Sozinha
SF – Serviços Farmacêuticos
SNC – Sistema Nervoso Central
SNP – Sistema Nervoso Periférico
SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SV – Sacubitril/Valsartan
TGF – Taxa de Filtração Glomerular
Tmáx – Tempo para a ocorrência da Cmáx
TXA2 – Tromboxano
UEC – Unidade de Ensaio Clínicos
UFA – Unidade de Farmácia em regime de Ambulatório
UFO – Unidade de Farmácia Oncológica
USF – Unidade de Saúde Familiar

Parte I – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

Parte do meu estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), foi realizado em Farmácia Comunitária (FC), nomeadamente na Farmácia Central Barros (FCB), com uma duração de quatro meses, isto é, de 10 de janeiro a 31 de abril de 2022, com uma interrupção de sete dias, de 15 a 23 de janeiro, devido a isolamento profilático por contacto de alto risco com um caso positivo de COVID-19, e depois de 1 de julho a 8 julho de 2022. Durante esse tempo foram realizadas 35 horas semanais, com a realização diária de 7 horas, com um horário de segunda a sexta das 9h00 às 12h30 e das 14h às 17h30.

A FCB é localizada na Rua da Cultura, nº22, em Freamunde, Paços de Ferreira. O seu horário de funcionamento de segunda a sexta é das 9h00 às 12h30 e das 14h00 às 20h00, estando aberta ao sábado das 9h00 às 12h30 e das 14h00 às 19h00, pelo que ao domingo e feriados encontra-se fechada e não trabalha como farmácia de serviço com horário alargado.

Esta farmácia apresenta características sociogeográficas excelentes, localizando-se no centro de Freamunde, o que desde já é vantajoso pois é de vários acessos. Além disso, localiza-se a 400 metros da Unidade de Saúde Familiar (USF) de Freamunde, o que permite até uma deslocação a pé. Também se localiza perto de outras unidades de saúde como Clínicas Dentárias, a Clínica Medicruz, e unidades de fisioterapia. Posto isto, a FCB abrange uma grande parte da população de Paços de Ferreira, principalmente utentes da USF de Freamunde, de todas as idades, mas com destaque para os idosos uma vez que estes são os que mais necessitam de medicação.

A FCB tem como proprietário o técnico de farmácia Nuno Barros. Quanto à direção técnica, esta é assegurada pela farmacêutica Dr.^a Diana Silva, tendo como restante equipa o farmacêutico Dr. André Martins e os técnicos Sara Coelho, Luís Salsas, Vítor Ribeiro, Paula Barros e ainda a auxiliar técnica de farmácia Joana Leal. Desta equipa, o Dr. André Martins desempenhou o papel de monitor de estágio.

Dentro dos serviços disponibilizados aos utentes, pela FCB, estão incluídos a dispensação, o aconselhamento, a administração de vacinas, o fabrico de manipulados, a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como os níveis de colesterol total, triglicéridos, glicemia, peso, Índice de Massa Corporal (IMC), pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca, e ainda consultas de nutrição (de marcação prévia), *VALORMED®* e *Farmácias Portuguesas®*, com o uso do cartão saúde.

2- Cronograma de atividades e sua explicação

Durante o meu estágio na FCB foram realizadas inúmeras atividades, apresentadas na Tabela 1. Dessas resultou um processo de aprendizagem imenso, pelo que inicialmente cada atividade era me explicada, feita por mim com supervisão e auxílio, adquirindo com o tempo autonomia até ao momento em que, já com confiança, realizava essas mesmas atividades sozinha.

Tabela 1: Cronograma das atividades realizadas na FCB

Atividades	10 a 31 janeiro	fevereiro	março	abril	01 a 09 julho
Receção e conferência de encomendas					
Armazenamento e gestão de stock					
Prazos de validade e devolução de medicamentos					
Realização de encomendas					
Fabrico de manipulados					
Observação do atendimento ao público					
Atendimento ao público					
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos					
Tema desenvolvido “O uso de Sacubitril/Valsartan na Insuficiência Cardíaca”					
Tema desenvolvido “Diferentes formulações de ibuprofeno: especificidade terapêutica vs publicidade”					
Formações					
Casos clínicos					

Destas atividades algumas dessas merecem destaque, como a receção e conferência de encomendas. Esta atividade é muito importante, pois garante que tudo corre bem no atendimento ao público, sendo um pilar em farmácia, uma vez que é nesta fase que se determinam os níveis de stock, prazos de validade, preços e verifica-se a integridade dos produtos. Na FCB existem dois fornecedores, a *OCP®*, como fornecedor principal, e a *Alliance Healthcare®*, dos quais as encomendas diárias, instantâneas ou Via Verde, são feitas, através do sistema *SIFARMA 2000®*, tendo em conta o preço de venda à farmácia, descontos, horário e disponibilidade de entrega.¹ Além destas, existem as encomendas a partir de delegados, seja de produtos cosméticos, genéricos, entre outros, que são geradas manualmente no sistema para se proceder à devida receção. Devo ainda referir que a receção não é tão linear, por vezes pode ser desafiante, como receber 1550

produtos, com episódios divertidos entre a equipa, dos quais se gera uma farmácia toda ela equipada de caixotes e caixas de medicamentos.

Uma outra atividade de destaque é o fabrico de manipulados, uma área que me fascina. Na FCB existem casos esporádicos em que há a necessidade da realização de manipulados, com recurso ao Formulário Galénico Português, como uma “Solução Alcoólica a 60% com Ácido Bórico”. Mas também existe um caso, na FCB, de um utente com uma condição rara, de longa data, em que é necessária realização periódica de manipulados, como soluções de Shohl e Joulie e papéis medicamentosos de bicarbonato de sódio.² É de realçar que esta atividade é regida por legislação própria e mediante as boas práticas de fabrico de manipulados.^{1,3}

Relativamente ao atendimento, considero o processo mais desafiante em farmácia, todos os dias há casos, e pessoas diferentes, pelo que foi aqui que senti maior evolução, onde adquirir maior gosto do que esperava, e onde foi gerada maior motivação pois senti que fazia diferença na vida das pessoas, não só referente aos medicamentos, mas também pelo papel psicológico envolvido perante partilhas e desabafos de pessoas. Durante este processo, o aconselhamento, a promoção da adesão à terapêutica, a dispensação, são importantes, seja de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), incluindo psicotrópicos e estupefacientes, cujo procedimento é ligeiramente diferente, com legislação particular e de armazenamento próprio protegido, seja de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), incluindo os medicamentos não sujeitos a receita médica exclusivos em farmácia (MNSRM-EF), produtos cosméticos ou outros.^{1,4,5} Um exemplo de atendimento que revela a importância do aconselhamento farmacêutico, foi uma situação em pediram *Memofante*® para uma criança, porque alguém próximo tinha falado bem do produto, porém não está recomendado para crianças então foi aconselhado outro suplemento mais adequado, ou seja, muitas vezes as pessoas querem um MNSRM que não é o mais correto logo o aconselhamento é fundamental. Um outro caso, foi de uma pessoa com valores de pressão arterial muito elevados, e quando lhe questionei acerca da medicação acabou por me confessar que não aderira e aí tive de proceder à promoção da adesão à terapêutica.

Ainda referente ao atendimento com respetiva dispensação, é de realçar uma parceria entre a FCB e o Centro Social Paroquial de Freamunde, em que semanalmente é feita a dispensação de todos os produtos necessários para os idosos do centro, com extrema importância para a manutenção da saúde destes.

Além disto, na FCB existe dispensação de medicamentos hospitalares, vindos do Hospital de S. João, sendo este projeto desenvolvido recentemente, com inúmeras vantagens permitindo ao utente um melhor acesso à medicação.^{1,6}

Por fim, as formações realizadas, estão presentes em anexo I, e os casos clínicos mencionados, feitos com orientação do Dr. André Martins, foram uma revisão de conceitos aplicáveis num contexto real, de modo a preparar-me para as situações, e prescrições que chegam à farmácia, além de decifrá-las, o que demonstrou ser de extrema importância no desenvolvimento de competências.

3- Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1

Título: Educação para a saúde da pele.

Contextualização:

No âmbito do estágio na FCB apercebi-me de muitos pedidos de aconselhamento acerca de produtos cosméticos para pele. Um produto cosmético é qualquer substância ou mistura destinada a estar em contacto com partes externas do corpo humano ou dentes ou mucosa bucal, com vista a limpar, perfumar, modificar o aspeto, proteger, fazer manutenção e corrigir odores corporais.⁷ Nas conversas fui percebendo também, que muitas pessoas não sabiam caracterizar a sua pele, usando produtos erradamente, seja pela escolha ou aplicação, e muitas vezes não sabiam os cuidados a ter, nem a rotina diária a ser feita.

Neste sentido surgiu a ideia de conversar com as pessoas sobre o assunto, com recurso a papel, nomeadamente um panfleto informativo, onde imagens ajudam a perceber, pois sendo o assunto pele, é visualmente fácil de caracterizar.

Desenvolvimento/intervenção:

Para a realização desta atividade a FCB junto da delegada da *Uriage®* promoveram o dia 23 de março, como último dia de campanha promocional em toda a marca *Uriage®*. Juntamente à campanha foi sorteado uma oferta, através de um jogo com recurso a uma roleta, sendo esta um produto *Uriage®* em formato brinde, viagem ou amostra. Assim, aproveitando a atividade realizada, e o elevado número de pessoas esperado aparecerem no dia da atividade, propus nesse dia um diálogo mais extenso, aquando da venda e realização do jogo, com as pessoas sobre o tema pele, com a respetiva entrega do panfleto informativo sobre o mesmo.

A pele é o maior órgão do corpo humano, com função de proteção, regulação e comunicação, que a determinam como fundamental à vida e como tal deve ser preservada e cuidada com rigor. Histologicamente pode ser dividida em três camadas, a mais exterior, a epiderme, a intermédia, a derme, com a função importante de produção de suor e sebo, pelas glândulas sudoríparas e sebáceas respetivamente, e onde existem folículos pilosos que dão origem ao pelo que é presente na epiderme. A camada mais profunda é a hipoderme onde se dá a irrigação pela presença de veias, artérias e tecido adiposo.⁸

A pele pode ainda ser classificada em quatro tipos principais mediante a textura, aspeto, espessura e brilho, sendo eudérmica quando tem um aspeto mate, textura lisa, espessura média, brilho saudável, poucos poros visíveis e uma oleosidade equilibrada. Já a pele seca apresenta aspeto baço, textura áspera, espessura fina, sem brilho, sem poros visíveis e geralmente associada a uma sensação de repuxamento especialmente após o banho. A pele oleosa apresenta aspeto luminoso, textura irregular, alta espessura, muitos poros visíveis e pode gerar desconforto. Por último a pele mista é uma mistura de pele seca e oleosa em que a oleosidade se apresenta na testa, nariz e queixo designando-se zona T, com as restantes zonas secas.⁸

Deste modo, foi elaborado o panfleto informativo, como apresentado em anexo II, no qual fiz um breve resumo da estrutura da pele, as suas funções, os tipos existentes, com destaque para algumas situações específicas incluídas nos tipos de pele já mencionados, e que frequentemente aparecem na FCB, como a pele sensível, acne e envelhecimento. Por fim, apresento uma ilustração dos cuidados a ter com a pele incluindo limpeza, esfoliação, tonificação, hidratação e proteção e ainda a rotina diária de rosto, com a respetiva ordem de colocação dos produtos.⁸

Também para este dia foi importante estudar os vários produtos cosméticos e marcas vendidas na FCB, com especial atenção para a marca *Uriage*®, sendo esta a principal abordada neste dia. A este respeito, consultei cartazes e tabelas resumo enviados pela marca à FCB, e ainda o site oficial, nos quais estão presentes 18 gamas: a gama da *Água Termal de Uriage*, adequada a todos os tipos de pele, usada como complemento diário, a gama *Age Protect* como cuidado anti-envelhecimento, a gama de *Hidratação* composta pela *Água Termal de Uriage* já mencionada mas desta vez em creme, a gama *Xémose* para pele seca com tendência a atópica, a gama *Basiéderme Cica* como cuidado reparador para problemas específicos, como gretas, ou fissuras, a gama *D.S.* como cuidado regulador e de descamação associado a dermatite seborreica, a gama *Hyséac* para pele mista a oleosa, a gama *Basiésun* de proteção solar de criança e adulto, a gama *Bébé*, como o nome indica para bebés e crianças, a gama *Roséliane* para pele com vermelhidão, como rosácea, a gama *Depiderme* para pele hiperpigmentada, a gama *Toléderme Control* para pele reativa e intolerante, a gama *Cold Cream* para pele seca e sensível, a gama *Kératosane* para rugosidades e calosidades, a gama *Pruriced* para pele com sensação de repuxar e prurido, e ainda gamas associada ao corpo como a gama de *Hidratação e Higiene*, e a *Gyn-phy* para higiene íntima.⁹

Assim, percebe-se que existem diversas opções de fácil acesso para diversos tipos e problemas de pele. Deste modo, é função do farmacêutico conhecer os produtos existentes, estar atualizado nesta área de constante mudança, de modo a fazer o correto aconselhamento ao utente, pelo que o primeiro passo e mais importante é caracterizar o tipo de pele presente. Posto isto, no dia 23 de março foi feita a abordagem às pessoas, com apresentação do panfleto, aproveitando-o para o próprio aconselhamento e por fim oferecido, e ainda divulgado via Facebook (anexo III).

Conclusão:

No que diz respeito ao dia em si a adesão à farmácia foi bastante elevada, como esperado, com muitas abordagens, e com a perceção de esclarecimento por parte das pessoas. Um exemplo disso, foi o alerta a uma mãe com pele seca, sensível, que achava poder utilizar o mesmo produto de limpeza que o filho, com acne, pelo que lhe foi dito que não, pois como referido no panfleto, a pele seca e sensível necessita de hidratantes nutritivos e óleos, enquanto uma pele acneica deverá usar produtos sem óleo para contrariar a oleosidade associada a esta situação.

Por fim, quanto à equipa também foi importante, levou a maior proximidade com os utentes depois de fase mais distante pela COVID-19, e cuja adaptação ainda estava a ser feita no regresso à normalidade, o que também acaba por ser estimulante, motivador, e principalmente para mim, que embora seja abordado o tema durante o MICF, permitiu uma maior aproximação com as marcas, os produtos e o próprio aconselhamento posto em prática relembrando tudo o que já foi abordado.

Atividade 2

Título: Dia Mundial da Saúde.

Contextualização:

Durante o estágio realizado na FCB, mais propriamente durante a dispensa de medicamentos, na receção de prescrições médicas e verificação destas, notei que a maioria das prescrições eram relativas a diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensão, e para idosos. Também nas conversas com os utentes apercebi-me que uma parte deles necessita muitas vezes de mudar a medicação, nomeadamente a dose, aliás maior parte das vezes em que há mudança é um aumento de dose porque não atingiram os valores dos parâmetros desejados. É também de realçar que apesar de maior parte dos utentes fazerem medicação para os parâmetros referidos, muitos outros não o fazem, pois não é detetado o problema e muitas vezes só é detetado na visita à farmácia quando fazem a medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos.

Perante isto, seria interessante promover ações de alerta para os utentes da farmácia sobre as doenças cardiovasculares, cujos fatores de risco associados estão presentes frequentemente na população, encorajando também a monitorização frequente de parâmetros como IMC, glicemia, colesterol total, triglicéridos, pressão arterial, e frequência cardíaca, os quais podem ser medidos na FCB. Deste modo, surgiu a ideia para esta atividade.

Desenvolvimento/intervenção:

Para a realização desta atividade foi pensado que seria útil um rastreio de saúde com medições dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos gratuitamente, de forma a tornar a atividade mais chamativa e promovê-la. Para tal, foi proposto um dia simbólico para o tema, o Dia Mundial da Saúde, a 7 de abril.

Assim, para o dia 7 de abril, foi feito um panfleto informativo, presente em anexo IV, que simboliza o Dia Mundial da Saúde. Neste panfleto, e de modo a entrar na temática das doenças cardiovasculares, primeiramente define-se, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), saúde como o estado de completo bem estar físico, mental e social e contrariamente a isto, problema de saúde.^{10,11} Dentro dos problemas de saúde, as doenças cardiovasculares são das doenças mais frequentes em Portugal, razão pela qual se tem de dar a devida atenção, de tal forma que o Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a principal causa de morte em Portugal, e ao demonstrar isso faz com que as pessoas que até pudessem descredibilizar a situação passassem a preocupar-se mais.¹² Também neste panfleto aborda-se a prevenção de doenças cardiovasculares que foi um dos principais objetivos desta atividade, além da monitorização propriamente dita. Ao abordar prevenção acaba por se referir fatores de risco, incluindo a prevenção dos fatores de risco modificáveis sendo estes o ato de fumar, beber álcool, excesso de peso ou obesidade, pouco exercício ou sedentarismo e alimentação pouco saudável. Estes fatores modificáveis acabam por contribuir para outros fatores como hipertensão, hiperglicemia,

hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, cujos valores de referência são disponibilizados no panfleto de auxílio à monitorização que deverá ser frequente.¹³

Posto isto, nos dias anteriores ao da realização da atividade, esta foi divulgada via Facebook, indicando que as medições iriam ser gratuitas, como demonstrado no anexo V.

No dia 7 de abril procedeu-se à medição do IMC, glicemia, colesterol total, triglicerídeos e pressão arterial, seguindo-se de interpretação dos resultados, diálogo sobre doenças cardiovasculares com suporte do panfleto e a sua entrega.

Deste dia, percebeu-se que a maior parte das pessoas, quase a totalidade, tinham os valores de pressão arterial sistólica e diastólica descontrolados, sendo este parâmetro o mais avaliado durante o dia, com maior procura e extensão.

Conclusão:

Esta atividade teve um impacto positivo, embora não tenha havido uma adesão tão grande quanto esperado. Essa pouca adesão talvez possa ter estado relacionado com a meteorologia, este dia foi de chuva, pelo que é sempre visível nesses dias uma menor afluência à rua, e consequentemente à farmácia, considerando que a farmácia acolhe essencialmente idosos, muitos sem carta de condução e nos dias de chuva acabam só por se deslocar se houver essa necessidade.

De qualquer forma, teve impacto positivo, pois as pessoas que foram e efetuaram a medição mostraram-se muito agradadas pela iniciativa, algumas até em conversa disseram que gostavam que a atividade se realizasse mais vezes, e claramente é vantajoso e será algo a repetir. Além disso, quantas mais vezes for repetido este tipo de iniciativas, mais a palavra vai passando, a adesão é cada vez maior, e o objetivo pretendido é cumprido com maior facilidade.

Atividade 3

Título: Revisão da medicação de um utente.

Contextualização:

Na FCB, durante o atendimento, surgiu uma utente idosa, polimedicada com dúvidas a respeito da medicação, e ainda com nova medicação prescrita pelo cardiologista. Esta nova medicação chamou logo atenção uma vez se tratar de medicamentos do mesmo grupo farmacológico dos quais a utente já fazia, logo aqui poderia já suspeitar de um Problema Relacionado com o Medicamento (PRM). Além disso, queixou-se de dores musculares, sem nenhuma razão aparente o que alertou também para possíveis efeitos adversos associados a algum medicamento.

Assim, primeiramente recomendou-se não iniciar logo a medicação que o cardiologista prescreveu e a realização de uma Revisão da Medicação (RM). A RM é um serviço farmacêutico no qual é feita uma avaliação periódica e sistematicamente, de toda a medicação do doente de modo a otimizar o uso do medicamento e melhorar os resultados em saúde. A RM inclui a deteção de PRMs e recomendação de intervenções que possam garantir e promover efetividade e segurança, em constante articulação com os outros profissionais de saúde.¹⁴ Posto isto, após explicação à utente do serviço a ser disponibilizado, este foi então processado.

Desenvolvimento/intervenção:

Para efetuar a revisão da medicação classificada como do tipo 2A, referente às “Orientações para a Revisão da Medicação” da Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos, deslocamo-nos ao gabinete para falar com calma, e privacidade.¹⁴ Aqui realizou-se uma entrevista à utente, cujas perguntas estão presentes em anexo VI, na qual já continha com ela toda a medicação usada, pois já vinha com o intuito de tirar algumas dúvidas, tendo sido incluído também a medicação prescrita pelo cardiologista, e suplementos.

Após entrevista foi feito o tratamento dos dados, e através destes foi feita a avaliação farmacoterapêutica com auxílio da “Classificação de PRM de Lisboa”, GICUF-ULHT, na busca de PRMs, e com consulta de bases de informação como o Resumo das Características do Medicamento (RCM), na *Infarmed*, mais propriamente na base de dados de medicamentos de uso humano, *Infomed*, e em fontes terciárias na área do medicamento como *Drugs.com* e *Medscape Drug reference*.¹⁵

Quanto a PRMs, existem quatro tipos, PRM 1, PRM 2, PRM 3 e PRM 4. O PRM 1, caracteriza-se pela não necessidade do medicamento, o PRM 2 caracteriza-se pela não adequação do medicamento, quando existem interações ou contraindicações, já o PRM 3 existe quando a posologia não é adequada, e por último o PRM4 acontece quando não há condições para usar o medicamento, como por exemplo quando o doente não faz deglutição e lhe é prescrito comprimidos.^{15,16}

Assim, tendo em conta toda a informação recolhida e respetiva avaliação desde logo se aferiu que existiam dois PRM, de tipo 1 e de tipo 2, sendo por isso necessário proceder à sua resolução, e assim intervenção farmacêutica.

Durante este processo de intervenção, primeiramente verificou-se a efetividade da medicação através da melhoria de sintomas e dados relativos a medições bioquímicas e fisiológicas, seja pela comunicação da doente e medição feita durante a entrevista. O mesmo não se verificou quanto à segurança da medicação, uma vez que a doente se queixou de dores musculares, relacionadas com efeitos adversos descritos para um medicamento, ainda exacerbados por uma interação medicamentosa maior, detetada através do PRM 2. A resolução deste PRM passou por uma intervenção farmacêutico-doente-médico, no qual houve a necessidade de contactar o prescritor, no sentido de abordar o caso e trocar o medicamento responsável pelo efeito adverso e para que a interação fosse eliminada ou minimizada e assim se sucedeu, houve alteração, passando a uma interação moderada, com menor probabilidade de efeitos adversos, mas monitorização frequente.¹⁷

Quanto ao PRM 1, este estava associado à medicação instituída pelo cardiologista, tratando-se de uma duplicação terapêutica pelo que não seria necessário, podendo até ser prejudicial. No entanto, a duplicação terapêutica, ainda que raro pode ser intencional, existem casos de medicamentos que quando em conjunto podem trazer benefício terapêutico superando o risco associado, mas maior parte das vezes não é intencional principalmente no caso de se tratar de prescritores diferentes, como foi o caso. Por isso, para resolução deste PRM fez-se intervenção farmacêutico-doente-médico no qual contactou-se o cardiologista e expôs-se a situação, levando assim ao processo de reconciliação da medicação.^{17,18}

Por fim, após resolução de problemas associados a esta medicação, foi fornecida uma lista da medicação com tudo discriminado, motivo e horário da toma, para auxiliá-la no dia a dia e acompanhá-la em consultas futuras.

Conclusão:

Esta atividade revelou-se bastante positiva. Após contacto posterior a queixa que a doente apresentava tinha desaparecido e foi evitado a duplicação terapêutica que podia ter induzido a efeitos piores. Além disso, foi gratificante ter sentido que fiz a diferença na vida daquela pessoa, ajudá-la, dá motivação, dá gosto pelo trabalho, acabando por sair um pouco da rotina, uma vez que é algo que não se faz todos os dias, mas que como se conclui aqui deveria ser feito com mais frequência porque realmente é vantajoso e faz a diferença.

Secção B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

No último semestre do MICF é realizado um estágio, pelo que um dos ramos que pode ser explorado é a Farmácia Hospitalar (FH).

A experiência que tive em FH foi nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto), durante aproximadamente dois meses, isto é, de 9 de maio de 2022 a 30 de junho de 2022, constituído por 35 horas semanais, com a realização diária de 7 horas, e com um horário de segunda a sexta das 9h00 às 16h00.

O CHUPorto localiza-se no centro do Porto, é composto por quatro polos (o Hospital de Santo António (HSA), o Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA) e o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM)) e encontra-se acreditado pelo *Caspe Healthcare Knowledge Systems* (CHKS), e certificado pela *International Organization for Standardization* (ISO) pela norma ISO 9001:2015.

O HSA encontra-se no Largo Professor Abel Salazar do qual fazem parte os SF. A equipa dos SF é constituída por Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), Assistentes Operacionais (AOP) e Assistentes Técnicos (AT), e a direção está assegurada pela Dr.^a Patrocínia Rocha. Desta equipa a Dr.^a Bárbara Santos teve o papel de monitora de estágio durante o tempo em que estive nos SF. Além disto, relativamente aos farmacêuticos, estes podem fazer parte de comissões interdisciplinares, nomeadamente a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), a Comissão de Ética CHUPorto/ ICBAS (CE) e Comissão de Controlo de Infecção Resistente aos Antimicrobianos (PPCIRA).

Os SF são ainda divididos fisicamente em diversas unidades, o Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF), a Unidade de Farmácia Oncológica (UFO), a Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), a Unidade de Produção de Não Estéreis (NE), Estéreis (E) e Nutrição Parentérica (NP), a Unidade de Farmácia em regime de Ambulatório (UFA) e a Unidade de Ensaio Clínicos (UEC).

Dentro dos serviços disponibilizados, os SF fazem a seleção, a aquisição, o armazenamento, a produção, e o controlo de qualidade de produtos farmacêuticos, com ainda uma componente de informação, distribuição, ensino e investigação, atuando assim no Circuito do Medicamento (CdM) e de medicamentos experimentais, quando se trata de ensaios clínicos, e outros produtos de saúde com o objetivo de garantir a segurança e a qualidade dos mesmos. Além do mais, também possui uma atividade formativa com o ensino pré e pós-graduação contribuindo para o futuro da saúde.

Para a realização das atividades o CHUPorto recorre a um portal informático, designado de Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF), utilizado pelos SF juntamente com médicos e enfermeiros, além de outros profissionais, permitindo a partilha dos dados e uma resposta mais rápida e eficaz às tarefas necessárias ao CdM, cujo módulo está incluído no portal. Aliás, como melhoria do serviço relativo ao armazenamento e gestão de stocks, o CHUPorto tem implementado a filosofia *Kaizen*.

2- Cronograma de atividades e sua explicação

Nos SF do CHUPorto, foram realizadas as atividades ilustradas na tabela 2, com a diferenciação de unidades. Estas atividades permitiram ver como funcionam os SF, pelo que a maior parte destas foram observacionais, com algumas feitas por mim com supervisão e auxílio e poucas realizadas sozinha, devido ao pouco tempo em cada unidade.

Tabela 2: Cronograma das atividades realizadas no CHUPorto

Data	Unidade	Atividade
09 a 13 maio		Apresentações pelo respetivo responsável das diversas unidades – EO
16 a 20 maio	DIDDU	Validação, monitorização de prescrições e respetivas intervenções – EO Receção, validação, débito e aviamento de prescrições de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados – OPRM
23 a 27 maio	UFO	Validação, monitorização de prescrições de medicamentos citotóxicos e respetivas intervenções – EO Preparação dos ciclos de quimioterapia – OPRM
30 maio a 03 junho	APF	Receção, validação, débito e aviamento de hemoderivados – OPRM Reposição de stock de estupefacientes e psicotrópicos de <i>Pyxis</i> – OPRM Aquisição de produtos através da “Lista comum”, Farmácia Lemos e empréstimos – EO Cedência e regularização de empréstimos – EO Gestão de stock – EO
	UEC	Receção, armazenamento e dispensação – OPRM Visita de monitorização e visita de qualificação – EO
06 a 10 de junho	UFA	Validação, monitorização de prescrições e respetiva dispensação relativa a doentes do ambulatório, externos e Hospital de Dia – OPRM Solicitações à unidade de produção (NE/E/NP) – OPRM Armazenamento – RS
13 a 17 junho	NE/E/NP	Gestão de pedidos de preparações – EO Validação, monitorização de prescrições, emissão da ordem de preparação, e rótulo – EO Fabrico de manipulados não estéreis (NE) – OPRM e manipulados estéreis (E), e bolsas de nutrição parentérica (NP) – EO
20 a 30 junho		Caso Clínico e relatório – RS Formação “ICH Boas práticas clínicas E6 (R2)” referente a ensaios clínicos – RS

Exclusivamente observacional – EO; Observacional e posteriormente realizada por mim com supervisão e auxílio – OPRM; Realizado sozinha – RS

Algumas das atividades merecem destaque, como a validação de prescrições, que permite segurança e eficácia no tratamento, ao procurar PRMs e resolvendo-os através de uma intervenção farmacêutica, seja por contacto com o prescritor ou através do preenchimento do campo “Observações” presente no GHAF. Esta atividade tem grande expressão na DIDDU, responsável pelo internamento, mas também noutras unidades, onde vi intervenções relacionadas com a dose.

Uma outra atividade de importância é a aplicada a estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados. Nestes, a prescrição é feita de forma manual sem recurso ao GHAF, utilizado apenas para débitos. Nos estupefacientes e psicotrópicos, por serem produtos de legislação especial, encontram-se armazenados em local próprio, seguro, de controlo rígido, e enviados de forma controlada, além da prescrição ser em impresso próprio, designado anexo X.⁵ No APF, o uso dos estupefacientes e psicotrópicos destina-se à reposição dos stocks das *Pyxis* do Bloco Central e Cuidados Intensivos, pois têm stock próprio. Nos hemoderivados, por haver necessidade de rastreabilidade relacionada com o produto, também é de legislação especial e com impresso próprio, com duas vias destinadas ao requisitante e à farmácia, pelo que na DIDDU há aviamento essencialmente de albumina e imunoglobulinas e no APF de fibrinogénio e cola de fibrina.¹⁹

Além disto, a gestão de stocks e aquisição de produtos é fundamental, pois permite que a medicação esteja disponível. Para tal, recorre-se ao stock no GHAF e ao stock visual pelo sistema de *Kanbans* que define o ponto de encomenda e a quantidade a encomendar, que quando acionado parte para a lista comum no GHAF, que é partilhada entre o farmacêutico e o serviço de aprovisionamento, onde é gerada a encomenda. Em casos esporádicos podem ser feitas encomendas à Farmácia Lemos e no caso de medicamentos urgentes, em rutura de stock pede-se empréstimos a outras unidades hospitalares, sendo regularizadas pelo mesmo processo.

Quanto à UFA, o aspeto que para mim teve mais destaque foi a distribuição gratuita dos medicamentos dispostos na legislação, permitindo que o doente faça o tratamento no domicílio, confortável, com um impacto socioeconómico, pelo que aqui tive maior contacto com as pessoas e pude ver a diversidade de casos, doentes e doenças.^{1,20}

No que diz respeito à UEC, esta é a mais diferente, usando a designação de medicamento experimental, regendo-se pelo circuito do medicamento experimental, com uma forte componente legislativa e burocrática, mas com importância para o desenvolvimento de terapêuticas futuras.^{21,22}

Por fim, considerei a UFO, NE, E e NP, as mais interessantes pela componente prática envolvida. Na NE tive a oportunidade de efetuar soluções, suspensões e colutórios, ensaios de verificação, rotulagem e embalagem. Já na E e NP vi, respetivamente, a preparação de intravítreos, colírios e injetáveis e bolsas de nutrição, auxiliando com a rotulagem e embalagem. Nestas pude visualizar as condições de trabalho especiais em câmara de fluxo laminar, na UFO com pressão negativa e na E/NP com pressão positiva. Na UFO há que destacar a especificidade e complexidade, pois trata-se de medicamentos citotóxicos de especial cuidado. Aqui preparam-se ciclos de quimioterapia nos quais tem-se em conta a superfície corporal e peso para determinação da dose e faz-se uma logística entre marcações, ordem de preparação e usa um sistema de luzes, no qual a cor verde indica que o doente pode receber o tratamento, a amarela indica que o caso deve ser avaliado para autorização, e a vermelha indica que não pode fazer o tratamento.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1

Título: Síndrome de Dravet.

Contextualização:

Durante o estágio nos SF do HSA, mais propriamente na DDDU, aquando da validação de prescrições surgiu uma dúvida por parte da farmacêutica que estava de serviço. A dúvida incidia no fármaco estiripentol que naquele dia estava a aparecer mais vezes que o normal e que numa pesquisa rápida percebeu-se que estava associado a uma síndrome, a síndrome de Dravet, pouco conhecida pela farmacêutica, que assim pediu para elaborar uma pesquisa mais aprofundada sobre o assunto e a relação existente com o estiripentol.

Desenvolvimento/intervenção:

Para esta atividade foi então realizada a pesquisa consultando bases de dados como o *UpToDate*, o RCM do estiripentol e a fonte secundária *Pubmed*.

A Síndrome de Dravet também conhecida como epilepsia mioclónica grave da infância, é uma forma rara de encefalopatia epilética intratável. A encefalopatia epilética consiste numa deterioração ou regressão comportamental e cognitiva, durante o período em que ocorre a maturação cerebral. Esta é uma síndrome rara, com uma incidência apresentada numa proporção de 1 para 15.000 a 1 para 40.000, e sem distinção entre géneros. A maioria dos doentes manifesta o primeiro episódio da doença no primeiro ano de vida, com tendência a evoluir com a idade.^{23,24}

Relativamente à sua fisiopatologia, esta síndrome é caracterizada por uma mutação na subunidade alfa-1 dos canais de cálcio dependentes da voltagem, mais especificamente num gene localizado no cromossoma 2q24.^{23,24}

Os principais sintomas apresentados são convulsões, atraso no desenvolvimento, comprometimento cognitivo e disfunção motora.^{23,24} Quanto às convulsões surgem por norma entre os 5 e 8 meses de idade, geralmente em resposta a fatores como febre e vacinação. Já o atraso no desenvolvimento é detetado a partir de 1 ano de idade. Por último os distúrbios comportamentais mais comuns estão sob a forma de autismo, transtorno de défice de atenção e hiperatividade, agressividade, irritabilidade, dificuldades relacionais e oposição. Estes sintomas são determinantes para o diagnóstico clínico, no entanto é recomendado a realização de um teste genético caso estes não sejam evidentes.²⁴

No que diz respeito ao prognóstico, a mortalidade é elevada durante a infância, porém é possível atingir a idade adulta. A morte súbita inesperada na epilepsia e o estado prolongado epilético são as causas mais comuns de morte.²⁴

A farmacoterapia estabelecida utiliza como estratégia de primeira linha dois fármacos, o ácido valpróico ou clobazam. Contudo, na maioria das vezes, a terapêutica apenas com um antiepilético não é suficiente, pelo que adicionalmente aos fármacos referidos anteriormente, se utilizam o estiripentol ou topiramato ou dieta cetogénica como segunda linha. Em última instância

pode avançar-se para a terceira linha com o clonazepam ou levetiracetam ou zonisamida ou etossuximida ou fenobarbital ou estimulação do nervo vago.^{23,24}

O estiripentol, um antiepilético de segunda linha, não apresenta evidência científica quanto ao seu uso em monoterapia, pelo que é utilizado em associação com o clobazam e o ácido valproílico. Este fármaco é um modulador alostérico do recetor ácido gama-aminobutírico A (GABA-A). Assim, aumenta os níveis cerebrais de GABA, o principal neurotransmissor inibidor do sistema nervoso central. Desta forma, antagoniza as convulsões características desta síndrome.^{23,24,25} Além disso, este fármaco potencia a eficácia de outros anticonvulsivantes, como carbamazepina, valproato de sódio, fenitoína, fenobarbital e muitas benzodiazepinas, como resultado das interações farmacocinéticas. A origem desta potenciação deve-se à inibição metabólica de diversas isoenzimas, essencialmente a citocromo P 450 (CYP), isoformas 3A4 e 2C19, envolvidas no metabolismo hepático de outros fármacos antiepiléticos, pelo que a interação com o valproato de sódio torna-se especialmente relevante, uma vez que estes fármacos são usados em associação.²⁵

Quanto à posologia, o estiripentol é usado inicialmente, numa dose de 50 mg/kg/dia, duas a três vezes ao dia, podendo ser aumentada 10 mg/kg/dia a cada 1 a 2 semanas sendo o máximo tolerado 3000 mg. Apesar disso, a dose de manutenção recomendada é de 75 a 100 mg/kg/dia.^{23,24,25}

Relativamente a algumas populações especiais, este não está recomendado em doentes com compromisso da função hepática e/ou renal. Já no caso de grávidas este tratamento não deve ser interrompido, no entanto não é aconselhável durante a amamentação.²⁵

Apesar de não se verificarem em todas as pessoas, tal como todos os medicamentos, o estiripentol apresenta efeitos indesejáveis, sendo os mais frequentes, anorexia, perda de apetite, perda de peso, insónia, sonolência, ataxia, hipotonia e distonia. Por este motivo a dose diária de clobazam e/ou valproato deve ser reduzida caso algum destes efeitos se manifeste durante o tratamento.²⁵

Após pesquisa, o tema foi abordado com os farmacêuticos na DDDU, com uma breve explicação daquilo que foi obtido da pesquisa, e posteriormente foi entregue um documento com a mesma, presente em anexo VII.

Conclusão:

Esta atividade revelou-se positiva, uma vez que não conhecia esta síndrome e passei a conhecer e a saber descrevê-la no futuro profissional caso me depare com esta, apesar de rara.

Além disto, foi feita a relação da fisiopatologia e sintomas com o tratamento, algo que sempre esteve muito presente no curso MCF desenvolvendo aqui essa competência adquirida durante o curso. Também aqui se percebeu que nem sempre a primeira linha é viável e muitas vezes tem de se usar outras opções, pelo que também é importante conhecer estas opções e a importância de existirem.

Por fim, saliento a importância da pesquisa sobre os assuntos e casos que aparecem na DDDU, de forma a auxiliar a correta e confiante validação das prescrições, pois embora só tenha visualizado a validação participei nesta contribuindo com pesquisas.

Atividade 2

Título: Proposta de uma formulação líquida de losartan 2,5 mg/mL.

Contextualização

No período de estágio, nomeadamente na NE/E/NP, mais especificamente na NE foi-me desafiado propor uma formulação líquida de losartan de concentração 2,5 mg/mL, pois é inexistente no mercado pelo que necessita de manipulação, e por isso uma formulação para suprimir as necessidades dos doentes que precisam desta dose, maioritariamente doentes de pediatria, idosos e outras condições específicas.

Desenvolvimento/intervenção

Para este processo foi efetuada uma pesquisa acerca da substância ativa, de modo a escolher a forma farmacêutica mais adequada, obter uma composição qualitativa e quantitativa da formulação, descrever a técnica de preparação desta, os ensaios de verificação e ainda definir o prazo de utilização do manipulado obtido.

O losartan é um antagonista competitivo dos recetores da angiotensina, nomeadamente do recetor AT1 da angiotensina II, que é formada a partir da angiotensina I pela enzima conversora de angiotensina, com ação vasoconstritora, com ativação do sistema renina/angiotensina importante na hipertensão. Deste modo, o losartan e seu metabolito ativo bloqueiam esta ação vasoconstritora e assim diminuem a pressão arterial.^{26,27}

O losartan é sintético e de administração oral, usado principalmente no tratamento da hipertensão em adultos e em crianças a partir dos 6 anos de idade, não sendo recomendando antes disso, e numa dose inicial e de manutenção de 50 mg uma vez por dia, podendo em alguns casos ser usado 100 mg. Este fármaco também pode ser usado no tratamento da doença renal, em adultos, com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 com proteinúria, com uma dose inicial de 50 mg uma vez por dia, podendo ser aumentada para 100 mg, passado um mês do começo. Além disso, pode ser usado no tratamento da insuficiência cardíaca crónica, em adultos, quando não é possível usar um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), com uma dose inicial de 12,5 mg, uma vez por dia, sendo titulada semanalmente até ao máximo de 150 mg. Por último, pode ser usado na redução do risco de AVC, em adultos hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, numa dose inicial de 50 mg uma vez por dia, podendo ser aumentada para 100 mg.²⁶

No que refere à posologia, deve ainda ter-se em atenção populações especiais, como doentes com depleção do volume intravascular em que se recomenda uma dose inicial de 25 mg, já em doentes com compromisso hepático não grave recomenda-se uma dose mais baixa. E de grande destaque, as crianças e adolescentes dos 6 aos 18 anos, quando conseguem engolir os comprimidos, a dose recomendada é definida pelo peso em que 25 mg está para doentes entre os 20 e 50 kg, e 50 mg está para doentes com mais de 50 kg, pelo que podem ainda existir casos excecionais de doses ajustadas até ao máximo de 100 mg.²⁶

No mercado o losartan existe na forma de comprimidos revestidos por película, lisos ou com ranhura que não se destina à divisão, nas dosagens de 12,5, 25, 50, ou 100 mg de losartan de

potássio.²⁶ Quando não é possível ingestão de comprimidos, existe a necessidade de desenvolvimento de outra formulação, sendo essa líquida.

Relativamente a características físico-químicas é importante referir que este é um sal (losartan de potássio), pode ser degradado em condições ácidas, por oxidação em stress térmico, é fotodegradável e é facilmente solúvel em água, cuja solubilidade a 25°C é de 8,22 mg/L.²⁷ Estas características foram importantes para a escolha da forma farmacêutica, pois embora o losartan seja facilmente solúvel em água, para preparar uma forma farmacêutica líquida com esta substância tem de se usar os comprimidos, por dificuldade de aquisição da matéria prima, pelo que compõe excipientes que podem afetar o pH, a estabilidade, a solubilidade e assim o resultado, fazendo com que seja necessário a utilização de uma suspensão oral. Uma suspensão oral é uma preparação líquidas constituídas por 2 fases, a fase externa líquida ou semissólida e a fase interna constituída por partículas sólidas insolúveis no meio utilizado, cujo diâmetro está entre 0,1 µm e 100 µm.^{2,28}

Assim, perante esta informação propus uma suspensão oral de losartan 2,5 mg/mL, entregue e presente em anexo VIII, baseada em formulações já existentes com a diferença que estas usam veículos, como *Ora Plus*® e *Ora-Sweet*® disponíveis no mercado americano, compostos por um vasto conjunto de excipientes. Assim, propus um veículo equivalente, existente no Formulário Galénico Português, que reúne as características necessárias à preparação fácil e rápida e com qualidade.^{2,29,30}

Por fim, a técnica de preparação e ensaios de verificação são comuns a todas as suspensões, adaptando à formulação apresentada. Já para o prazo de utilização, está descrito que para a sua obtenção deve ser feita uma pesquisa bibliográfica quanto à estabilidade das matérias-primas, e só se esta informação não existir, definir segundo a farmacopeia americana, tendo em conta se a preparação é líquida ou sólida, aquosa ou não aquosa, e se é conservada ou não.³¹ Neste caso existe bibliografia associada que indica um prazo de utilização de 28 dias, pois existe estabilidade física e microbiológica confirmada por estudos até esta data.³²

Conclusão

Nesta atividade pude pôr em prática os conhecimentos adquiridos no curso MICF, mais concretamente em Tecnologia Farmacêutica, revelando-se de grande importância para a vida profissional.

Além disto, foi particularmente interessante para mim, a farmacotecnia é um ramo que me fascina, onde podemos fazer grande diferença, pois permite adequar qualquer fármaco ao doente, suprimindo as necessidades deste. Neste caso, sempre que não haja possibilidade de ingestão de comprimidos, há a vertente da suspensão permitindo que se realize o tratamento que é essencial, ou seja uma simples mudança de formulação muda completamente a vida de alguém. Assim, além da substância administrada responsável pelos resultados positivos, também interessa a forma como se adequa ao doente.

Atividade 3

Título: Caso clínico – Neoplasia maligna do pulmão.

Contextualização:

Nas duas últimas semanas foi proposto a realização de um caso clínico sobre neoplasia maligna do pulmão, do qual foi pedido destaque para o tratamento, para o Programa de Acesso Precoce (PAP), e para a toxicidade e interações do fármaco usado para o tratamento. Este caso foi elaborado por mim e por mais três colegas estagiárias, da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP), presentes neste período, com o objetivo final de demonstração em formato PowerPoint.

Desenvolvimento/intervenção:

Para a realização do caso clínico, foi necessário primeiramente interpretar o caso do paciente, um idoso com mais de 80 anos, do sexo masculino, e com historial passado, de 1998, de adenocarcinoma do colon em estadio pT1N0(0/10)R0M0, inicial, classificado como estágio I, do qual foi submetido a uma hemicolectomia direita laparoscópica, uma cirurgia de remoção do lado direito do cólon.^{33,34} Ele possuía comorbilidades como hiperplasia benigna da próstata, dislipidemia, gastrite crónica, hérnia do hiato e esofagite de refluxo, ou seja, desde já pode se aferir uma debilidade gastrointestinal. Porém, o que deu origem a este caso foi a deteção, em 2022, de neoplasia maligna do pulmão que foi definida ainda como adenocarcinoma do lobo superior direito, no estadio cT3N3M1c, com mutação skipping do exão 14 do MET, metastização óssea difusa, e cujo biomarcador PD-L1 se encontrava a 1-5%, e ainda com um ECOG de 1. Assim, apresentado o paciente foi necessário estudar a patologia, a forma de estadiamento desta e ainda a escolha da terapêutica a ser implementada, tendo em conta biomarcadores entre outros fatores, e posteriormente o estudo do fármaco propriamente dito.

A neoplasia maligna do pulmão, pode ser classificada tendo em conta o tamanho das células presentes, podendo ser cancro do pulmão de células pequenas (SCLC) ou cancro do pulmão de não pequenas células (NSCLS). Dentro do NSCLS há ainda três subtipos principais, o carcinoma de grandes células, carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma, sendo este último o relevante para o caso. O adenocarcinoma tem início em células secretoras de muco e localiza-se mais periféricamente no pulmão. Os sintomas típicos de adenocarcinoma incluem tosse, dispneia, edema facial, disfagia e rouquidão, muitas vezes despercebidos até metastização nomeadamente óssea como apresentava o doente. Quanto à suscetibilidade para o desenvolvimento deste cancro, vários fatores podem estar presentes seja de exposição ambiental, ocupacional, ou de contribuição genética, história familiar, ou até tabaco.^{35,36,37,38}

A nível fisiopatológico estão descritas mutações em genes que vão estimular o crescimento celular e inibir genes supressores tumorais. Nesta situação a mutação é associada à perda do exão 14 do MET. O MET é um oncogene que codifica a proteína MET que é recetor transmembranar da tirosina cinase, cujo ligando é o fator de crescimento de hepatócitos (HGF). Assim, alterações no

exão do MET vão originar um MET mais estável por ativação do HGF, com ativação anormal de vias de sinalização que vão favorecer a proliferação, o crescimento tumoral, a inibição da apoptose, a invasão, a metastização e ainda o aumento da resistência às terapias existentes.^{36,39,40}

Quanto ao estadiamento, este é definido por letras, em que T refere o tamanho do tumor, N o envolvimento de nódulos e M as metástases. Deste modo, tendo cT3N3M1c, T3 refere-se a um tumor que mede 5 a 7 cm ou que há mais que um tumor no mesmo lado do pulmão ou que cresceu em mais estruturas, já N3 significa que há envolvimento de nódulos linfáticos e o M1c significa que há metástases, pelo que na presença de qualquer T e N e ainda M1c é definido como estágio IVB.⁴¹

Tendo em conta a informação até aqui, foi escolhida uma quimioterapia paliativa dirigida, cujo objetivo é melhorar a qualidade de vida, aumentar a sobrevida e controlar sintomas. É paliativa uma vez se tratar de um tumor avançado, de um idoso, com comorbilidades e dirigida porque atua apenas nas células cancerígenas, contrariamente à não dirigida que atua também nas células saudáveis.⁴² Também outras características, apresentadas no caso, podem ser importantes para a decisão terapêutica como biomarcadores e o estado físico do doente. Dentro de biomarcadores destaca-se o PD-L1, uma proteína que indica a probabilidade do tumor responder bem a uma imunoterapia, pelo que só é considerada positiva quando maior ou igual a 50%, o que não acontece, logo a imunoterapia não seria uma boa opção, o que reforça o uso da terapia dirigida, apesar de neste caso não ser tão relevante, uma vez que ao existir uma mutação para a qual existe terapia dirigida, esta passa a ser primeira opção.⁴³ Também o ECOG é positivo para a terapia dirigida pois fisicamente não é muito debilitado e consegue ter autonomia para o tratamento dirigido.^{44,45} Posto isto, considerando o referido anteriormente, segundo guidelines *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) a primeira linha de tratamento é o capmatinib ou tepotinib, inibidores da tirosina cinase, e assim do recetor, daí a relação com o MET da patologia.⁴² Tendo em conta estas opções, a escolha foi feita através da autorização de introdução no mercado (AIM), do PAP e do modo de utilização, e assim o tepotinib foi escolhido. O tepotinib tem AIM desde 16/02/2022, já o capmatinib só desde 20/06/2022, não estando presente na altura. Além disso, o tepotinib a nível posológico são dois comprimidos, uma vez por dia, já o capmatinib são dois comprimidos duas vezes ao dia, logo o tepotinib é mais cómodo.^{46,47,48,49} Pelo PAP, o mais importante e determinante fator a destacar, o tepotinib apresenta PAP ativo, já o capmatinib não apresenta, daí não ser escolhido, além de não apresentar nenhum relatório de avaliação de financiamento público, pelo que não pode ser usado em hospitais com SNS, como o caso.⁵⁰ O PAP permite a utilização de medicamentos com ou sem AIM, em determinadas patologias, quando não há alternativa, com a vantagem que permite o acesso a medicamentos inovadores, gratuitos para o SNS e obtenção de informação clínica.^{51,52}

Após a escolha do Tepotinib aferiu-se a toxicidade e interações. Relativamente à toxicidade sabe-se que não há genotoxicidade, a carcinogenicidade carece de dados e há hepatotoxicidade pois há aumento de transaminases, e ainda risco ambiental, logo cuidados devem ser tidos em conta na monitorização de transaminases e no uso do medicamento e embalagem que vai para o lixo.^{46,53} Quanto a efeitos adversos, os mais frequentes de destaque no caso são os gastrointestinais, como náuseas, diarreia e vômitos, devido à debilidade neste aspeto, e ainda o mais frequente de todos o edema. A ocorrência de efeitos adversos aumenta com a idade pelo que deve ter-se em atenção,

pois o doente é idoso. Caso aconteça algum efeito adverso pode ser feita descontinuação permanente ou temporária ou redução de dose, sendo esta última a medida mais frequente. Porém, antes que aconteça deve ser feita uma monitorização, pelo que para efeitos gastrointestinais aconselha-se a toma com alimentos como prevenção e no caso de diarreia a toma de antidiarreicos como tratamento e a verificação da causa.^{46,54,55,56} No que respeita a interações fármaco-alimento, os alimentos aumentam a absorção pelo que se deve tomar com alimentos. Nas interações fármaco-doença, estas existem, mas não são apresentadas pelo doente. E por último interações fármaco-fármaco, nesta seria importante saber a medicação que o doente faz pois existe um elevado número de interações relacionadas com a CYP, glicoproteína P (gp-P), a proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), transportadores de catiões orgânicos (OCT) e os transportadores de extrusão (MATE). Isto acontece pois o tepotinib é substrato da gp-P e CYP na distribuição, logo indutores destas vão diminuir a exposição ao tepotinib e assim a eficácia, já os inibidores vão aumentar a exposição e assim aumentar incidência de reações adversas, logo devem ser evitáveis a sua junção, seja de indutores como inibidores. Também na biotransformação as interações têm impacto pois o tepotinib inibe a gp-P, a BCRP, OCT e MATE aumentando a exposição ao fármaco que tomar, aconselhando-se o ajuste de dose.⁴⁶

Finalizando a apresentação em PowerPoint, presente em anexo IX, esta foi demonstrada aos SF.

Conclusão

Esta atividade revelou-se bastante positiva no sentido que me permitiu adquirir um maior conhecimento acerca do cancro do pulmão, que é bastante comum na população, e que ainda feito em equipa permitiu a continuidade do desenvolvimento de competências em equipa.

Parte II – Temas desenvolvidos

1. O uso de sacubitril/valsartan na insuficiência cardíaca

1.1. Enquadramento prático

No meu estágio na FCB deparei-me com várias prescrições, problemas de saúde e fármacos, pelo que um deles me chamou atenção, o sacubitril/valsartan (SV) conhecido comercialmente como *Entresto®* ou *Neparvis®*, comparticipados pelo estado, mas também com um desconto aplicado pelo respetivo laboratório, logo o procedimento de venda do medicamento no sistema *SIFARMA®* é ligeiramente diferente e por isso de destaque.

Além disso, o SV é único da sua classe, pelo que ao pesquisar mais sobre este reparei que é recente, com a primeira comercialização em 2015, caro, sem medicamentos genéricos associados e usado na insuficiência cardíaca (IC) crónica, nomeadamente insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida (ICFEVER), de grande expressão na população.^{57,58}

Assim, surgiu a ideia de abordar este tema, incluindo as vantagens ou desvantagens do uso deste fármaco na IC, tendo em conta a perspetiva do doente, o custo, sendo ele mais caro que os outros medicamentos usados para a ICFEVER, porém a ganhar expressão no mercado, embora ainda pouco utilizado.

1.2. Objetivo

O objetivo deste tema é essencialmente estudar a vantagem do uso do SV quanto à eficácia e segurança, pela melhoria de sintomas associados à doença, através da perceção dos doentes, comparando-o com outros medicamentos usados na IC. Isto vai permitir investigar se o SV melhora o quadro de IC, seja nos sintomas, seja na qualidade de vida, e permitirá concluir se o uso de SV deveria ser aumentado em relação a outros, se existe uma relação positiva de custo-benefício para os doentes, de modo a melhorar a sua vida, com vista num futuro melhor e de maior qualidade.

Neste sentido, um outro objetivo passou por avaliar o quadro geral da FCB no que se refere ao uso deste medicamento, sendo este estudo de importante reflexão pois poderá adequar-se a outras regiões e até transpor-se à generalidade.

1.3. Método

O método utilizado para abordar este tema, passou por um projeto de investigação onde avalei o quadro da FCB através da realização de um inquérito, presente em anexo X, presencial, com suporte de papel, a utentes com IC, ou seja com a seleção de participantes, no qual avalei a perspetiva do utente quanto aos sintomas e qualidade de vida, em relação aos medicamentos que usa para a IC, ou que já tenha utilizado, com especial interesse nos utentes que já usaram outro medicamento e atualmente usam o SV, obtendo assim a comparação direta dos dois fármacos. Deste modo, houve a recolha de dados terapêuticos e dados demográficos (idade e sexo), de modo a caracterizar a população em estudo, percebendo a prevalência da doença com idade, e sexo, ou se existe alguma relação com a medicação, não havendo recolha de dados pessoais, nem de dados

sensíveis. Para tal, foi feita uma submissão à Comissão de Ética, para que houvesse permissão para a realização deste projeto, no qual foi incluído um pedido de parecer (anexo XI), um resumo do projeto (anexo XII), um formulário para procedimento simplificado e questões éticas (anexo XIII), um documento com características do estudo de investigação (anexo XIV), o inquérito (anexo X), um folheto informativo (anexo XV), e um consentimento informado (anexo XVI). Posto isto, o projeto foi aprovado através da emissão do parecer favorável (anexo XVII), e a partir daí foram então realizados os inquéritos com posterior análise aqui apresentada.

1.4. Enquadramento teórico

1.4.1. Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca é considerada uma síndrome clinicamente complexa, cuja importância deve ser dada pelo grande número de casos a nível global, o que conduz a gastos, e a uma forte componente dos sistemas de saúde.⁵⁹

A nível epidemiológico, a IC incide globalmente em 3 em cada 1000 pessoas por ano e está relacionada com a idade, em que aproximadamente 20% dos indivíduos entre os 40 e os 80 anos a desenvolvem, sendo rara em jovens e comum em idosos.^{59,60,61} Quanto ao género, esta síndrome afeta mais as mulheres do que os homens, correspondendo a pouco mais de 50%.^{60,62} Na IC, a incidência também é diferencial consoante a etnia, sendo maior em afroamericanos. Além disso, a incidência global tem aumentado, embora em poucos países possa ter estabilizado, ou até vindo a diminuir, o que poderá estar relacionado com o nível socioeconómico, em que um baixo nível socioeconómico, mais característico de países em desenvolvimento, contém um elevado número de casos de IC, já um alto nível socioeconómico, característico de países mais desenvolvidos, traduz-se em menor número de casos, o que por sua vez deve-se a condições que reduzem fatores de risco e aumentam possibilidades de tratamento.⁵⁹

Quanto à prevalência, esta também aumenta com a idade, com cerca de 1% para indivíduos com menos de 55 anos, e mais de 10% para aqueles com 70 anos ou mais.⁶⁰ Alguns dados demonstram que em 2021 a prevalência nos EUA foi de cerca de 1,8 e na Europa de 1 a 2%. Já em 2012 foi detetada a prevalência de 4,3% para os 65 aos 70 anos, prevendo para 2030 valores de 8,5%, resultados alarmantes e muitas vezes relacionados com outras doenças, como diabetes, que aumenta cerca de duas vezes a probabilidade de ter IC.^{62,63}

Há que destacar ainda a existência de uma taxa de letalidade elevada, também relacionada com condições socioeconómicas, das quais menores condições levam a maior taxa, e também relacionada com o sexo, pois a letalidade é aumentada em homens comparativamente a mulheres. Assim, a taxa de sobrevivência e a sobrevida não apresentam valores favoráveis, com a IC como principal causa de internamento em pacientes com 65 anos ou mais, em países desenvolvidos, e já com autores a fazer uma comparação com alguns cancros ao nível da sobrevida.^{59,60,62,64,65,66}

1.4.2. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca

A IC, como referido anteriormente, é uma síndrome clínica complexa, multifatorial e resulta de qualquer comprometimento, ou alterações, quer a nível estrutural ou funcional no enchimento

ventricular e/ou ejeção de sangue. Estas alterações podem traduzir-se em perda da capacidade cardíaca e alteração da arquitetura das células do miocárdio, o que compromete o débito cardíaco que irá ser reduzido e insuficiente para as normais necessidades metabólicas e de oxigénio dos tecidos. A IC é ainda associada a uma manifestação grave, um estágio avançado de outras doenças cardíacas, pelo que devido à sua complexidade a sua compreensão ainda não está totalmente decifrada. Aquilo que se sabe é que poderá advir de uma função sistólica e/ou diastólica anormal estando envolvidas alterações bioquímicas, hormonais, metabólicas e funcionais.^{59,60,62,67,68}

A IC pode ser aguda ou crónica. A IC aguda caracteriza-se por um início rápido ou gradual, mas de forma severa com necessidade de urgência médica, que se traduz numa primeira manifestação de IC, ou mais frequentemente, um episódio de descompensação da IC crónica. A IC crónica é descrita para pacientes já diagnosticados com IC, ou aqueles que têm um início mais gradual dos sintomas.⁶⁰ Neste tema desenvolvido o que irá ser mais relevante é a IC crónica.

A IC crónica pode ainda ser classificada em ICFEVER, insuficiência cardíaca de fração de ejeção ventricular esquerda intermédia (ICFEVEI) e insuficiência cardíaca de fração de ejeção ventricular esquerda preservada (ICFEVEP), sendo a fração de ejeção a percentagem de sangue que está no ventrículo depois da diástole. A ICFEVER ocorre quando existe uma redução significativa da função sistólica, pelo que o ventrículo esquerdo perde a capacidade de contração normal, e há redução da capacidade do bombeamento para a circulação, conduzindo a uma fração de ejeção menor ou igual a 40%. A ICFEVEP ocorre quando existe uma redução significativa da função diastólica, pelo que o ventrículo perde a capacidade de relaxamento normal, havendo redução da quantidade de sangue recebido pelo coração no final de cada diástole, conduzindo a uma fração de ejeção maior ou igual a 50%. A ICFEVEI ocorre quando há uma ligeira redução da função sistólica e assim a fração de ejeção estará entre os 41 e 49%. Neste tema irei incidir mais na ICFEVER, representando cerca de 50% do total de casos, e com pior prognóstico.^{49,60,63,69}

Na sístole, na contração do músculo cardíaco, existe interação do cálcio, ativador, com o sistema actina-troponina-tropomiosina, o que gera a interação actina-miosina contrátil. De seguida ocorre a diástole, o momento de relaxamento do músculo cardíaco. Tendo em conta a sístole e diástole anormais na IC, no início do processo fisiopatológico que leva a esta função ventricular anormal, é detetada uma diminuição do débito cardíaco, o que conduz a mecanismos compensatórios extrínsecos e intrínsecos, através de *remodeling* cardíaco definido como alterações morfológicas e/ou funcionais.^{66,70}

Os mecanismos extrínsecos envolvem essencialmente o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Nestes o baroreceptor vai ser redefinido para uma menor sensibilidade à pressão arterial, reduzindo o estímulo, aumentando a ação do simpático e diminuindo o parassimpático, aumentando assim a contratilidade e o tônus vascular, além de aumentar a libertação de renina, que por sua vez faz aumentar a angiotensina II, que juntamente com substâncias como a endotelina, vasopressina, induzem peptídeos natriuréticos (PN) contra-regulatórios do SRAA, insuficientes acabando por acontecer o aumento do tônus e o *remodeling* cardíaco. No seu conjunto aumentam a pré-carga, a pós-carga, a frequência cardíaca e a contratilidade, os quatro fatores importantes para o desempenho cardíaco.⁷⁰

Os mecanismos intrínsecos envolvem a hipertrofia do miocárdio, que até certo ponto é benéfica, pois o aumento da massa muscular aumenta o desempenho cardíaco, mas em hipertrofia pode levar a alterações morfológicas que comprometam o funcionamento.⁷⁰

Apesar destes mecanismos, como se conclui não são suficientes, pelo que existe uma ativação continuada dessas vias, o que faz com que desencadeie os sinais e sintomas de IC.^{66,70}

1.4.3. Causas

O início do processo fisiopatológico está muito comumente associado a causas como doenças e distúrbios endócrinos. Dentro das doenças podem estar a doença arterial coronária, hipertensão, doença valvular cardíaca, arritmias, cardiomiopatia dilatada, doença cardíaca congénita, infeções, fármacos, infiltração amilóide, desordens de armazenamento, doença do endomiocárdio, doença do pericárdio, doenças metabólicas, doenças neuromusculares e por último diabetes e obesidade, que estão a caminho de serem reconhecidas como diretamente implicadas na IC.^{60,62} Também a microvasculatura desordenada parece estar envolvida e justificada, pois é notável nos sintomas, nomeadamente na fadiga, ao levar à subperfusão dos órgãos vitais, ou à depleção precoce de fosfocreatinina, e redução da sua síntese, à acidificação e acumulação de fosfato inorgânico e difosfato de adenosina. Além disso, distúrbios endócrinos relacionados à ativação exacerbada de mecanismos compensatórios, considerada por alguns autores a marca de IC, vão induzir hipoperfusão de órgãos, toxicidade a nível do miocárdio e aumento da probabilidade de arritmias.⁶⁷

Ainda há que referir a componente genética que parece estar envolvida, o que poderá permitir a deteção precoce, além da componente epigenética, pela alteração da expressão genética no processo de envelhecimento relacionado com algumas doenças.^{61,62}

As causas podem ser atribuídas consoante a idade, pois como já referido no jovem é menos frequente e por isso na origem estão causas específicas, como doença cardíaca congénita adulta, cardiomiopatias ou miocardite. Já nos idosos, que é mais frequente, as causas ainda não estão bem definidas, podendo estar relacionado com o envelhecimento molecular e celular, através de stress oxidativo e inflamação, havendo disfunção endotelial, aumento da rigidez ventricular esquerda, barorreceptores atenuados, e alterações degenerativas na condução.⁶¹

1.4.4. Fatores de risco

Os fatores de risco vão estar associados às causas e a dados epidemiológicos, pelo que a coexistência de vários fatores de risco pode aumentar a probabilidade de IC, devido a interações.^{61,62}

Assim, o sexo, a etnia, a idade, as doenças, as comorbilidades e os hábitos são os principais fatores a abordar. No que se refere ao sexo, uma vez que o maior número de casos de IC se encontra na mulher, este é um fator de risco. Pelo mesmo motivo, na etnia, ser afroamericano representa um fator de risco. Depois relativamente à idade, também por ser mais frequente em idosos constitui um fator de risco, e neste tópico pode ainda associar-se a idade a fatores específicos, nomeadamente no jovem a fatores relativos ao coração, e no idoso acrescentam-se outros fatores associados a comorbilidades.⁶³ Por fim relativamente a doenças, e aqui algumas

sobrepostas a causas, ou que vão atuar originando as causas, e ainda hábitos, existem como fatores de risco a hipertensão, a diabetes, a dislipidemia, o sedentarismo, o tabagismo, a obesidade, o alcoolismo, a doença renal crónica, a quimioterapia, o enfarte agudo do miocárdio, a doença arterial coronária, a história familiar de IC ou outras doenças relativas ao coração.^{60,61,62}

1.4.5. Sinais e sintomas

Antes de mais, será importante realçar que os diferentes tipos de IC crónica possuem sinais e sintomas idênticos.

Os sinais característicos de IC crónica podem ser classificados quanto à especificidade, existindo os sinais mais específicos e os menos específicos. Dentro dos sinais mais específicos, pode ser detetada uma pressão venosa jugular elevada, um refluxo hepatojugular, um ritmo galope relativo ao coração na auscultação, e uma área de impulso apical deslocado. Já nos sinais menos específicos, pode haver ganho de peso, correspondente a mais de 2 Kg por semana, ou perda de peso num quadro avançado, caquexia, um som de sopro, *whooshing* ou raspagem aquando do batimento cardíaco, edema periférico, crepitações pulmonares em auscultação pulmonar, derrame pleural, taquicardia, pulso irregular e estreito, taquipneia, respiração *Cheyne-Stoke*, conhecida por ser uma respiração periódica ou cíclica, hepatomegalia, ascite, extremidades frias e oligúria.⁶⁰

Relativamente aos sintomas inerentes à IC crónica, estes podem ser classificados como típicos, os mais frequentemente detetados, e os menos típicos ou atípicos, característicos, mas menos frequentemente presentes. Dos sintomas típicos fazem parte a falta de ar, a ortopneia, a dispneia noturna paroxística, uma redução da tolerância ao exercício e ainda com um tempo de recuperação maior, a fadiga, o cansaço e o inchaço nos tornozelos. Já dentro dos sintomas atípicos estão a tosse noturna, o sentimento de inchaço, a perda do apetite, os sons como chiado, a depressão, as palpitações, as tonturas e por último a confusão, mais comum em idosos.⁶⁰

A apresentação e avaliação dos sinais e sintomas são relevantes, pois contribuem para um diagnóstico e prognóstico abordados em seguida.⁶⁶

1.4.6. Diagnóstico

Para a deteção de IC deve ser feito um diagnóstico, que começa pelos sinais e sintomas, porém não são suficientes e juntamente a estes deve ser realizado um eletrocardiograma, uma ecocardiografia, um raio-X do tórax e determinação de PN, ureia, eletrólitos, creatinina, hemograma, e testes de função hepática e tireóide.⁶⁰

O eletrocardiograma, em caso de anormalidade significa que aumenta a probabilidade de existir IC. A ecocardiografia é o principal meio de diagnóstico para avaliar a função cardíaca, pois determina a fração de ejeção ventricular esquerda, embora num intervalo estreito, mas útil ao servir de apoio de diagnóstico, fornecendo também informações estruturais e funcionais, pelo que quando esta não é conseguida, por volume insuficiente, pode ser realizada uma ventriculografia. O raio-X faz-se ao investigar outras causas de falta de ar. A determinação de ureia, eletrólitos, creatinina, hemograma e função hepática e tireóide são utilizadas para despiste de outras condições.^{60,62,66}

Por último e mais importante está a determinação de PN, nomeadamente o peptídeo natriurético cerebral (BNP), o N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) ou médio-regional do pró-peptídeo natriurético atrial (MR-proANP). Como já referido, os PN estão envolvidos na fisiopatologia da IC, de forma positiva, pois são contra-regulatórios do SRAA e são hormonas de natureza peptídica, secretadas nas aurículas, nomeadamente o peptídeo natriurético auricular (ANP), e nos ventrículos, o BNP, em que MR-proANP e NT-proBNP são os seus respetivos precursores. Posto isto, se as suas concentrações de PN forem elevadas será preditivo de IC, pois irão ser mais ativados pelo processo envolvido, inclusive pelo aumento da SRAA. Assim considera-se um BNP menor que 35 pg/mL, NT-proBNP menor que 125 pg/mL, e MR-proANP menor que 40 pmol/L um resultado negativo para a IC.^{60,64,71}

1.4.7. Prognóstico

Para determinar o prognóstico muitas vezes se recorre do diagnóstico, nomeadamente sinais e sintomas. Também os PN têm um papel nesta área, pois ajudam a prever situações futuras de internamento, e ainda servir de prognóstico e monitorização após terapêutica iniciada. Além destes, a ecocardiografia pode dar informações de prognóstico, por exemplo um maior tamanho da aurícula esquerda é preditivo de mau prognóstico.^{60,64,71}

Além disto, as comorbilidades também podem ser fatores para o prognóstico, pois coexistindo com a IC estão associadas a maior risco de mortalidade e assim pior prognóstico.⁶¹

Posto isto, existem ainda formas de classificação do estado do doente. Este pode ser classificado em estágios, segundo a *American College of Cardiology/ American Heart (ACC/AHA)*, em que estágio A é aquele que apresenta alto risco para IC, mas sem doenças cardíacas ou sinais ou sintomas de IC, a seguir o estágio B é aquele que tem doença cardíaca, mas não tem sinais ou sintomas de IC, já o estágio C é aquele com doença cardíaca e que já tenha tido ou tenha sintomas de IC, e por último o estágio D inclui IC refratária com intervenções especiais.⁶⁴

Além desta forma de classificação, existe a classificação em classes da *New York Heart Association (NYHA)*, em que a classe I corresponde aquele que não tem sintomas e com atividade física normal, a seguir a classe II é aquele com ligeira limitação na atividade física com sintomas leves aquando desta, já a classe III inclui limitação acentuada na atividade com sintomas mais notórios quando a sua prática, e por último a classe IV corresponde a incapacidade de atividades físicas e sintomas mesmo em repouso.^{60,62,64}

Por fim, pode ainda haver a designação de IC avançada que incluem as classes III e IV, uma disfunção cardíaca grave e sintomas graves.^{62,64}

1.4.8. Prevenção

No que diz respeito à IC, esta pode ser prevenida ou reduzida na sua probabilidade de ocorrência ou desenvolvimento, através de medidas que incluem as causas e fatores de risco, nomeadamente ao tratar a hipertensão, a diabetes, a dislipidemia, ao perder peso na obesidade através de cirurgia, entre outros, estando todos associados a um estilo de vida saudável e a uma redução do risco cardiovascular.⁶¹

1.4.9. Tratamento

O tratamento na IC tem como objetivo reduzir sintomas associados à síndrome, reduzir a mortalidade, prevenir a hospitalização e aumentar a qualidade de vida do paciente.^{60,66}

No tratamento da ICFEVER existe uma vasta lista de fármacos, revistos recentemente, tendo em vista a fisiopatologia atuando essencialmente na modulação do SRAA e no sistema nervoso simpático. Assim, como primeira linha encontra-se o inibidor do recetor da angiotensina – inibidor da nprilisina (ARNI), o SV, mais recente, ou IECAs (captopril, enalapril, lisinopril e ramipril) ou antagonistas do recetor da angiotensina (ARAs) (candesartan, losartan e valsartan), adicionalmente a β -bloqueadores (bisoprolol, carvedilol, o succinato de metoprolol e nebivolol). Também, adicionalmente usam-se antagonistas do recetor mineralcorticóide (ARM), como espirolactona e espirolactona, conforme necessário, em caso de NYHA classe II-IV, com taxa de filtração glomerular (TFG) maior ou igual a 30 mL/min/1,73 m², ou com creatinina igual ou inferior a 2,5 mg/dL nos homens, e 2,0 nas mulheres, e ainda K⁺ menor ou igual a 5,0 mEq/L. Além disto, é de notar que existe a recomendação de prioridade para ARNI, com a substituição de IECAs ou ARAs que apenas devem ser usados caso haja contraindicação, intolerância ou inacessibilidade ao ARNI, pois este é mais vantajoso.^{60,64,66}

Mais recentemente, em 2021, foram introduzidos os inibidores do co-transportador 2 de sódio/glucose (SGLT2), a dapaglifozina e empaglifosina, adicionalmente ao ARNI/IECA/ARA, β -bloqueador e ARM, por reduzirem o risco de morte, usados independentemente de haver diabetes ou não, em casos de classificação NYHA II-IV, com elevado NT-proBNP e TFG maior ou igual a 30 mL/min/1,73 m². Também outros fármacos podem ser usados adicionalmente, como agentes diuréticos, quando persiste sobrecarga de volume. A ivabradina, quando NYHA classe II-III, em ritmo sinusal. A hidralazina e dinitrato de isosorbida (HDI) quando é NYHA classe III-IV, com sintomas persistentes com a terapia já administrada. Um caso particular é a digoxina, usada em caso de fibrilação auricular, com rápida taxa ventricular, mas cuja situação necessita de avaliação, com cada vez menos recomendação de utilização.^{60,64,66}

Perante isto, há que destacar que a terapia implementada deve ser iniciada com doses baixas e titulada para doses superiores, até à dose alvo, de modo a reduzir o risco de eventos cardiovasculares. Assim, a terapia compõe os objetivos pretendidos, no entanto existem fármacos mais benéficos que outros, como o SV, e que por isso é, atualmente, o mais recomendado e abordado em seguida.^{60,64,66,68,72}

1.4.9.1. Sacubitril/Valsartan

O SV é um inibidor da neprilisina e do recetor da angiotensina, e existe na forma de pró-fármaco, o qual dá origem a LBQ657, metabolito ativo. No que respeita ao LBQ657, responsável pela inibição da neprilisina, esta degrada PN, que como já visto são contra-regulatórios do SAAR e por isso positivos, logo ao inibir a neprilisina há um aumento de PN e assim há ativação de recetores da membrana guanilil ciclase, aumentando guanosina monofosfato cíclico, que por sua vez leva a vasodilatação, natriurese, diurese, aumento da TFG e do fluxo sanguíneo, inibição do SAAR e redução da atividade do sistema nervoso simpático, que atua no *remodeling* cardíaco. Já relativa

à inibição do recetor de angiotensina AT1, ditada pelo valsartan, vai inibir a libertação de aldosterona e assim o SAAR, contrariando os seus efeitos vasoconstritores, de retenção de sódio e fluídos e *remodeling* cardíaco.^{57,58,73}

No mercado o SV existe na forma de comprimidos, nas dosagens respetivas de 24/26 mg, 49/51 mg e 97/103 mg. A dose inicial é de 49/51 mg administrados duas vezes ao dia, com ou sem alimentos, sendo duplicada a cada 2 a 4 semanas de acordo com a tolerabilidade do doente, com atenção a reações adversas como hipotensão, hipercaliemia ou disfunção renal, até à dose alvo de 97/103 mg. A dose de 24/26 mg encontra-se reservada para indivíduos que já utilizaram IECA ou ARA, em doses menores ou iguais a 10 mg e 160 mg respetivamente, em que só podem efetuar a troca passado pelo menos 36 horas da descontinuação e neste caso com aumentos de dose em intervalos de 3 a 4 semanas. Deve ainda ter-se em atenção população especial como idosos, pela função renal, e doentes com compromisso renal moderado ou grave, e insuficiência hepática moderada, os quais deve ser ajustada a dose conforme necessário.^{57,58,64}

Quanto à eficácia e segurança deste medicamento, estudos foram feitos e também comparações foram efetuadas com o seu concorrente até então, os IECAs, preferidos anteriormente às novas guidelines. Antes de mais, já existem dados que indicam o SV como inicial, ou seja, sem nunca ter usado outro medicamento para a IC, testado e com resultados positivos.⁶⁴ Também o *Paradigm-HF*, estudo de comparação entre o SV e o IECA (enalapril), aponta para a superioridade do SV, no qual se observou uma redução adicional de 16% do número total de óbitos, 20% de óbitos por razões cardiovasculares e 21% de internações, pelo que foi concluído com o estudo que 28.484 mortes seriam evitadas por ano, se fosse usado o SV em vez de IECA ou ARA, favorecendo assim a troca para SV. Além disso, a fração de ejeção aumentou mais 5% e diminuiu mais fortemente os sintomas e limitações físicas, com uma menor taxa de descontinuidade, apresentando menor incidência de hipercaliemia e piora da função renal, apenas com a desvantagem de maior incidência, ainda que não acentuada, de hipotensão e angioedema, pelo que é contraindicado nesta última e usado com cuidado na hipotensão.^{65,66,68,69,72,73,74} Já o estudo *Pioneer-HF*, estudo de comparação do SV e IECA quanto aos PN e ainda tendo em conta episódios de descompensação, no qual também se verificou menos 40% de hospitalizações, rehospitalizações, abordagens não farmacológicas e menores concentrações de NT-proBNP, evidentes apenas em 7 dias, e que a longo prazo podem melhorar a estrutura e função cardíaca.^{65,67,74} Por último, no estudo *Transition*, estudo de comparação do uso do SV antes e depois de hospitalização por descompensação, verificou-se rápida redução de PN, melhor prognóstico, menos rehospitalizações e óbitos.^{65,68}

Relativamente aos PN, usados na avaliação do uso de SV, é preciso ter em conta que como o SV inibe a neprilisina pode haver um aumento total destes, no entanto dentro destes isso acontece para BNP e não para NT-proBNP, pois não é substrato da neprilisina, sendo este o utilizado.⁶⁴

Embora os estudos anteriores mencionados refiram maioritariamente desfechos, outros mostraram benefício do SV na qualidade de vida, cujo estudo também foi efetuado na FCB.⁷²

Posto isto, percebe-se então que o SV é seguro, eficaz, reduz a mortalidade e morbilidade, é bem tolerado, é o melhor e devia ser priorizado, o que na prática não se verifica, também na FCB.

As razões pelas quais não se verifica a nível global podem ser variadas, seja pelo prescritor, seja pelo doente. Quanto ao prescritor, este pode ser reticente à mudança em pacientes estáveis com a medicação que faz, ou o facto de ser um medicamento recente que embora estudos apontem para a sua aprovação, ainda considerem poucas as evidências práticas, especialmente em iniciação, ou a preocupação de efeitos a longo prazo, embora não tenham sido reportados efeitos preocupantes até então. Relativamente ao doente, a razão pode estar no elevado custo do medicamento, não estando disponível globalmente, o que é realmente a maior preocupação.^{72,73,75}

1.4.9.1.1. Custo-benefício

Os gastos associados à IC são considerados elevados e cuja incidência e prevalência têm feito com que aumentem ainda mais, representando na Europa 2% dos custos em saúde. Esse custo torna-se particularmente relevante para a escolha e adesão à terapêutica.^{61,64,69}

Uma das barreiras ao uso do SV é o seu elevado custo, sendo assim importante uma avaliação para perceber se o benefício compensa os custos.

Em Portugal, o SV tem uma comparticipação de 69%, não havendo diferenças entre marcas, isto é, o *Entresto®* e o *Neparvis®*. Nestes o preço varia consoante a dose e quantidade, pelo que para todas as dosagens a caixa de 28 unidades tem um custo de 75,52€, ficando por 23,41€, já a caixa de 56 unidades na dosagem 49/51 mg custa 150,45€ ficando por 46,64€ e de 97/103 mg 150,96€ ficando por 46,80€, existindo ainda um desconto aplicado pelo laboratório *Novartis*.⁷⁶ Quando comparado com os IECAs (captopril, enalapril, lisinopril e ramipril), mais utilizados, com uma grande diversidade no mercado seja genérico ou de marca, em que por exemplo caixas com 60 unidades variam de 5,88€ a 15,57€, sem a comparticipação, ou seja, ainda com um custo menor com comparticipação, também de 69%. Desde já são notáveis as diferenças e o elevado custo do SV porém, a nível mensal, tendo em conta a dose alvo, a quantidade diária e a comparticipação, o SV possui custos que variam de 50,14€ a 50,16€/ 30 dias, já os IECAs de 1,04€ a 7,79€/30 dias, reforçando ainda mais essa diferença.

No entanto, apesar do elevado custo o benefício parece ser superior, não só pelas razões já mencionadas, mas também definido por análises feitas que mostraram o custo-benefício em crescimento idêntico a outras terapias aquando da sua introdução e que agora são muito aceites.⁶⁹

1.4.10. Intervenção do farmacêutico

O farmacêutico tem um papel importante na dispensação de medicamentos e até acompanhamento dos utentes na FC, pois participa na adesão, eficácia e segurança da terapêutica. Além do mais, através do contacto próximo diário com os utentes pode identificar possíveis casos de IC pela descrição de sintomas em conversas, sendo encaminhados ao médico para diagnóstico.

Relativamente à educação do doente para o seu autocuidado que advém da adesão à terapêutica, pensa-se que cerca de 30 a 50% dos medicamentos usados na IC não são tomados corretamente, sendo a adesão vital à eficácia do tratamento e por isso importante o aumento da adesão, explicando o que está implicado com a toma ou não do medicamento, incluindo a ação.^{66,73}

No caso do SV, devido ao custo, deve acentuar-se ainda mais as vantagens pois este tem maior probabilidade de não adesão ao tratamento.

Além disso, deve informar-se sobre possíveis efeitos secundários do SV e como preveni-los, como a hipotensão e sintomas ortostáticos, em que se aconselha a hidratação e transições lentas de pé e sentado, regulação do peso e da pressão arterial diariamente. Neste tópico o farmacêutico pode ainda contribuir para a monitorização, desses efeitos secundários, através de conversas e até medição da pressão arterial, pelo que em caso de deteção é encaminhado ao médico para redução de dose, sendo esta preferível à descontinuação. Durante a transição, na resolução, de geralmente 14 dias pode ainda ser feito o acompanhamento.^{66,73}

Além da segurança, a avaliação da eficácia é também importante, logo deve perguntar-se ao doente se há melhoria de sintomas, cujo objetivo é da medicação.

1.5. Resultados

Perante o tema abordado foi realizado o inquérito na FCB, do anexo X, e os resultados estão incluídos em anexo XVII. De modo geral, foram abordadas 33 pessoas com IC, em que 16 dessas eram do sexo masculino e 17 do sexo feminino, com uma % de indivíduos com IC do sexo masculino de 48% e do sexo feminino 52%, mantendo a tendência global de maior prevalência no sexo feminino, embora a diferença não seja muita. Os dados também permitem concluir que a síndrome é mais prevalente em idades mais avançadas, com uma média nos 70 anos, pelo que também o diagnóstico é em idades mais avançadas, com uma média de 65 anos de diagnóstico. Além disto, no total de 33 pessoas, 30 pessoas comunicaram ter outras doenças como diabetes, hipercolesterolemia, hipertensão, depressão, asma e hiperplasia benigna da próstata, das quais a diabetes, hipercolesterolemia e hipertensão destacam-se como fatores de risco e causas de IC.

Ao nível do tratamento, 23 pessoas não usam nem nunca usaram SV e 10 usam SV, das quais 3 usam SV de início e 7 já usou outro medicamento. Deste aspeto, primeiramente há que destacar o elevado número de pessoas que não usam SV, apesar da elevada recomendação atual, com apenas 30% a usar SV, enquanto 70% usa outros medicamentos, a maioria IECAs. Referente aos que usam SV e usaram outro medicamento anteriormente, também existe a tendência dos IECAs a terem sido utilizados e o motivo pelo qual trocaram de medicamento é maioritariamente desconhecido, justificando que foi o médico que prescreveu, e apenas uma pessoa diz que piorou após ter COVID-19, com muitos sintomas de IC, sendo esse o motivo da mudança.

Após uma generalidade de dados, a partir do inquérito, obteve-se outros dados mais relevantes, nomeadamente nas perguntas relativas à qualidade de vida, sintomas e perceção comparativa do SV com os outros fármacos. No que diz respeito à perceção comparativa, a questão mais importante de comparação direta, presente no anexo XVIII gráfico 1, percebe-se que houve uma melhoria significativa com o uso do SV, em que nenhum doente refere sentir-se pior ou muito pior, apenas 2 não sente diferença, e 5 deles sentem-se melhor ou muito melhor, logo pode aferir-se que é mais vantajoso pois as pessoas notam diferença. Além disso, havendo melhorias aderem mais, mesmo com o preço aplicado, ou seja, se usam o SV é porque preferem mesmo, não procuram

o prescritor para prescrever o mais barato pois estão mais satisfeitos com este novo medicamento. Relativamente à qualidade de vida são apresentados três gráficos sobre este tópico. O gráfico 2, com a classificação dos 3 pacientes que usam de início o SV, revela-se novamente positivo pois não há avaliações má ou muito má e com 2 pacientes com conotação benéfica de boa e muito boa. Já no gráfico 3, referente aos que usam SV e usaram outro medicamento, apenas 1 dos 7 respondeu como má, pelo que não se verifica tanta acentuação referente a boa ou muito boa, em que muitos deles consideram razoável, porém no geral é positivo. Por último, o gráfico 4, refere-se aos que nunca usaram SV e aqui já existe um maior número de classificações negativas, 4 má, com nenhuma classificação de muito bom. Comparando os três gráficos relativos à qualidade de vida, nenhum deles descreve como muito má, porém os que usam SV de início não apresentam nem má nem muito má sendo os que classificam da melhor forma a qualidade de vida. Depois, os que já usaram outro medicamento encontram-se em segundo lugar de melhor classificação, com até 14% a classificar má, contra 17% relativo aos que nunca usaram SV, que é então o pior dos três. Caso fizesse uma comparação entre a totalidade dos que usam SV ou não usam, seria 10% contra 17%, o que ainda é mais notório a diferença. Quanto aos três gráficos relativos a sintomas, pode-se ver pelo gráfico 5, relativo aos que usam SV de início, que não apresentam sintomas. Já no gráfico 6, dos que usam SV e já usaram outro fármaco, apenas 2 pessoas tiveram sintomas, 1 delas teve fadiga, e a outra teve a incapacidade física, edema, fadiga e falta de ar, e por isso com alguns dados repetidos no gráfico. Por último, o gráfico 7 referente aos que nunca usaram SV, 11 pessoas tiveram sintomas e existem 2 repetições, pois 1 deles teve falta de ar e incapacidade física, e outro falta de ar e fadiga. Nestes três gráficos a diferença é nítida, em que não há sintomas naqueles que usam SV de início e muitos mais sintomas associados a quem não usa nem usou SV, com diferença de 48% para 29%, se compararmos apenas os que usam e usaram outro medicamento, ou 20% se fosse o total de SV.

Posto isto, na FCB o SV é bem aceite, revela ser mais positivo e mais benéfico, confirmando tudo o que foi dito até aqui e a forte recomendação feita pelas guidelines mais atuais.

1.6. Considerações finais

Este tema foi muito desafiante pela componente prática dos inquéritos, abordar as pessoas muitas vezes não é fácil, existem algumas pessoas que não referem insuficiência cardíaca pelo próprio termo, desconhecem o termo e por isso abordar, explicar não foi de todo fácil, principalmente a idosos, a maioria. Deste modo, primeiramente dever-se-ia apelar a explicação, dar informação ao utente não só na IC, mas em todos os problemas de saúde, seja em qualquer unidade de saúde.

Apesar das dificuldades, este tema e inquérito levaram a conclusões que são importantes, no presente e futuro, pois este é um medicamento que é mais benéfico, logo devia ser mais utilizado e por isso estudos como estes devem ser feitos numa maior escala. O facto de ter sido feito apenas na FCB, embora com a sua importância e mesmo podendo mostrar o que acontece no geral, se fosse englobado com um maior número de pessoas iria estar mais suportado e revelaria ainda mais a importância deste medicamento, se assim o provasse.

2. Diferentes formulações de ibuprofeno: especificidade terapêutica vs publicidade

2.1. Enquadramento prático

A FC muitas vezes é procurada no sentido de resolver distúrbios menores. Neste sentido recorrem aos MNSRM, além do aconselhamento farmacêutico importante para a escolha do MNSRM mais adequado.

Na FCB presenciei e aconselhei muitos desses MNSRM, porém houve alguns de especial destaque, os da marca *Nurofen*®, cujo componente essencial é o ibuprofeno. Estes geraram dúvidas na equipa, uma vez que existem quatro produtos *Nurofen*® de ibuprofeno de 400 mg, o *Nurofen 400*®, o *Nurofen Xpress*®, o *Nurofen Migrxpress*® e o *Nurofen Musc*®, que segundo a marca, através da sua publicidade, estão direcionados para dores específicas como febre e dor, dor de cabeça, enxaqueca e dor muscular, respetivamente.⁷⁷

Assim, de forma a poder ser explicado e aconselhado adequadamente ao utente, que muitas vezes também nos questionou sobre o assunto, decidi junto da equipa da FCB desenvolver este tema, encontrar respostas ao estudar as diferenças que existem entre os diferentes *Nurofen 400*, também estudar a sua especificidade, se esta existe, abordar a publicidade em medicamentos e por último realizar uma formação interna sobre o assunto.

2.2. Objetivo

O desenvolvimento deste tema teve como finalidade a formação interna de todos os elementos da FCB, nomeadamente para tirar as dúvidas, comum a todos, e que deram origem a este tema, “Existe especificidade? Qual a diferença entre eles?”, e para que todos se sintam à vontade com o tema permitindo uma venda mais confiante, uma explicação do fundamento quando são questionados, uma vez que este produto é bastante conhecido e procurado pois existe muita publicidade associada, seja na internet (anexo IXX), televisão e mesmo na própria FC (anexo XX).

2.3. Método

O método utilizado para a realização da formação interna foi um PowerPoint, presente em anexo XXI. Além do PowerPoint, foi realizado um questionário de forma a avaliar a relevância que a formação interna teve para a equipa, em anexo XXII.

Relativamente à apresentação PowerPoint, realizada dia 4 de julho, esta conteve inicialmente um lembrar de conhecimentos sobre a molécula ibuprofeno e o seu mecanismo de ação. Depois, uma breve descrição de cada produto *Nurofen*® e neste já com destaque para a farmacodinâmica, relacionada com a fisiopatologia da dor, febre, dor de cabeça, enxaqueca e dor muscular e também com destaque para a farmacocinética, sendo a mais notável no que se refere a diferenças entre os medicamentos. Por último, foi referido alguns pontos importantes em legislação de publicidade em medicamentos e a intervenção farmacêutica a ser feita.

Em relação ao questionário, este foi realizado no final da semana de modo a dar tempo para que este conhecimento seja usado e avaliado na sua efetividade.

2.4. Enquadramento teórico

2.4.1. Ibuprofeno

O ibuprofeno, derivado do ácido propiônico, pertence a um grupo de fármacos bastante utilizado, sendo estes os Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs). Aliás, este é um dos AINEs mais prescrito e usado, contendo também dosagens de MNSRM, nomeadamente 200 a 400 mg, em que 400 mg se trata de MNSRM-EF.^{78,79,80,81,82}

O ibuprofeno, sendo AINE, é usado como anti-inflamatório, analgésico e antipirético seja no tratamento da dor leve a moderada, da dismenorreia primária, da cefaleia, da enxaqueca, odontalgia, dor muscular, dor nas costas, nevralgia, osteoartrite, artrite reumatoide, febre (inferior a 3 dias) e sintomas relacionados com gripe e constipação.^{80,81,82,83,84,85,86}

O mecanismo associado ao ibuprofeno passa fundamentalmente pela inibição não seletiva da ciclooxigenase (COX). A COX é a enzima limitante que converte o ácido araquidónico em prostaglandina H₂, precursora de prostaglandinas, isoformas D₂ (PGD₂), E₂ (PGE₂), e F₂ (PGF₂), prostaciclina (PGI₂) e tromboxanos (TXA₂), que no seu conjunto designam-se por eicosanóides. Assim, os efeitos do ibuprofeno, tal como todos os AINEs, dá-se pela falta de eicosanóides que têm diversos efeitos. De modo geral, as prostaglandinas atuam na produção da dor, inflamação e febre, já os TXA₂ e PGI₂ na agregação plaquetária mas com função contrária, os tromboxanos favorecem e as PGI₂ inibem a agregação plaquetária. É de realçar a existência de ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2), isoformas da COX, cuja expressão estão diferenciadas. A COX-1 está presente constitutivamente, assegurando as funções fisiológicas, em tecidos como a mucosa gástrica, rins ou sangue. A COX-2, indutível, é expressa essencialmente para funções patológicas, em tecidos durante processos inflamatórios. Assim, os principais efeitos pelo qual se usa o ibuprofeno atingem-se principalmente através da COX-2, no entanto por o ibuprofeno não ser seletivo, ao ter efeitos na COX-1, tem um perfil de efeitos adversos que envolve os processos fisiológicos, especialmente na mucosa gástrica.^{80,82,83,84,85}

No que diz respeito à farmacocinética, o ibuprofeno é administrado na forma de racemato, dos enantiómeros [+] S e [-] R, sendo S o principal responsável pela ação anti-inflamatória na atuação na COX, com maior potência, pelo que R foi até considerado por alguns autores inútil e nocivo, com dados que indicam que R inibe COX-1 e não inibe a COX-2, no entanto atua como pró-fármaco sendo convertido em S logo terá impacto.^{80,81,85}

Quanto à absorção, o ibuprofeno, quase insolúvel em água, é bem absorvido oralmente atingindo o pico de concentração máxima ao fim de 1 a 2 horas, porém pode sofrer alterações neste perfil, ainda que poucas, através da ingestão de alimentos que torna a absorção mais lenta, além dos excipientes incluídos na fórmula.^{79,80,81,84}

Quanto à distribuição, este liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas (99%), com enantiosseletividade, com maior fração de S não ligado verificando-se principalmente para doses mais elevadas, com uma cinética não linear.^{80,81,85}

Quanto ao metabolismo, o ibuprofeno primeiramente sofre inversão enantiomérica e depois é extensivamente metabolizado no fígado, via CYP2C9, em metabolitos inativos (2-hidroxibuprofeno e 3-carboxibuprofeno).^{80,81,85,86}

Quanto à eliminação, uma quantidade muito pequena é excretada inalterada, sendo a maior parte excretada na forma de conjugado, devido à ligação a proteínas, através da urina num período máximo de 24 horas.^{80,81,85,86}

2.4.2. As quatro diferentes formulações de ibuprofeno no mercado

O ibuprofeno, disponível sem receita médica, varia entre doses de 200 a 400 mg com um limite diário de 1200 mg administrados.^{81,82}

Os Nurofen 400 contêm 400 mg de ibuprofeno, estando assim acessível à população sem receita médica. Dentro dos Nurofen 400 existem o *Nurofen 400®*, o *Nurofen Xpress®*, o *Nurofen Migrxpress®* e o *Nurofen Musc®*.

O *Nurofen 400®* é composto por 400 mg de ibuprofeno, na forma de comprimidos biconvexos.⁸⁷ O *Nurofen Xpress®* é composto também por 400 mg de ibuprofeno, mas este já se encontra na forma de cápsula mole de gelatina.⁸⁸ Já o *Nurofen Migrxpress®* é composto por 400 mg de ibuprofeno na forma de lisinato de ibuprofeno, em comprimidos revestidos.⁸⁹ Por último, o *Nurofen Musc®* é composto por 400 mg de ibuprofeno na forma de ibuprofeno sódico di-hidratado, em comprimidos, com revestimento açucarado.⁹⁰

Desde já se nota algumas diferenças relativas a estes medicamentos, seja na substância ativa, no *Nurofen Musc®* e no *Nurofen Migrxpress®*, seja na forma farmacêutica, no *Nurofen Xpress®*, pelo que o *Nurofen 400®* será o mais próximo do ibuprofeno 400 mg padrão.

Quanto ao mecanismo de ação, aparentemente, todos eles partilham o mecanismo associado ao ibuprofeno e por isso permanece a incógnita da publicidade associada, ao destacar indicações diferentes. Além disso, segundo o RCM, as indicações terapêuticas são comuns e para adultos, com a atenção apenas para o *Nurofen Xpress®*, que também pode ser usado em adolescentes com mais de 40 kg ou com mais de 12 anos. Também a posologia e modo de administração é semelhante em todos eles, um comprimido de 8 em 8 horas de preferência após refeições, com a exceção da cápsula, isto é o *Nurofen Xpress®*, que se necessário pode ser de 6 em 6 horas e que só deve ser tomada com alimentos em caso de sensibilidade gástrica.^{87,88,89,90}

Posto isto, a pergunta impõe-se: Porque o *Nurofen 400®* está associado à febre e dor? Porque o *Nurofen Xpress®* está associado à dor de cabeça? Porque o *Nurofen Migrxpress®* está associado à enxaqueca? Porque o *Nurofen Musc®* está associado à dor muscular? Devemo-nos reger por isso? De que maneira?

Assim, em seguida é feita uma revisão à farmacodinâmica e à farmacocinética, para detetar se existe alguma relação para afirmar tal coisa.

2.4.3. Farmacodinâmica associada a cada formulação

A farmacodinâmica é o estudo dos efeitos ou ações moleculares, bioquímicas e fisiológicas de um fármaco no organismo.⁹¹

No caso aqui apresentado, como já referido os diferentes Nurofen 400 estão associados a nível farmacodinâmico, a efeitos e situações diferentes como a dor, de grande destaque, incluindo a dor localizada a nível muscular e cabeça, abrangendo a enxaqueca, e por último a febre, os quais

a fisiopatologia irá ser aprofundada, em seguida, relacionando-a com o medicamento para o qual foi proposto, verificando se existe ou não especificidade para o mesmo.

2.4.3.1. Fisiopatologia da dor

Relativamente à dor, esta está frequentemente associada ao *Nurofen 400®*, segundo a marca e respetiva publicidade.⁷⁷

A dor é uma sensação desagradável, muitas vezes angustiante, geral ou localizada, e pode ser classificada em três tipos: a dor nociceptiva, a dor inflamatória e a dor patológica.^{92,93}

A dor nociceptiva é caracterizada por uma sensação que advém da deteção de estímulos nocivos, potencialmente prejudiciais aos tecidos, funcionando como um sistema de proteção fisiológica de alerta precoce que faz com que se reduza o contacto com esses estímulos. Esta é uma dor que não é um problema clínico.^{92,93}

A dor inflamatória é protetora e adaptativa, caracterizada pela ativação do sistema imunológico aquando de uma lesão tecidual, inflamação ou infeção, que auxilia na cicatrização, recuperação e reduz o risco de maiores danos ao retirar o contacto físico e movimento, pois vai estar sempre associado a uma sensação desagradável nesses casos, sendo esta a dor a principal característica da inflamação.^{92,93}

A dor patológica não é adaptativa e é caracterizada pelo estado de doença do sistema nervoso central (SNC) e/ou periférico (SNP), e que pode ser dor neuropática, quando há danos no sistema nervoso, ou dor disfuncional, quando o sistema nervoso está com função anormal, sem danos.^{92,93}

Ainda dentro da classificação, a dor pode ainda ser aguda ou crónica. A dor aguda que ocorre em resposta fisiológica, auto-limitada, resolve-se em dias a semanas, pelo que se enquadra geralmente na dor nociceptiva e por vezes inflamatória. Já a dor crónica é uma dor intratável, à três meses ou mais, e não se resolve em resposta a tratamento, pelo que se enquadra geralmente na dor patológica e por vezes inflamatória.⁹⁴

A sensação de dor resulta do processamento de estímulos sensoriais. Este processo ocorre através de neurónios sensoriais, os nociceptores. Os nociceptores contêm diferentes tipo de fibras neuronais, cuja rapidez de condução é variável, sendo responsável pelas diferentes sensações que causam, nomeadamente as fibras A δ levemente mielinizadas com uma perceção média da dor, as fibras A α e A β de maior dimensão que conduzem rapidamente sinais como o toque e a vibração e as fibras C não mielinizadas que precisam de um estímulo maior para serem detetadas como dor, conduzindo sinais de queimadura e de forma mais lenta.⁹³

Após a deteção de estímulos de intensidade suficiente, sejam químicos, mecânicos ou térmicos, através de moléculas ou recetores específicos nos terminais periféricos dos nociceptores, há alteração da sua conformação que traduz um sinal nocivo em forma de corrente elétrica, dando-se a despolarização, com abertura de canais de sódio (Na⁺) e fecho dos canais de potássio (K⁺). Este conjunto de processos traduz-se na etapa designada transdução, pelo que daí decorre a transmissão sináptica até à medula espinhal, onde os neurónios primários formam sinapses com os neurónios secundários em movimento ascendente até ao SNC, sendo esta a etapa designada de

transmissão. Na entrada ascendente existe uma multiplicação interconectada dos sinais com diversas áreas do cérebro, sendo este um processo complexo, redundante e dinâmico, no qual pode haver modulação, sendo esta a designação desta etapa, tanto da transmissão, como da percepção do sinal da dor, como última etapa.^{84,93,94}

É de realçar neste processo, que aquando da transdução de sinais nociceptivos há também libertação de substâncias, responsáveis por mediar a integridade do tecido e por contribuir para a cascata inflamatória, com feedback positivo, num processo de aumento de sensibilização periférica. Os sinais inflamatórios podem levar a uma diminuição do limiar de ativação e aumento da resposta dos nociceptores, pelo que a via inflamatória pode ser ativada e exacerbada por quinases, neuropeptídeos, fatores neurotróficos, ativação de sistemas de segundo mensageiro, redução de vias inibitórias e aumento de vias excitatórias do processo. A exacerbação deste processo pode ainda levar a uma percepção de nocivo daquilo que é inócuo ou a percepção de um nível maior de dor e mais prolongada.^{84,93,94}

Além de sensibilização periférica, pode haver sensibilização a nível da medula espinhal, sensibilização secundária ou central. Aqui, os principais intervenientes na transmissão sináptica são os recetores do glutamato, AMPA e NMDA. Os recetores NMDA em circunstâncias normais iriam ser inibitórios, ao bloquear os canais de Na⁺, porém pela ação de neuropeptídeos e fatores neurotróficos, via fosforilação, mudam a sua conformação e isto já não ocorre, e por sua vez ativa os AMPA, excitatórios, ativando quinases, a síntese do óxido nítrico, a COX, o que leva à produção de citocinas inflamatórias, espécies reativas de oxigénio, aumentando a sensibilidade central.^{84,93,94}

É importante referir que este é um processo típico da dor nociceptiva, e que na dor inflamatória aquilo que acontece é que os mediadores inflamatórios já produzidos vão estar aumentados e assim aumentam mais a sensibilidade periférica e central, do nociceptor aos sinais. Além disto, quando neste processo a sinalização é anormal, seja pela existência de sinalização sem estímulos ou exacerbação ou lesão no SNC e SNP, é quando se dá a dor patológica.^{84,93,94}

Posto isto, a intervenção farmacológica tem em vista a modulação de sinais e consequente sensibilização, e aqui estão incluídos os AINEs, como o ibuprofeno, e assim o *Nurofen 400®*, através da inibição dos mediadores inflamatórios, amenizando a hipersensibilidade que ocorre muitas vezes, seja na sensibilização primária através da diminuição dos sinais inflamatórios, seja na sensibilização central com ação na COX e sinais inflamatórios.⁹³ Também por aqui se pode aferir que não existe razão para os outros Nurofen 400 não poderem atuar desta forma, pois partilham o mesmo mecanismo, para além de que não atuam numa etapa nem período de tempo específico do processo, então torna todos semelhantes na atuação, sem relação temporal, e por essas razões não haverá especificidade.

2.4.3.2. Fisiopatologia da febre

Em relação à febre, esta está comumente associada ao *Nurofen 400®*, segundo a marca e respetiva publicidade.⁷⁷

A febre ocorre quando a temperatura corporal está acima do limite normal, acontece geralmente associada a doenças infecciosas e inflamatórias e surge em resposta do organismo como ajuda para combater a infecção, pois o aumento da temperatura aumenta a atividade das células imunes e prejudica a replicação dos microrganismos.⁹⁵

O processo pelo qual ocorre febre ainda não está completamente decifrado, existem várias hipóteses, contudo está sempre interveniente a PGE2, mediador final da febre, que se liga ao seu recetor EP₃, no núcleo pré-óptico do hipotálamo, e inicia a termogénese. Desta forma, é sugerido que sinais imunológicos periféricos e pirogénios podem atravessar ou contornar a barreira hematoencefálica, de modo a influenciar o cérebro e provocar a febre. Isto pode acontecer através do pirogénio do órgão vascular da lâmina terminal (OVLT), que fornece informações para outras regiões do cérebro, e de localização adjacente aos neurónios termorreguladores no hipotálamo, tendo assim particular interesse. O OVLT não tem barreira hematoencefálica e, por isso, os neurónios dessa região podem responder a fatores circulantes, presentes na circulação sistémica, ativando o SNC. Além disso, expressa recetores para padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), citocinas como IL-1 β , IL-6, TNF- α e expressam a prostaglandina microssómica E sintetase-1 (mPGES-1). Uma outra forma é pelas células vasculares cerebrais endoteliais, que expressam COX-2, pelo que o processo já ocorre na barreira hematoencefálica.⁹⁵

Neste processo, quando existe a deteção de lipopolissacarídeos (LPS), estes vão induzir IL-1 β , IL-6 que se ligam a recetores IL_{1R} e IL_{6R}, induzindo transcrição de COX-2 em mPGES-1, via TAK1 e STAT3, que produz PGE2 que se liga ao recetor EP_{3R} expressa ao nível do hipotálamo, produzindo febre. Durante a febre o limiar termoregulatório muda e fica ajustado para um valor de referência maior, o que torna também a temperatura corporal menos estável, permitindo mudanças rápidas de temperatura.⁹⁵

Posto isto, percebe-se a ação do ibuprofeno na febre, pois vai atuar ao nível da COX-2, uma vez atuando na COX seja 1 ou 2, não produzindo PGE2 que assim não se liga ao recetor. Logo, o *Nurofen*400® que contém ibuprofeno atua na febre, mas também aqui se percebe que não é específico, os outros *Nurofen* 400 também atuam na COX, por isso vão ter a mesma ação.

2.4.3.3. Fisiopatologia da dor de cabeça

Acerca da dor de cabeça, esta está regularmente associada ao *Nurofen Xpress*®, segundo a marca e respetiva publicidade.⁷⁷

A dor de cabeça ou cefaleia é uma dor localizada na zona da cabeça e existem três tipos associados, segundo a classificação internacional de distúrbios da dor de cabeça, a dor de cabeça do tipo tensão, a cefaleia em cluster e a enxaqueca.⁹⁶

A dor de cabeça do tipo tensão é o tipo mais comum, raramente incapacitante, com dor leve a moderada, pelo que muitas das vezes não precisa de terapia específica. É caracterizada por ocorrer pelo menos dez episódios, em menos de um dia, por mês, com duração que pode ir de 30 minutos a sete dias, sem náuseas e vômitos, sem fotofobia e fonofobia e com pelo menos mais dois fatores associados, sendo esses de localização bilateral, de intensidade leve ou moderada, com sensação de prensagem ou aperto e sem influência/agravamento pela atividade física.⁹⁶

A cefaleia em cluster é recorrente, surge e dura dias a semanas, com períodos de remissão. Relativamente aos ataques associados, pelo menos cinco deles são graves ou muito graves, unilaterais, com duração de 15 a 180 minutos, frequência de uma a duas vezes por dia, até oito vezes por dia e devem ter também um ou mais sintomas ou sinais, localizados no mesmo lado, como lacrimejo, congestionamento nasal, edema na pálpebra, sudorese facial, rubor facial, plenitude auricular, miose, ptose ou ainda sensação de inquietação ou agitação.⁹⁶

A enxaqueca é o tipo de dor de cabeça moderada a severa, mais incapacitante, e que ainda pode ser classificada como com ou sem aura, que irão ser referidas no tópico seguinte no qual é especificado a enxaqueca.⁹⁶

O mecanismo pelo qual ocorre dor de cabeça é idêntico ao referido para a dor, no entanto a localização onde é percebida é que se torna diferente. Neste sentido, também há formas de diferenciar o tipo de dor de cabeça existente ditada pela ativação do respetivo campo do núcleo trigeminocervical, que é o núcleo nociceptivo da cabeça, garganta e parte superior do pescoço, que recebe fibras do nervo trigêmeo e dos três nervos superiores espinhais cervicais.⁹⁷

Muitos casos de dor de cabeça, seja de que tipo for, podem ser desencadeados por alguns fatores, como alterações de sono, repouso ou hidratação, associados ao estilo de vida, que quando identificados podem ser alvos de mudança, de maneira a reduzir a frequência dos ataques. Para além das medidas não farmacológicas, vários fármacos podem ser usados no tratamento agudo da dor, como AINEs, como o ibuprofeno.⁹⁶ Assim, o raciocínio é o mesmo feito na dor e por isso não há especificidade, todos os Nurofen 400 tem ação, além do *Nurofen Xpress*®.

2.4.3.4. Fisiopatologia da enxaqueca

No que diz respeito à enxaqueca, esta está geralmente associada com o *Nurofen Migrxpress*®, segundo a marca, respetiva publicidade ou até pelo nome, em que “Migr” pode ser associado a *migraine* que quer dizer enxaqueca em inglês.⁷⁷

A enxaqueca é um tipo de dor de cabeça que afeta bastante a qualidade de vida, sendo uma das principais causas mais incapacitantes e de sofrimento no mundo, mais frequente na mulher do que nos homens e ainda agravada pela atividade física.^{96,98}

A enxaqueca pode ser classificada como com aura ou sem aura. A enxaqueca sem aura é mais comum, menos complicada, com sintomas a nível do estômago, sensibilidade à luz, sons e cheiros. No entanto, podem estar associados outros sintomas mais complexos característicos de aura, pelo que já se trata de enxaqueca com aura caracterizada por sintomas sensoriais (agulhas, picadas), visuais ou outros reversíveis, incluindo dor, fadiga, rigidez no pescoço, hipo ou hiperatividade, desejos alimentares, bocejo repetitivo, depressão, palidez, visão turva, défice de concentração, náuseas, sensibilidade ao som e luz e ainda pode haver sensação de formigueiro ou dormência numa das faces ou mãos.^{96,98}

Além disso, a enxaqueca pode ser classificada quanto à frequência, sendo episódica, quando dura menos de quinze dias por mês, ou crónica, quando dura mais de quinze dias por mês, por mais de três meses. Uma outra pouco comum é a enxaqueca transformada, quando é episódica e evolui para crónica.⁹⁸

O mecanismo associado à enxaqueca, pertencente à dor de cabeça, como referido é idêntico ao da dor com ativação específica do núcleo trigeminocervical. Aquilo que parece acontecer na enxaqueca é chamada de hipótese neurovascular, em que existe ativação dos nervos sensoriais trigêmeos que desencadeiam a libertação de neuropeptídeos vasoativos, responsáveis por uma vasodilatação e extravasão de plasma dural, levando a uma inflamação neurogénica. Durante o processo, impulsos são transmitidos ao longo do sistema trigeminovascular, sistema de neurónios no nervo trigêmeo, para o núcleo caudado e em seguida para centros de dor cortical do cérebro, que vai originar a perceção da dor. É de realçar que também há sensibilização, em que a produção de mediadores inflamatórios dá-se após estimulação nervosa, com ação de uma proteína específica, a proteína de ligação ao cálcio B, S100B, que parece estar aumentada na enxaqueca sem aura.^{97,99}

A enxaqueca pode até ser considerada uma doença neurológica, marcada por um limiar inferior no que respeita a excitabilidade neuronal, podendo estar relacionada com fatores genéticos, epigenéticos, alterações da estrutura cerebral, hipoxia, que advém de uma vasoconstrição periférica, ou aumento de analgésicos, adrenalina ou baixa pressão atmosférica. Os alimentos também podem intervir como fator não genético, com ação pró inflamatória, além de stress, sono e luz, característica nestes casos pois sensibiliza o núcleo trigêmeo.⁹⁹

Assim, podem ser propostas abordagens não farmacológicas, na redução dos fatores desencadeantes, e farmacológicas com AINEs nos ataques leves, como o ibuprofeno presente em todos Nurofen 400, além do *Nurofen Migrxpress*®, pois novamente não há especificidade. Também pode ser considerada a terapia preventiva para aqueles que têm enxaqueca rotineiramente.^{96,99}

2.4.3.5. Fisiopatologia da dor muscular

Relativamente à dor muscular, esta está usualmente associada ao *Nurofen Musc*®, através da marca e respetiva publicidade, mas também pelo nome em que “Musc” remete para músculo.⁷⁷

A dor muscular trata-se de uma dor localizada no tecido musculoesquelético, sendo esta a mais frequente na prática. Esta está frequentemente relacionada com tensão, excesso de exercício, trabalho desgastante ou ainda lesão muscular, sendo percebida muitas vezes como difusa, irritante ou até percebida numa estrutura distante do local de origem da dor.¹⁰⁰

O mecanismo pelo qual ocorre dor muscular é idêntico àquele referido para a dor geral, no entanto existem algumas diferenças. Neste caso, há ativação de nociceptores musculares na periferia, com diferente distribuição de fibras. Os nociceptores musculares contêm fibras mielinizadas e fibras aferentes não mielinizadas, sendo a maioria não mielinizada, respondendo a estímulos químicos, mecânicos e térmicos, incluindo lesões.^{93,100}

A dor muscular aguda encontra-se relacionada com a duração do estímulo nocivo, já a dor muscular crónica é contínua podendo ser desenvolvida do dano tecidual, cuja origem pode estar em inflamação, e aqui o limiar de dor pode estar diminuído ou pode haver maior sensibilidade à dor.⁹³

Neste sentido, o modo de tratamento será idêntico ao referido para a dor, pelo que não há aqui também especificidade, podendo usar *Nurofen Musc*® como qualquer outro Nurofen 400.

2.4.4. Farmacocinética associada a cada formulação

A farmacocinética é o estudo da interação do corpo com a substância administrada durante o tempo de exposição. Dentro desta, existem quatro parâmetros avaliados, a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação (ADME). Pode dizer-se ainda que a farmacocinética pode se relacionar com a farmacodinâmica, embora diferentes, pois a farmacocinética estuda o efeito que o organismo tem sobre o fármaco e a farmacodinâmica estuda o efeito do fármaco sobre o organismo.¹⁰¹

Como referido anteriormente, o ibuprofeno é bem absorvido, porém a taxa de absorção pode variar. Os fatores que podem fazer variar a absorção incluem a formulação, cuja substância ativa, excipientes ou forma farmacêutica podem tornar a dissolução mais fácil e rápida, no ambiente ácido do estômago no qual o ibuprofeno tem baixa solubilidade, uma vez tratando-se de um ácido carboxílico de pouca solubilidade em meios ácidos aquosos.¹⁰²

Tendo isso por base, novas formulações foram desenvolvidas por forma a melhorar a farmacocinética, pois o início rápido de ação de um analgésico é um pré-requisito para o tratamento e quanto mais rápido é absorvido, mais rápido se dá a analgesia. Neste processo apenas a absorção é alterada, não havendo mudanças a nível da distribuição, da metabolização e da eliminação.^{103,104,105}

Estas alterações da formulação estão presentes na *Nurofen*® que inclui mudanças na substância ativa e na forma farmacêutica sendo aprofundadas de seguida, tendo em conta que das quatro formulações o *Nurofen 400*® é o mais próximo do ibuprofeno padrão.

2.4.4.1. Quanto à substância ativa

Na *Nurofen*®, as mudanças referentes à substância ativa estão presentes no *Nurofen Migrxpress*® e no *Nurofen Musc*®.

O *Nurofen Migrxpress*® tem como substância ativa o lisinato de ibuprofeno, sendo este um sal que após administração oral dissolve-se e em seguida dissocia-se em ibuprofeno ácido e lisina. O ibuprofeno ácido recristaliza a pH gástrico, dissolvendo-se novamente em pH duodenal, pelo que apenas este terá ação, já descrito, contrariamente à lisina. A base do seu uso estará em resultados que permitiram concluir que o lisinato é absorvido mais rápido, atingindo concentrações máximas de ibuprofeno mais elevadas, em menos tempo, do que se tratando de ibuprofeno padrão utilizado, embora bioequivalentes.^{102,103,106,107}

Comparativamente, o ibuprofeno padrão atinge a concentração máxima no plasma (C_{máx}) de 31-39 µg/mL, ao fim de aproximadamente 90 minutos, podendo apresentar-se entre 70 a 90 minutos, tempo para a ocorrência da C_{máx} (T_{máx}). Já o lisinato de ibuprofeno atinge a C_{máx} de 43-49 µg/mL, aos 30-44 minutos, ou seja, em cerca de metade do tempo, em jejum.^{102,103,107} Considerando que a rapidez da absorção esteja relacionada com a sensação de analgesia, seria de esperar uma sensação de alívio mais cedo no lisinato. Assim, além de bem tolerado, o ibuprofeno na forma de lisinato está indicado como vantajoso se for necessário um início rápido e confiável do alívio da dor.¹⁰⁶

O *Nurofen Musc*® tem como substância ativa o ibuprofeno sódico di-hidratado. De acordo com estudos, esta substância também apresentou uma $C_{m\acute{a}x}$ maior e $T_{m\acute{a}x}$ menor que no ibuprofeno padrão, logo é mais rapidamente absorvido, com uma $C_{m\acute{a}x}$ de 43-53 µg/mL e um $T_{m\acute{a}x}$ de 30-36 minutos, muito diferente dos 90 minutos do ibuprofeno e muito semelhante ao lisinato. A este respeito, alguns estudos farmacocinéticos já os diferenciam, no sentido de um $T_{m\acute{a}x}$ menor no lisinato de ibuprofeno comparativamente ao sódico, observado mais vezes. Porém, a absorção mais rápida não aumentou a extensão da absorção, logo aqui também se verificou bioequivalência, sendo bem tolerado e seguro.^{102,103,104,105,107,108}

Através da avaliação do alívio da dor, com ibuprofeno sódico e ibuprofeno padrão, verificou-se que havia um início mais rápido e eficaz da analgesia pela percepção dos doentes, com uma redução da dor evidente, após apenas 5 minutos no ibuprofeno sódico em comparação com 15 minutos do ibuprofeno padrão, e houve redução da intensidade da dor em maior grau do que apenas com ibuprofeno padrão em que no caso do ibuprofeno sódico a dor foi reduzida em 50% em 30 minutos contrariamente ao ibuprofeno que necessitou de aproximadamente 57 minutos.^{102,109,110}

Em ambas as substâncias será importante referir que a $C_{m\acute{a}x}$ e o $T_{m\acute{a}x}$ apresentados poderão estar relacionados com o processo de dissolução, no qual há precipitação a pH ácido (estômago) com formação de cristais, cujo tamanho determina o tempo de dissolução, pelo que a dimensão encontrada em ibuprofeno padrão foi relativamente maior do que nas outras substâncias, em que maior tamanho significa maior tempo de dissolução, além de acumular em vasos o que ainda prolonga mais esse tempo e por isso $C_{m\acute{a}x}$ menor e $T_{m\acute{a}x}$ maior.¹⁰⁷

2.4.4.2. Quanto à forma farmacêutica

Na *Nurofen*®, as mudanças relativas à forma farmacêutica estão no *Nurofen Xpress*® caracterizado na forma de cápsula mole. O ibuprofeno em cápsulas comparativamente com ibuprofeno em comprimidos tem um início de ação mais rápido, com $C_{m\acute{a}x}$ maior, de 44-50 µg/mL, e $T_{m\acute{a}x}$ menor, de 32-34 minutos, mas bioequivalente. Este início de ação mais rápido, devido à absorção mais rápida, pode também fazer com que a inibição seja mais forte e persistente da COX e assim dos eicosanóides.^{111,112}

Neste caso, o início rápido de ação está relacionado com a rápida desintegração da cápsula no conteúdo estomacal, que ocorre em aproximadamente 6 minutos comparando com comprimidos, em que 16 minutos correspondem aos de ibuprofeno padrão, que não difere muito de 13 minutos dos de lisinato de ibuprofeno e 14 minutos dos de ibuprofeno sódico di-hidratado. Sendo assim é relevante também o estado físico-químico do ibuprofeno, pois neste caso a dissolução ocorre com a formação de glóbulos a partir do líquido da cápsula, contendo cristais muito pequenos, ou seja, há precipitação a pH baixo (estômago), o que vai favorecer a $C_{m\acute{a}x}$ aumentada e $T_{m\acute{a}x}$ diminuído, pois os cristais sendo pequenos são de fácil e rápida dissolução, processo semelhante ao referido para o lisinato de ibuprofeno e ibuprofeno sódico di-hidratado.¹⁰⁷

2.4.5. Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Perante tudo o que já foi referido até aqui poderá ser definida uma ordem dos diversos Nurofen 400 relativamente à absorção, transpondo aqui a farmacocinética, considerando que são bioequivalentes, com uma área sobre a curva (AUC) de valor equivalente e considerando valores de $C_{máx}$ e principalmente os valores de $T_{máx}$. Assim, o mais rapidamente absorvido é o lisinato de ibuprofeno, *Nurofen Migrxpress*®, de seguida, o ibuprofeno sódico di-hidratado, *Nurofen Musc*®, depois as cápsulas de ibuprofeno, *Nurofen Xpress*®, e por último o ibuprofeno, *Nurofen400*®, ilustrado num gráfico em anexo XXIII.^{102,107}

Quanto à farmacodinâmica, aquilo que se aferiu foi que efetivamente não há especificidade, relacionada com a zona de atuação. No entanto, a farmacocinética pode ser relacionada com a farmacodinâmica no sentido em que uma rápida absorção pode induzir mais rapidamente a inibição e até mais forte e persistente da síntese de prostaglandinas, tendo encontrado aqui uma vantagem farmacocinética e farmacodinâmica para o sucesso terapêutico precoce, potente e sustentável.¹¹¹

Porém, tem de existir uma razão para a publicidade estar a associar o medicamento a um problema específico e aquilo que parece acontecer é que se pressupõe que uma dor mais forte, uma situação mais delicada, necessite de uma de ação mais rápida, mais urgente, o que não é de todo errado, pois, por exemplo, a enxaqueca será uma dor mais intensa que uma simples dor de cabeça, e em maior parte dos casos a queixa é efetivamente maior, mas por outro lado é dor, é subjetiva. A dor depende do caso, depende da pessoa, existe variabilidade. Ao dizer, por exemplo, que o *Nurofen Migrxpress*® é para a enxaqueca não estaremos a induzir em erro o consumidor, pois não é só dedicado a esse problema? Não estamos a esquecer a subjetividade e a perceção de cada um? Alguém com uma simples dor de cabeça pode querer resolver depressa o seu problema e o de enxaqueca também, não será válido usar o mesmo? Deste modo, entra-se no ramo da publicidade, pelo que será necessária uma revisão neste campo.

2.4.6. Legislação em publicidade de medicamentos

A publicidade em medicamentos é considerada como toda a informação que incentiva, ou promova a prescrição, a dispensa, a venda, a aquisição ou o consumo, em circunstâncias que incluem o público geral, distribuidores, profissionais de saúde, na visita de delegados de informação médica, na oferta ou promessa de benefícios, no patrocínio de reuniões e congressos, e na referência ao nome comercial do medicamento.¹

Esta atividade é fiscalizada e monitorizada pela *Infarmed*, com recurso ao suporte publicitário seja ele televisão, rádio, imprensa, internet, queixas ou denúncias, excluindo a rotulagem ou folheto informativo, tendo em vista os efeitos, os benefícios e a promoção do uso racional do medicamento. Esta área está sujeita ao regime jurídico, previsto no Estatuto do Medicamento, Decreto-Lei nº176/2006, e disposto no Código da Publicidade, no Decreto-Lei nº330/90, quando não se encontra previsto no anterior. Ainda existe o Conselho Nacional de Publicidade de Medicamentos, CNPM, que funciona na dependência da *Infarmed*, como consultor que emite um parecer que permite à *Infarmed*, por iniciativa, implementar medidas provisórias ou definitivas sobre

a publicidade que viole o Decreto-Lei. Quando existe uma publicação ou divulgação de publicidade proibida existe um crime de desobediência do Código Penal.¹

A publicidade pode ser aplicada pelo titular da AIM, ou por um terceiro. Aquando da AIM, o titular deve remeter à *Infarmed* toda a informação publicitária conforme a Deliberação nº044/CD/2008.¹

A publicidade de medicamentos pressupõe de informação que esteja em concordância com o RCM, além de não ser enganosa e promover o uso racional do medicamento, de forma objetiva e sem exageros. Assim, desde já, e relativo ao caso apresentado, dos Nurofen 400, entende-se que a informação dada está concordante com o RCM, não diz nada que não esteja lá, mas considera-se haver um exagero a uma das suas propriedades quando se refere o uso para uma situação específica, o que pode junto do público dar uma perceção errada e enganosa nessa medida.¹

Sendo este um tema que tem em vista maioritariamente a publicidade junto do público é importante referir que apenas se aplica a MNSRM, não comparticipados. Além do mais, deve conter pelo menos o nome do medicamento ou marca, informações como indicações ou precauções e aconselhamento para o utente ler as informações do acondicionamento secundário e folheto informativo e em caso de dúvida ou persistência de sintomas contactar o médico ou farmacêutico, logo até aqui está concordante com o caso. Também, nesta publicidade não pode ser incluída alguma informação, em destaque aquela que leve a concluir que não são necessários outros cuidados médicos ou que sugira que o efeito é garantido ou melhora o estado de saúde normal.¹

Posto isto, aquilo que realmente chama a atenção na publicidade referente aos Nurofen 400 é o facto de promover locais específicos de atuação, remetendo apenas a um dos tantos possíveis usos, pelo que deve ser revista a sua publicidade. Existem até países nos quais isto já ocorreu e com consequências. Um exemplo é o Reino Unido que proibiu os anúncios de televisão, pois consideraram que enganavam os consumidores ao dizer que atingia áreas específicas do corpo, o que implicava um mecanismo diferente, direcionado para a cabeça ou músculos, para explicar como aliviava eficazmente essas dores, desses locais.¹¹³ O mesmo se sucedeu na Austrália, em que o Tribunal Federal da Austrália condenou a marca por afirmar aliviar tipos de dor específicos e obrigou a remoção dessas designações, com a marca a admitir a violação do direito do consumidor australiano ao anunciar tal coisa.¹¹⁴

2.4.7. Intervenção farmacêutica

No ato de aconselhamento, o farmacêutico tem de ter em conta todos os fatores em análise da situação do doente, para que haja sucesso terapêutico e se alcance resultados positivos. Neste sentido, deve fazer um aconselhamento farmacológico e não farmacológico, conforme o caso, e se se tratar de uma situação grave deve encaminhar a outras unidades de saúde.

Aquando do aconselhamento de MNSRM, mais especificamente nos Nurofen 400, e que muitas vezes já é questionado, ou seja, muitas das pessoas já vêm com a ideia deste porque veem anúncios e em exposição na farmácia, tem de se ter em conta a situação destacando-se qual o problema que o utente tem, há quanto tempo tem, como classifica a dor em intensidade e tentar perceber se o utente está desesperado, se quer resolver o problema o mais rápido possível. Este

raciocínio é feito pois como já foi visto não parece haver especificidade e como tal o critério a ser usado deverá ser a rapidez de ação, pois é o que difere os Nurofen 400.

Assim, tratando-se de uma situação mais dolorosa, daquelas presentes nas indicações terapêuticas, cuja resolução deve ser mais rápida, deve ser aconselhado um Nurofen 400 de absorção mais rápida para encurtar o tempo de alcance de concentrações plasmáticas terapêuticas, seguindo a ordem de absorções anteriormente referidas. Na escolha também se deve ter em conta efeitos adversos, que ocorrem mais frequentemente em utentes com mais comorbidades, com atenção para os Nurofen 400 com ação mais rápida, pois poderão aumentar a probabilidade de efeitos adversos, embora não tenham sido verificados em estudos e considerados seguros.⁸³

Posto isto, sabendo a ordem de absorção, a rapidez de ação e que se deve escolher consoante os fatores mencionados, incluindo a intensidade dor, existem quatro opções, então surge a dúvida qual Nurofen 400 escolher? Deste modo, deve ser implementada uma proposta viável, mas difícil de encontrar pois existe diferença, no entanto não é muito acentuada, apenas é realmente notória a inferioridade do *Nurofen400®*, mais semelhante ao ibuprofeno padrão, com os restantes. Quando se compara *Nurofen Xpress®*, *Nurofen Musc®* e *Nurofen Migrxpress®* a diferença não é tão evidente, apesar de existir uma ordem.

Tendo isto em conta, deveria ser explicado ao utente cada um deles, que o *Nurofen 400®* é o mais idêntico do dito padrão, que o *Nurofen Xpress®* é cápsulas, mais cómodo para a ingestão e de ação mais rápida, de seguida o *Nurofen Musc®* e o *Nurofen Migrxpress®*, por esta ordens, mas com pouca diferença entre eles. No caso do *Nurofen Xpress®*, por ser cápsulas é um fator muito em conta, pela comodidade, muitos preferem cápsulas pela ingestão, não havendo outra opção no mercado deste género. Porém, no que se refere aos restantes deveria ser repensado a sua necessidade e uma forma de escolha, porque, senão, vai haver uma tendência para a escolha do *Nurofen Migrxpress®*, sem muitas vezes ser necessário e com maior risco de efeitos adversos.

2.5. Resultados

Com este tema é destacada a importância da farmacocinética, a forma como a absorção aumenta com uma formulação diferente, seja quanto à forma farmacêutica seja quanto à forma da substância ativa, e o quanto isso pode ser importante para a farmacodinâmica e para a sensação que o utente tem da ação do medicamento.

Quanto à formação interna realizada, como já referido foi apresentada no dia 4 de julho (anexo XXI), com uma duração de cerca de 20 minutos, no qual foram abordados tópicos como o ibuprofeno, os produtos *Nurofen®* de formulação diferenciada, a farmacodinâmica, a farmacocinética, a legislação de publicidade em medicamentos e a intervenção farmacêutica, sendo este último de destaque, com uma discussão final, na qual houve maior interação e se pode ouvir as opiniões e dúvidas de cada um sobre o aconselhamento destes medicamentos. Depois, foi facultado à equipa um questionário para avaliação da formação (anexo XXII), cujos resultados de toda a equipa foram, para as seis questões apresentadas, de “Muito Bom” revelando-se assim positivo, com uma boa apreciação global.

2.6. Considerações finais

Este tema apresentou inúmeras vantagens seja para mim como para a equipa da FCB. Este desenvolvimento e respetiva formação, permitiu perceber como uma substância ativa tão comum, no sentido que é muito utilizada, pode ser tão diversificada quando lhe é alterada a formulação e como a publicidade tem impacto nos medicamentos.

Além disso, permitiu que em atendimentos futuros já todos saibamos responder com clareza quando nos é questionado que diferenças existem, ou mesmo no pedido de aconselhamento já saber interpretar melhor a situação e adequar a cada uma, e até quando os utentes dizem, e assim aconteceu muitas vezes, “quero aquele Nurofen para a enxaqueca” e informar que não é só para a enxaqueca, privilegiar o conteúdo informativo científico, mais cuidado, e não tanto o exterior, a publicidade.

Conclusão global

O estágio realizado, durante seis meses, teve um impacto bastante positivo naquilo que hoje sou e serei a nível pessoal e a nível profissional. Aqui consegui colocar em prática todo o processo de aprendizagem nos cinco anos do MICE.

Referente à FC, além da parte científica, pude desenvolver competências intelectuais, seja pela convivência, pelo trabalho em equipa, até ao atendimento, o comunicar com as pessoas, algo que pensava ser um obstáculo para mim e não foi, aliás foi uma surpresa para mim o gosto pela comunicação. Também aqui a realização das atividades já descritas e os temas desenvolvidos foram de conclusões positivas, não só a nível pessoal, mas também para a equipa e para os utentes.

Relativamente à FH, uma realidade muito diferente da FC, que não é tão retratada e por isso teve especial importância, o estágio realizado aqui, ou seja, além da positividade no que se refere ao desenvolvimento profissional e pessoal, há aqui o entender do funcionamento, o papel do farmacêutico a nível hospitalar e ainda a dinâmica existente num hospital, uma vez que também tem um elevado número de profissionais no qual a organização é diferente. Também aqui se revelou positivo através de conclusões descritas em atividades.

Por isto, em jeito de conclusão, considero que este estágio a nível geral mostrou ser bastante positivo cumprindo o seu objetivo, tornando-me num profissional de saúde mais capaz para a vida daqui em diante.

Referências bibliográficas

- 1- Decreto-Lei n.º 176/2006 do Ministério da Saúde. (2006). Diário da República: I Série, nº167/2006. [Online]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2006/08/16700/62976383.pdf>
- 2- Barbosa C.M et al. (2005). *Formulário Galénico Português*. Centro Tecnológico do Medicamento – Associação Nacional de Farmácias.
- 3- Decreto-Lei n.º 95/2004 do Ministério da Saúde. (2004). Diário da República: I Série, nº 95/2004. [Online]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2004/04/095a00/24392441.pdf>
- 4- Decreto-Lei nº 307/2007 do Ministério da Saúde. (2007). Diário da República: I Série, nº 168/2007. [Online]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2007/08/16800/0608306091.pdf>
- 5- Decreto-Lei n.º 15/93 do Ministério da Justiça. (1993). Diário da República: I Série, nº 18/1993. [Online]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/1993/01/018a00/02340252.pdf>
- 6- Circular Normativa N.º 005/CD/550.20.001 do Infarmed. (2020). [Online]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3464134/Orienta%C3%A7%C3%B5es+sobre+acesso+de+proximidade+a+medicamentos+dispensados+em+regime+ambulat%C3%B3rio+de+farm%C3%A1cia+hospitalar+no+atual+contexto+de+pandemia+por+COVID-19/282314e4-941a-bae6-29cf-ce4994d3886a>
- 7- Decreto-Lei n.º 189/2008 do Ministério da Saúde. (2008). Diário da República: I série, nº 185/2008. [Online]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2008/09/18500/0682606905.pdf>
- 8- Prista L.Nogueira et al. (1992). *Dermofarmácia e Cosmética*. Ed. Associação Nacional das Farmácias. Vol. I. Cap.3;
- 9- Uriage. (2020). *As gamas*. [Online]. Disponível em: <https://www.uriage.pt/gamas> [Acedido a 26 de fevereiro de 2022];
- 10- World Health Organization. (2020). *Basic documents*. (Ed.59). [Online]. Disponível em: https://apps.who.int/gb/bd/pdf_files/BD_49th-en.pdf#page=6 [Acedido a 25 de março de 2022]
- 11- Portal Educação. (2020). *O que é saúde?* [Online]. Disponível em: [O que é saúde? - Portal Educação \(portaleducacao.com.br\)](https://portaleducacao.com.br) [Acedido a 25 de março de 2022]
- 12- Fonseca L. (2021). *O AVC é a principal causa de morte e incapacidade em Portugal*. Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. [Online]. Disponível em: <https://www.spmi.pt/o-avc-e-a-principal-causa-de-morte-e-incapacidade-em-portugal/> [Acedido a 25 de março de 2022]
- 13- Bourbon M, Miranda N, Vicente AM, Rato Q. (2016). *Doenças Cardiovasculares*. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. [Online]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/03/DoencasCardiovasculares.pdf> [Acedido a 25 de março de 2022]
- 14- Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos. (2020). *Orientações para a Revisão da Medicação*. Ordem dos Farmacêuticos. [Online]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/orm_of.pdf [Acedido a 8 de abril de 2022]

- 15- Iglésias-Ferreira P, Santos HJ (2009). *Manual de Dispensação Farmacêutica* (Ed. 2). Grupo de Investigação em Cuidados Farmacêuticos da Universidade Lusófona.
- 16- Santos HJ, Iglésias P, Fernández-Limós F, Faus MJ, Rodrigues LM (2004). *Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados com Medicamentos. Tradução Intercultural de Espanhol para Português (europeu)*. Acta Médica Portuguesa. 17(1):59-66
- 17- Hernández D.S, Castro M.S, Dáder M.J. (2014). *Método Dáder. Manual de Seguimento Farmacoterapêutico* (Ed.3). Universidade Federal de Alfenas.
- 18- Norma nº 018/2016 da Direção-Geral da Saúde (2006). [Online]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/reconciliacao-da-medicacao.pdf>
- 19- Despacho conjunto nº1051/2000 dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde. (2000). Diário da República: II série, nº 251/2000. [Online]. Disponível em: <https://files.dre.pt/2s/2000/10/251000000/1758417585.pdf>
- 20- Lei 10/2011 da Assembleia da República. (2011). Diário da República: I Série, nº79/2011. [Online]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2011/04/07900/0237602376.pdf>
- 21- Lei n.º 21/2014 da Assembleia da República. (2014). Diário da República: I Série, n.º 75/2014. [Online]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2014/04/07500/0245002465.pdf>
- 22- Lei n.º 73/2015 da Assembleia da República. (2015). Diário da República: I Série, n.º 144/2015. [Online]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2015/07/14400/0502705028.pdf>
- 23- Andrade DM, Nascimento FA. (2022). *Dravet syndrome: Genetics, clinical features, and diagnosis*. UpToDate [Online]. Disponível em: [Dravet syndrome: Genetics, clinical features, and diagnosis - UpToDate](#) [Acedido a 16 de maio de 2022]
- 24- Anwar, A., Saleem, S., Patel, U. K., Arumathurai, K., & Malik, P. (2019). Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus*, 11(6), e5006. <https://doi.org/10.7759/cureus.5006>
- 25- Infarmed. (2018). *Resumo das características do medicamento Diacomit*. [Online]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/diacomit-epar-product-information_pt.pdf [Acedido a 16 de maio de 2022]
- 26- Infarmed. (2018). *Resumo das características do medicamento do Cozaar*. [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml?jsessionid=NF7Z5K02wbuwqukzjiYBlcjsNZghaHK331OR-yb.fo1> [Acedido a 15 de junho de 2022]
- 27- Pubchem. (2022). *Losartan*. National Center for Biotechnology Information. [Online]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3961> [Acedido a 15 junho de 2022]
- 28- Freire G, Pousa LD, Carmen M. (2021). *Boletín Farmacotecnia: Fórmulas Orales Líquidas*. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Vol. 9 (1)
- 29- Allen LV (2012). Suspensão oral de potássio de Losartan 2,5 mg/mL. *Pharm dos EUA*. 37(9), 46-47
- 30- SickKids.(2020). *Losartan 2.5 mg/mL Oral Suspension*. The Hospital for Sick Children ("SickKids") [Online]. Disponível em: <https://www.sickkids.ca/siteassets/care--services/for->

- [health-care-providers/compounding-recipes/losartan-2.5mgml-pharmacy-compounding-recipe.pdf](#) [Acedido a 16 junho de 2022]
- 31- USP. (2019). *USP Compounding Standards and Beyond-Use Dates (BUDs)*. [Online]. Disponível em: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/compounding/usp-bud-factsheet.pdf> [Acedido a 15 de junho de 2022]
 - 32- Foley, L., Toney, J., Barlow, J. W., O'Connor, M., Fitzgerald-Hughes, D., & Ramtoola, Z. (2021). Investigation of the Physical, Chemical and Microbiological Stability of Losartan Potassium 5 mg/mL Extemporaneous Oral Liquid Suspension. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(2), 301.
 - 33- IPO Lisboa Francisco Gentil. (2022). *Cancro do Cólon*. [Online]. Disponível em: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/sobre-o-cancro/alguns-tipos-de-cancro/cancro-do-colon/> [Acedido a 27 de junho de 2022]
 - 34- The American Cancer Society. (2020). *Colorectal Cancer Stages*. [Online]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html> [Acedido a 27 de junho de 2022]
 - 35- Ribeiro RJT, Pereira JMM, Matos ME, Augusto A. (2002). Neoplasia maligna do pulmão e hábitos tabágicos: abordagem epidemiológica. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 10(1), 45-59. <https://run.unl.pt/bitstream/10362/100893/1/RUN%20-%20RPSP%20-%202002%20-%20v20n1a05%20-%20p45-59.pdf#:~:text=A%20neoplasia%20maligna%20do%20pulm%C3%A3o%20%28NMP%29%20%C3%A9%20actualmente,cerca%20de%2090%25%20de%20mortes%20por%20esta%20patologia.>
 - 36- Siddiqui, F., Vaqar, S., & Siddiqui, A. H. (2022). Lung Cancer. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
 - 37- Myers, D. J., & Wallen, J. M. (2021). Lung Adenocarcinoma. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
 - 38- Mogi, A., & Kuwano, H. (2011). TP53 mutations in nonsmall cell lung cancer. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2011, 583929. <https://doi.org/10.1155/2011/583929>
 - 39- Wang, Q., Yang, S., Wang, K., & Sun, S. Y. (2019). MET inhibitors for targeted therapy of EGFR TKI-resistant lung cancer. *Journal of hematology & oncology*, 12(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0759-9>
 - 40- Bean, J., Brennan, C., Shih, J. Y., Riely, G., Viale, A., Wang, L., Chitale, D., Motoi, N., Szoke, J., Broderick, S., Balak, M., Chang, W. C., Yu, C. J., Gazdar, A., Pass, H., Rusch, V., Gerald, W., Huang, S. F., Yang, P. C., Miller, V., ... Pao, W. (2007). MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(52), 20932–20937. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710370104>
 - 41- The American Cancer Society. (2019). Non-Small Cell Lung Cancer Stages. [Online]. Disponível em: [Non-small Cell Lung Cancer Staging | Stages of Lung Cancer](#) [Acedido a 27 de junho de 2022]

- 42- NCCN Guidelines. (2021). *Cancro do Pulmão de Não-Pequenas Células*. Versão 7
- 43- American Lung Association. (2021). *Lung Cancer Biomarker Testing*. [Online]. Disponível em: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/lung-cancer/symptoms-diagnosis/biomarker-testing> [Acedido a 29 de junho de 2022]
- 44- Azam, F., Latif, M. F., Farooq, A., Tirmazy, S. H., AlShahrani, S., Bashir, S., & Bukhari, N. (2019). Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case reports in oncology*, 12(3), 728–736. <https://doi.org/10.1159/000503095>
- 45- ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *EECOG Performance Status Scale*. [Online]. Disponível em: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/> [Acedido a 29 de junho de 2022]
- 46- Infarmed. (2021). *Resumo das características do medicamento Tepmetko*. [Online]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_pt.pdf [Acedido a 30 junho de 2022]
- 47- Infarmed. (2021). Capmatinib. [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Acedido a 30 de junho de 2022]
- 48- Novartis. (2022). *Dosing & Administration TABRECTA® (capmatinib) tablets*. [Online]. Disponível em: <https://www.hcp.novartis.com/products/tabrecta/met-exon-14-skipping-mutation-nsclc/dosing-administration/#dosing> [Acedido a 30 de junho de 2022]
- 49- Drugs.com. (2021). *Capmatinib Dosage*. [Online]. Disponível em: <https://www.drugs.com/dosage/capmatinib.html> [Acedido a 30 de junho de 2022]
- 50- Infarmed. (2021). Lista dos PAP. [Online]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos> [Acedido a 30 de junho de 2022]
- 51- Deliberação 139/CD/2014 do Infarmed. (2014). [Online]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a
- 52- Furtado. (2015). Programa de Acesso Precoce e Partilha de Risco. Ordem dos Farmacêuticos. [Online]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/claudia_furtado_20240178775a9d78ed7c8d9.pdf [Acedido a 30 de junho de 2022]
- 53- European Medicines Agency. Summary of the Risk Management Plan for TEPMETKO (tepotinib). [Online]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tepmetko-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [Acedido a 30 de junho de 2022]
- 54- Takamori, S., Matsubara, T., Fujishita, T., Ito, K., Toyozawa, R., Seto, T., Yamaguchi, M., & Okamoto, T. (2021). Dramatic intracranial response to tepotinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring MET exon 14 skipping mutation. *Thoracic cancer*, 12(6), 978–980. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13871>

- 55- Cortot, A., Le, X., Smit, E., Viteri, S., Kato, T., Sakai, H., Park, K., Camidge, D. R., Berghoff, K., Vlassak, S., & Paik, P. K. (2022). Safety of MET Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With MET Exon 14 Skipping Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Review. *Clinical lung cancer*, 23(3), 195–207. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2022.01.003>
- 56- Veillon, R., Sakai, H., Le, X., Felip, E., Cortot, A. B., Smit, E. F., Park, K., Griesinger, F., Britschgi, C., Wu, Y. L., Melosky, B., Baijal, S., Jr, G. C., Sedova, M., Berghoff, K., Otto, G., & Paik, P. K. (2022). Safety of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 Skipping NSCLC and Recommendations for Management. *Clinical lung cancer*, 23(4), 320–332. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2022.03.002>
- 57- Infarmed. (2020). *Resumo das Características do Medicamento Entresto*. [Online]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_pt.pdf [Acedido a 20 de fevereiro de 2022]
- 58- Infarmed. (2021). *Resumo das Características do Medicamento Neparvis*. [Online]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neparvis-epar-product-information_pt.pdf [Acedido a 20 de fevereiro de 2022]
- 59- Ziaeeian, B., & Fonarow, G. C. (2016). Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature reviews. Cardiology*, 13(6), 368–378. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>
- 60- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J., Coats, A., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- 61- Triposkiadis, F., Xanthopoulos, A., Parissis, J., Butler, J., & Farmakis, D. (2022). Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart failure reviews*, 27(1), 337–344. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09987-z>
- 62- Roger V. L. (2013). Epidemiology of heart failure. *Circulation research*, 113(6), 646–659. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300268>
- 63- Swedberg K. (2021). Heart failure subtypes: Pathophysiology and definitions. *Diabetes research and clinical practice*, 175, 108815. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108815>
- 64- Writing Committee, Maddox, T. M., Januzzi, J. L., Jr, Allen, L. A., Breathett, K., Butler, J., Davis, L. L., Fonarow, G. C., Ibrahim, N. E., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., Motiwala, S. R., Oliveros, E., Patterson, J. H., Walsh, M. N., Wasserman, A., Yancy, C. W., & Youmans, Q. R. (2021). 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(6), 772–810. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>

- 65- Dębska-Kozłowska, A., Książczyk, M., & Lelonek, M. (2022). New therapeutic options for patients with heart failure with reduced ejection fraction and acute decompensated heart failure. *Advances in medical sciences*, 67(1), 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2022.01.003>
- 66- Heidenreich, P. A., Fonarow, G. C., Breathett, K., Jurgens, C. Y., Pisani, B. A., Pozehl, B. J., Spertus, J. A., Taylor, K. G., Thibodeau, J. T., Yancy, C. W., & Ziaieian, B. (2020). 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(21), 2527–2564. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.023>
- 67- Piepoli, M., & Coats, A. J. (1996). Chronic heart failure: a multisystem syndrome. *European heart journal*, 17(12), 1777–1778. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014787>
- 68- Castro-Torres, Y., & Katholi, R. E. (2020). Recently Approved and Under Investigation Drugs for Treating Patients with Heart Failure. *Current cardiology reviews*, 16(3), 202–211. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180702151626>
- 69- Liu, X. Q., He, L. S., Huang, J. Q., Xiong, L. J., Xia, C., & Lao, H. Y. (2021). Cost-effectiveness analyses of sacubitril-valsartan for heart failure. *Heart failure reviews*, 26(5), 1119–1130. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09956-6>
- 70- Katzung BG, Trevor AJ. (2015). *Basic & Clinical Pharmacology*. (Ed 12). Lange
- 71- Tousoulis D. (2017). Novel biomarkers in heart failure: How they change clinical decision?. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*, 58(5), 317–319. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.11.014>
- 72- Cotter, G., Davison, B. A., Mebazaa, A., Takagi, K., Novosadova, M., Freund, Y., & Cohen-Solal, A. (2021). Medical Therapy of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction-A Call for Comparative Research. *Journal of clinical medicine*, 10(9), 1803. <https://doi.org/10.3390/jcm10091803>
- 73- Sauer, A. J., Cole, R., Jensen, B. C., Pal, J., Sharma, N., Yehya, A., & Vader, J. (2019). Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart failure reviews*, 24(2), 167–176. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9757-1>
- 74- Proudfoot, C., Studer, R., Rajput, T., Jindal, R., Agrawal, R., Corda, S., & Senni, M. (2021). Real-world effectiveness and safety of sacubitril/valsartan in heart failure: A systematic review. *International journal of cardiology*, 331, 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.061>
- 75- Liang, H. W., Liao, C. T., Lin, W. Y., Chung, F. P., Huang, J. L., Lee, Y. H., Lin, P. L., Chiou, W. R., Hsu, C. Y., & Chang, H. Y. (2021). The evolution of guideline-directed medical therapy among decompensated HFrEF patients in sacubitril/valsartan era: Medical expenses and clinical effectiveness. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, 84(6), 588–595. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000546>
- 76- Infarmed. *Relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano*. [Online]. Disponível em:

- <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Relat%C3%B3rio+P%C3%BAblico+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+sacubitril+%2B+valsartan+2018/f0027195-60bd-403a-ab6e-d6f41b73bc2e> [Acedido a 17 de março de 2022]
- 77- Nurofen. (2021). *Produtos. Alívio da dor suportado pela ciência*. [Online]. Disponível em: <https://www.nurofen.pt/produtos/> [Acedido a 20 de abril de 2022]
- 78- Infarmed. *Lista de DCI identificados pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa*. [Online]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci [Acedido a 20 de abril de 2022]
- 79- Bushra, R., & Aslam, N. (2010). An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman medical journal*, 25(3), 155–1661. <https://doi.org/10.5001/omj.2010.49>
- 80- Davies N. M. (1998). Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clinical pharmacokinetics*, 34(2), 101–154. <https://doi.org/10.2165/00003088-199834020-00002>
- 81- Dewland, P. M., Reader, S., & Berry, P. (2009). Bioavailability of ibuprofen following oral administration of standard ibuprofen, sodium ibuprofen or ibuprofen acid incorporating poloxamer in healthy volunteers. *BMC clinical pharmacology*, 9, 19. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-9-19>
- 82- Ghlichloo, I., & Gerriets, V. (2021). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- 83- Vuilleumier, P. H., Schliessbach, J., & Curatolo, M. (2018). Current evidence for central analgesic effects of NSAIDs: an overview of the literature. *Minerva anestesiologica*, 84(7), 865–870. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12607-1>
- 84- Infarmed. (2021). *Resumo das Características do Medicamento Brufen*. [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Acedido a 20 abril de 2022]
- 85- Shin, D., Lee, S. J., Ha, Y. M., Choi, Y. S., Kim, J. W., Park, S. R., & Park, M. K. (2017). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation according to absorption differences in three formulations of ibuprofen. *Drug design, development and therapy*, 11, 135–141. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S121633>
- 86- Infarmed. *Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)*. [Online]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/locais-de-venda-mnsrm/lista_de_mnsrm [Acedido a 20 de abril de 2022]
- 87- Infarmed. (2021). *Resumo das características do medicamento Nurofen 400*. [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Acedido a 20 de abril de 2022]
- 88- Infarmed. (2021). *Resumo das características do medicamento Nurofen Xpress*. [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Acedido a 20 de abril de 2022]

- 89- Infarmed. (2021). *Resumo das características do medicamento Nurofen Migrxpress*. [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Acedido a 20 de abril de 2022]
- 90- Infarmed. (2021). *Resumo das características do medicamento Nurofen Musc*. [online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Acedido a 20 de abril de 2022]
- 91- Marino, M., Jamal, Z., & Zito, P.M. (2022). Farmacodinâmica. Em *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- 92- Woolf C. J. (2010). What is this thing called pain?. *The Journal of clinical investigation*, 120(11), 3742–3744. <https://doi.org/10.1172/JCI45178>
- 93- Babos, M. B., Grady, B., Wisnoff, W., & McGhee, C. (2013). Pathophysiology of pain. *Disease-a-month*: DM, 59(10), 330–358. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2013.05.003>
- 94- Anwar K. (2016). Pathophysiology of pain. *Disease-a-month* : DM, 62(9), 324–329. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.05.015>
- 95- Blomqvist, A., & Engblom, D. (2018). Neural Mechanisms of Inflammation-Induced Fever. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 24(4), 381–399. <https://doi.org/10.1177/1073858418760481>
- 96- Weatherall M. W. (2015). Drug therapy in headache. *Clinical medicine (London, England)*, 15(3), 273–279. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-3-273>
- 97- Bogduk N. (1995). Anatomy and physiology of headache. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 49(10), 435–445. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(96\)82687-4](https://doi.org/10.1016/0753-3322(96)82687-4)
- 98- Peters G. L. (2019). Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *The American journal of managed care*, 25(2 Suppl), S23–S34.
- 99- Sudershan, A., Mahajan, K., Singh, K., Dhar, M. K., & Kumar, P. (2022). The complexities of migraine: A debate among migraine researchers: A review. *Clinical neurology and neurosurgery*, 214, 107136. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107136>
- 100- Niddam, D. M., & Hsieh, J. C. (2009). Neuroimaging of muscle pain in humans. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, 72(6), 285–293. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(09\)70374-0](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70374-0)
- 101- Grogan, S., & Preuss, C. V. (2021). Pharmacokinetics. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- 102- Legg, T. J., Laurent, A. L., Leyva, R., & Kellstein, D. (2014). Ibuprofen sodium is absorbed faster than standard Ibuprofen tablets: results of two open-label, randomized, crossover pharmacokinetic studies. *Drugs in R&D*, 14(4), 283–290. <https://doi.org/10.1007/s40268-014-0070-8>
- 103- Kyselovič, J., Koscova, E., Lampert, A., & Weiser, T. (2020). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ibuprofen Lysinate in Comparison to Ibuprofen

- Acid for Acute Postoperative Dental Pain. *Pain and therapy*, 9(1), 249–259. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-00148-1>
- 104- Dewland, P. M., Reader, S., & Berry, P. (2009). Bioavailability of ibuprofen following oral administration of standard ibuprofen, sodium ibuprofen or ibuprofen acid incorporating poloxamer in healthy volunteers. *BMC clinical pharmacology*, 9, 19. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-9-19>
 - 105- Brain, P., Leyva, R., Doyle, G., & Kellstein, D. (2015). Onset of analgesia and efficacy of ibuprofen sodium in postsurgical dental pain: a randomized, placebo-controlled study versus standard ibuprofen. *The Clinical journal of pain*, 31(5), 444–450. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000142>
 - 106- Geisslinger, G., Dietzel, K., Bezler, H., Nuernberg, B., & Brune, K. (1989). Therapeutically relevant differences in the pharmacokinetical and pharmaceutical behavior of ibuprofen lysinate as compared to ibuprofen acid. *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*, 27(7), 324–328.
 - 107- Bjarnason, I., Sancak, O., Crossley, A., Penrose, A., & Lanås, A. (2018). Differing disintegration and dissolution rates, pharmacokinetic profiles and gastrointestinal tolerability of over the counter ibuprofen formulations. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 70(2), 223–233. <https://doi.org/10.1111/jphp.12827>
 - 108- Sörgel, F., Fuhr, U., Minic, M., Siegmund, M., Maares, J., Jetter, A., Kinzig-Schippers, M., Tomalik-Scharte, D., Szymanski, J., Goesser, T., Toex, U., Scheidel, B., & Lehmacher, W. (2005). Pharmacokinetics of ibuprofen sodium dihydrate and gastrointestinal tolerability of short-term treatment with a novel, rapidly absorbed formulation. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 43(3), 140–149. <https://doi.org/10.5414/cpp43140>
 - 109- Schleier, P., Prochnau, A., Schmidt-Westhausen, A. M., Peters, H., Becker, J., Latz, T., Jackowski, J., Peters, E. U., Romanos, G. E., Zahn, B., Lüdemann, J., Maares, J., & Petersen, B. (2007). Ibuprofen sodium dihydrate, an ibuprofen formulation with improved absorption characteristics, provides faster and greater pain relief than ibuprofen acid. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 45(2), 89–97. <https://doi.org/10.5414/cpp45089>
 - 110- Taggar, T., Wu, D., & Khan, A. A. (2017). A Randomized Clinical Trial Comparing 2 Ibuprofen Formulations in Patients with Acute Odontogenic Pain. *Journal of endodontics*, 43(5), 674–678. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.12.017>
 - 111- Shin, D., Lee, S. J., Ha, Y. M., Choi, Y. S., Kim, J. W., Park, S. R., & Park, M. K. (2017). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation according to absorption differences in three formulations of ibuprofen. *Drug design, development and therapy*, 11, 135–141. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S121633>
 - 112- Saano, V., Paronen, P., Peura, P., & Vidgren, M. (1991). Relative pharmacokinetics of three oral 400 mg ibuprofen dosage forms in healthy volunteers. *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*, 29(10), 381–385.

- 113- Dyer C. (2016). Nurofen advertisement was misleading, says watchdog. *BMJ (Clinical research ed.)*, 353, i3669. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3669>
- 114- Coopes A. (2015). Australian court orders Nurofen's specific pain range off the shelves. *BMJ (Clinical research ed.)*, 351, h6852. <https://doi.org/10.1136/bmj.h6852>

Anexos

Anexo I. Formações realizadas durante o estágio curricular na FCB.

Formação	Data	Ocorrência	Duração
Webinar “Noções básicas de saúde animal na farmácia” – Escola de pós-graduação em Saúde e Gestão	30/03/2022	Online	1 hora e 30 minutos
Webinar “Avène Cleanace” – Pierre Fabre	04/04/2022	Online	1 hora
Webinar “Avène Solares” – Pierre Fabre	05/04/2022	Online	1 hora
Webinar “A-Derma Biology” – Pierre Fabre	07/04/2022	Online	1 hora
Webinar “Dermocosmetica nas estrias e o contributo da farmácia no tratamento e prevenção” – Escola de pós-graduação em Saúde e Gestão	07/04/2022	Online	1 hora e 30 minutos
Webinar “Elgydium: escovas e acessórios” – Pierre Fabre	11/04/2022	Online	1 hora
Webinar “Klorane Queda” – Pierre Fabre	12/04/2022	Online	1 hora
Webinar “Avène Men” – Pierre Fabre	13/04/2022	Online	1 hora
Curso “Intervenção farmacêutica no olho seco” – Instituto Pharmcare	18/04/2022	Online	2 horas
Webinar “Ducray: Psoríase” – Pierre Fabre	18/04/2022	Online	1 hora
Webinar “A-Derma Phys-Ac” – Pierre Fabre	19/04/2022	Online	1 hora
Webinar “Problemas gengivais” – Pierre Fabre	20/04/2022	Online	1 hora
Curso “Indicação farmacêutica de Coenzima Q10” – Instituto Pharmcare	21/04/2022	Online	1 hora
Webinar “Contraceção de emergência: o papel da farmácia como 1ª linha de aconselhamento” – Escola de pós-graduação em Saúde e Gestão	27/04/2022	Online	1 hora e 30 minutos

Anexo II. Atividade 1 FC – Panfleto informativo sobre Pele.

Cuidados da Pele

LIMPEZA → 2 vezes ao dia (manhã e noite)

ESPOLIAÇÃO → 1 vez por semana pele normal
1 a 2 vezes por semana em pele mista e oleosa
2 a 3 vezes por mês em pele seca e desidratada
2 vezes por mês em pele sensível

TONIFICAÇÃO → 2 vezes ao dia (manhã e noite)

HIDRATAÇÃO → 2 vezes ao dia (manhã e noite)

PROTEÇÃO → Durante o dia com primeira aplicação de manhã

Utilizar os produtos adequados ao tipo de pele:
 Pele seca → hidratantes nutritivos, engordurantes, óleos, não usar tónicos com álcool
 Pele mista e oleosa → sebo reguladores, produtos sem óleo "oil free"
 Pele acneica → usar antibacterianos, ácido salicílico e produtos sem óleo
 Pele sensível → hipoalergénicos, calmantes
 Pele envelhecida → hidratantes com óleo e cremes específicos para contorno de olhos

Rotina diária rosto

Manhã

Noite

1 Lavar o rosto com gel de limpeza ou outro
 2 Tónico
 3 Creme de olhos
 4 Sérum
 5 Creme hidratante
 6 Protetor solar

1 Lavar o rosto com gel de limpeza ou outro
 2 Leite ou gel desmaquilhante
 3 Tónico
 4 Creme de olhos
 5 Sérum de noite
 6 Creme hidratante de noite

Em caso de dúvida consulte o seu farmacêutico

Elaborado por: Tatiana Vanessa Meireles Gonçalves
 No âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas

PELE

O MAIOR ÓRGÃO DO CORPO HUMANO

Sabias que...

- A pele corresponde a 10 a 12% do peso corporal
- A pele cobre uma área de 1,5 a 1,85 m²

Mais sobre a pele...

Constituída por três camadas:

- Epiderme:** poros, pelos, queratina, nervos
- Derme:** glândulas sudoríparas (produz suor), glândulas sebáceas (produz sebo), folículos pilosos
- Hipoderme:** veias, artérias, tecido adiposo

Funções da pele:

- Limite corporal
- Proteção contra desidratação, contra a substâncias estranhas, microrganismos e radiações solares
- Promoção da cicatrização
- Excreção de suor
- Regulação térmica, hídrica e eletrolítica
- Participação na síntese de Vit D
- Comunicação

Conhece o seu tipo de pele?

Tipos de pele

Pele normal/ Eudérmica
 Aspeto mate
 Textura lisa
 Espessura média
 Brilho natural saudável
 Poucos poros visíveis
 Oleosidade equilibrada

Pele seca
 Aspeto baço
 Textura áspera
 Espessura fina
 Sem brilho
 Sem poros visíveis
 Tendência a repuxamento

Pele oleosa
 Aspeto luminoso
 Textura irregular
 Alta espessura
 Muito brilho
 Poros dilatados
 Desconforto

Pele mista
 Contem zonas oleosas, geralmente a zona T (testa, nariz e queixo) e zonas secas
 Poros dilatados na zona T

Região oleosa

Quanto à sensibilidade

Todas os tipos de pele podem ser **pele sensível**

Quanto a acne

Geralmente associado a oleosidade, produção de sebo. Aparece tendencialmente na pele oleosa e ocasionalmente na pele mista

Quanto ao envelhecimento

Tendência a desidratar, pálida, sem brilho, com rugas, manchas de pigmentação e flacidez

Pele cuidada e perfeita?

Limpeza e hidratação são as palavras-chave

COSMÉTICOS DE MANUTENÇÃO DA PELE

A PELE É FUNDAMENTAL À VIDA

Anexo III. Atividade 1 FC – Publicações via rede social Facebook.



Farmácia Central Barros

23 de Março às 11:45 · 🌐

...

A pensar em si, 25% de desconto em toda a marca Uriage!
E ainda muitas ofertas e surpresas ! Só durante o dia de hoje!
Peça aconselhamento ao balcão da sua farmácia!
[#Farmácia Central Barros#](#) 23 de Março# Dia Uriage



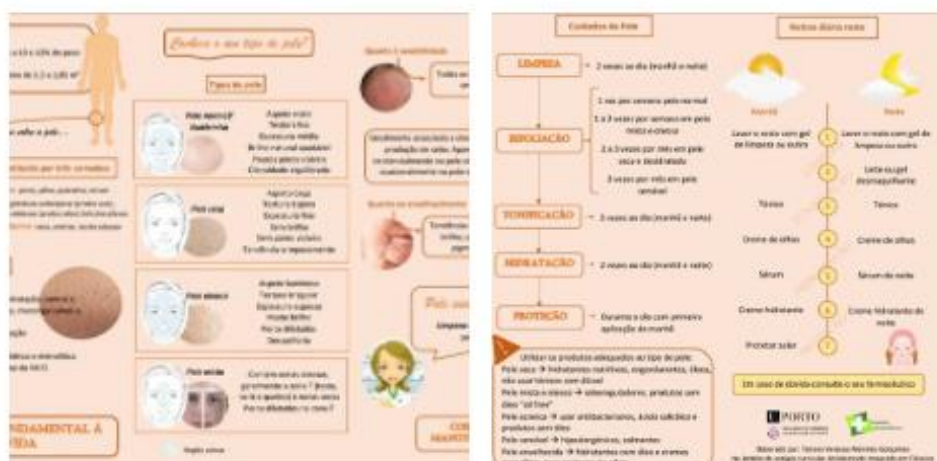
Farmácia Central Barros

23 de Março às 11:19 · 🌐

...



Sabia que a pele é o maior órgão do corpo humano ? Cuide de si e da sua pele! Peça aconselhamento ao balcão da sua farmácia !



Anexo IV. Atividade 2 FC – Panfleto informativo do Dia Mundial da Saúde.

07 DE ABRIL DIA MUNDIAL DA SAÚDE

Saúde, o que é?

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define saúde como o estado de completo bem-estar físico, mental e social, ou seja, não constitui somente a ausência de doença ou enfermidade

Problema de saúde

Dentro das doenças mais frequentes em Portugal destacam-se as doenças cardiovasculares (cardio = coração; vasculares = vasos sanguíneos) que afetam o sistema circulatório, ou seja, o coração e os vasos sanguíneos (artérias, veias e vasos capilares)

Sabia que o Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a principal causa de morte e incapacidade em Portugal?

A cada hora: 3 tem AVC

1 morre 2 sobrevive

1 fica com sequelas

Posso prevenir de alguma forma doenças cardiovasculares?

Sim, com um estilo de vida saudável reduzindo fatores de riscos associados e vigilância regular!

Fatores de risco cardiovascular

Idade

gênero

genética

fumar

álcool

excesso de peso ou obesidade física

pouco exercício ou sedentarismo

pressão arterial elevada ou hipertensão

↓ Índice de massa corporal (IMC) = $\frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura (m)}^2}$

Abaixo do peso	Normal	Excesso de peso	Obesidade	Obesidade severa
18,5	25	30	35	

Glucose elevado ou diabetes

colesterol elevado ou hipercolesterolemia

triglicéridos elevados ou hipertrigliceridemia

Colesterol total	< 190 mg/dl
Colesterol LDL	< 115 mg/dl
Colesterol HDL	> 40 mg/dl (homem) > 45 mg/dl (mulher)
Triglicéridos	< 150 mg/dl

Diabetes: maior ou igual a 120 mg/dl

Pré Diabetes: entre 100-125mg/dl

Sem diabetes: menor ou igual a 99 mg/dl

Elaborado por: Tatiana Vanessa Meireles Gonçalves

No âmbito do estágio curricular do mestrado integrado em Ciências Farmacéuticas

Anexo V. Atividade 2 FC – Divulgação da medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, gratuitamente via rede social Facebook.

Farmácia Central Barros
5 de Abril às 15:49 · 🌐

#7 de abril # Dia Mundial da Saúde



07 de abril

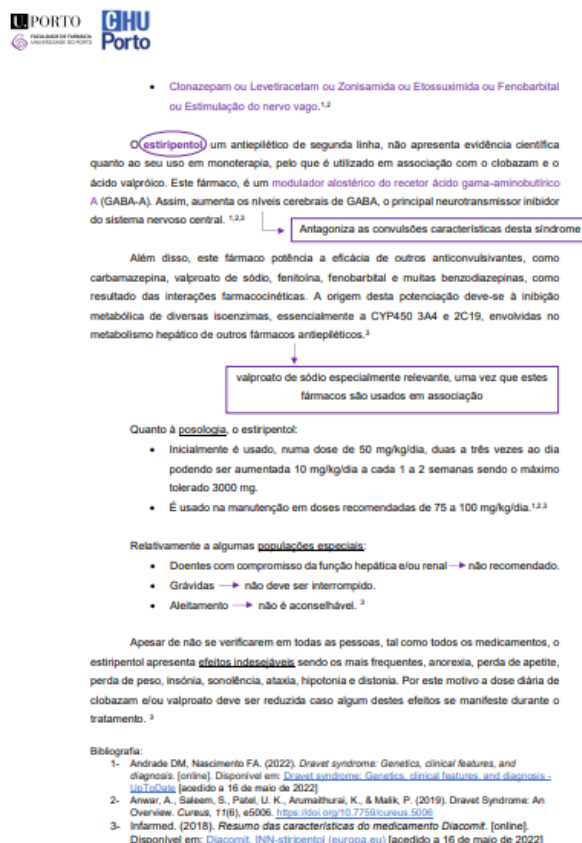
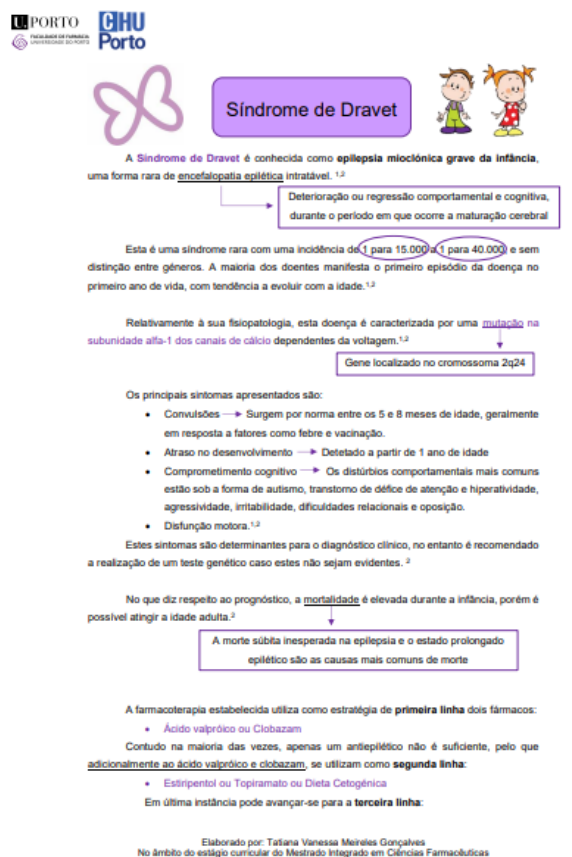
Medição **GRATUITA**

Colesterol total
Triglicéridos
Glicemia
Pressão arterial
Índice de massa corporal (IMC)

Anexo VI. Atividade 3 FC – Entrevista realizada à utente.

Perguntas
Que idade tem?
Que problemas de saúde tem? E tem-se sentido melhor?
Tem alguma alergia?
Além dos medicamentos apresentados bebe algum chá, café, ou usa algum creme, pomada ou gotas oftálmicas?
Costuma fazer medição de níveis de colesterol e pressão arterial? Com que frequência? Como estavam os valores?
Sente algum sintoma, sensação desagradável que possa associar a algum medicamento, além das dores já mencionadas?
Para cada medicamento
Quando começou a tomar o medicamento? Quem o indicou? E porque o toma?
Quando toma o medicamento? A que horas? Quantas vezes ao dia?
Como toma o medicamento? Em jejum, durante a alimentação ou após? Com ou sem líquido? Que líquido?
É comum as pessoas esquecerem-se de tomar os seus medicamentos. Alguma vez esqueceu-se e se sim por que razão?

Anexo VII. Atividade 1 FH – Documento entregue sobre a Síndrome de Dravet.



Anexo VIII. Atividade 2 FH – Documento entregue com proposta da formulação líquida de losartan 2,5 mg/mL.



Proposta de Formulação de Losartan 2,5 mg/mL

Informações sobre a substância ativa:

O losartan é um antagonista competitivo dos receptores da angiotensina nomeadamente do receptor AT1 da angiotensina II, que é formada a partir da angiotensina I pela enzima conversadora de angiotensina (ECA), com ação vasoconstritora, com ativação do sistema renina/angiotensina importante na hipertensão. Deste modo o losartan e seu metabólito ativo bloqueiam esta ação vasoconstritora, e assim diminuem a pressão arterial, pelo que o seu principal uso é no tratamento da hipertensão estando elegíveis para tal crianças a partir dos 6 anos, adolescentes e adultos.^{1,2}

No mercado o losartan existe na forma de comprimidos revestidos por película, lisos ou com ranhura que não se destina à divisão, nas dosagens de 12,5, 25, 50, ou 100 mg de losartan de potássio.¹ Quando não é possível ingestão de comprimidos, frequentemente em pediatria, idosos ou outras condições específicas, existe a necessidade de desenvolvimento de outra formulação sendo essa líquida.

Relativamente a características físico-químicas é importante referir que este é um sal, pode ser degradado em condições ácidas, por oxidação em stress térmico, é fotodegradável e é facilmente solúvel em água, cuja solubilidade a 25°C é de 8,22 mg/L.²

Forma Farmacéutica:

Na escolha da forma farmacéutica deve ter-se em conta fatores como a substância ativa incluindo a sua solubilidade e a concentração pretendida. Assim, embora o losartan seja facilmente solúvel em água, para preparar uma forma farmacéutica líquida com esta substância tem de se usar os comprimidos, por dificuldade de aquisição de matéria-prima, pelo que os excipientes dos comprimidos podem afetar o pH, a estabilidade, a solubilidade e assim o resultado, fazendo com que seja necessário a utilização de uma suspensão oral e não uma solução.^{3,4}

Suspensão oral é uma preparação líquida constituída por 2 fases, a fase externa líquida ou semissólida e a fase interna é constituída por partículas sólidas insolúveis no meio utilizado, cujo diâmetro está entre 0,1 µm e 100 µm.³

Sugestão de formulação para preparação de 100 mL de suspensão oral de Losartan 2,5 mg/mL

Origem da substância ativa:

Comprimidos revestidos por película de losartan 50 mg com excipientes como celulose microcristalina (E460), lactose mono-hidratada, amido de milho pré-gelificado, estearato de magnésio (E572), hidroxipropilcelulose (E463), hipromelose (E464), cera de carnaúba (E903) e dióxido de titânio (E171).¹

Elaborado por: Tatiana Vanessa Meireles Gonçalves
No âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas



Prazo de utilização:

A suspensão oral de losartan 2,5 mg/mL deve ser refrigerada até 28 dias, sendo este o tempo de vida útil atribuído a esta suspensão, através de estudos de estabilidade física e microbiológica.⁷

Bibliografia:

1. Informed. (2018). Resumo das características do medicamento do Cozaar. [online]. Disponível em: informed.informed.pt/ [acedido a 15 de junho de 2022]
2. Pubchem. (2022). Losartan. National Center for Biotechnology Information. [online]. Disponível em: [Losartan | C22H23ClN6O - PubChem](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Losartan) [acedido a 15 de junho de 2022]
3. Freire G, Pousa LD, Carmen M. (2021). Boletim Farmacotécnico: Fórmulas Orales Líquidas. Serviço de Farmácia, Complexo Hospitalar Universitário de Pontevedra Vol. 9 (1)
4. Formulário Galénico Português 2001-2005
5. Allen LV (2012). Suspensão oral de potássio de Losartan 2,5 mg/mL. Pharm dos EUA. 37(9). 46-47
6. SickKids (2020). Losartan 2.5 mg/mL Oral Suspension. The Hospital for Sick Children ("SickKids") [online]. Disponível em: [Losartan 2.5mg/mL Oral Suspension](https://www.sickkids.ca/medications/losartan-2.5-mg-ml-oral-suspension) [acedido a 16 junho 2022]
7. Foley, L., Toney, J., Barlow, J. W., O'Connor, M., Fitzgerald-Hughes, D., & Ramtola, Z. (2021). Investigation of the Physical, Chemical and Microbiological Stability of Losartan Potassium 5 mg/mL Extemporaneous Oral Liquid Suspension. Molecules (Basel, Switzerland), 26(2), 301.

Elaborado por: Tatiana Vanessa Meireles Gonçalves
No âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas



Composição qualitativa e quantitativa:

Matéria-prima	Quantidade necessária para 100 mL de suspensão
Losartan de potássio	250 mg (5 comprimidos de 50mg)
Água purificada	5 mL
Veículo para Preparação de Suspensões Oraís, isento de açúcar (FGP B.9)	q.b.p. 100 mL

Nesta formulação o losartan é a substância ativa com ação anti-hipertensora, a água purificada é um humectante/desagregante. O veículo é constituído por celulose microcristalina, carboximetilcelulose e goma xantana com função suspensora, também inclui polissorbato 20 como agente molhante, metilparabeno e propilparabeno como conservantes, sacarina sódica como edulcorante sintético, essência hidrossolúvel de banana como aroma e água purificada. Juntamente a estes também se poderia usar um corretor de pH como ácido cítrico, além de corantes úteis em população pediátrica.^{4,5,6}

Técnica de preparação:

1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar;
2. Em almofariz de porcelana, mergulhar os 5 comprimidos de 50 mg de losartan na água purificada, por cerca de 15 minutos;
3. Triturar os comprimidos na água, até obter uma pasta;
4. Adicionar, gradualmente uma fração de veículo, misturando, até formar uma dispersão homogênea;
5. Transferir o conteúdo do almofariz para uma proveta rotada de 100 mL;
6. Lavar o almofariz com veículo adicionando à proveta, até perfazer 100 mL;
7. Homogeneizar;
8. Transferir para o frasco de vidro âmbar e rotular;
9. Lavar e secar o material utilizado;

Ensaios de Verificação:

- Cor – de acordo com a cor dos comprimidos
- Aspeto – homogêneo
- Estabilidade – deve manter-se homogêneo por um período de tempo
- Capacidade de suspensão – deve ficar homogêneo rapidamente com a agitação
- pH – 4-5
- Quantidade – 100 mL ± 5%

Elaborado por: Tatiana Vanessa Meireles Gonçalves
No âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas

Caso Clínico sobre Neoplasia maligna do pulmão

No âmbito do estágio em Farmácia Hospitalar
nos Serviços Farmacêuticos do CHUPorto

Sob orientação da Dr.ª Bárbara Santos

Ana Rodrigues | Inês Santos | Sofia Sanroque | Tatiana Gonçalves
Maio - Junho 2022



Índice

01

Apresentação do
caso clínico

02

Neoplasia maligna
do pulmão

03

Decisão
Farmacoterapêutica

04

Programa de acesso
precoce (PAP)

05

Toxicidade e interações
do fármaco

2

Apresentação do Caso

Gênero: Masculino

Idade: > 80 anos

Hiperplasia prostática
benigna
Dislipidemia

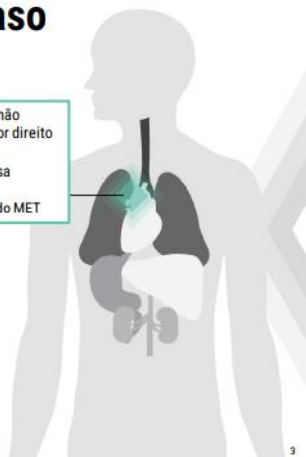
1998

Adenocarcinoma intramucoso do cólon
direito
Estadio pT1N0(0/10)R0M0
Submetido a hemicolectomia direita
laparoscópica

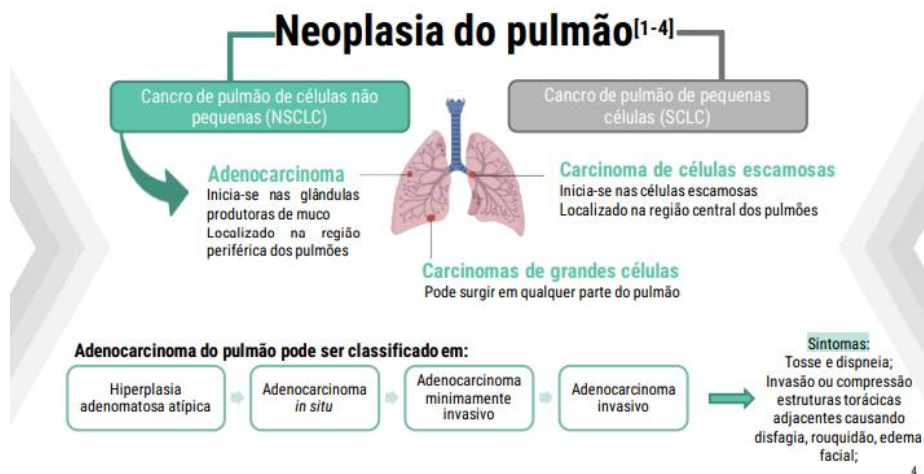
2022

Neoplasia maligna do pulmão
Adenocarcinoma do lobo superior direito
Estadio cT3N3M1c
Metastização óssea difusa
PD-L1 1-5%
Mutaçao *skipping* do exão14 do MET

Gastrite crónica
Hérnia do hiato
Esofagite de refluxo



3



4

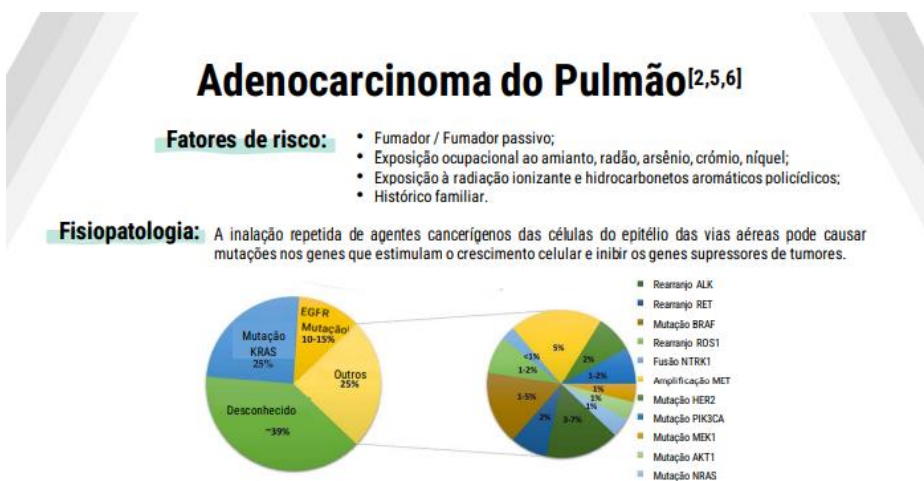


Fig. 1 – Ocorrência de diferentes mutações no adenocarcinoma do pulmão (Adaptada de Jain et al., 2021)

5

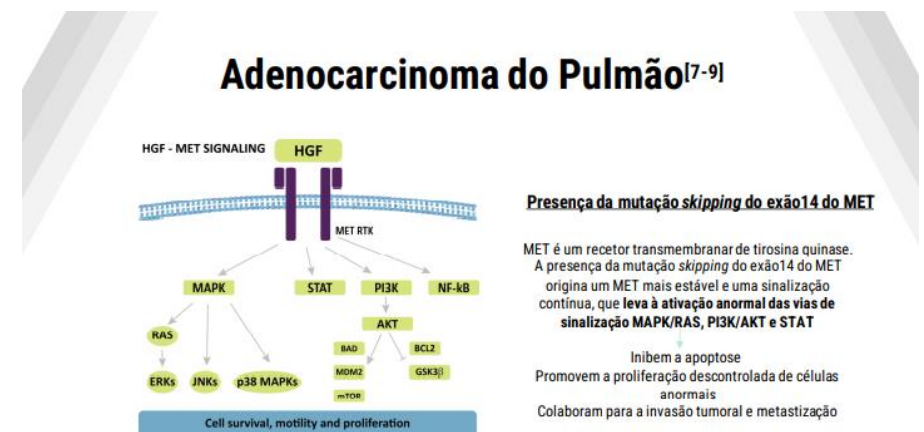


Fig. 2 - Via de sinalização HGF-MET

6

Adenocarcinoma do Pulmão^[2]

Estadiamento:

Adenocarcinoma do Pulmão, do lobo superior direito, estadio **cT3N3M1c**. Apresentava metastização óssea difusa.

Estágio IVB.

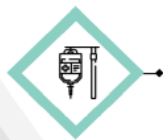
Qualquer T, qualquer N, M1c.

- Tumor (T) → T3** Ou mede 5 - 7 cm.
Ou há mais que um tumor no mesmo lobo do pulmão
Ou o cancro cresceu numa ou mais dessas estruturas: parede torácica, nervo frênico, pericárdio.
- Nódulo (N) → N3** Envolvimento de nódulos linfáticos no lado oposto onde o tumor se originou, acima da clavícula ou na região superior do pulmão.
- Metástase (M) → M1c** Múltiplas metástases extratorácicas, ou seja, há mais de que uma zona tumoral num ou vários órgãos, como fígado, cérebro e ossos.

7

Decisão Farmacoterapêutica^[10]

A proposta inicial foi a realização de **Quimioterapia Paliativa**.



Quimioterapia Paliativa

Utilizada em tumores de estadio avançado, com o objetivo de:

- Melhorar a qualidade de vida
- Aumentar a sobrevivência
- Controlo dos sintomas

Qualquer terapêutica sistémica não dirigida, além de promover a destruição de **células cancerígenas**, promove também a de **células saudáveis**, devido à falta de seletividade.

Efeitos Adversos mais comuns:

- Perturbações Gastrointestinais (vómitos, náuseas, diarreia)
- Cansaço
- Anemia
- Infecções Recorrentes
- Alopecia
- Perda de Sensibilidade

Características Individuais:

- Idade
- Diagnóstico Clínico: Gastrite Crónica, Hérnia do Hiato, Esófagite de Refluxo
- Testes Mutagénicos e Determinação de Biomarcadores

+

Terapêutica Dirigida

8

Decisão Farmacoterapêutica^[11-13]



Terapêutica Dirigida

Esta terapêutica utiliza fármacos dirigidos que visam destruir seletivamente as **células cancerígenas**, preservando, desta forma, as **células saudáveis**.

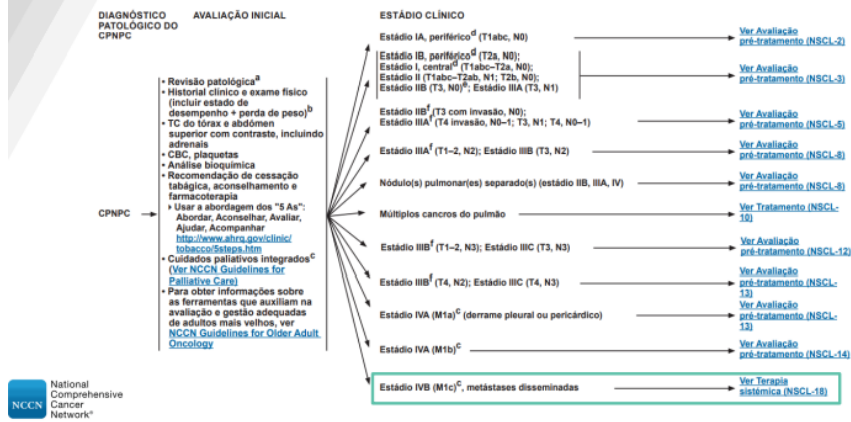
Envolve por norma uma característica específica do tumor ou do doente, nomeadamente um **biomarcador** como uma **mutação**, que o torne sensível a um determinado tratamento.

GRADE	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any self-care; totally confined to bed or chair
5	Dead

Legível para realização do tratamento proposto.

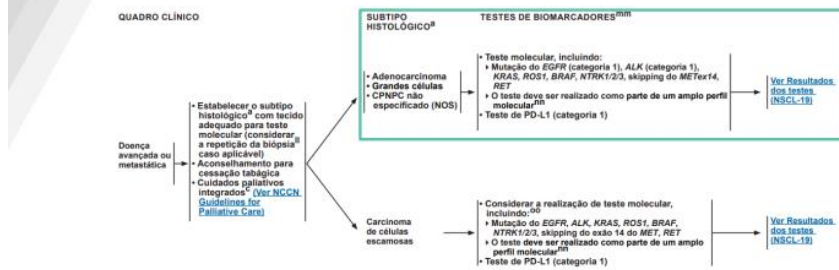
9

Decisão Farmacoterapêutica^[14]



10

Decisão Farmacoterapêutica^[14,15]



Os **Testes de Biomarcadores** são atualmente utilizados no tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas avançado/metastático, de modo a avaliar a elegibilidade para **terapias dirigidas** ou **imunoterapia**.
Uma **Terapia Dirigida** a esses biomarcadores demonstra maior eficácia quando comparada à quimioterapia convencional.

NCCN National Comprehensive Cancer Network[®]

11

Decisão Farmacoterapêutica^[14,15]

RESULTADOS DOS TESTES^{llmm}

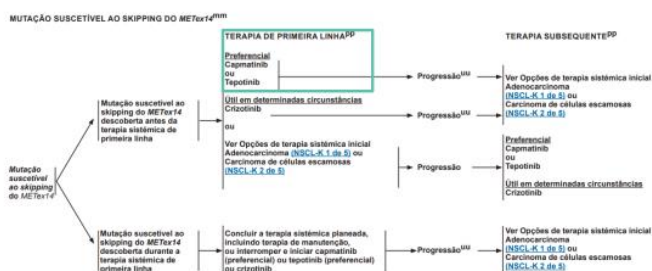
Mutação do EGFR positiva (por ex., deleção do exão 19 ou L858R)	NSCL-20
Mutação de inserção do exão 20 do EGFR positiva	NSCL-23
Mutação do KRAS G12C positiva	NSCL-24
Rearranjo do ALK positivo	NSCL-25
Rearranjo do ROS1 positivo	NSCL-26
Mutação V600E do BRAF positiva	NSCL-29
Fusão do gene NTRK1/2/3 positiva	NSCL-30
Mutação suscetível ao skipping do METex14 positiva	NSCL-31
Rearranjo do RET positivo	NSCL-32
PD-L1 ≥50% e negativo para os biomarcadores moleculares acionáveis acima referidos	NSCL-33
PD-L1 ≥1%–49% e negativo para os biomarcadores moleculares acionáveis acima referidos	NSCL-34
PD-L1 <1% e negativo para os marcadores moleculares acionáveis acima referidos	NSCL-35

As **mutações skipping no METex14** constituem o **biomarcador preditivo** mais bem definido para o tratamento com inibidores de tirosinases. Estas mutações ocorrem em cerca de 3 a 4% dos pacientes com **adenocarcinomas**.

NCCN National Comprehensive Cancer Network[®]

12

Decisão Farmacoterapêutica^[14,15]



O **Capmatinib** e o **Tepotinib** são ambas terapêuticas de primeira linha considerados em pacientes com doença avançada. Constituem **inibidores das tirosinases** que impedem a ligação do ATP de forma a evitar a fosforilação/ativação do recetor.



13

Programa de Acesso Precoce (PAP)^[16,17]

Obrigatoriedade de apresentação do pedido de autorização de utilização excecional (AUE)

Utilização de medicamentos sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) OU que já tendo uma AIM, possam ser utilizados no tratamento de determinadas patologias.



Inexistência de alternativa terapêutica

Acesso a medicamentos inovadores

Sem custos para o SNS

Obtenção de informação clínica de apoio aos decisores para os contratos de financiamento do SNS



14

Enquadramento do PAP disponível^[18]

Adenocarcinoma do pulmão no estágio IV, com PD-L1 1-5% e mutação skipping do exão14 do MET



Tepotinib
Capmatinib

PAP

Nome do medicamento	Tepmetko
DCI	Tepotinib
Decisão sobre o PAP	Deferido
Data de decisão	23/03/2022
População alvo/indicação terapêutica em que foi aprovado/indeferido o PAP	Tepmetko em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com alterações que resultam em skipping no exão 14 do gene do fator de transição epitélio-mesénquima (METex14), que necessitem de tratamento sistémico após tratamento prévio com imunoterapia e/ou quimioterapia contendo platina, nos doentes que não são elegíveis para tratamento com outros medicamentos contendo imunoterapia e quimioterapia contendo platina
N.º de doentes incluídos	15
Condições/Observações	PAP ativo sem custos

15

Enquadramento do PAP disponível^[19]

Informação Geral	
Substância Ativa/DCI:	Tepotinib
Nome do Medicamento:	Tepmetko
Titular de AIM:	Merck Europe B.V.
Via(s) de Administração:	Via oral
Número de Processo:	EMA/H/C/5524
Forma Farmacéutica:	Comprimido revestido por película
Dosagem:	225 mg
Genérico:	Não
Grupo de Produto:	Nova substância activa - indicações obrigatórias
Margem Terapêutica Estreita:	Não
Estado	
AIM:	Autorizado
Data: 16/02/2022	
Classificação	
Classificação Quanto à Dispensa:	MSRM restrita
Classificação ATC:	L01 - ANTINEOPLASTIC AGENTS
Duração do Tratamento:	Longe Duração
Classificação Estupef.	
Classificação Farmacoter.	

Utilização para a condição clínica do doente, tendo em conta não haver alternativas terapêuticas.

16

Enquadramento do PAP disponível^[20]

Informação Geral	
Substância Ativa/DCI:	Capmatinib
Nome do Medicamento:	Tabrecta
Titular de AIM:	Novartis Europharm Limited
Via(s) de Administração:	Via oral
Número de Processo:	EMA/H/C/4845
Forma Farmacéutica:	Comprimido revestido por película
Dosagem:	150 mg
Genérico:	Não
Grupo de Produto:	Nova substância activa - indicações obrigatórias
Margem Terapêutica Estreita:	Não
Estado	
AIM:	Autorizado
Data: 20/06/2022	
Classificação	
Classificação Quanto à Dispensa:	MSRM restrita
Classificação ATC:	L01EX17 - capmatinib
Duração do Tratamento:	Longe Duração
Classificação Estupeficiente:	Não se aplica
Classificação Farmacoterapêutica:	16.1.8 - Inibidores das tirosinases

17

Enquadramento do PAP disponível

Posologia^[21,22,23]

Tepmetko®
(Tepotinib 225 mg)

2 comprimidos
1 vez por dia



Maior adesão
à terapêutica

Tabrecta®
(Capmatinib 200 mg)

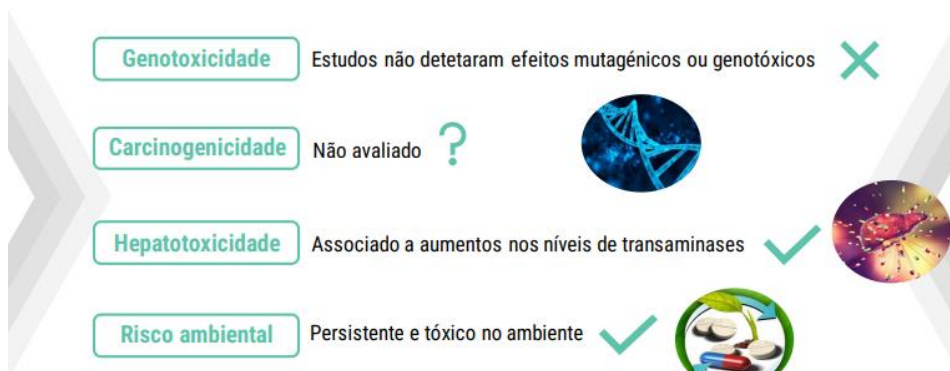
2 comprimidos
2 vezes por dia



18

Toxicidade [21,24]

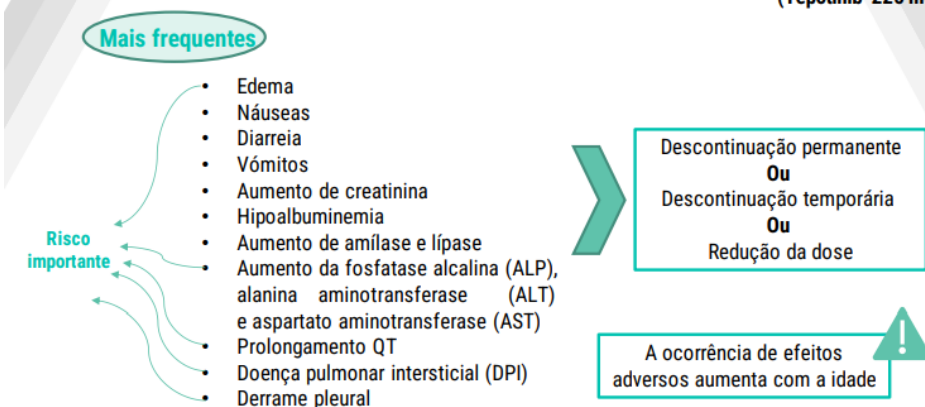
Tepmetko®
(Tepotinib 225 mg)



19

Efeitos adversos [21,24,25]

Tepmetko®
(Tepotinib 225 mg)



20

A etiologia para alguns efeitos adversos ainda não é conhecida [26,27]

Tepmetko®
(Tepotinib 225 mg)

Efeito adverso mais comum

Edema

Comum da classe
Tempo médio para o início ≈ 8 semanas
Mais em idosos e com maior IMC



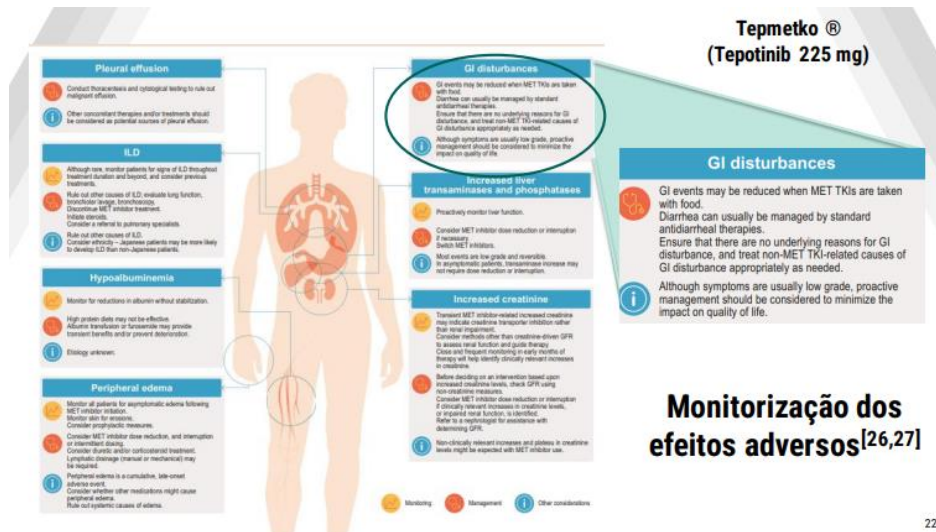
Etiologia

O edema periférico é explicado pelo papel da sinalização MET na proteção contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) induzido pela hiperpermeabilidade endotelial

Prevenção e reconhecimento precoce

Monitorização do peso corporal e dos membros
Recomendação de atividade física (adaptada)

21



22

Interações associadas ao fármaco^[28]

Fármaco - Alimento

Os alimentos ajudam na **absorção** do tepotinib na corrente sanguínea

Aumenta a AUC cerca de 1,6 vezes e a C_{máx} para o dobro

Tomar com alimentos

Fármaco - Doença

DPI
Disfunção hepática
Disfunção renal

Não apresentadas pelo doente



Tepmetko[®] (Tepotinib 225 mg)

23

Fármaco - Fármaco^[21,26]

Na distribuição - tepotinib é substrato da glicoproteína P (gp-P)

Indutores das CYP e da gp-P – evitar
(carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipericoína)
Diminuem a exposição ao tepotinib

Inibidores potentes da CYP3A e inibidores da gp-P – evitar

(itraconazol, cetoconazol, ritonavir, saquinavir, nelfinavir)
Aumentam a exposição ao tepotinib
Aumenta a incidência e a intensidade de reações adversas

Inibidores da gp-P que não são inibidores potentes da CYP3A
(quinidina, verapamilo)

Na biotransformação - tepotinib e o seu metabolito inibem a gp-P, a BCRP, o OCT1 e 2 e o MATE1 e 2

Substratos da gp-P – ajustar dose
(dabigatran etexilato, digoxina, aliscireno, everolimus, sirolimus)
Aumenta AUC e C_{máx} do fármaco sensível à gp-P

Substratos da BCRP (proteína de resistência ao cancro da mama)

(rosuvastatina, metotrexato, topotecano)
Inibição do transporte de substratos da BCRP

Substrato dos OCT e dos MATE
(metformina)

Altera a exposição de substratos dos transportadores OCT1 e 2 e MATE1 e 2

Monitorização das reações adversas

24

Referências bibliográficas (estilo APA)

- Clark, S., & Alsabait, S. (2022). *Non Small Cell Lung Cancer*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562307/> (acedido a 27 de junho de 2022)
- Siddiqui, F., Vaqar, S., Siddiqui, A.H. (2022). *Lung Cancer*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/> (acedido a 27 de junho de 2022)
- Myers DJ, Wallen JM. (2021). *Lung Adenocarcinoma*. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519578/> (acedido a 27 de junho de 2022)
- Travis, W. D., et al (2011). International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 6(2), 244–285. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252716/> (acedido a 27 de junho de 2022)
- Aréchaga-Ocampo, E., et al. (2013). Biomarkers in Lung Cancer: Integration with Radiogenomics Data. In C. López-Camarillo, & E. Aréchaga-Ocampo (Eds.), *Oncogenomics and Cancer Proteomics - Novel Approaches in Biomarkers Discovery and Therapeutic Targets in Cancer*. IntechOpen. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/43634> (acedido a 28 de junho de 2022)
- Jain, A., Prasad, A., Pradeep, S., Dharmashekar, C., Achar, R., & Silina, E. et al. (2021). Everything Old Is New Again: Drug Repurposing Approach for Non-Small Cell Lung Cancer Targeting MAPK Signaling Pathway. *Frontiers In Oncology*, 11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8526962/> (acedido a 28 de junho de 2022)
- Frampton, G., Ali, S., Rosenzweig, M., Chmielecki, J., Lu, X., & Bauer, T. et al. (2015). Activation of MET via Diverse Exon 14 Splicing Alterations Occurs in Multiple Tumor Types and Confers Clinical Sensitivity to MET Inhibitors. *Cancer Discovery*, 5(8), 850-859. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25971938/> (acedido em 27 de junho de 2022)

Referências bibliográficas (estilo APA)

- Look at met.(2022). Alterações MET. Disponível em: <https://www.lookatmet.net/pt/home/met-alterations.html> (acedido a 27 de junho de 2022)
- AbbVie Oncology.(2022). c-Met Proto-oncogene. Disponível em: <https://www.abbvie.com/oncology/biomarker-pathways/c-met> (acedido a 27 de junho de 2022)
- SNS24.(2022). Quimioterapia. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/tipos-de-tratamento-do-cancro/quimioterapia/> (acedido a 28 de Junho de 2022)
- SNS24.(2022).Terapêutica alvo. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/tipos-de-tratamento-do-cancro/terapeutica-alvo/> (acedido a 29 de Junho de 2022)
- Azam, F., Latif, M. F., Farooq, A., Tirmazy, S. H., AlShahrani, S., Bashir, S., & Bukhari, N. (2019). Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case reports in oncology*, 12(3), 728–736. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6792426/> (acedido a 29 de Junho de 2022)
- ECOG Performance Status Scale – ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Disponível em: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/> (acedido a 29 de Junho de 2022)
- NCCN Guidelines Versão 7.2021 Câncer do Pulmão de Não-Pequenas Células
- Drusbosky, L. M., Dawar, R., Rodriguez, E., & Ikpeazu, C. V. (2021). Therapeutic strategies in METex14 skipping mutated non-small cell lung cancer. *Journal of hematology & oncology*, 14(1), 129. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8381548/#CR4> (acedido a 1 de Julho de 2022)
- Deliberação 139/CD/2014 do Inarmed. (2014)
- Furtado, C. (2015). Programa de Acesso Precoce e Partilha de Risco - Perspectiva do Regulador. 9^{as} Jornadas de Farmácia Hospitalar: Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/claudia.furtado_20240178775a9d78ed7c8d9.pdf (acedido a 26 de junho de 2022)

Referências bibliográficas (estilo APA)

- Inarmed.(2021). Lista de PAP. Disponível em: <https://www.inarmed.pt/web/inarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos> (acedido a 25 de junho de 2022)
- Inarmed. (2021). Tepotinib. Disponível em: <https://extranet.inarmed.pt/INFOMED-fp/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido a 26 de junho de 2022)
- Inarmed.(2021). Capmatinib. Disponível em: <https://extranet.inarmed.pt/INFOMED-fp/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido a 26 de junho de 2022)
- Inarmed.(2021). *Resumo das características do medicamento Tepmetko*. Disponível em: [TEPMETKO, INN - tepotinib \(europa.eu\)](https://tepmetko.inn-tepotinib.europa.eu) (acedido a 27 de junho de 2022)
- Novartis Oncology for Health Care Professionals (2022). *Dosing & Administration | TABRECTA® (capmatinib) tablets*. Disponível em: <https://www.hcp.novartis.com/products/tabrecta/met-exon14-skipping-mutation-nsc/c/dosing-administration/#dosing> (acedido a 25 de junho de 2022)
- Drugs.com.(2021). Capmatinib Dosage. Disponível em: <https://www.drugs.com/dosage/capmatinib.html> (acedido a 27 de junho de 2022)
- European Medicines Agency. *Summary of the Risk Management Plan for TEPMETKO (tepotinib)*. Disponível em: [tepmetko-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/summary-of-risk-management-plan/summary-of-risk-management-plan-epar-tepmetko-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) (acedido a 27 de junho de 2022)
- Takamori, S., Matsubara, T., Fujishita, T., Ito, K., Toyozawa, R., Seto, T., Yamaguchi, M., & Okamoto, T. (2021). Dramatic intracranial response to tepotinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring MET exon 14 skipping mutation. *Thoracic cancer*, 12(6), 978–980. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33533182/> (acedido a 26 junho 2022)
- Cortot, A., Le, X., Smit, E., Viteri, S., Kato, T., Sakai, H., Park, K., Camidge, D. R., Berghoff, K., Vlassak, S., & Paik, P. K. (2022). Safety of MET Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With MET Exon 14 Skipping Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Review. *Clinical lung cancer*, 23(3), 195–207. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35272955/> (acedido a 27 junho de 2022)

Referências bibliográficas (estilo APA)

27. Veillon, R., Sakai, H., Le, X., Felip, E., Cortot, A. B., Smit, E. F., Park, K., Griesinger, F., Britschgi, C., Wu, Y. L., Melosky, B., Bajjal, S., Jr, G. C., Sedova, M., Berghoff, K., Otto, G., & Paik, P. K. (2022). Safety of Tepotinib in Patients With MET Exon 14 Skipping NSCLC and Recommendations for Management. *Clinical lung cancer*, 23(4), 320–332. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35466070/> (acedido a 27 junho de 2022)
28. Drugs.com.(2021). *Tepotinib. Uses, Side Effects and Warnings*. Disponível em: [Tepotinib Uses, Side Effects & Warnings - Drugs.com](#) (acedido a 27 de junho de 2022)

Obrigada pela atenção!

No âmbito do estágio em Farmácia Hospitalar nos
Serviços Farmacêuticos do CHUPorto



Ana Rodrigues | Inês Santos | Sofia Sanroque | Tatiana Gonçalves
Maio - Junho 2022

Anexo X. Tema 1 – Inquérito realizado aos utentes da FCB com IC.



*Avaliação da perceção dos doentes quanto à
eficácia e segurança da medicação usada na
insuficiência cardíaca*

1. Sexo
☐ Feminino ☐ Masculino

2. Idade ____

3. Quando foi diagnosticado com Insuficiência Cardíaca?

4. Tem outras doenças?
☐ Não ☐ Sim. Quais: _____

5. Que medicamento toma para a insuficiência cardíaca?

6. Tomou outro medicamento anteriormente, para a
insuficiência cardíaca?
☐ Não ☐ Sim. Qual: _____

Durante quanto tempo?
☐ Anos ☐ Meses ☐ Dias

Porque alterou?

Como se sente com o medicamento atual em relação ao
anterior?
☐ Muito melhor ☐ Melhor ☐ Igual ☐ Pior ☐ Muito pior

7. Como classifica a sua qualidade de vida com o
medicamento atual?
☐ Muito boa ☐ Boa ☐ Razoável ☐ Má ☐ Muito má

8. Nos último 6 meses teve algum dos seguintes sintomas?
☐ Falta de ar ☐ Fadiga ☐ Edema ☐ Incapacidade física
☐ Outros _____
☐ Nenhum



Anexo XI. Tema 1 – Pedido de parecer à comissão de ética.



FFUP-SGAE ENTRADA

____/____/____
Reg^a _____ Proc^a 26/LA
Parecer nº _____-EST

**PEDIDO de PARECER
À COMISSÃO DE ÉTICA DA FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO
(CEFFUP)**

Exmo.(a) Senhor(a) Presidente da CEFFUP,

Venho solicitar à CEFFUP a apreciação do projeto Sacubitril/Valsartan na Insuficiência Cardíaca, a realizar no âmbito da UC "Estágio" do MIOF, pelo(a) estudante Tatiana Vanessa Meireles Gonçalves, sob a minha orientação e do(a) Dr.(a) André Martins, no local de estágio em Farmácia Central Barros, como consta nos documentos em anexo:

- ☒ Pedido de Parecer à CEFFUP, assinado pelo(s) orientador(es)
- ☒ Formulário para procedimento simplificado
- ☒ Resumo do projeto
- ☒ Características do estudo de investigação
- ☒ Questões éticas
- ☒ Outros: Questionário (e.g. Questionário(s); Folheto informativo e modelo de Consentimento Informado; lista de dados demográficos, clínicos, analíticos ou outros, a recolher)

Data: 23 de fevereiro de 2022

Assinatura:

13/01/2022/vb

Anexo XII. Tema 1 – Resumo do projeto.



Projeto de Investigação

Título do Projeto: Avaliação da percepção dos doentes quanto à eficácia e segurança da medicação usada em Insuficiência Cardíaca.

Constituição da equipa e funções desempenhadas por cada membro no Projeto: Tatiana Gonçalves, orientadora professora Beatriz Quinaz, e elementos da Farmácia Central Barros (Freemunde, Paços de Ferreira) que inclui os farmacêuticos Dra. Diana Silva (Diretora Técnica) e Dr. André Martins (monitor), os técnicos Nuno Barros (proprietário), Sara Coelho, Vítor Hugo Ribeiro, Luís Salsas e a auxiliar técnica Joana Leal.

Resumo do Projeto:

O Sacubitril/ Valsartan (SV) é um medicamento composto por duas substâncias ativas, sacubitril e valsartan. Este é um medicamento cujo nomes comerciais existentes são o Entresto e Neparvis, ambos relativamente recentes, com surgimento no mercado a 19 de novembro de 2015 e 26 de maio de 2016, respetivamente.^{[1],[2]}

O SV está indicado em doentes adultos com insuficiência cardíaca (IC) crónica sintomática com fração de ejeção reduzida.^{[1],[2],[3],[4]} Neste momento, o SV é de primeira linha preferencial, segundo guidelines mais recentes, porém com pouca utilização relativamente a outros indicados para a IC, cuja utilização é extremamente elevada, como o caso de inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECAs), antagonistas do receptor de angiotensina (ARAs), β -bloqueadores, entre outros.^{[1],[4]} Existem vários estudos que favorecem uso do SV pela sua eficácia e segurança, apesar de elevado custo quando comparado com outras opções, já referidas, de menor custo e que inclusivamente existem há mais tempo, pelo que induzirá uma maior confiança, sendo estes os fatores que podem estar relacionados com o elevado uso.^{[1],[4],[5]}

Posto isto, seria importante estudar a melhoria de sintomas associados à doença, através da percepção dos doentes, comparando os que usam o SV e os que não usam o SV, de maneira a perceber se existem diferenças, ou até vantagem no uso do SV quanto a eficácia e segurança reforçando os estudos descritos.

Assim, o objetivo do estudo é investigar se o SV melhora o quadro de IC, na perspetiva que o doente tem em relação a sintomas, qualidade de vida, em comparação com os outros fármacos usados, de modo a perceber se devia ser aumentado o seu uso e se existe maior relação benefício/custo.

Protocolo de experimentação:

O estudo é observacional descritivo transversal.

Neste estudo será realizado um inquérito, presencialmente e com suporte de papel, na farmácia Central Barros a utentes com IC, ou seja, haverá uma seleção de participantes, em que se afere a perspetiva do utente quanto a sintomas, qualidade de vida, em relação aos medicamentos que utiliza para a IC, ou que já utilizou, com especial interesse nos utentes que já usaram outro medicamento e atualmente usam SV obtendo assim a comparação direta dos dois fármacos. Assim sendo, haverá recolha de dados terapêuticos, mas também serão recolhidos dados demográficos (idade e sexo) no sentido acessório, para caracterizar a população em estudo, percebendo a incidência da doença com idade, e sexo, ou se existe alguma relação com medicação.

Durante o inquérito não há recolha de dados pessoais, nem de dados sensíveis e todos os dados recolhidos serão usados no relatório final de estágio, e eventualmente em comunicações ou publicações científicas, sendo depois destruídos.

Nota: O parecer será redigido na língua em que o projeto está redigido.

Data: 22/03/2022

(Assinatura)

Bibliografia

- [1] Informed. RCM Entresto (2015). Disponível em: [Entresto, INN-sacubitril/valsartan \(europa.eu\)](https://www.informed.europa.eu/entresto) (consultado a 15/02/2022)
- [2] Informed. RCM Neparvis (2016). Disponível em: [Neparvis, INN-sacubitril/valsartan \(europa.eu\)](https://www.informed.europa.eu/neparvis) (consultado a 15/02/22)
- [3] Writing Committee, Maddox, T. M., Januzzi, J. L., Jr, Allen, L. A., Breathett, K., Butler, J., Davis, L. L., Fonarow, G. C., Ibrahim, N. E., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., Motiwala, S. R., Oliveros, E., Patterson, J. H., Walsh, M. N., Wasserman, A., Yancy, C. W., & Youmans, Q. R. (2021). 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(6), 772–810. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>
- [4] McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J., Coats, A., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Janikowska, E. A., Lainscak, M., ... Kathrine Skibekund, A. (2021). Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 42(48), 4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>
- [5] Sauer, A. J., Cole, R., Jensen, B. C., Pal, J., Sharma, N., Yehya, A., & Vader, J. (2019). Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart failure reviews*, 24(2), 167–176. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9757-1>
- [6] Liu, X. Q., He, L. S., Huang, J. Q., Xiong, L. J., Xia, C., & Lao, H. Y. (2021). Cost-effectiveness analyses of sacubitril-valsartan for heart failure. *Heart failure reviews*, 26(5), 1119–1130. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09956-6>
- [7] Proudfoot, C., Studer, R., Rajput, T., Jindal, R., Agrawal, R., Corda, S., & Senni, M. (2021). Real-world effectiveness and safety of sacubitril/valsartan in heart failure: A systematic review. *International journal of cardiology*, 331, 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.061>

Anexo XIII. Tema 1 – Formulário para procedimento simplificado e questões éticas.



Formulário para procedimento simplificado de submissão à CEFFUP de projetos a realizar no âmbito da UC "Estágio" do MCF

QUESTÕES ÉTICAS

Projeto ao abrigo da UC Estágio do MCF da FFUP	
Farmácia Hospitalar	Não
Farmácia Comunitária	Sim
Projeto aprovado pelo Monitor no local do Estágio e Orientador da FFUP (documento anexo)	Sim
Projeto: Título, resumo do projeto e identificação da equipa (1)	Sim
Proteção de dados	
O estudo cumpre os requisitos do Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD)	Sim
Recolha de dados identificativos dos participantes (nome, BI/CC, telefone, email, etc.)	Não
Recolha de dados que em simultâneo permitam a identificação dos participantes (data de nascimento, profissão, ocupação, etc.)	Não
Recolha de dados sensíveis (convicções religiosas, origem racial ou étnica, orientação sexual, etc.)	Não
Anexa lista de dados demográficos, clínicos ou analíticos a recolher (2)	Sim
Anexa folheto informativo e consentimento informado dos participantes (3)	Sim
Tratamento dos dados	
Os dados recolhidos serão tratados com licitude, lealdade e transparência em relação ao titular dos mesmos	Sim
Os dados serão recolhidos apenas para este estudo e apresentados no relatório final de estágio e, eventualmente, em comunicações ou publicações científicas relacionadas com o mesmo	Sim
Os dados recolhidos serão destruídos após a apresentação do estudo em defesa pública do relatório de estágio e, eventualmente, em comunicações ou publicações científicas relacionadas com o mesmo	Sim

(1) Anexar.

(2) Se aplicável, anexar.

(3) Se aplicável, anexar folheto informativo e a declaração escrita do consentimento.

12/01/2022-40



À Comissão de Ética da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (CEFFUP)

Ex.mos Senhores,

Tendo aceitado supervisionar o projeto abaixo indicado, por este meio solicito o Vº Parecer sobre o mesmo, o qual será desenvolvido pelo estudante Tatiana Vanessa Meireles Gonçalves 201803662 (nome completo e número do estudante) no âmbito do seu Estágio do MCF da FFUP.

TÍTULO DO PROJETO: Sacubitril/Valsartan na Insuficiência Cardíaca

ORIENTADOR NA FFUP: Professora Doutora Beatriz Quinaz

Na minha qualidade de Orientador declaro ainda que acompanharei o estudante no desenvolvimento científico do projeto, zelando pelo cumprimento das orientações da CEFFUP.

Porto, 23 de fevereiro de 2022

Assinatura (Orientador na FFUP): _____

LOCAL DE REALIZAÇÃO DO PROJETO (nome da farmácia/hospital e endereço): Farmácia Central Barros, Rua da Cultura, 22 Freixo de Alentejo 4590-323

MONITOR DE ESTÁGIO (nome e cargo): Dr. André Martins

O Monitor de Estágio declara que acompanhará o estudante no desenvolvimento prático e científico do projeto, garantindo o cumprimento das exigências do Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (Lei n.º 58/2019, de 08 de agosto / Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento e do Conselho, de 27 de abril de 2016).

Freixo de Alentejo, Paços de Ferreira (Local), 23 de fevereiro de 2022

Assinatura (Monitor de Estágio): _____

12/01/2022-40

Anexo XIV. Tema 1 – Características do estudo de investigação.



Estudo de Investigação EST-MICF

TÍTULO

Avaliação da percepção dos doentes quanto à eficácia e segurança da medicação usada na insuficiência cardíaca

CALENDARIZAÇÃO

Data de início: Logo após aprovação

Data de conclusão: 09/07/2022

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO / DESENHO (assinale as opções corretas)

- | | |
|---|---------------------------------------|
| ☒ Descritivo | ☐ Analítico |
| ☒ Observacional | ☐ Experimental |
| ☒ Transversal | ☐ Longitudinal |
| ☐ Retrospectivo | ☐ Prospetivo |

Participantes

Existência de grupo controlo: ☒ Não ☐ Sim

Seleção dos Participantes: ☐ Aleatória ☒ Não aleatória

Número de participantes: Não definido, será os utentes da farmácia com insuficiência cardíaca

Estudos observacionais - Tipo

☐ Caso-controlo ☐ Coorte ☒ Outro Transversal

Outros aspetos relevantes para a apreciação do estudo:

Participação de grupos vulneráveis ☐ Não ☒ Sim (SE Crianças ☐ Grávidas ☐ Outros: _____)

Convocação de doentes / participantes ☐ Não ☒ Sim (especificamente para participar no Estudo de Investigação)

Consentimento informado ☐ Não ☒ Sim

Realização de inquéritos / questionários ☐ Não ☒ Sim

Realização de entrevistas ☒ Não ☐ Sim

Colheita de produtos biológicos ☒ Não ☐ Sim (☐ Farmácia ☐ Hospital ☐ Outro local: _____)

(☐ Não anonimizados ☐ Anonimizados ☐ Pseudo-anonimizados)

(☐ Anonimização reversível ☐ Anonimização irreversível)

Armazenamento de produtos biológicos ☒ Não ☐ Sim (☐ Farmácia ☐ Hospital ☐ Outro local: _____)

Realização de exames / análises ☒ Não ☐ Sim (☐ Farmácia ☐ Hospital ☐ Outro local: _____)

Recolha de dados ☐ Não ☒ Sim (SE Dados clínicos/terapêuticos ☐ Analíticos SE Demográficos)

Criação de bases de dados ☒ Não ☐ Sim (☐ Não anonimizadas ☐ Anonimizadas ☐ Pseudo-anonimizadas)

FINANCIAMENTO

Entidade(s) financiadora(s): Não aplicável

13/01/2022-V0

Anexo XV. Tema 1 – Folheto informativo aos participantes.



Folheto Informativo aos Participantes

Está a ser convidado(a) a participar no estudo intitulado Avaliação da perceção dos doentes quanto à eficácia e segurança da medicação usada na insuficiência cardíaca promovida pela(o) FFUP e Farmácia Central Barros.

É importante que compreenda o motivo da realização deste estudo, o modo como a sua informação será utilizada e o que o estudo envolve.

Leia atentamente estas informações e se necessário esclareça as suas dúvidas com o responsável pelo estudo. Caso decida participar no estudo, ser-lhe-á pedido que assine o documento de Consentimento Informado.

Este estudo tem como objetivo avaliar a perceção que os doentes têm em relação aos medicamentos usados na insuficiência cardíaca. Para o efeito pretendemos recolher informação, através de um inquérito, feito com suporte de papel e presencialmente, sobre a sua medicação relativa à insuficiência cardíaca, quer atual, quer anterior, caso tenha usado mais do que um medicamento, e ainda relativamente à medicação atual, saber como se sente.

Se decidir não participar ou se decidir abandonar o estudo, não terá de explicar os motivos que levaram a tomar essa decisão.

Não está prevista qualquer compensação pela sua participação no estudo.

Os dados recolhidos serão protegidos pelo uso de um código que consiste num número atribuído a cada participante, que apenas o responsável pelo estudo conhece, garantindo-se assim a proteção de dados pessoais dos participantes deste estudo (de acordo com o Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados).

Este estudo obteve parecer favorável da Comissão de Ética da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Os resultados poderão ser publicados em revistas científicas e apresentados em reuniões científicas, no entanto, a sua identificação nunca será revelada.

Para qualquer dúvida ou esclarecimento adicional acerca deste estudo, pode contactar o investigador responsável.

Nome: Tatiana Vanessa Meireles Gonçalves

Profissão: Estudante

Local de trabalho: FFUP

Contacto telefónico: _____

Data

Assinatura

____/____/____

Muito obrigado por se ter disponibilizado para ler este documento e por considerar participar neste estudo.

11/01/2022-V0

Anexo XVI. Tema 1 – Termo de consentimento informado.



Termo de Consentimento Informado

TÍTULO DO ESTUDO: Avaliação da perceção dos doentes quanto à eficácia e segurança da medicação usada na Insuficiência Cardíaca

Eu, abaixo-assinado _____ (nome completo do Participante no estudo), ou Eu, abaixo-assinado _____ (nome completo do representante legal do Participante no estudo), na qualidade de representante legal de _____ (nome completo do Participante no estudo), fui informado de que este estudo se destina a avaliar a minha perceção em relação aos medicamentos que uso, ou que já usei, na insuficiência cardíaca.

Sei que está prevista a realização de um inquérito, em suporte de papel, presencialmente, tendo-me sido explicado em que consiste, e que não serão necessárias deslocações à Farmácia para além das habituais.

Sei que o inquérito é confidencial, e que os dados armazenados até divulgação prevista no relatório de estágio MICEF ou outras publicações de carácter científico serão depois destruídos.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper em qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto ou

Sei que posso recusar-me a autorizar a participação daquele que legalmente represento (se for o caso) ou interromper em qualquer momento a sua participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por esse facto.

Compreendi a informação que me foi fornecida, tive oportunidade de fazer perguntas e as minhas dúvidas foram devidamente esclarecidas.

Assim, aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado ou

autorizo de livre vontade a participação daquele que legalmente represento no estudo acima mencionado. (conforme o idem)

Mais, concordo que seja efetuado o inquérito que faz parte deste estudo. E também autorizo a divulgação dos resultados obtidos em relatório de estágio MICEF ou outras publicações de carácter científico, desde que garantido o anonimato.

Nome do Participante no estudo: _____ (ou do seu representante legal, se for o caso).

Data _____ Assinatura _____

Nome do Investigador Responsável:

Data _____ Assinatura _____

13/04/2023-V0

Anexo XVII. Tema 1 – Parecer favorável da comissão de ética.



Comissão de Ética

Parecer Nº 11/03/2022-EST

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA DA FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO (CEFFUP)

PROJETO: "Avaliação da percepção dos doentes quanto à eficácia e segurança da
medicação usada na Insuficiência Cardíaca"

A CEFFUP reconhece o interesse do Projeto a realizar pela estudante *Tatiana Gonçalves*, no âmbito do estágio do MICE, e a atribuição do Tutor na FFUP, do Orientador local do estágio em Farmácia Comunitária e dos restantes membros da equipa, para o desenvolvimento do mesmo.

Reanalisado o processo e os documentos solicitados, a CEFFUP decidiu emitir um Parecer favorável à realização do projeto.

Porto, 23 de Março de 2022.

Os Relatores

Prof. Alice Santos Silva
(Presidente da CEFFUP)

Prof. Helena Carmo

Anexo XVIII. Tema 1 – Resultados do inquérito realizado na FCB.

Generalidade de dados obtidos	
Total de pessoas com IC	33
Sexo Masculino	16 [% indivíduos do sexo masculino = 48%]
Sexo Feminino	17 [% indivíduos do sexo feminino =52%]
Idade	85, 62, 74, 87,87, 54, 41, 66, 81, 88, 62,63, 67, 52, 84, 78, 44, 77, 75, 73, 85, 44, 65, 68,74,79, 84, 76, 86, 66, 61, 59, 79 [Idade média = 70 anos]
Idade de diagnóstico	75,56,72,67,83,51,40,36,74,87, 61,57,67, 42, 80,69, 39, 72, 71, 71, 78, 41,62, 67,66,78,81,73,84,61,58,55,71 [Idade média do diagnóstico = 65 anos]
Outras doenças	30 (Diabetes, hipercolesterolemia, hipertensão, depressão, asma, hiperplasia benigna da próstata)
Tratamento com SV na IC	10 [% indivíduos que usam SV = 30%]
	7 usa SV e usou anteriormente outro medicamento (6 IECA e 1 ARA, durante anos em que 6 por decisão do médico e 1 por piora de sintomas) 3 usa SV de início
Tratamento sem SV na IC	23 (17 IECA, 5 ARA e 1 Digoxina) [% indivíduos que não usam SV = 70%]

Gráfico 1

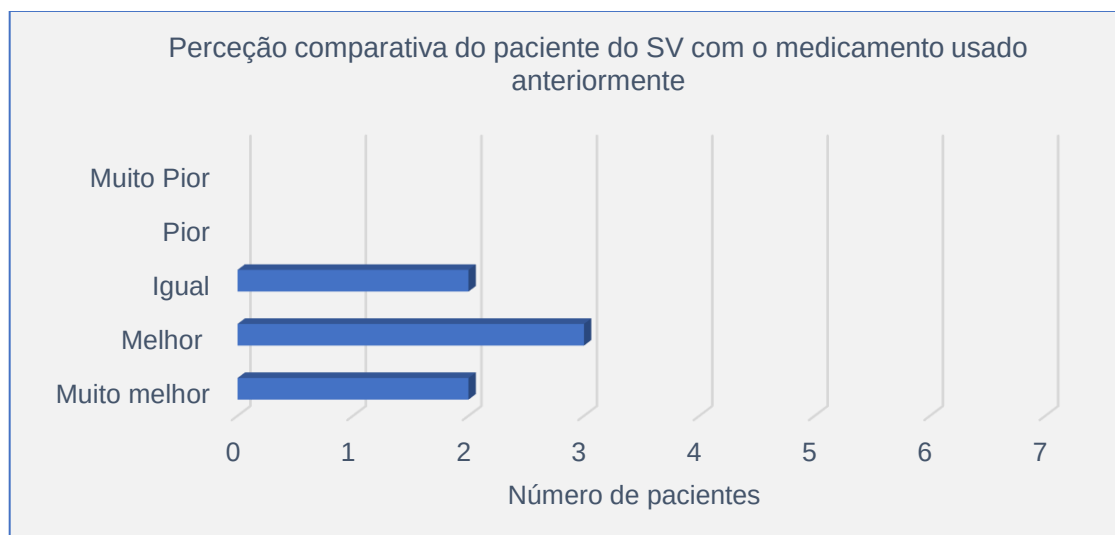


Gráfico 2



Gráfico 3

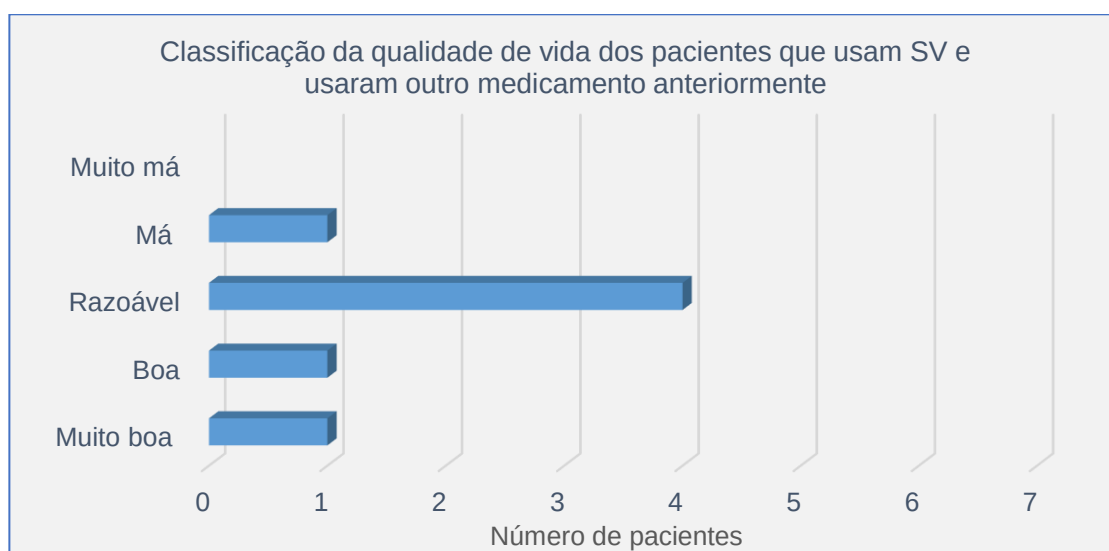


Gráfico 4

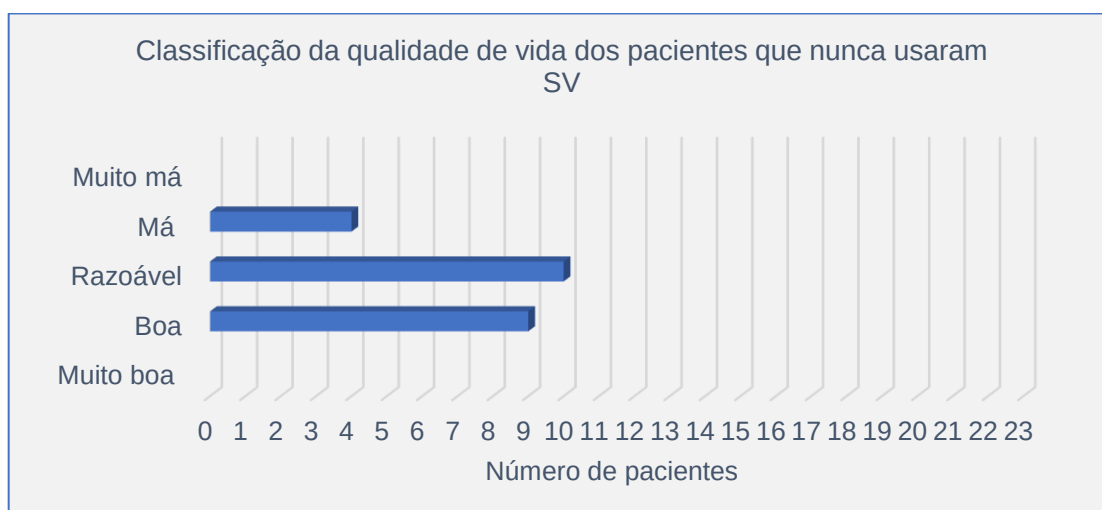


Gráfico 5

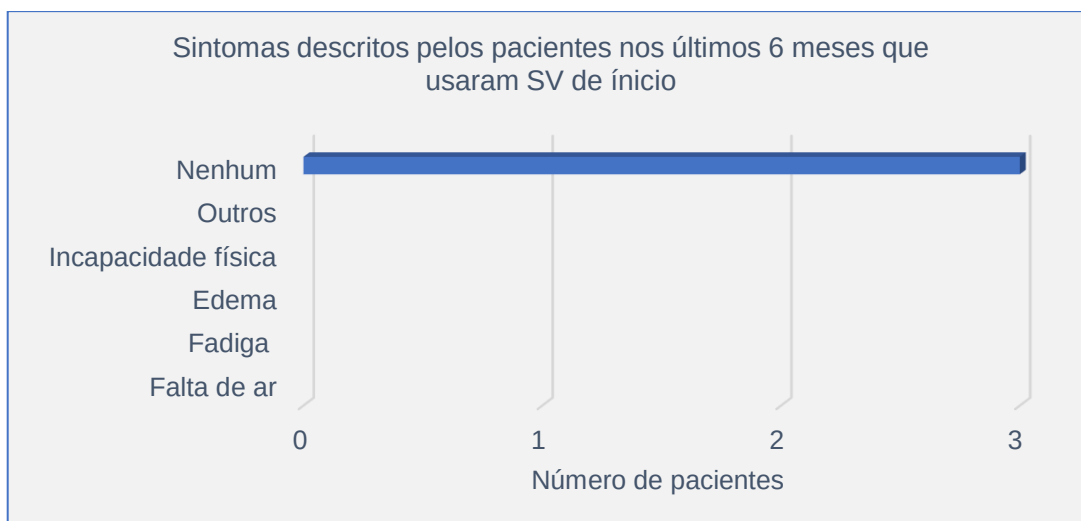


Gráfico 6

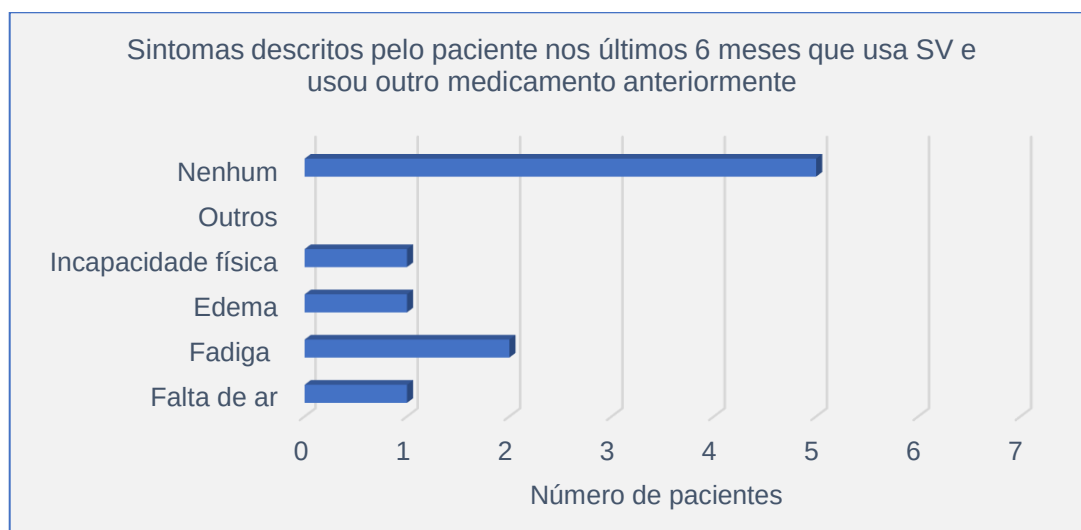
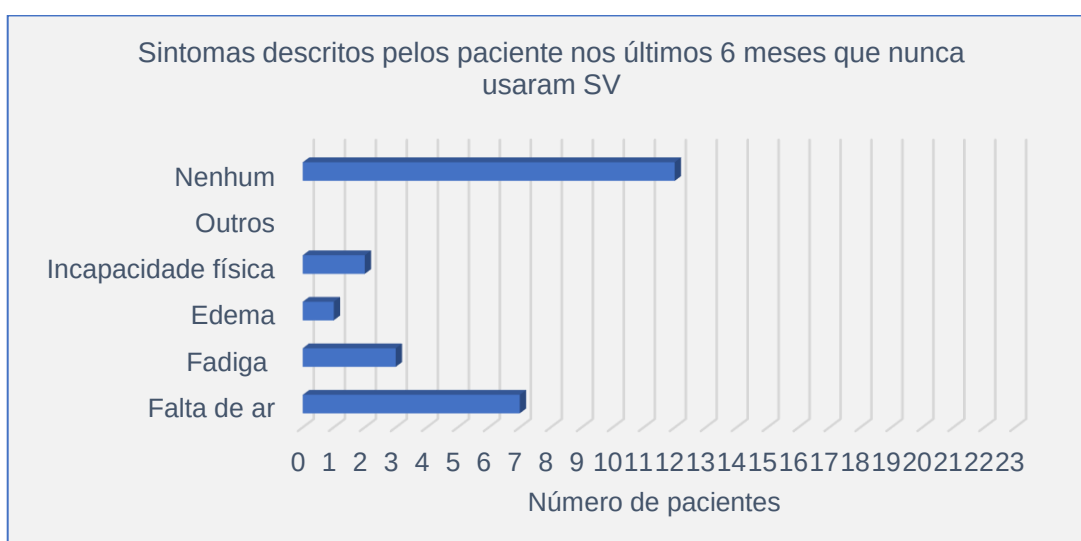


Gráfico 7



Anexo IXX. Tema 2 – Figura adaptada da *Nurofen*® (site oficial).

DOR MUSCULAR  NUROFEN MUSC 400MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS Alívio das dores musculares	FEBRE E DOR  NUROFEN 400MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS Reduz a inflamação e alivia a dor e febre
DOR DE CABEÇA  NUROFEN XPRESS 400MG CÁPSULAS MOLES 2x mais rápido*	ENXAQUECA  NUROFEN MIGRXPRESS 400MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS Rápida absorção e eficácia

Anexo XX. Tema 2 – Publicidade da *Nurofen*® em FC, na FCB.

		
DOR MUSCULAR ALÍVIO DA DOR MUSCULAR	DOR DE CABEÇA 2X MAIS RÁPIDO A ATUAR. EFEITO ATÉ 8h.	ENXAQUECA RÁPIDA ABSORÇÃO E EFICÁCIA.
NUROFEN		

PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Formidat
Central Barros

Diferentes formulações de ibuprofeno

Especificidade terapêutica vs Publicidade

Formação Interna realizada no ambiente do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Tatiana Vanessa Meireles Gonçalves

Índice

01	Ibuprofeno	04	Nurofen 400 e farmacocinética Ibuprofeno, lisinato de ibuprofeno, ibuprofeno sódico di-hidratado, comprimidos e cápsulas moles	07	Intervenção farmacêutica
02	Nurofen 400	05	Relação farmacocinética/farmacodinâmica	08	Considerações finais
03	Nurofen 400 e farmacodinâmica Fisiopatologia da febre, dor, dor de cabeça, enxaqueca e dor muscular	06	Legislação em publicidade de medicamentos		

01 Ibuprofeno¹⁻⁵

Anti-inflamatório Não Esteróide (AINE)

Indicação

Usado como **anti-inflamatório, analgésico e antipirético** na dor leve a moderada, da dismenorreia primária, cefaleia, enxaqueca, odontalgia, dor muscular, dor nas costas, nevralgia, osteoartrite, artrite reumatóide febre (<3 dias) e sintomas de gripes e constipação

Mecanismo de ação

Ácido Araquidónico

Indutível, em processos inflamatórios (COX-2) | Constitutiva, assegura funções fisiológicas (COX-1)

Ibuprofeno

Prostaglandina H2

Prostaglandinas (PGD2; PGE2; PGF2) | Tromboxanos (TXA2) | Prostacilinas (PGI2)

Dor, Inflamação, Febre | Ativação da agregação plaquetária | Inibição da agregação plaquetária

CC(C)Cc1ccc(cc1)C(=O)O

3

02 Nurofen 400 6-9



4

FEBRE E DOR
NUROFEN 400MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS
Reduz a inflamação e alivia a dor e febre

DOR DE CABEÇA
NUROFEN XPRESS 400MG CÁPSULAS MOLES
2x mais rápido*

ENXAQUECA
NUROFEN MIGRXPRESS 400MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS
Rápida absorção e eficácia

DOR MUSCULAR
NUROFEN MUSC 400MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS
Alívio das dores musculares

NUROFEN 400MG, DOR MUSCULAR, DOR DE CABEÇA, ENXAQUECA, DOR MUSCULAR

Porque o Nurofen 400® está associado à febre e dor?
Porque o Nurofen Xpress® está associado à dor de cabeça?
Porque o Nurofen Migrxpress® está associado à enxaqueca?
Porque o Nurofen Musc® está associado à dor muscular? ¹⁰

5

03 Nurofen 400 e farmacodinâmica

Dor 10,11 Nurofen 400

Efeitos ou ações moleculares, bioquímicas e fisiológicas do fármaco no organismo

Dor nociceptiva

- Sistema de proteção fisiológica de alerta precoce
- Sensação que advém da deteção de estímulos nocivos potencialmente prejudiciais aos tecidos
- Reduz o contacto com os estímulos nocivos

Dor inflamatória

- Protetora e adaptativa
- Ativação do sistema imunológico, aquando de uma lesão tecidual, inflamação ou infeção
- Auxilia a cicatrização, recuperação
- Reduz o risco de maiores danos ao retirar o contacto físico e movimento

Dor patológica

- Não é adaptativa
- Estado de doença do sistema nervoso central (SNC) e/ou periférico (SNP)

Dor neuropática
Há danos no sistema nervoso

Dor disfuncional
Sistema nervoso está com função anormal, sem danos

dor → principal característica da inflamação

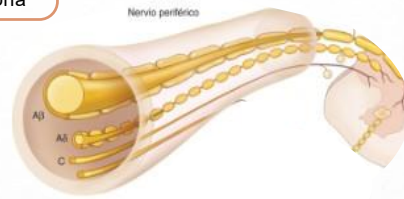
6

Dor aguda vs crónica¹²

Dor aguda: auto-limitada, dura dias a semanas
 → nociceptiva e por vezes inflamatória
 Dor crónica: intratável há 3 meses ou mais
 → patológica e por vezes inflamatória

Processamento de estímulos sensoriais através de neurónios sensoriais → nociceptores

Contêm diferentes tipo de fibras neuronais cuja rapidez de condução é variável



Fibras Aδ: levemente mielinizadas com uma percepção média da dor
Fibras Aα e Aβ: mielinizadas de maior dimensão → toque e vibração
Fibras C: não mielinizadas precisam de um estímulo maior para serem detetadas → queimadura¹²

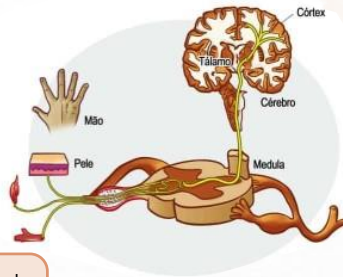
7

Deteção de estímulos químicos, mecânicos, térmicos por moléculas ou recetores nos terminais periféricos dos nociceptores

Alteração da sua conformação dos recetores havendo tradução do um sinal nocivo em forma de corrente elétrica com despolarização (abertura de canais de sódio (Na⁺) e fecho dos canais de potássio (K⁺))

Transmissão sináptica até à medula espinal onde os neurónios primários formam sinapses com neurónios secundários em movimento ascendente até ao SNC

Multiplicação interconectada dos sinais com diversas áreas do cérebro num processo complexo, redundante e dinâmico no qual pode haver modulação, tanto da transmissão como da percepção do sinal da dor



8

Sensibilização periférica^{2,13,14}

- Nociceptores
- A via inflamatória é ativada e exacerbada por quinases, neuropeptídeos, fatores neurotróficos, ativação de sistemas de segundo mensageiro, redução de vias inibitórias e aumento de vias excitatórias do processo.
- Os sinais inflamatórios levam a uma diminuição do limiar de ativação e aumento da resposta dos nociceptores
- A exacerbação deste processo: percepção de nocivo daquilo que é inócua ou a percepção de um nível maior de dor e mais prolongada

Sensibilização central^{2,13,14}

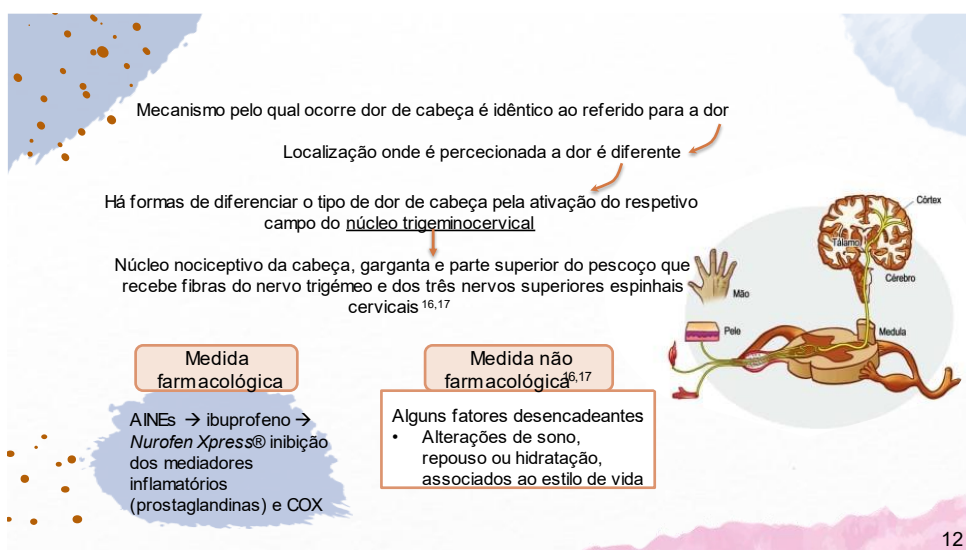
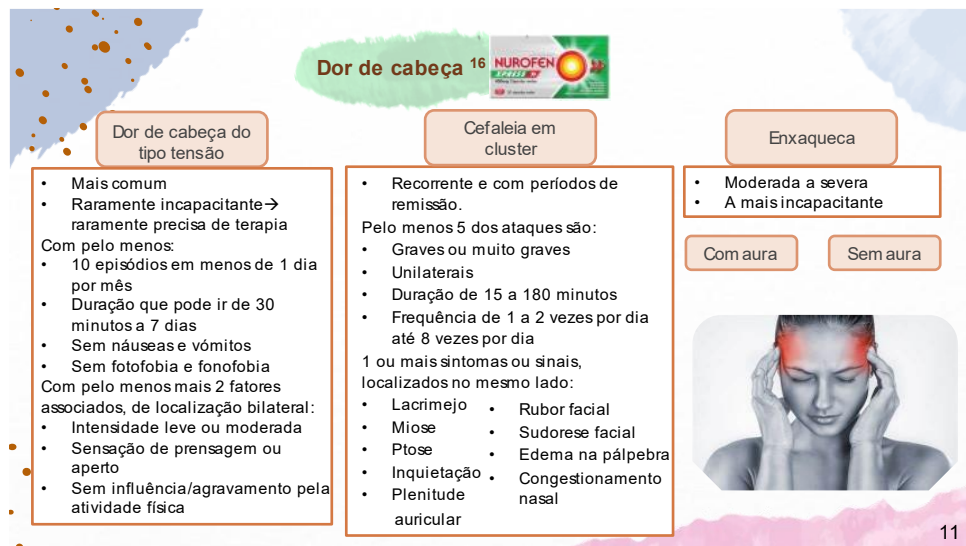
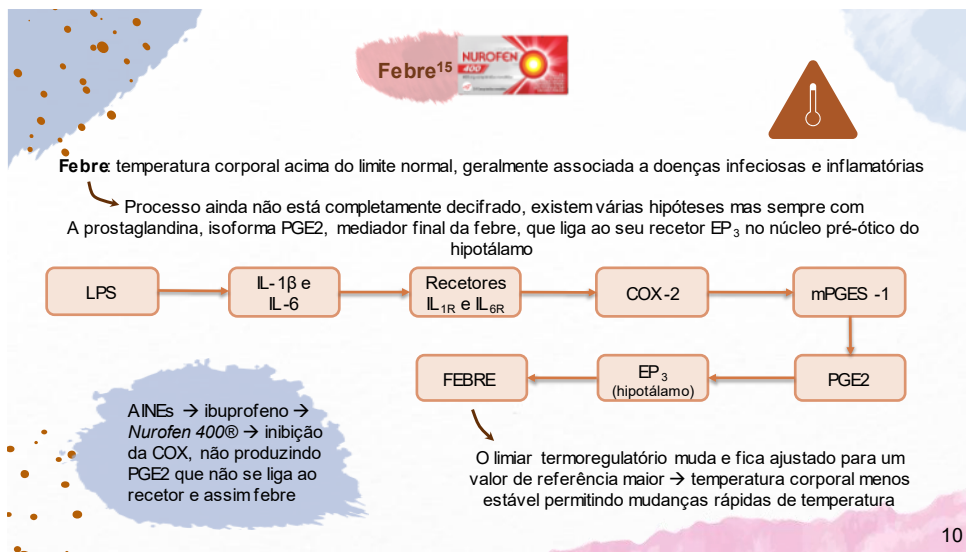
- Medula espinal
- Intervenientes: recetores glutamato AMPA (excitatório) e NMDA (inibitório)
- Neuropeptídeos e fatores neurotróficos, via fosforilação mudam conformação de NMDA não atuando como inibitório e ativa AMPA
- AMPA ativa quinases, a síntese do oxido nítrico, a COX, o que leva à produção de citocinas inflamatórias, espécies reativas de oxigénio

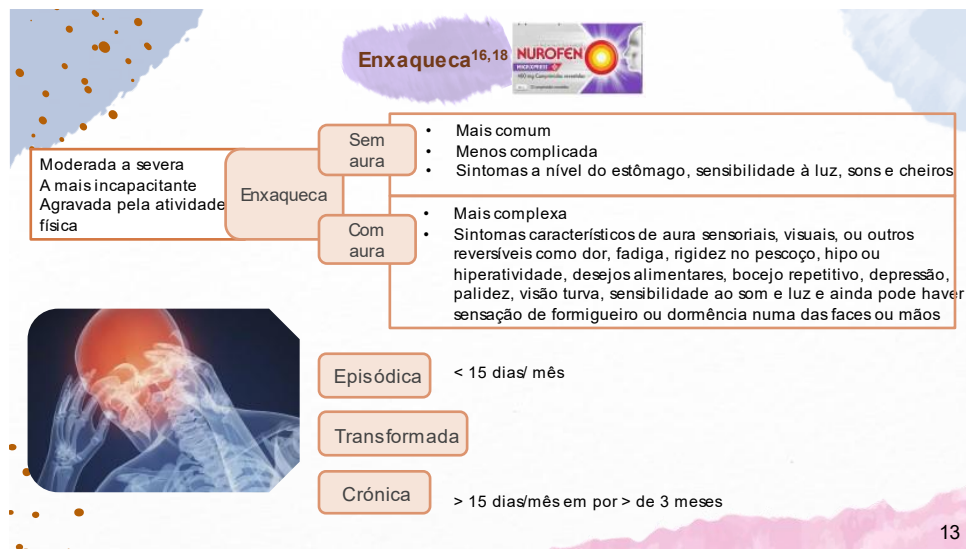
AINES → ibuprofeno →
 Nurofen 400® → inibição dos mediadores inflamatórios (prostaglandinas) e COX → sensibilização

Típico da dor nociceptiva

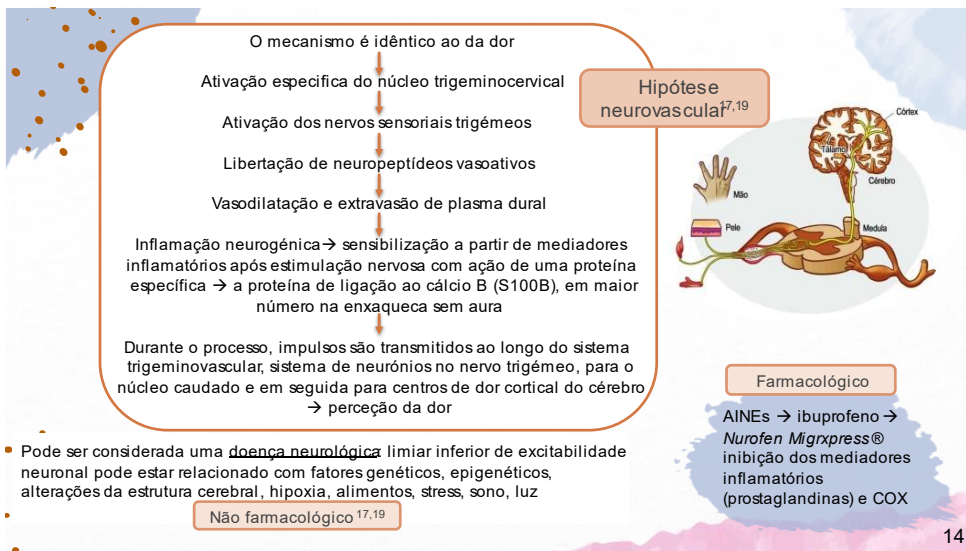
Na **dor inflamatória** os mediadores inflamatórios já produzidos vão estar aumentando assim aumentam mais a sensibilidade periférica e central.
 Na **dor patológica** a sinalização é anormal seja pela existência de sinalização sem estímulos, ou exacerbação ou lesão no SNC e SNP associados à sensibilidade periférica e central.^{12,13,14}

9





13



14



15

04 Nurofen 400 e farmacocinética ^{21,22,23}

Interação do corpo com a substância administrada durante o tempo de exposição

4 parâmetros avaliados Absorção, Distribuição, Metabolização e Eliminação (ADME)

Ibuprofeno bem absorvido

mas...

a taxa de absorção pode variar com a formulação

O ibuprofeno tem baixa solubilidade no estômago pois é um ácido carboxílico de pouca solubilidade em meios ácidos aquosos

Assim...

Ao mudar a formulação a dissolução é mais fácil e rápida

substância ativa
forma farmacêutica
excipientes

Quanto mais rápido é absorvido, mais rápido se dá a analgesia

Nurofen® mudou a formulação

16

Ibuprofeno $C_{máx}$ 3439 µg/ml
 $T_{máx}$ 70-90 min
Desintegração em 16 min

Substância ativa ²²⁻²⁶

Forma farmacêutica ^{25,27,28}



Lisinato de ibuprofeno

Dissolve-se e dissocia-se em ibuprofeno ácido (responsável pela ação) e lisina (sem ação)
 $C_{máx}$ 4349 µg/ml
 $T_{máx}$ 30-44 min
Desintegração em 13 min



Ibuprofeno sódico di-hidratado

Alívio da dor em apenas 5 minutos
Intensidade da dor- reduziu em 50% em 30 min
 $C_{máx}$ 4353 µg/ml
 $T_{máx}$ 30-36 min
Desintegração em 14 min



Cápsula

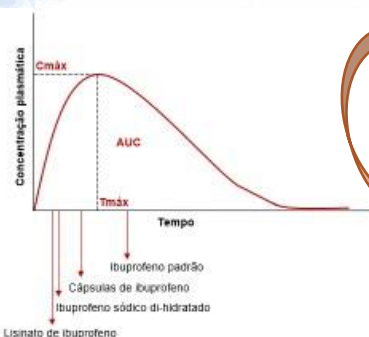
$C_{máx}$ 44-50 µg/ml
 $T_{máx}$ 32-34 min
Desintegração em 6 min

Dissolução: formação de glóbulos a partir do líquido da cápsula contendo cristais muito pequenos → fácil e rápida dissolução

$C_{máx}$ e $T_{máx}$ poderão estar relacionados com o processo de dissolução: há precipitação a pH ácido com formação de cristais
Tamanho dos cristais determina o tempo de dissolução:
> tamanho > tempo de dissolução

17

05 Relação farmacocinética/farmacodinâmica ^{22,25,27}



1° 2° 3° 4°



Não há especificidade relacionada com a zona de atuação

Mas...

A farmacocinética pode ser relacionada com a farmacodinâmica → uma rápida absorção pode induzir inibição mais rápida, forte e persistente da síntese de prostaglandinas → vantagem farmacocinética e farmacodinâmica para o sucesso terapêutico precoce, potente e sustentável

Tem de existir uma razão para mencionar um problema específico a cada um dos medicamentos.

Qual?

Pressupõe que uma dor mais forte, mais delicada, mais urgente necessita de ação mais rápida

Há subjetividade, depende do caso, depende da pessoa, existe variabilidade

18

06 Legislação em publicidade em medicamentos ²⁹

A **publicidade em medicamentos** é considerada como toda a informação que **incentiva ou promove**



Que **inclui**:

- O público geral
- Distribuidores
- Profissionais de saúde
- Na visita de delegados de informação médica
 - Na oferta ou promessa de benefícios
 - No patrocínio de reuniões e congressos
 - Na referência ao nome comercial do medicamento

Regime jurídico

Estatuto do Medicamento, Decreto- Lei nº 176/2006
Código da Publicidade, Decreto- Lei nº 330/90, quando não se encontra previsto no anterior.

Fiscalização e monitorização: **Infarmed**
Através de suporte publicitário como televisão, rádio, imprensa, internet, queixas ou denúncias

✗ Rotulagem ou folheto informativo

O Conselho Nacional de Publicidade de Medicamentos, **CNPM**
Consultor que emite um parecer que permite a Infarmed, por iniciativa, implementar medidas provisórias ou definitivas sobre a publicidade que viole o Decreto-lei

Publicação ou divulgação de publicidade proibida

Crime de desobediência, do Código Penal

19

A publicidade de medicamentos **tem de**:

- Conter informação que esteja em concordância com o RCM
- Não ser enganosa
- Promover o uso racional do medicamento de forma objetiva e sem exageros ²⁹

A publicidade pode ser aplicada pelo titular de Autorização da Introdução do Mercado (AIM) ou por um terceiro

Na AIM o titular deve remeter ao Infarmed toda a informação publicitária
Deliberação nº044/CD/2008 ²⁹

A publicidade junto do público²⁹

Apenas medicamentos não sujeitos a receita médica e não comparticipados.

Deve conter pelo menos:

O nome do medicamento, ou marca, informações como indicações ou precauções e aconselhamento para o utente ler as informações do acondicionamento secundário e folheto informativo, e em caso de dúvida ou persistência de sintomas contactar o médico ou farmacêutico

Não pode ser incluída alguma informação, em destaque aquela que leve a concluir que não é necessário outros cuidados médicos, ou que sugira que o efeito é garantido, ou que melhora o estado de saúde normal



Reino Unido: proibiu os anúncios de televisão por publicidade enganosa ao dizer que atingia áreas específicas do corpo, o que implicaria um mecanismo diferente direcionado

Austrália o Tribunal Federal da Austrália condenou a marca por afirmar aliviar tipos de dor específicos e obrigou a remoção dessas designações com a marca a admitir a violação do direito do consumidor australiano ^{30,31}

20

07 Intervenção farmacêutica

Aconselhamento farmacológico e não farmacológico
Situação grave encaminhar a outras unidades de saúde

Sucesso terapêutico e resultados positivos

Ter em conta a situação

- Qual o problema
- Há quanto tempo
- Como classifica a dor em intensidade
- Desesperado ou não
- Urgente ou não
- Comorbidades, medicação

Efeitos adversos ocorrem mais frequentemente em utentes com mais comorbidades. Além disso, havendo ação mais rápida pode aumentar a probabilidade de efeitos adversos

Situação mais dolorosa

Resolução deve ser mais rápida

Deve ser aconselhado um Nurofen de absorção mais rápida para encurtar o tempo de alcance de concentrações plasmáticas terapêuticas

Seguir a ordem de absorções consoante a intensidade da dor **Como?**

21

Discussão

Rapidez ⚠️ Mais rápido → mais probabilidade de efeitos adversos –explicar ao utente

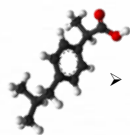
NUROFEN 400	NUROFEN Xpress N	NUROFEN Musc	NUROFEN Migrxpress
- Semelhante ao ibuprofeno padrão - C_{máx} 31-39 µg/ml - T_{máx} 70-90 min - Desintegração 16 min - Comprimidos	- C_{máx} 44-50 µg/ml - T_{máx} 32-34 min - Desintegração 6 min <u>Cápsulas</u>	- C_{máx} 43-53 µg/ml - T_{máx} 30-36 min - Desintegração 14 min - Comprimidos	- C_{máx} 43-49 µg/ml - T_{máx} 30-44 min - Desintegração 14 min - Comprimidos

Cápsulas mais cómodo
fator para a escolha

Diferença notória em relação ao Nurofen 400® mas não uns com os outros

22

08 Considerações finais



- O ibuprofeno é uma substância ativa comum, muito utilizada que pode ser diversificada quando lhe é alterada a formulação seja quanto à forma farmacêutica seja quanto à forma da substância ativa
- Alterações são de particular importância para a farmacocinética pois altera o perfil de absorção, que por sua vez é importante para a farmacodinâmica, para a sensação que o utente tem da ação do medicamento
- O impacto da publicidade nos medicamentos



Referências bibliográficas

1. Infomed. (2021). *Resumo das Características do Medicamento* Brufen. [Online]. Disponível em: [Infomed \(infarmed.pt\)](#). [Acedido a 20 de abril de 2022]
2. Ghilchloo, I., & Gerriets, V. (2021). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
3. Bushra, R., & Aslam, N. (2010). An overview of clinical pharmacology of ibuprofen. *Oman medical journal*, 25(3), 155–1661. <https://doi.org/10.5001/omj.2010.49>
4. Dewland, P. M., Reader, S., & Berry, P. (2009). Bioavailability of ibuprofen following oral administration of standard ibuprofen, sodium ibuprofen or ibuprofen acid incorporating poloxamer in healthy volunteers. *BMC clinical pharmacology*, 9, 19. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-9-19>
5. Vuilleumier, P. H., Schliessbach, J., & Curatolo, M. (2018). Current evidence for central analgesic effects of NSAIDs: an overview of the literature. *Minerva anesthesiologica*, 84(7), 865–870. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12607-1>
6. Infarmed. (2021). *Resumo das características do medicamento* Nurofen 400. [online]. Disponível em: [Infomed \(infarmed.pt\)](#). [Acedido a 20 de abril de 2022]
7. Infarmed. (2021). *Resumo das características do medicamento* Nurofen Musc. [online]. Disponível em: [Infomed \(infarmed.pt\)](#). [Acedido a 20 de abril de 2022]
8. Infarmed. (2021). *Resumo das características do medicamento* Nurofen Xpress. [online]. Disponível em: [Infomed \(infarmed.pt\)](#). [Acedido a 20 de abril de 2022]
9. Infarmed. (2021). *Resumo das características do medicamento* Nurofen Migrxpress. [online]. Disponível em: [Infomed \(infarmed.pt\)](#). [Acedido a 20 de abril de 2022]

Referências bibliográficas

10. Nurofen. (2021). *Produtos. Alívio da dor suportado pela ciência* [online]. Disponível em: [Produtos para o tratamento e alívio da Dor | Nurofen](#) [Acedido a 20 de abril de 2022]
11. Woolf C. J. (2010) What is this thing called pain?. *The Journal of clinical investigation* 120(11), 3742–3744. <https://doi.org/10.1172/JCI45178>
12. Babos, M. B., Grady, B., Wisnoff W., & McGhee, C. (2013) Pathophysiology of pain. *Disease-a-month* : DM, 59(10), 330–358. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2013.05.003>
13. Anwar K. (2016). Pathophysiology of pain. *Disease-a-month* : DM, 62(9), 324–329. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.05.015>
14. Vuilleumier, P. H., Schliessbach J., & Curatolo, M. (2018). Current evidence of central analgesic effects of NSAIDs: an overview of the literature. *Minerva anestesiologica* 84(7), 865–870. <https://doi.org/10.23736/S0375393.18.126071>
15. Blomqvist, A., & Engblom, D. (2018). Neural Mechanisms of Inflammation-Induced Fever. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 24(4), 381–399. <https://doi.org/10.1177/1073858418760481>
16. Weatherall M. W. (2015) Drug therapy in headache. *Clinical medicine (London, England)*, 15(3), 273–279. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.45273>
17. Bogduk N. (1995) Anatomy and physiology of headache. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 49(10), 435–445. [https://doi.org/10.1016/0753322\(96\)82687-4](https://doi.org/10.1016/0753322(96)82687-4)
18. Peters G. L. (2019) Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *The American journal of managed care*, 25(2 Suppl), S23–S34.

25

Referências bibliográficas

19. Sudershan, A., Mahajan, K., Singh, K., Dhar, M. K., & Kumar, P. (2022). The complexities of migraine: A debate among migraine researchers: A review. *Clinical neurology and neurosurgery*, 214, 107136. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107136>
20. Niddam, D. M., & Hsieh, J. C. (2009). Neuroimaging of muscle pain in humans. *Journal of the Chinese Medical Association* : JCMSA, 72(6), 285–293. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(09\)70374-0](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70374-0)
21. Grogan, S., & Preuss, C. V. (2021). Pharmacokinetics. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
22. Legg, T. J., Laurent, A. L., Leyva, R., & Kellstein, D. (2014). Ibuprofen sodium is absorbed faster than standard ibuprofen tablets: results of two open-label, randomized, crossover pharmacokinetic studies. *Drugs in R&D*, 14(4), 283–290. <https://doi.org/10.1007/s40268-014-0070-8>
23. Kyselović, J., Koscova, E., Lampert, A., & Weiser, T. (2020). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ibuprofen Lysinate in Comparison to Ibuprofen Acid for Acute Postoperative Dental Pain. *Pain and therapy*, 9(1), 249–259. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-00148-1>
24. Geisslinger, G., Dietzel, K., Bezler, H., Nuernberg, B., & Brune, K. (1989). Therapeutically relevant differences in the pharmacokinetic and pharmaceutical behavior of ibuprofen lysinate as compared to ibuprofen acid. *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*, 27(7), 324–328.
25. Bjarnason, I., Sancak, O., Crossley, A., Penrose, A., & Lanas, A. (2018). Differing disintegration and dissolution rates, pharmacokinetic profiles and gastrointestinal tolerability of over the counter ibuprofen formulations. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 70(2), 223–233. <https://doi.org/10.1111/jphp.12827>

26

Referências bibliográficas

26. Sörgel, F., Fuhr, U., Minic, M., Siegmund, M., Maeres, J., Jetter, A., Kinzig-Schippers, M., Tomalik-Scharte, D., Szymanski, J., Goesser, T., Toex, U., Scheidel, B., & Lehmacher, W. (2005). Pharmacokinetics of ibuprofen sodium dihydrate and gastrointestinal tolerability of short-term treatment with a novel, rapidly absorbed formulation. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 43(3), 140–149. <https://doi.org/10.5414/cpp43140>
27. Shin, D., Lee, S. J., Ha, Y. M., Choi, Y. S., Kim, J. W., Park, S. R., & Park, M. K. (2017). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation according to absorption differences in three formulations of ibuprofen. *Drug design, development and therapy*, 11, 135–141. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S121633>
28. Saano, V., Paronen, P., Peura, P., & Vidgren, M. (1991). Relative pharmacokinetics of three oral 400 mg ibuprofen dosage forms in healthy volunteers. *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*, 29(10), 381–385.
29. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. *Regime Jurídico dos Medicamentos de Uso Humano*. Diário da República. 1.ª série. nº 167. 2006. 6297–6383.
30. Dyer C. (2016). Nurofen advertisement was misleading, says watchdog. *BMJ (Clinical research ed.)*, 353, i3669. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3669>
31. Coppel A. (2015). Australian court orders Nurofen's specific pain range off the shelves. *BMJ (Clinical research ed.)*, 351, h6852. <https://doi.org/10.1136/bmj.h6852>

27



Anexo XXII. Tema 2 – Questionário realizado na FCB, sobre a formação interna.

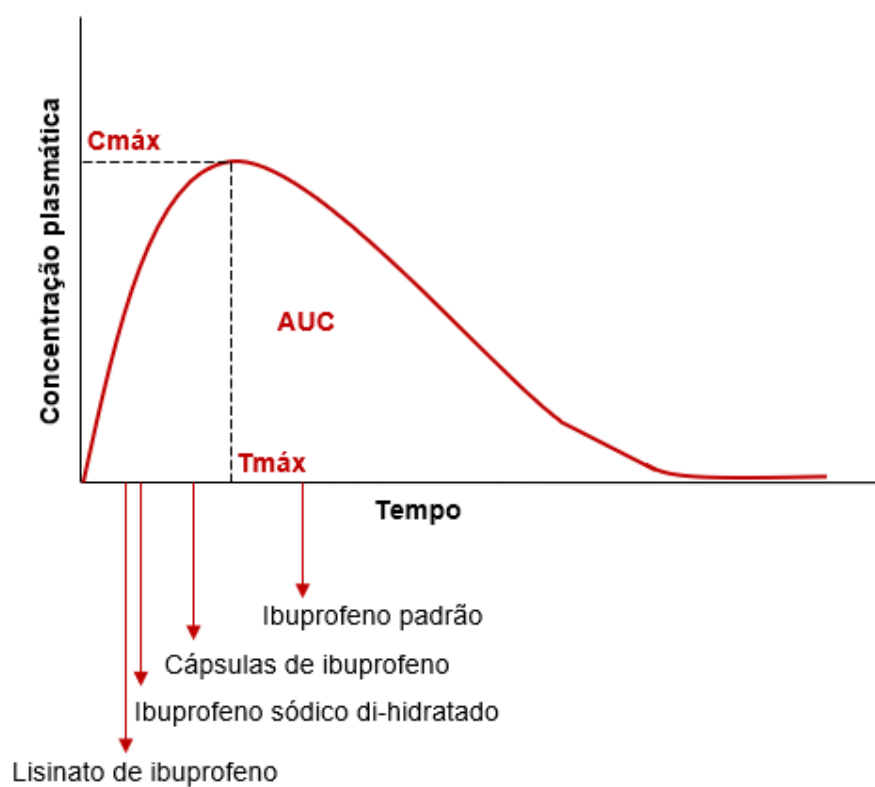
Questionário de avaliação da Formação Interna “Diferentes formulações de ibuprofeno: Especificidade terapêutica vs Publicidade”

O presente questionário é anónimo, e tem como objetivo avaliar a formação interna realizada na Farmácia Central Barros.

Caracterize a formação, assinalando com um “X”, de acordo com a escala seguinte.

<i>Classifico como...</i>	Muito Bom	Bom	Suficiente	Mau	Muito Mau
O interesse do tema abordado					
O método utilizado (PowerPoint)					
A apresentação feita pelo formador					
A contribuição para o aumento do conhecimento sobre o tema					
O impacto na atividade profissional					
A formação de forma geral					

Anexo XXIII. Tema 2 – Farmacocinética dos Nurofen 400.





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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