

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Tiago Emanuel Maia Rodrigues

M

2021-2022

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

Relatório de Estágio Curricular

Tiago Emanuel Maia Rodrigues

Farmácia Moreira Barros

janeiro de 2022 a julho de 2022

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

Orientador: Prof^a. Dr^a. Lúcia Saraiva

Monitor Farmácia comunitária: Dr^a. Irene Barros

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 30 de setembro de 2022

Tiago Emanuel Maia Rodrigues

Agradecimentos

Chegando ao fim deste percurso de 5 anos, não posso deixar de agradecer a todos aqueles que me acompanharam e caminharam comigo ao longo deste percurso.

Em primeiro lugar à minha família, ao meu pai, à minha mãe, ao meu irmão, aos meus avós, aos meus primos, tios, e madrinha. Graças a vocês esta etapa foi mais fácil e resta-me agradecer todo o apoio incansável que me deram, e por nunca me terem deixado ir abaixo.

À Eva, à Carol, ao Dinis, à Sandra, ao Gabi, ao Gui e ao Tomás, que tanto me aturaram e partilharam todos os momentos bons e maus comigo. Que o futuro nos reserve coisas boas e que continuemos esta caminhada lado a lado, como sempre.

À Tuna de Farmácia do Porto, e a todos os que através dela contactei, que tanto retribuiu e me mostrou o significado de associativismo e companheirismo. Um obrigado não chega para agradecer todas as memórias criadas.

À Dr^a. Irene Barros, e a toda a equipa da farmácia Moreira Barros, por me terem mostrado o que é ser farmacêutico e por me terem transmitido todos os conhecimentos possíveis.

Por fim, à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, ao pessoal docente e não docente, em particular à Professora Doutora Lúcia Saraiva que me acompanhou e orientou nesta etapa final.

Resumo

O seguinte relatório foi realizado no âmbito da unidade curricular de estágio do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas, o qual teve a duração de 6 meses em farmácia comunitária.

Este encontra-se dividido em duas partes, sendo que na primeira é feita uma breve descrição dos moldes em que decorreu o estágio curricular bem como o respetivo local, a farmácia Moreira Barros. Para além disso, nesta parte estão inseridas as atividades que tive oportunidade de realizar ao longo destes seis meses, sendo elas as seguintes: “Participação no rastreio à COVID-19”, “Pesquisa de interações medicamentosas numa instituição de terceira idade” e “Implementação de um questionário na dispensa de medicamentos hospitalares”.

Relativamente à segunda parte, encontram-se os três projetos que desenvolvi durante o meu percurso, sendo eles: “Seresto® vs CaniLeish® na prevenção do desenvolvimento de Leishmaniose Canina”, “Levodropropizina como uma molécula mais segura e eficaz no tratamento da tosse seca” e “O uso de anti-inflamatórios não esteróides e o risco cardiovascular”.

Índice

Declaração de Integridade.....	II
Agradecimentos.....	III
Resumo.....	IV
Índice.....	V
Índice de Anexos.....	VII
Índice de Figuras.....	VIII
Índice de Tabelas.....	IX
Lista de Abreviaturas.....	X
PARTE I - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular..	1
1. Contextualização do estágio curricular.....	1
2. Cronograma de atividades e sua explicação.....	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas.....	4
3.1. ATIVIDADE I – Participação no rastreio à COVID-19.....	4
3.2. ATIVIDADE II – Pesquisa de interações medicamentosas numa instituição de terceira idade.....	5
3.3. ATIVIDADE III – Implementação de um questionário na dispensa de medicamentos hospitalares.....	9
PARTE II – Projetos desenvolvidos em farmácia comunitária.....	11
Tema 1 - Seresto® vs CaniLeish® na prevenção do desenvolvimento de Leishmaniose Canina.....	11
1. Introdução.....	11
2. Distribuição.....	11
3. Transmissão e Ciclo de vida.....	12
4. Sinais clínicos.....	13
5. Prevenção.....	14
5.1. Prevenção tópica.....	14
5.1.1. Princípios ativos.....	14
5.1.2. Mecanismo de ação e toxicidade.....	15
5.1.3. Seresto®.....	15
5.2. Vacinação.....	16

5.2.1. Imunologia.....	16
5.2.2. CaniLeish®.....	17
5.3. Seresto® vs CaniLeish®.....	17
6. Conclusão.....	19
Tema 2 - Levodropropizina como uma molécula mais segura e eficaz no tratamento da tosse seca.....	20
1. Introdução.....	20
2. Epidemiologia.....	20
3. Causas.....	21
4. Fisiopatologia.....	21
5. Tratamento.....	22
5.1. Tipos de antitússicos.....	22
5.2. Antitússicos de ação central vs ação periférica.....	23
5.2.1. Efeitos secundários.....	23
5.2.2. Eficácia.....	24
6. Conclusão.....	25
Tema 3 - O uso de anti-inflamatórios não esteróides e o risco cardiovascular.....	25
1. Introdução.....	25
2. Risco cardiovascular.....	25
2.1. Doenças cardiovasculares.....	25
2.2. Fatores de risco.....	26
2.3. Cálculo do risco cardiovascular.....	26
3. Anti-inflamatórios não esteróides.....	27
3.1. Mecanismo de ação.....	27
3.2. Febre, inflamação e dor e AINEs.....	27
3.3. Efeitos adversos.....	28
4. AINEs e risco cardiovascular.....	29
4.1. AINEs seletivos.....	29
4.2. AINEs não seletivos.....	30
5. Uso de AINEs em doentes cardiovasculares.....	31
6. Conclusão.....	31
Conclusão Global.....	33

Bibliografia.....	34
--------------------------	-----------

Índice de Anexos

Anexo 1 – PowerPoint de suporte à formação interna.....	43
--	-----------

Anexo 2 – Tabela SCORE.....	48
------------------------------------	-----------

Índice de Figuras

Figura 1 – Distribuição geográfica de <i>Phlebotomus perniciosus</i> a outubro de 2020.....	12
Figura 2 – Concentração de IFN- γ presente nos cães vacinados e no grupo controlo em três momentos. Antes da vacinação (T0), um mês após esquema de vacinação completo (1M) e nove meses após esquema de vacinação completo (9M).....	18
Figura 3 – Avaliação da libertação de imidacloprida e flumetrina ao longo do tempo.....	19
Figura 4 – Distribuição da tosse em 944 homens e 922 mulheres.....	21

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas na farmácia Moreira Barros.....	2
Tabela 2 – Plano farmacoterapêutico 1.....	7
Tabela 3 – Plano farmacoterapêutico 2.....	8
Tabela 4 – Plano farmacoterapêutico 3.....	8
Tabela 5 – Plano farmacoterapêutico 4.....	9
Tabela 6 – Plano farmacoterapêutico 5.....	9

Lista de Abreviaturas

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

AVC – Acidente vascular cerebral

CanL – Leishmaniose canina

COX – Ciclooxigenase

COX-1 – Ciclooxigenase 1

COX-2 – Ciclooxigenase-2

IECAs – Inibidores da enzima conversora da angiotensina

IFN- γ – Interferão gama

IL-1 – Interleucina 1

IL-4 – Interleucina 4

IL-10 – Interleucina 10

LC – Leishmaniose cutânea

LPS – Lipopolissacarídeo

LV – Leishmaniose visceral

NF- κ B – Fator nuclear κ B

NMDA – Recetor ionotrópico ativado pelo ácido glutâmico

PGE₂ – Prostaglandina E₂

SINAVE – Sistema nacional de vigilância epidemiológica de doenças de declaração obrigatória

SNC – Sistema nervoso central

SNS – Serviço nacional de saúde

TGF- β – Fator de transformação do crescimento tumoral beta

TNF- α – Fator de necrose tumoral

UGT 2B7 – UDP-glucuronosiltransferase-2B

PARTE I - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular decorreu na farmácia Moreira Barros, durante o período de 6 meses, entre 17 de janeiro a 15 de julho. Esta encontra-se localizada na rua de S. Romão nº572, na Maia. Localizada perto do centro da cidade, e com um horário das 8h às 24h, a farmácia Moreira Barros recebe diariamente centenas de utentes. Esta faz ainda parte do grupo Sousa Torres, sendo este constituído por mais três farmácias, sendo elas a farmácia Sousa Torres, localizada no MaiaShopping, a farmácia São João, localizada em frente ao hospital de S. João e a farmácia Correia, localizada em Cinfães.

Relativamente ao seu espaço, a farmácia Moreira Barros conta com sete balcões para atendimento, uma balança e um medidor de pressão arterial e um gabinete composto por duas salas, sendo que na primeira se realizam as medições de parâmetros bioquímicos como glicemia, colesterol, triglicéridos e hemoglobina glicada. Para além disso, nesta sala realiza-se também a administração de medicamentos injetáveis. Na segunda, fazem-se os testes rápidos à COVID-19. No que diz respeito ao backoffice, este é composto pela área de receção de encomendas, na qual se inclui um conjunto de gavetas e estantes nos quais se armazenam os medicamentos e restantes artigos, o gabinete de preparação e distribuição de medicamentos para lares, o escritório, o gabinete de entregas ao domicílio, a casa de banho e a sala de refeições. A farmácia Moreira Barros possui ainda um robô de dois braços nos quais estão armazenados maior parte dos medicamentos sujeitos a receita médica.

Para além dos serviços mencionados anteriormente, a farmácia Moreira Barros realiza ainda consultas de nutrição, uma vez por semana, aceita medicamentos fora de prazo ou de uso para o VALORMED e disponibiliza um site online no qual é possível encomendar diversos produtos.

Atualmente, a equipa é constituída pela Dr^a Irene Barros, diretora técnica, mais 12 farmacêuticos e 2 técnicas de farmácia.

2. Cronograma de atividades e sua explicação

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas na farmácia Moreira Barros.

Atividades	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maió	Junho	Julho
Organização da farmácia, fontes de informação e encomendas e aprovisionamento	X	X	X	X	X	X	X
Contabilidade e gestão na farmácia							X
Dispensa de medicamentos	X	X	X	X	X	X	X
Aconselhamento e dispensa de outros produtos		X	X	X	X	X	X
Automedicação		X	X	X	X	X	X
Outros cuidados de saúde prestados na farmácia			X	X	X	X	X
Medicamentos e produtos manipulados				X	X	X	X
Qualidade	X	X	X	X	X	X	X
Atividade I	X	X	X	X	X	X	X
Atividade II		X	X				
Atividade III			X	X	X	X	X
Projeto I			X	X	X	X	X
Projeto II							X
Projeto III							X

O meu estágio curricular começou em janeiro com a participação e desenvolvimento da atividade número um, tendo sido o meu primeiro contacto com o ambiente de farmácia comunitária. Pouco tempo depois, e ainda no mesmo mês, comecei a desenvolver o trabalho no backoffice, tendo este sido iniciado com o rececionamento e armazenamento de encomendas, o que também me permitiu conhecer melhor a disposição e organização da farmácia. Posteriormente, foi-me concebida a aprendizagem no que diz respeito a prazos de validade, ou seja, como fazer a gestão dos mesmos e as respetivas devoluções.

Um dos pontos que considero muito positivo relativamente ao meu estágio, reside no facto de me ter sido permitido desde muito cedo observar atendimentos e começar a realizá-los com supervisão também numa fase inicial. Estes começaram por atendimentos que consistiam na receção e validação de prescrições médicas. Através destes consegui desde logo contactar com o sistema de preços de referência, bem como a dispensa de medicamentos psicotrópicos, que requerem um procedimento diferenciado dos restantes, e ter também uma ideia dos acordos existentes entre o serviço nacional de saúde (SNS) e outras entidades. Com a realização destes atendimentos foi também estimulado desde cedo a pesquisa de interações medicamentosas, a resolução de dúvidas dos utentes relativas a posologia ou modo de administração e a procura de contraindicações, o que acabou por fomentar o desenvolvimento de um aconselhamento farmacêutico positivo. Mais tarde, foi-me também permitido o atendimento, com supervisão, com aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica, o que me permitiu adquirir competências e conhecimentos para um aconselhamento de ótima qualidade. Quando demonstrei um maior à vontade com os diversos atendimentos foi-me então permitido o atendimento autónomo.

Estas consistiram nas principais atividades que englobaram maior parte do estágio curricular, tendo sido mantidas durante todo o período do mesmo.

Ocasionalmente, tive ainda oportunidade de assistir a formações que foram sendo realizadas na farmácia Moreira Barros, de diversas áreas, nomeadamente, área veterinária, cosmética e homeopatia.

Fruto de experiências e situações confrontadas durante o percurso efetuado na farmácia Moreira Barros, desenvolvi três atividades e três projetos, sendo um deles apresentado sob forma de formação interna à equipa (anexo 1), que se encontram desenvolvidos mais à frente no presente relatório.

Numa fase final, foi-me dado a conhecer a vertente fiscal da farmácia e pude contactar com o processo de faturação e processamento do receituário.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1. ATIVIDADE I – Participação no rastreio à COVID-19

Em 2021, e de forma a reduzir a disseminação do vírus, foi autorizada a comparticipação de testes rápidos antigénio. A farmácia Moreira Barros aderiu ao rastreio e foram realizados centenas de testes à população. Com o início do meu estágio estive envolvido nesta atividade, sendo responsável pela comunicação dos resultados dos testes ao sistema nacional de vigilância epidemiológica de doenças de declaração obrigatória (SINAVE).

A doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 consiste numa doença infecciosa responsável pelo aparecimento de sintomas ligeiros ou moderados, que tendem a desaparecer com um desenvolvimento natural, contudo em certos casos podem contribuir para a ocorrência de formas mais graves da doença, podendo mesmo levar à morte.^[1]

A sua transmissão ocorre de pessoa para pessoa através de partículas que podem ser expelidas pela boca ou nariz sob a forma de espirros ou tosse, maioritariamente. Esta transmissão é potenciada em ambientes pouco ventilados, fechados e de pouca dimensão, onde a permanência do ser humano é de longa duração. O contacto em superfícies contaminadas com posterior contacto na boca, nariz ou olhos pode ser também responsável pela transmissão do vírus.^[2]

Dentro dos sintomas mais comuns da doença incluem-se a febre, perda do olfato ou paladar e tosse. Como sintomas menos comuns podem surgir as dores de cabeça ou garganta e diarreia. Nos casos mais graves pode dar-se a falta de ar ou incapacidade respiratória, dor no peito e perda dos sentidos.^[3]

Relativamente à sua distribuição, o SARS-CoV-2 disseminou-se pelo mundo inteiro, encontrando-se até aos dias de hoje ativo. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou o novo vírus como uma pandemia.^[4]

No que diz respeito ao tratamento, este passa pelo fornecimento de oxigénio aos pacientes que se encontrem no estado mais grave da doença, enquanto para quem apresenta sintomas leves ou moderados não existe um tratamento específico.

Como métodos de prevenção são utilizadas as máscaras, de modo a cobrir o nariz e a boca, nos locais mais fechados ou em casos em que o distanciamento entre pessoas não é possível. A desinfeção das mãos e superfícies com soluções à base de álcool também constitui um importante método de prevenção de contração da doença. A vacinação contra o SARS-CoV-2 também resulta numa forte e

importante fonte de prevenção de desenvolvimento de uma forma grave da doença, uma vez que, o nosso sistema imunitário fica mais apto para combater o vírus numa possível infeção.^[5]

Como forma de colmatar a disseminação do vírus foram também desenvolvidos testes capazes de detetar a presença do mesmo. Estes podem ser do tipo PCR (*Polymerase Chain Reaction*), os quais são realizados em laboratório e detetam o material genético viral presente no organismo até 90 dias após a exposição ao vírus, ou do tipo antigénio, também conhecidos como testes rápidos, que produzem um resultado entre 15 e 30 minutos. Estes últimos apresentam uma menor especificidade quando comparados com os primeiros.^[6]

Esta atividade foi o meu primeiro contacto com os utentes enquanto profissional de saúde, sendo que estive também responsável pelo esclarecimento de diversas dúvidas colocadas pelos mesmos ao longo da realização da atividade, o que me obrigou a pesquisar mais sobre o tema para ir de encontro com as necessidades dos mesmos. Com a realização da mesma, senti ter também um papel ativo na diminuição da propagação da pandemia.

3.2. ATIVIDADE II – Pesquisa de interações medicamentosas numa instituição de terceira idade

A farmácia Moreira Barros é responsável pela preparação e distribuição de medicação para vários utentes em várias unidades prestadoras de cuidados de saúde. Durante o meu percurso, tive oportunidade de contactar com este serviço, estando envolvido no processo de dispensação de medicamentos para um lar de terceira idade. Daqui resultou a atividade “Pesquisa de interações medicamentosas numa instituição de terceira idade”, uma vez que são abrangidos utentes polimedicados e parte também do farmacêutico garantir a boa e correta distribuição dos medicamentos, bem como promover a adesão aos mesmos e detetar o mais rapidamente possível interações entre eles, contribuindo assim para um aumento de segurança no que diz respeito ao sistema de saúde.

A polimedicação consiste no uso de diversos medicamentos diferentes, ao mesmo tempo, por um determinado utente. Esta inclui fármacos sujeitos a receita médica, bem como fármacos de venda livre.^[7] Os pacientes mais afetados por este fenómeno caracterizam-se por pertencer à faixa etária mais avançada, ou seja, os idosos, uma vez que, com a progressão da idade o organismo vai sofrendo alterações marcadas por uma acumulação de dano celular ou molecular, resultando

em degradações mentais e físicas e culminando assim no aparecimento de vários problemas.^[8] A existência de certas doenças crónicas como demência, hipertensão, diabetes, dislipidemias e doenças pulmonares obstrutivas crónicas potenciam também o aparecimento da polimedicação.^[9] Com o avançar da idade a probabilidade de ocorrerem reações adversas são maiores, o que pode resultar numa cascata de prescrições, uma vez que pode haver confusão com o efeito secundário e pensar-se que se trata de uma nova doença.^[10]

Um estudo envolvendo 17 países europeus e Israel, realizado em 2018, veio mostrar que Portugal apresentava uma prevalência entre 35-37,4% de idosos polimedicados, com idades a partir de 65 anos, sendo dos países com maior prevalência deste fenómeno, quando comparado com os restantes.^[11] Uma vez que as prevalências das doenças crónicas referidas anteriormente têm vindo a aumentar, é de esperar que o recurso à polimedicação aumente também ainda mais no futuro. Para além disso, a descoberta de novas substâncias terapêuticas e o envelhecimento progressivo da população portuguesa irá também contribuir para o aumento da polimedicação em Portugal.

As principais consequências da polimedicação residem no facto de poder existir uma má adesão por parte do utente, uma vez que este pode não mostrar vontade de querer tomar tanta medicação, no aumento de custos para o sistema de saúde e no aparecimento de várias reações adversas a medicamentos.^[12]

Para a realização desta atividade foram recolhidas e adaptadas várias listagens de planos farmacoterapêuticos, que podem ser consultados nas tabelas, e foi feita a pesquisa de interações medicamentosas.

Relativamente ao plano número 1, foram encontradas no total três interações, sendo que estas ocorrem entre a sertralina e a risperidona (uma vez que são metabolizadas pela mesma isoforma do citocromo P450, a CYP2D6, estas podem competir entre si, aumentando assim o efeito de um dos compostos, uma vez que um é preferencialmente metabolizado. Contudo, só em doses superiores a 100mg/dia é que a sertralina leva a um aumento significativo da atividade da risperidona^[13]), o lisinopril e o lanoxin (os inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem conduzir ao aumento da concentração de lanoxin^[14]) e a levotiroxina e o lanoxin (a primeira pode causar a diminuição da atividade do lanoxin^[15]).

No que diz respeito ao plano número 2, encontraram-se cinco interações, sendo estas entre o diazepam, a quetiapina e o baclofeno (pode acontecer um efeito sinérgico a nível da sedação), o omeprazol e a levotiroxina (com o aumento do pH gástrico provocado pelo protetor do estômago, a concentração de levotiroxina pode

ficar reduzida. Contudo, estudos mostram que em concentrações de 20mg/dia ou 40mg/dia, o omeprazol não interfere com a absorção da levotiroxina^[16] e o omeprazol e o diazepam (uma vez que ambos são metabolizados pela CYP2C19, o omeprazol pode conduzir a um aumento da concentração de diazepam^[17]).

Sobre o plano número 3, foram encontradas três interações, sendo que estas acontecem entre o clobazam com a sertralina (através da interferência no metabolismo pela CYP2D6, o clobazam pode contribuir para o aumento das concentrações séricas de sertralina^[18]), o alprazolam (pode ocorrer o aumento dos efeitos a nível do sistema nervoso central) e o pantoprazol (uma vez que são ambos metabolizados pelo CYP2C19, o pantoprazol pode levar a um aumento da concentração de clobazam^[19,20]).

Relativamente ao plano 4, este resultou em quatro interações, sendo elas entre o bisoprolol com o losartan (ambos proporcionam um aumento da concentração sérica de potássio^[21]) e a furosemida (como visto anteriormente, o bisoprolol contribui para o aumento da concentração de potássio, já a furosemida contribui para a sua diminuição^[22]), o losartan com a furosemida (devido também às suas ações opostas em relação à concentração de potássio) e o lorazepam com a quetiapina (pode haver um sinergismo a nível da sedação).

Por fim, no plano 5, foram encontradas oito interações. Estas ocorrem entre a venlafaxina e o aripiprazol (uma vez que ambos são metabolizados pelo CYP2D6, a inibição desta enzima pela venlafaxina pode conduzir a um aumento da toxicidade do aripiprazol.^[23,24] Contudo a venlafaxina trata-se de um inibidor fraco^[24]), o alprazolam com o flurazepam, lorazepam e aripiprazol (sinergismo a nível de sedação), o flurazepam com o lorazepam e o aripiprazol (igual sinergismo em termos de sedação) e o lorazepam com o aripiprazol (também responsáveis por um incremento na sedação).

Com base na análise dos planos farmacoterapêuticos, foi possível concluir que, mesmo em doentes polimedicados, as interações encontradas não se mostraram muito graves, sendo estas moderadas ou menores. Contudo não deixam de requerer monitorização e acompanhamento de modo a verificar a ocorrência de efeitos secundários que possam surgir destas combinações de fármacos. Caso surgisse uma interação maior, passaria também pelo farmacêutico alertar o paciente, bem como comunicar ao médico para se procurar uma alternativa mais segura.

Tabela 2 – Plano farmacoterapêutico 1.

Medicamento

Levotiroxina sódica 0,112 mg
Lanoxin MD 0,125 mg
Lisinopril 5 mg
Dabigatrano 110 mg
Risperidona 0,5 mg
Rosuvastatina 10 mg
Sertralina 50 mg

Tabela 3 – Plano farmacoterapêutico 2.

Medicamento
Baclofeno 25 mg
Diazepam 5 mg
Levotiroxina sódica 0,100 mg
Omeprazol 20 mg
Hidroclorotiazida/Espironolactona
Quetiapina 100 mg

Tabela 4 – Plano farmacoterapêutico 3.

Medicamento
Alprazolam 0,25 mg
Amlodipina 5 mg
Clobazam 10 mg
Levetiracetam 500 mg
Levetiracetam 250 mg
Pantoprazol 20 mg

Sertralina 50 mg

Tabela 5 – Plano farmacoterapêutico 4.

Medicamento
Bisoprolol 5 mg
Furosemida 40 mg
Lorazepam 2,5 mg
Losartan 50 mg
Pitavastatina 1 mg
Quetiapina 50 mg
Rabeprazol 20 mg

Tabela 6 – Plano farmacoterapêutico 5.

Medicamento
Alprazolam 1 mg
Amlodipina 5 mg
Aripiprazol 15 mg
Lorazepam 2,5 mg
Flurazepam 30 mg
Venlafaxina 150 mg

3.3. ATIVIDADE III – Implementação de um questionário na dispensa de medicamentos hospitalares

Um dos serviços fornecidos pela farmácia Moreira Barros consiste na dispensa de medicamentos hospitalares aos utentes. Através do Despacho nº4270-C/2020 publicado a 7 de abril, foi permitido às farmácias realizar a dispensa de determinados

medicamentos que normalmente são dispensados em ambiente hospitalar, a utentes que assim o preferissem.^[25]

Este serviço funciona através do primeiro contacto do utente com um dos canais para solicitação de entrega da medicação na farmácia (linha 1400, hospital ou farmácia), os quais remetem para a linha de apoio ao farmacêutico, que é responsável pela coordenação entre os farmacêuticos hospitalares e comunitários. Posteriormente, o hospital prepara e envia a medicação para a farmácia escolhida pelo utente e por fim, resta só o mesmo fazer o levantamento.^[26]

Através deste serviço, surge a atividade “implementação de um questionário na dispensa de medicamentos hospitalares”, que consiste na realização de certas perguntas no ato de dispensa do medicamento. Uma vez que se trata de substâncias que normalmente são adquiridas em meio hospitalar, estas requerem uma atenção especial. Assim, as perguntas que se encontram incluídas neste questionário são as seguintes: “Notou um agravamento da doença?”, “Notou o aparecimento de algum efeito adverso?”, “Faz mais alguma medicação?” e “Quantos comprimidos ainda tem?”.

A necessidade destas perguntas surge com o facto de normalmente se tratar de doenças mais graves como a esclerose múltipla, na qual costuma ser dispensada a fampridina^[27], ou o cancro da mama, na qual costuma ser dispensado o anastrozol^[28], por exemplo. Assim, e pegando nestas últimas duas doenças, visto que são doenças que com o tempo a sua progressão mostra-se extremamente desfavorável, justifica-se o uso da primeira pergunta “Notou um agravamento da doença?”, uma vez que com o agravamento da patologia, o medicamento pode já não estar a ser eficaz e a doença pode estar a progredir em direção ao pior caminho. A terceira pergunta surge no seguimento de uma resposta positiva à segunda, de modo a tentar perceber se existem interações entre os medicamentos hospitalares com os restantes medicamentos que o utente já toma, ou se há algum novo efeito adverso do medicamento hospitalar. Na possibilidade de surgir uma interação entre estas substâncias é necessário identificá-la e comunicá-la rapidamente, de modo que possam ser feitas as alterações necessárias. Por fim, a quarta pergunta surge com a possibilidade de o utente não estar a cumprir com a posologia prescrita pelo médico. Uma vez que o levantamento do medicamento é feito por norma de mês a mês, com esta pergunta é nos possível prever se o paciente está a aderir à medicação ou não. Mais uma vez, a má adesão por parte do utente à terapia pode conduzir a uma atividade ineficaz do medicamento, estando-se assim a contribuir para uma progressão desfavorável da patologia.^[29]

Durante o meu estágio, com a realização desta atividade foi possível

estabelecer uma dispensa mais segura e cuidadosa com este tipo de medicação. Felizmente, não foram obtidas respostas preocupantes enquanto a atividade decorreu, caso contrário o procedimento seria contactar a linha de apoio ao farmacêutico de modo a estabelecer um contacto mais ágil com o hospital, com o objetivo de resolver o problema com a maior brevidade possível.

PARTE II – Projetos desenvolvidos em farmácia comunitária

Tema 1 - Seresto® vs CaniLeish® na prevenção do desenvolvimento de Leishmaniose Canina

1. Introdução

A Leishmaniose consiste num grupo de doenças resultantes da invasão de parasitas protozoários do género *Leishmania* nos fagócitos mononucleares dos mamíferos. A sua transmissão resulta da atividade hematófaga dos flebotomíneos pertencentes aos géneros *Lutzomyia* e *Phlebotomus*.^[30]

Cerca de 70 espécies de mamíferos são consideradas hospedeiras das mais variadas espécies de *Leishmania*, sendo que algumas podem ser até classificadas como reservatórios do parasita na natureza. Dentro das espécies com maior predominância de infeções encontram-se os roedores e os canídeos.^[30]

Estes protozoários causam uma variedade de apresentações clínicas que variam de severidade, desde a leishmaniose cutânea (LC), que pode apresentar um processo de recuperação natural, até à leishmaniose visceral (LV), sendo esta a apresentação mais fatal e severa, especialmente em casos que não sejam tratados. A nível global, com exceção da zona este do continente africano, a LV é considerada uma zoonose, ou seja, a transmissão ocorre do animal para o ser humano. No que diz respeito ao cão, o principal agente etiológico da leishmaniose canina (CanL) foi identificado como *Leishmania infantum*. A CanL é uma das zoonoses potencialmente fatais para o homem e para os cães, sendo esta também considerada uma doença emergente.^[30]

2. Distribuição

A nível europeu a CanL encontra-se predominantemente nos países mais a sul, nomeadamente Portugal, Espanha, Itália, Grécia e França, sendo estes países considerados altamente endémicos.^[31] Contudo, existe uma tendência de

propagação para países mais a norte, provavelmente devido às alterações climáticas (uma vez que o aumento da temperatura favorece a atividade do flebótomo), e também ao aumento de viagens que incluem cães (no caso de viagens com destino a países endémicos, os animais podem adquirir a doença e levá-la para o país de partida).

Especificamente em Portugal, a doença é endémica em todo o território continental, mas existem zonas mais afetadas como o caso das zonas Trás-os-Montes e Alto Douro, área metropolitana de Lisboa e Setúbal, Beira Interior, Alentejo e Algarve.^[32] Tratando-se de um país pequeno, qualquer deslocação pode resultar num risco de contágio elevado.

Esta distribuição toma esta forma devido também à distribuição do principal agente responsável pela transmissão da *L. infantum*, o *Phlebotomus perniciosus*, que, como podemos ver pela figura 1, encontra-se presente nas mesmas zonas referidas anteriormente.^[33]

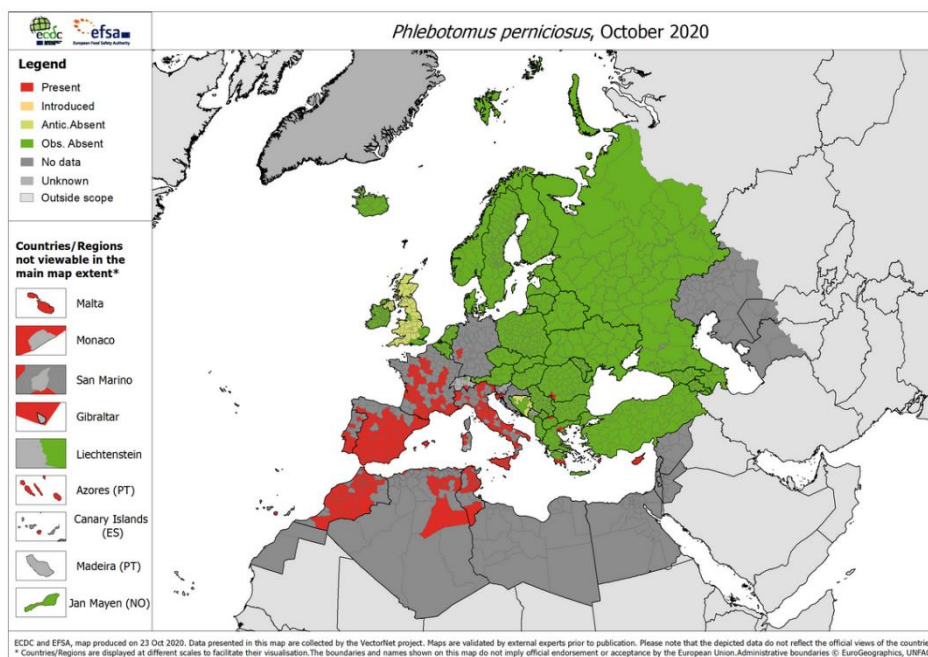


Figura 1 – Distribuição geográfica de *Phlebotomus perniciosus* a outubro de 2020. Retirado de [33].

3. Transmissão e Ciclo de vida

A *L. infantum* apresenta um ciclo de vida digenético, ou seja, necessita de dois hospedeiros para se completar. Neste caso, o parasita alterna entre o mamífero e o inseto vetor.

Quando acontece a picada do flebótomo para realizar a sua refeição hematofágica num hospedeiro infetado, há a ingestão de macrófagos que contêm o parasita na sua forma amastigota, ou seja, imóvel e redonda. Segue-se a transformação para a forma promastigota, esta já flagelada e sujeita a divisões binárias, permitindo assim a sua multiplicação. Esta transformação ocorre a nível do trato gastrointestinal do vetor. Seguidamente, estes migram para as glândulas salivares do inseto, sendo assim transmitidas a outro hospedeiro aquando da refeição do flebótomo. Quando as formas promastigotas atingem a pele do novo hospedeiro, os macrófagos fagocitam o parasita e este adquire novamente a forma amastigota. É nos macrófagos que este se reproduz assexuadamente e continuamente até que a célula rebente. Posteriormente, vão infetar novas células fagocitárias mononucleares em diversos órgãos, nomeadamente fígado e baço. Podem também atingir a medula óssea e os gânglios linfáticos.^[30]

Nos casos em que o flebótomo não está presente, a transmissão pode ocorrer por via sexual ou transplacentária, ocorrendo assim a disseminação e manutenção do parasita. Contudo, estes tipos de transmissão são muito pouco frequentes. A transmissão de *Leishmania* por estas vias já foi descrita em cães e até mesmo humanos. Existem estudos que comprovam a existência de lesões genitais associadas à LV em cães e mostram que a transmissão é mais eficaz do macho infetado para a fêmea suscetível à infeção. Para além disso, já foi também detetado *Leishmania* em amostras biológicas incluindo a placenta. Assim, estes estudos comprovam a transmissão vertical de CanL. Partilha de seringas, transplante de órgãos e transfusões sanguíneas devem ser também tidas em conta como formas de transmissão de *Leishmania*.^[30]

A transmissão do parasita por pulgas e carraças não apresenta nenhum estudo que comprove a sua relação, nem o papel que estes vetores podem ter no ciclo de vida do parasita, contudo nunca se deve descartar o tratamento contra estes insetos.^[30]

4. Sinais clínicos

Os sinais clínicos da CanL são muito variáveis e dependem de vários fatores, incluindo fatores genéticos e imunitários. Assim, alguns cães conseguem controlar o desenvolvimento repentino da CanL por vários anos, sem aparecimento de sinais evidentes de infeção (o que pode dificultar o diagnóstico precoce da CanL). Por outro lado, outros cães infetados podem manifestar um desenvolvimento acelerado e severo da doença, sendo este caso mais fatal.^[30]

Na típica LV, um dos primeiros sinais consiste na linfadenopatia resultando num aumento dos gânglios linfáticos. Mais tarde surgem os problemas dermatológicos, sendo estes muito frequentes (cerca de 90% dos cães que apresentam CanL sofrem de lesões cutâneas) e variáveis na sua caracterização e extensão. Dentro destas lesões inserem-se a dermatite esfoliativa, que pode ser localizada ou disseminada, dermatite erosiva/ulcerativa, hiperqueratose nasal, onicogribose e despigmentação nasal. Outros sinais incluem a anemia, perda de peso, hepatoesplenomegalia, hipotrofia muscular, artrites e manifestações neurológicas.^[30]

5. Prevenção

Visto que a principal fonte de transmissão da CanL é a picada do flebótomo, a medida preventiva de desenvolvimento da doença com maior foco passa pelo impedimento do contacto do inseto com o animal. Isto pode ser feito através de métodos físicos (como a instalação de redes mosquiteiras que impeçam a entrada do flebótomo em casa), bem como métodos químicos (produtos aplicados no animal através de coleiras ou pipetas).

No caso destes métodos falharem, o animal tem que estar preparado para combater o parasita após a picada do inseto. Isto acontece através duma resposta imunológica previamente definida, ou seja, através da vacinação.

5.1. Prevenção tópica

Vários progressos significativos foram realizados no mercado de desenvolvimento de parasiticidas para cães, levando assim a um aumento de produtos disponíveis no mercado para tratar problemas relacionados com artrópodes hematófagos, como mosquitos, pulgas, carraças e flebotomos.

5.1.1. Princípios ativos

Os princípios ativos que demonstram uma atividade eficaz contra o flebótomo e podem ser aplicados por via tópica limitam-se aos piretróides sintéticos.^[34]

Estes são compostos semelhantes às piretrinas derivadas das flores da família *Asteraceae*. As piretrinas já eram conhecidas pela sua atividade inseticida, contudo são moléculas fotossensíveis e degradam-se rapidamente no meio ambiente. Já os piretróides sintéticos são estáveis na presença de luz e conseguem manter a sua atividade inseticida por mais tempo. Para além disso, são lipofílicos, permitindo assim a ligação à camada lipídica do pelo do cão, e apresentam baixa volatilidade, o que permite um aumento do tempo de permanência do composto no animal.

Existem ainda os compostos pertencentes à segunda geração de piretróides, sendo estes ainda mais estáveis que os anteriores e com uma atividade inseticida 10 a 1000 vezes maior. Neste grupo incluem-se a permetrina, a deltametrina e a flumetrina.^[34]

5.1.2. Mecanismo de ação e toxicidade

Os piretróides exercem neurotoxicidade e atuam maioritariamente por contacto. A penetração da substância ocorre pelas aberturas naturais presentes no exoesqueleto dos insetos.^[34]

O local exato de ação destas moléculas não é inteiramente conhecido, porém, sabe-se que está voltado para os canais de sódio localizados nas membranas celulares do sistema nervoso dos artrópodes. Estes vão desencadear uma hiperestimulação neuronal contribuindo assim para episódios de convulsões nos insetos, seguidos de paralisia e morte.^[34]

Este mecanismo de ação não é seletivo para os artrópodes, pelo que os compostos não são desprovidos de alguma toxicidade. Apesar de não serem absorvidos para a corrente sanguínea do animal, já foram reportados alguns casos de toxicidade sistémica em cães. Contudo, são casos raros, uma vez que, mesmo quando ocorre absorção do composto, o animal consegue metabolizar pela via hepática e excretar os metabolitos conjugados, pela urina ou fezes, muito rapidamente. Os gatos, devido à ausência da enzima glucuronosiltransferase, são propensos a uma maior toxicidade por parte destes compostos, visto que não conseguem metabolizá-los. Assim, deve-se evitar o contacto entre gatos e cães tratados com estes compostos. A associação de piretróides com espécies aquáticas (principalmente os peixes) também resulta em mecanismos de toxicidade, pelo que, não se deve permitir a entrada de cães tratados em cursos de água até 48h após o tratamento.^[34]

5.1.3. Seresto®

A coleira Seresto® para além de proteger o animal contra o vetor da leishmaniose, elimina também pulgas e carraças, por contacto. Esta funciona através da libertação das substâncias ativas de maneira controlada e prolongada através duma matriz polimérica, fornecendo um tratamento com aplicação menos frequente.^[35]

A sua substância ativa consiste na flumetrina associada à imidacloprida. A imidacloprida é um neonicotinóide de primeira geração, tendo assim uma atividade

agonista dos recetores nicotínicos do inseto.^[36] A flumetrina, como visto anteriormente, faz parte da segunda geração de piretróides, exercendo uma atividade inseticida muito potente. A combinação destas duas substâncias ativas resulta num sinergismo, obtendo-se assim uma atividade mais eficaz do que quando usadas em separado.^[37]

Relativamente à sua eficácia, um estudo envolvendo 219 cães foi realizado numa zona altamente endémica para a CanL, dos quais 102 cães foram tratados com o colar e os restantes 117 mantiveram-se sem tratamento. No fim do estudo, apenas 4% dos animais pertencentes ao grupo tratado é que desenvolveram CanL, enquanto no grupo dos não tratados 60,7% desenvolveram a doença, concluindo-se assim uma eficácia de 93,4% para o colar.^[38]

No que diz respeito à toxicidade do produto, uma vez que a absorção sistémica é quase nula, só se verificam reações adversas locais, nomeadamente, comichão, alopecia parcial e eritema. Estas reações são provocadas devido ao contacto irritativo e hipersensibilidade.^[34]

5.2. Vacinação

A vacinação contra a CanL é uma ferramenta relativamente recente, pelo que, apenas duas vacinas se encontram atualmente licenciadas na Europa, sendo elas, a CaniLeish e a Letifend.^[39]

Estas têm como intuito promover a estimulação do sistema imunitário do animal para evitar a progressão da CanL, com base no antigénio que se encontra presente na vacina.

5.2.1. Imunologia

A eficácia do sistema imunitário é que vai ditar o progresso e a patogenicidade da doença, sendo assim um fator extremamente importante na manifestação clínica da CanL.

Os mecanismos imunológicos que determinam a suscetibilidade ou resistência à infeção ainda não são muito bem conhecidos, contudo, sabe-se que nos cães a proteção contra a leishmaniose é conferida pelas células T do tipo Th1 e também pela produção de interferão-gama (IFN- γ) e do fator de necrose tumoral (TNF- α). Estes levam a uma estimulação dos macrófagos para produzirem óxido nítrico, substância que conduz a uma ação oxidativa nas células, conduzindo-as assim para a morte e, por consequência, a morte do parasita presente nas células.^[40]

Por outro lado, quando a doença começa a espalhar-se e a evoluir, verifica-se

uma atividade mediada pelas células T do tipo Th2, que vão contribuir para a produção do fator de transformação do crescimento tumoral beta (TGF- β) e diversas interleucinas. A interleucina-10 (IL-10), interleucina-4 (IL-4) e o TGF- β vão acentuar o declínio da atividade do tipo Th1, inibindo assim o processo de estimulação de produção de óxido nítrico, possibilitando ainda mais a progressão da CanL.^[40]

Assim, é necessário haver um equilíbrio entre o tipo de atividade Th1 e Th2, com o intuito de prevenir o desenvolvimento e progressão da CanL.

5.2.2. CaniLeish®

A CaniLeish® encontra-se licenciada na Europa desde 2011, e foi a primeira vacina a ser permitida como medida de prevenção no desenvolvimento da CanL. Na sua composição estão presentes proteínas excretadas-secretadas da forma promastigota de *L. infantum*. Para além disso, contém um adjuvante de saponina. Esta deve ser administrada 3 vezes, com um intervalo de 21 dias, sendo que a proteção é obtida um mês após a terceira injeção, e o reforço deve ser efetuado anualmente.^[41]

Esta vacina estimula a atividade de células T do tipo Th1, permitindo um aumento da produção de óxido nítrico, como explicado anteriormente, aumentando assim a atividade leishmanicida dos macrófagos.^[41]

Relativamente à sua eficácia, um estudo realizado por Gaetano Oliva mostra que esta apresenta 68,4% de probabilidade de impedir o desenvolvimento e apresentação de sinais clínicos da CanL. Neste estudo 90 cães foram expostos à *L. infantum*, em duas zonas altamente endémicas, durante duas alturas de transmissão consecutivas.^[42]

No que diz respeito a efeitos adversos, normalmente é uma vacina bem tolerada, contudo não isenta de diversas reações, nomeadamente, eritema, edema, dor à palpação, apatia, hipertermia e alterações digestivas. Anorexia e vômitos já foram problemas também associados à vacina.^[43]

5.3. Seresto® vs CaniLeish®

Um estudo foi realizado em 2016 com o intuito de comparar a eficácia de dois colares e a vacina na prevenção do desenvolvimento de CanL em animais, numa zona altamente endémica. Este incluiu um total de 224 cães jovens, dos quais 55 foram tratados com Seresto®, 54 foram vacinados com CaniLeish® e 55 não foram tratados sendo usados como controlo. Os restantes 60 animais foram tratados com outra coleira, no caso a Scalibor®. Estes foram seguidos durante um ano, sendo

que nos dias 120, 210 e 360 foram recolhidos dados para verificar a presença de *L. infantum* nos animais.^[44]

No fim do estudo, houve uma incidência de *L. infantum* de 5,5% nos cães tratados com Seresto® e relativamente aos cães vacinados não houve uma diferença em relação ao controlo, pelo que 15,4% dos animais vacinados encontravam-se com infeção ativa. Assim pode-se concluir que a coleira Seresto® apresenta-se como uma melhor solução para prevenir o desenvolvimento de CanL quando em comparação com a vacina CaniLeish®.^[44] Isto deve-se ao facto de a coleira impedir a picada do mosquito, o que acaba por repelir por completo a infeção. Já a vacina atua após a picada, havendo assim um risco maior da doença poder progredir. Para além disso, um estudo realizado na província de Girona, zona também endémica para a CanL, concluiu que os níveis de IFN- γ , estimulados pela vacinação, começam a reduzir a partir do 9º mês (figura 2) o que acaba por reduzir a proteção contra a CanL, e visto que o reforço só é realizado após 12 meses, existe um período de tempo em que os animais ficam mais suscetíveis ao avanço da doença.^[45] Relativamente à coleira, um estudo que se focou na libertação de imidacloprida e flumetrina ao longo do tempo conclui que estas se libertam sempre em doses quase lineares ao longo de 8 meses, tempo necessário para trocar de coleira, o que contribui para a elevada eficácia da mesma (figura 3).^[37]

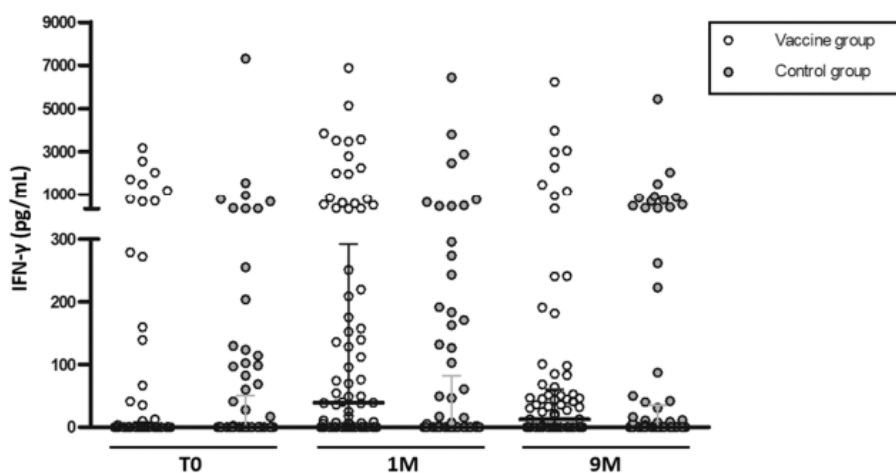


Figura 2 – Concentração de IFN- γ presente nos cães vacinados e no grupo controlo em três momentos. Antes da vacinação (T0), um mês após esquema de vacinação completo (1M) e nove meses após esquema de vacinação completo (9M). Retirado de [45].

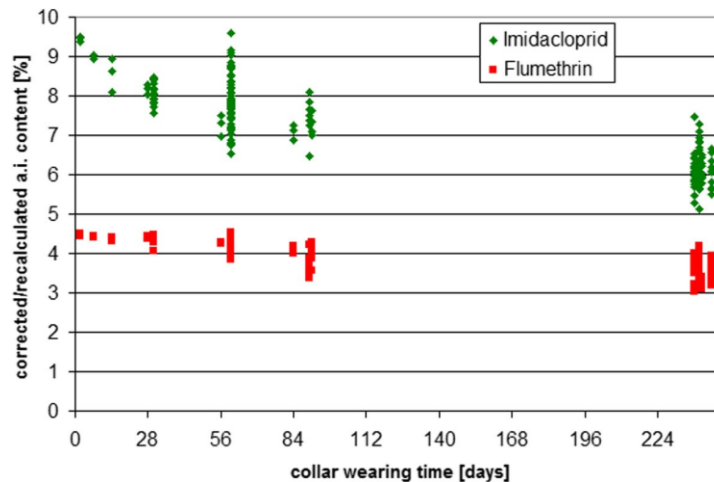


Figura 3 – Avaliação da libertação de imidacloprida e flumetrina ao longo do tempo. Retirado de [37].

6. Conclusão

Durante o meu estágio fui muitas vezes confrontado com a área veterinária, uma área que passa muitas vezes despercebida no mundo farmacêutico, mas na qual podemos acabar por ter um papel fulcral. Tendo como ponto de partida esta doença, que atualmente se encontra a emergir cada vez mais, achei pertinente abordar este projeto, até porque novos mecanismos para tentar travar a progressão da patologia continuam a surgir e também nos cabe a nós, farmacêuticos, ajudar e informar corretamente o utente para que as medidas certas sejam adotadas.

Assim, com a realização deste projeto, concluo que, quando se trata da prevenção de desenvolvimento da CanL, o aconselhamento deve-se voltar para a prevenção tópica, como a coleira Seresto®, devido à sua elevada eficácia, ou então para a vacinação, mas sempre acompanhada do repelente tópico e nunca como método único.

Tema 2 - Levodropropizina como uma molécula mais segura e eficaz no tratamento da tosse seca.

1. Introdução

A tosse consiste num importante mecanismo de defesa do nosso organismo, funcionando assim, como um método de limpeza das vias respiratórias, promovendo a libertação de corpos estranhos presentes nas vias aéreas.^[46] Esta acontece quando os recetores sensoriais presentes na mucosa do trato respiratório são ativados por estímulos, quer mecânicos quer químicos. Estes recetores vão ser responsáveis por enviar impulsos até ao centro da tosse, localizado no bulbo raquidiano (no caso de tosse involuntária), ou até ao córtex cerebral (no caso de tosse voluntária).^[47]

De acordo com a sua duração, esta pode ser classificada como crónica ou aguda. Na tosse aguda esta mostra-se de pouca duração (inferior a 3 semanas) e acompanhada de outros sintomas, sendo que a necessidade de recorrer a uma consulta médica é reduzida. No caso da tosse crónica, esta já é de maior duração (superior a 8 semanas) e pode estar ligada a causas mais diversificadas.^[48]

A tosse pode ainda ser classificada como produtiva, relacionada com a produção de expectoração, ou seca, quando se verifica a ausência de expectoração.^[49]

2. Epidemiologia

A tosse é um sintoma que está presente numa grande variedade da população, em geral. Daí ser necessário avaliar a epidemiologia da mesma.

Uma compilação de três grandes estudos epidemiológicos da tosse, envolvendo o inquérito da comunidade europeia da saúde respiratória, o estudo francês da genética e ambiente da asma e o estudo francês E3N, veio mostrar que existe uma elevada prevalência do sintoma durante o período noturno e quando este deriva de um estímulo. A tosse crónica seca também apresentou uma maior prevalência quando comparada com a tosse crónica produtiva. Para além disso, notou-se que os elementos do sexo masculino apresentaram uma maior prevalência do sintoma durante o período diurno quando comparados com os elementos do sexo feminino.^[50]

Relativamente à sua distribuição mundial, esta mostrou-se significativamente

mais frequente nos continentes europeu e americano do que nos continentes asiático e africano.^[51]

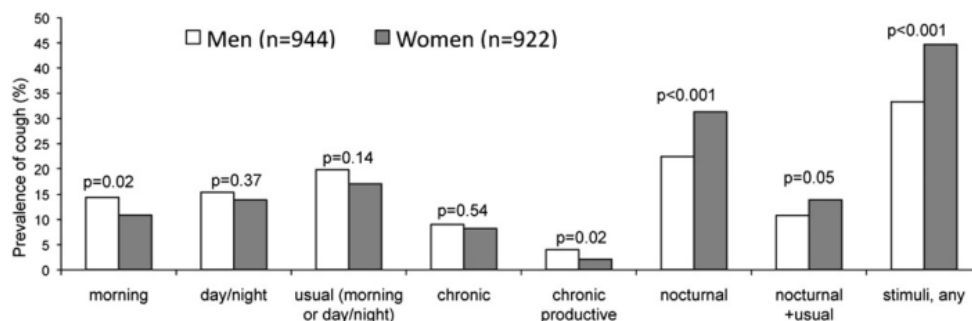


Figura 4 – Distribuição da tosse em 944 homens e 922 mulheres. Retirado de [50].

3. Causas

Dentro das causas mais comuns da tosse seca estão incluídas a asma (uma vez que há um estreitamento das vias aéreas), o refluxo gastroesofágico (o ambiente ácido proveniente do estômago é responsável pela irritação do esôfago podendo ativar o reflexo de tosse), infecções virais ou bacterianas (faringite e sinusite) e alergias.^[52]

Várias partículas presentes no ar podem também contribuir para o despoletar do sintoma, uma vez que podem causar irritação a nível das vias aéreas. Como exemplo temos o fumo do tabaco, as poeiras e o pólen.^[53]

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) podem também constituir uma fonte de tosse seca, uma vez que vão ser responsáveis pelo aumento da concentração de bradicinina.^[54]

Casos mais raros como cancro do pulmão, colapso pulmonar e falha cardíaca também podem estar relacionados com a tosse.^[55]

4. Fisiopatologia

Como visto anteriormente, a tosse consiste num importante mecanismo reflexivo de defesa. Este pode ser compreendido entre três fases: uma primeira que consiste na fase inspiratória, outra que consiste numa expiração forçada contra a glote fechada e, por fim, uma outra que consiste na abertura da glote com uma consequente expiração rápida, produzindo-se assim o som típico da tosse.^[53]

As alterações inflamatórias ou mecânicas a nível das vias aéreas, ou a inalação de agentes irritantes vão provocar a ativação do estímulo.^[56] Os nervos sensitivos

que respondem a este tipo de estímulo denominam-se de recetores de rápida adaptação, recetores de lenta adaptação ou recetores de fibras C.^[57] Os dois primeiros são ativados pelo fumo do cigarro, redução da compliance pulmonar, congestão pulmonar, broncoconstrição, soluções hipertónicas ou hipotónicas, soluções ácidas ou básicas e estímulos mecânicos. Estes são mielinizados e apresentam menor sensibilidade aos estímulos químicos. Os últimos são mais sensíveis aos iões de hidrogénio, ou seja, em ambiente ácido, à bradicinina e à capsaicina. Não apresentam mielina e, portanto, apresentam uma condução mais lenta em comparação com os primeiros.^[58]

As fibras aferentes dos recetores presentes nas vias aéreas convergem através do nervo vago no centro da tosse. Os centros corticais superiores vão ser responsáveis pelo controlo do centro da tosse e emitir a resposta eferente através do nervo vago, frênico e motor.^[57]

5. Tratamento

A terapia para a tosse deve ser iniciada quando esta deixa de possuir uma função útil e as suas complicações representam um potencial risco para a saúde humana.^[59]

5.1. Tipos de antitússicos

Relativamente aos antitússicos existentes, para tosse seca, eles podem ser divididos em duas categorias, os antitússicos de ação central ou de ação periférica. Dentro dos primeiros incluem-se a codeína e o dextrometorfano, já nos segundos encontra-se a levodropropizina.^[60]

Os opióides constituem a classe de antitússicos mais antiga e com mais estudos a nível da supressão da tosse.^[58] A codeína atua diretamente no sistema nervoso central (SNC), estimulando os recetores opióides μ , para os quais tem mais afinidade. Este tipo de recetores quando ativados vão causar a inibição do centro da tosse, e como consequência a supressão do reflexo da mesma.^[61] O dextrometorfano exerce a sua ação também a nível do SNC, mas como antagonista dos recetores ionotrópicos ativados pelo ácido glutâmico (NMDA) e agonista dos recetores σ_1 presentes no centro da tosse.^[62]

A levodropropizina atua a nível periférico, ou seja, a nível dos recetores periféricos da tosse presentes na traqueia e nos brônquios, inibindo a ação das fibras C, bloqueando assim a transmissão do sinal ao centro da tosse e, por consequência, o reflexo da tosse.^[63]

5.2. Antitússicos de ação central vs ação periférica

5.2.1. Efeitos secundários

Uma vez que os compostos que atuam a nível central exercem a sua função no SNC vão estar relacionados com uma maior diversidade e maior número de efeitos secundários quando comparados aos compostos de ação periférica.

A codeína resulta de um derivado metilado da morfina, e quando usado com destino a tratamento antitússico é preparada diretamente da molécula parente. A sua ação terapêutica resulta do seu catabolismo no fígado pelo citocromo P450 2D6 (CYP2D6) com formação de morfina. Este metabolito vai sofrer reações de conjugação com a UDP-glucuronosiltransferase-2B7 (UGT 2B7) dando origem à morfina-6-glucuronídeo e morfina-3-glucuronídeo, compostos que estão relacionados com a atividade antitússica central.^[64] Assim, é possível concluir que a codeína pode apresentar interações medicamentosas com compostos que usam a isoforma 2D6 do citocromo P450 no seu metabolismo, uma vez que pode existir competição entre esses, provocando um aumento da concentração de um deles na corrente sanguínea, com conseqüente aumento de toxicidade (no caso daqueles que são inativados pelo CYP2D6), ou diminuição de ação (no caso daquela que são ativados pelo CYP2D6).^[65] Algumas classes de fármacos que são metabolizados por esta enzima são os antidepressivos, beta bloqueadores e antiarrítmicos.^[66] Visto que, a codeína atua como agonista do recetor opióide μ , a ativação deste recetor pode ainda conduzir a depressão respiratória, sedação, obstipação, vômitos ou náuseas e dependência.^[67]

O dextrometorfano é também metabolizado pela CYP2D6, a dextrorfano, através de uma remoção do grupo metil. Este metabolito exibe a atividade antitússica característica do dextrometorfano. Uma vez que é metabolizado pela mesma isoforma que a codeína, é de notar que o dextrometorfano exibe também interações medicamentosas.^[64] Atuando a nível do SNC, os efeitos secundários como tonturas, náuseas e midríase podem estar presentes.^[68]

Devido aos efeitos secundários que os antitússicos de ação central apresentam, estes encontram-se contraindicados em pacientes asmáticos, com doenças pulmonares obstrutivas crónicas, com insuficiência respiratória ou com glaucoma de ângulo fechado.

A levodropropizina, como atua fora do SNC, não apresenta os mesmos efeitos

adversos que os fármacos anteriores, e aqueles que existem foram todos classificados como muito raros.^[69] Estas características permitem que esta substância seja então administrada a um conjunto mais abrangente de pessoas.

5.2.2. Eficácia

Um estudo realizado por Romandini S. e Rugarli P.L. com base em 1304 doentes, cuja tosse derivava de diversas causas, veio mostrar a boa eficácia da levodropropizina em todas as idades. Este envolveu pacientes com idades compreendidas entre 1-90 anos. Apenas 13 casos foram aconselhados a parar o tratamento, por ordem médica. Os efeitos adversos relatados foram raros, e a eficácia assentou em 98%. Já os antitússicos de ação central mostraram-se pouco eficazes no tratamento da tosse em pacientes pediátricos.^[70] Com base num estudo realizado por De Blasio F. et al, 110 crianças foram tratadas com levodropropizina, 60 com antitússicos de ação central e 80 não receberam tratamento, resultando assim num total de 241 pacientes, com idade média de 6,1 anos. Deste estudo resultou que a levodropropizina tratou 47% dos casos e apenas 3% das crianças tratadas com levodropropizina não notaram melhorias. Os antitússicos de ação central mostraram tratar apenas 28% dos casos, mas 18% mostraram ausência de melhorias. Já nos pacientes que não foram tratados com nenhum tipo de molécula, 20% dos casos sofreram uma evolução clínica favorável e 25% não mostraram melhorias.^[71]

Uma vez que a tosse influencia também a qualidade de sono, é importante avaliar a eficácia dos antitússicos quanto aos despertares noturnos. Estudos de meta-análise comprovaram que a levodropropizina em comparação com os controlos (incluindo antitússicos de ação central), apresenta uma eficácia superior na diminuição de despertares noturnos, bem como diminuição da intensidade e frequência da tosse.^[72]

Como visto anteriormente, a exposição ao fumo do tabaco pode conduzir ao aumento da reatividade das vias aéreas, contribuindo assim para o aparecimento de tosse, pelo que a eficácia dos antitússicos em relação a este aspeto deve ser estudada. Um estudo realizado por Daffonchio L. et al revelou que a levodropropizina previne a hiperreatividade ao fumo do tabaco, bem como a inflamação subsequente. Já a codeína diminui apenas ligeiramente e sem relevância estatística a mesma reação. Isto acontece porque os neuropéptidos sensoriais atuam com uma grande importância no fenómeno do aumento da reatividade do trato respiratório quando exposto ao fumo do tabaco, e a

levodropropizina atua inibindo a ação desses mesmos neuropéptidos.^[73]

6. Conclusão

Uma vez que existe uma grande procura de substâncias que resolvam o sintoma da tosse, com a realização deste projeto foi-me possível direcionar o atendimento para uma opção mais segura e eficaz, tendo em conta que maior parte dos produtos disponíveis incluem o dextrometorfano na sua composição.

Tema 3 - O uso de anti-inflamatórios não esteróides e o risco cardiovascular.

1. Introdução

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) constituem uma classe de fármacos amplamente utilizada. São dos mais prescritos quando se pretende tratar uma dor aguda ou crónica ou um estado inflamatório.

Alguns fármacos pertencentes a esta classe podem ser obtidos sem prescrição médica, sendo necessário fazer uma avaliação benefício-risco do uso dos mesmos, uma vez que esta é uma classe que resulta muitas vezes em reações adversas, nomeadamente e maioritariamente, a nível cardíaco e gastrointestinal.^[74]

2. Risco cardiovascular

O risco cardiovascular consiste na probabilidade que uma determinada pessoa tem de vir a adquirir uma doença cardiovascular no futuro.^[75] Este é determinado por vários fatores de risco, sendo que cada um tem o seu peso específico.

Pessoas com valores de pressão arterial ou colesterol semelhantes podem apresentar um risco cardiovascular discrepante, isto porque existe uma individualização por parte do cálculo do risco, permitindo assim uma abordagem e tratamento preventivo específico para cada pessoa.^[76]

2.1. Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são das causas mais abundantes de mortalidade no mundo. Cerca de 17.9 milhões de pessoas morreram no ano 2019 devido a uma doença cardiovascular, constituindo assim 32% de todas as mortes globais.^[77] Em Portugal, constituem também a principal causa de morte, sendo que a população

portuguesa apresenta uma grande prevalência de um risco cardiovascular elevado.^[78]

Este conjunto de doenças afeta o coração e os vasos sanguíneos e pode dividir-se em: doença coronária (os vasos sanguíneos afetados são aqueles que irrigam o músculo cardíaco)^[79], doença cerebrovascular (os vasos sanguíneos afetados são aqueles que irrigam o cérebro)^[80], doença arterial periférica (os vasos sanguíneos afetados são aqueles que irrigam os braços e as pernas)^[81], doença cardíaca reumática (dano no músculo cardíaco e nas válvulas cardíacas devido à febre reumática)^[82], doença cardíaca congénita (mal formações a nível cardíaco desde o nascimento)^[83], embolismo pulmonar ou trombose venosa (coágulos sanguíneos presentes nas veias com posterior deslocação para o coração ou pulmões)^[84].

2.2. Fatores de risco

Os fatores de risco que contribuem para o aumento do risco cardiovascular consistem em: má dieta/alimentação, prática de exercício físico reduzida ou nula, tabagismo e consumo excessivo de álcool. Estes vão contribuir para o aumento de lípidos e glucose no sangue, excesso de peso/obesidade e aumento da pressão arterial.^[85] Estes são parâmetros que podem ser medidos facilmente numa unidade de saúde e podem indicar o risco de complicações como ataque cardíaco, falha cardíaca ou derrame.

A partir destes fatores de risco, é possível estipular as medidas não farmacológicas para a redução do risco cardiovascular, sendo que estas passam por realizar uma alimentação mais saudável e variada, cessação tabágica e redução do consumo alcoólico.^[86]

Variáveis como idade, sexo, etnia e fatores hereditários devem ser também tidos em conta no cálculo do risco cardiovascular, uma vez que, com o aumento da idade aumenta o risco e os indivíduos do sexo masculino são mais propensos a sofrer uma doença cardiovascular do que indivíduos do sexo feminino.^[85]

2.3. Cálculo do risco cardiovascular

Este risco é então calculado através da tabela SCORE (anexo 2). Esta tabela reúne valores não só como colesterol e pressão arterial sistólica, mas também aqueles não modificáveis, como idade (entre os 40 e 65 anos), sexo e fatores hereditários.

A leitura faz-se através da pesquisa da idade pelo centro, seguida da identificação do sexo da pessoa com posterior diferenciação de hábitos tabágicos e

seguida indicação do valor da pressão arterial sistólica e colesterol total.^[86]

Existem quatro grupos de risco, sendo que um risco igual ou superior a 5% indica já um valor significativo para a possibilidade de vir a ter uma doença cardiovascular. Estes podem ser classificados como risco muito alto (valores superiores a 10%), alto (valores entre 5-10%), moderado (valores compreendidos entre 1-5%) ou baixo (valores inferiores a 1%).^[75]

3. Anti-inflamatórios não esteróides

Os AINEs classificam-se como agentes, para além de anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos. Estas características fazem deles fármacos adequados para tratarem enxaquecas, dores musculares ou arteriais, dismenorreias ou febres.^[87]

Estes podem-se dividir em dois grupos, de acordo com a sua seletividade, sendo que o grupo não seletivo inclui fármacos como o diclofenac, o naproxeno, o etodolac e o ibuprofeno. Já o seletivo para a ciclooxigenase-2 (COX-2) é constituído pelo celecoxib, rofecoxib e valdecoxib.^[88]

Para além da sua eficácia a níveis já mencionados anteriormente, os AINEs têm sido também estudados em doenças como cancro, Parkinson e Alzheimer, uma vez que podem interferir nos mecanismos inflamatórios das mesmas.^[89]

3.1. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação destes fármacos baseia-se na inibição da enzima ciclooxigenase (COX). A COX é responsável pela conversão do ácido araquidónico em prostaciclina (responsáveis pela redução da concentração de ácido clorídrico no estômago), prostaglandinas (responsáveis por causar vasodilatação) e tromboxanos (responsáveis pela adesão plaquetária). Assim, com a inibição da enzima que conduz à formação destas substâncias vai haver uma consequente inibição da propagação de dor, febre e inflamação.^[90]

A COX existe em duas isoformas, a ciclooxigenase-1 (COX1) e COX2. A primeira existe na maior parte das células e tecidos dos mamíferos. As prostaglandinas produzidas por esta isoforma são responsáveis pela proteção renal e gástrica, agregação plaquetária, produção de muco e diferenciação de macrófagos. A nível inflamatório esta apresenta uma atividade limitada. A COX-2 consiste numa enzima que é induzida por elementos como o lipopolissacarídeo (LPS), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-1 (IL-1), pelo que, a nível inflamatório, existe um aumento dos níveis desta isoforma.^[91]

3.2. Febre, inflamação e dor e AINEs

A temperatura corporal é regulada pelo hipotálamo, pelo que, este é responsável por mantê-la entre os 36 e 37°C.^[92] A febre acontece quando o hipotálamo recebe um estímulo que acaba por resultar em vasoconstrição com consequente perda de calor à periferia. Os pirogénios são os agentes responsáveis por causarem estes estímulos e podem ser endógenos ou exógenos. Os pirogénios exógenos, como o LPS, vão ser responsáveis pela libertação dos endógenos, como o TNF- α , a IL-1 e a interleucina-6. Estes, através da COX-2 vão ser responsáveis pela formação de prostaglandina E₂ (PGE₂). A PGE₂ ao ligar-se ao recetor da prostaglandina EP3, no hipotálamo, vai induzir o aumento da temperatura corporal. Assim, consegue-se perceber como os AINEs exercem a sua função antipirética. Através da inibição da COX-2 a síntese de PGE₂ fica comprometida, pelo que não há estimulação do recetor da prostaglandina EP3 e, consequentemente, não há aumento da temperatura corporal.^[93]

A inflamação consiste num processo de combate a uma causa de uma agressão. Esta acontece através da libertação de mediadores inflamatórios como a histamina, citocinas, óxido nítrico ou espécies reativas de oxigénio. A inflamação é caracterizada por uma fase de calor e rubor (devido ao aumento do fluxo sanguíneo, vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular), edema (devido à acumulação de líquido) e dor.^[94] Da mesma maneira como atuam na febre, a inibição da COX pelos AINEs vai também conduzir à inibição da síntese de prostaglandinas mediadoras da inflamação, exercendo assim a sua atividade anti-inflamatória. Os AINEs também parecem ter ação sobre o fator nuclear kB (NF-kB) inibindo-o. Ou seja, com a inibição deste fator moléculas pró-inflamatórias não vão ser produzidas, com consequente diminuição da inflamação.^[95]

O dano causado a nível tecidual, vai conduzir à libertação de substâncias já referidas anteriormente, como prostaglandinas. Estas vão ativar os nociceptores, recetores que recebem o impulso e transformam-no em potencial de ação, que vão ser responsáveis pela transmissão do sinal ao sistema nervoso central, onde vai ser recebido e interpretado como dor.^[96] À semelhança dos anteriores, através da inibição da síntese destas prostaglandinas pelos AINEs, a transmissão do sinal até ao sistema nervoso central fica impedida, exercendo assim a sua ação analgésica.

3.3. Efeitos adversos

Os AINEs podem exercer vários efeitos secundários a nível de vários sistemas,

nomeadamente, gastrointestinal, cardiovascular, renal, hematológico e hepático.

Uma vez que a inibição da COX-1 vai levar à diminuição da produção de prostaglandinas protetoras da mucosa gástrica, efeitos adversos a nível gástrico podem ocorrer, principalmente em pacientes que tenham histórico prévio de patologias neste local, como por exemplo úlceras pépticas. Assim, o uso de um AINE seletivo para a COX-2 é uma opção mais segura num paciente que apresente este perfil.^[97]

A nível cardiovascular, os AINEs podem ser responsáveis pelo aumento do risco cardiovascular e contribuir para a promoção de eventos cardíacos como enfarte do miocárdio.^[98]

Os efeitos secundários a nível renal acontecem devido à inibição tanto da isoforma COX-1 como COX-2, uma vez que ambas são responsáveis pela produção de prostaglandinas que intervêm na hemodinâmica renal. Assim, pacientes com a função renal comprometida devem ter especial cuidado no uso de AINEs.^[99]

Os AINEs não seletivos são os responsáveis pelos efeitos adversos a nível hematológico, uma vez que vão ter uma atividade antiagregante plaquetária, pelo que em indivíduos com problemas de coagulação, estes não devem ser desprovidos de atenção.^[100]

A nível hepático, as reações são muito mais raras e estão relacionadas com o aumento dos níveis de aminotransferases no fígado.^[101]

4. AINEs e risco cardiovascular

Tanto os AINEs tradicionais como os inibidores específicos da COX-2 vieram-se mostrar como agentes responsáveis pelo aumento do risco cardiovascular. Estudos mostram que tanto os AINEs seletivos como os não seletivos são capazes de promover eventos como acidente vascular cerebral (AVC) ou enfarte do miocárdio.^[102]

4.1. AINEs seletivos

As primeiras associações entre aumento do risco cardiovascular e o uso de AINEs surgiram com este grupo, mais especificamente com o rofecoxib. Um estudo realizado em 2000 comparou a tolerabilidade e segurança do naproxeno contra o rofecoxib em pacientes com artrite reumatóide. Deste estudo resultou que, nos pacientes tratados com rofecoxib, o uso do mesmo foi responsável por causar enfarte do miocárdio com maior frequência do que o naproxeno (cinco vezes superior).^[103] O mecanismo que explica este fenómeno reside no facto do rofecoxib

inibir exclusivamente a COX-2, pelo que, a síntese de prostaciclina (responsáveis para além da vasodilatação, como visto anteriormente, são também responsáveis pela inibição da agregação plaquetária) vai estar comprometida, havendo assim vasoconstrição e agregação plaquetária.^[104] Em 2004, o rofecoxib, devido aos seus efeitos adversos, foi retirado do mercado.^[103]

À semelhança do composto anterior, o valdecoxib, apresenta o mesmo risco de causar o aparecimento de eventos cardiovasculares, pelo que em 2005 também acabou por se retirado do mercado.^[105]

Relativamente ao celecoxib, estudos de meta-análise mostraram que em comparação com o rofecoxib e o valdecoxib, este apresenta um risco menor de causar eventos cardiovasculares.^[106]

Ainda que os AINEs seletivos sejam responsáveis por causar um aumento significativo do risco cardiovascular, devido à inibição exclusiva da COX-2, pelo mesmo mecanismo são também mais seguros a nível gastrointestinal quando comparados com os AINEs clássicos, visto que não inibem a COX-1 permitindo assim a manutenção da regulação da mucosa gástrica. Estes são também preferíveis em casos pós-cirúrgicos, uma vez que as suas capacidades coagulantes podem ser úteis.

4.2. AINEs não seletivos

O diclofenac apesar de se incluir no grupo dos AINEs não seletivos, apresenta uma certa preferência pela COX-2. Estudos de meta-análise mostram que o diclofenac apresenta um risco de desenvolver eventos trombóticos ao mesmo nível que o etoricoxib e o celecoxib, e superior ao risco desenvolvido pelos restantes AINEs tradicionais.^[107]

Relativamente ao ibuprofeno, o risco deste está relacionado com a sua dose e o tempo de duração. Um uso a curto prazo de ibuprofeno em doses equivalentes a 1200mg por dia não apresentam um aumento do risco cardiovascular considerável. Já doses que rondam os 2400mg por dia contribuem para um incremento no risco.^[88]

No que diz respeito ao naproxeno, este não está associado a um grande aumento do risco cardiovascular, contudo, é descrito como um dos mais causadores de efeitos adversos a nível gastrointestinal.^[88]

A aspirina é o único AINE não seletivo que tem uma eficácia demonstrada a nível da redução do risco cardiovascular. Isto porque, em certas doses, o ácido acetilsalicílico tem capacidade de inibir a síntese do tromboxano, inibindo assim o efeito agregante plaquetário. Devido a este mecanismo de ação, a aspirina pode ser

responsável por agravar hemorragias já existentes.^[108]

5. Uso de AINEs em doentes cardiovasculares

O uso de AINEs em pacientes que apresentem elevado risco cardiovascular, ou que já sofram de alguma patologia relacionado com este sistema, deve ter em conta alguns parâmetros, tais como: uso por um tempo curto, sendo este o mais breve possível, e com uma dose baixa eficaz.

O ibuprofeno pode ser utilizado como uma primeira escolha uma vez que para doses relativamente altas é que este apresenta aumento do risco cardiovascular, ou então o naproxeno, que também não está associado a grandes alterações a nível do risco.^[88]

Em qualquer dos casos, o uso de um protetor gástrico em pacientes mais sensíveis deve ser recomendado em conjunto com o AINE, uma vez que estão associados à diminuição dos efeitos adversos a nível gastrointestinal. Ainda que os inibidores seletivos estejam relacionados com uma menor ocorrência destes efeitos secundários, o uso do protetor é também recomendado.^[109]

A nível de ocorrência de enfarte do miocárdio, estudos mostram que o ibuprofeno exerce uma atividade que pode ser fatal em valores superiores a 1200mg/dia, o naproxeno em doses superiores a 750mg/dia, o diclofenac com números superiores a 100mg/dia e o celecoxib com valores que ultrapassem as 200mg/dia.^[110]

Como visto anteriormente, através da inibição da síntese de prostaglandinas, a vasoconstrição vai predominar, contribuindo assim para o aparecimento de hipertensão. Assim, em pacientes que já sofram desta patologia, pode ocorrer interação entre os AINEs e os anti-hipertensores, ocorrendo assim alteração dos valores da pressão arterial.^[111]

Em relação a pacientes com insuficiência cardíaca, estudos mostram que existe um risco elevado do agravamento da doença em pacientes que usem AINEs tradicionais em vez dos seletivos. Uma vez que os não seletivos vão também inibir a síntese de mediadores protetores da função renal, esta pode ser comprometida, com conseqüente diminuição da filtração glomerular e aumento da retenção de sódio e água, contribuindo assim para o desequilíbrio da homeostase cardíaca.^[112]

6. Conclusão

Constituindo uma das maiores causas de morte a nível global, as doenças

cardiovasculares apresentam-se distribuídas com uma frequência elevada, e o aumento do risco cardiovascular também se encontra marcado na população. Uma vez que os AINEs se encontram muitas vezes nas prescrições médicas, com a realização deste projeto, foi possível compreender a necessidade de ter sempre em atenção a dispensa dos mesmos, alertando sempre o utente para os problemas adversos que podem surgir do uso deles.

Como alguns destes podem ainda ser vendidos de forma livre, é necessário fazer sempre uma avaliação cuidadosa do perfil do utente bem como do seu risco cardiovascular, e avaliar a necessidade de uso do anti-inflamatório.

Conclusão Global

O estágio curricular realizado mostrou-se uma mais-valia, pois através dele foi-me permitido adquirir todas as competências necessárias para a realização da atividade profissional enquanto farmacêutico comunitário.

A realização das atividades e projetos aqui presentes contribuíram também para um bom desenvolvimento enquanto profissional de saúde, uma vez que, através destes foram aprofundados diversos temas de várias áreas, bem como aproveitados para uma melhoria do aconselhamento e da prestação farmacêutica. Do mesmo modo, com a realização destes foi também permitido a consolidação de todo o conhecimento obtido ao longo dos nove semestres do mestrado integrado em ciências farmacêuticas.

Concluindo, chegando ao fim destes seis meses, sinto-me preparado para ingressar na vertente profissional na área das Ciências Farmacêuticas.

Bibliografia

- [1] Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*, 13(2), 202. (2021). <https://doi:10.3390/v13020202>
- [2] Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted?. (2022). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
- [3] Çalica Utku, A., Budak, G., Karabay, O., Güçlü, E., Okan, H., & Vatan, A. (2020). Main symptoms in patients presenting in the COVID-19 period. *Scottish Medical Journal*, 65(4), 127-132. (2020). <https://doi:10.1177/0036933020949253>
- [4] WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. (2022). Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- [5] How to Protect Yourself and Others. (2022). Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>
- [6] La Marca, A., Capuzzo, M., Paglia, T., Roli, L., Trenti, T., & Nelson, S. (2020). Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reproductive Biomedicine Online*, 41(3), 483-499. (2020). <https://doi:10.1016/j.rbmo.2020.06.001>
- [7] Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician*, 100(1):32-38. (2019).
- [8] Johnson, F., Sinclair, D., & Guarente, L. Molecular Biology of Aging. *Cell*, 96(2), 291-302. (1999) [https://doi:10.1016/s0092-8674\(00\)80567-x](https://doi:10.1016/s0092-8674(00)80567-x)
- [9] Rieckert, A., Trampisch, U., Klaaßen-Mielke, R., Drewelow, E., Esmail, A., & Johansson, T. et al. Polypharmacy in older patients with chronic diseases: a cross-sectional analysis of factors associated with excessive polypharmacy. *BMC Family Practice*, 19(1). (2018) <https://doi:10.1186/s12875-018-0795-5>
- [10] Brahma, D., Wahlang, J., Marak, M., & Sangma, M. Adverse drug reactions in the elderly. *Journal Of Pharmacology And Pharmacotherapeutics*, 4(2), 91-94. (2013). <https://doi:10.4103/0976-500x.110872>
- [11] Midão, L., Giardini, A., Menditto, E., Kardas, P., & Costa, E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Archives Of Gerontology And Geriatrics*, 78, 213-220. (2018). <https://doi:10.1016/j.archger.2018.06.018>

- [12] Maher, R., Hanlon, J., & Hajjar, E. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion On Drug Safety*, 13(1), 57-65. (2013). <https://doi:10.1517/14740338.2013.827660>
- [13] Risperidona. (2022). Disponível em: <https://www.sandoz.com.br/sites/www.sandoz.com.br/files/PF-Risperidona.pdf>
- [14] Packer, M., Gheorghiadu, M., Young, J., Costantini, P., Adams, K., & Cody, R. et al. Withdrawal of Digoxin from Patients with Chronic Heart Failure Treated with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors. *New England Journal Of Medicine*, 329(1), 1-7. (1993). <https://doi:10.1056/nejm199307013290101>
- [15] MacLeod-Glover N, Mink M, Yarema M, Chuang R. Digoxin toxicity: Case for retiring its use in elderly patients? *Can Fam Physician*, 62(3):223-8. (2016).
- [16] Abi-Abib, R., & Vaisman, M. Is it necessary to increase the dose of levothyroxine in patients with hypothyroidism who use omeprazole?. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia*, 58(7), 731-736. (2014). <https://doi:10.1590/0004-2730000002997>
- [17] Interactions Between Nonprescription Products and Psychotropic Medications. (2022). Disponível em: https://www.medscape.com/viewarticle/566743_4
- [18] Sertraline: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. (2022). Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01104>
- [19] de Leon, J., Spina, E., & Diaz, F. Clobazam Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring*, 35(1), 30-47. (2013). <https://doi:10.1097/ftd.0b013e31827ada88>
- [20] Pantoprazole Pathway, Pharmacokinetics. (2022). Disponível em: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166225521>
- [21] Ben Salem, C., Badreddine, A., Fathallah, N., Slim, R., & Hmouda, H. Drug-Induced Hyperkalemia. *Drug Safety*, 37(9), 677-692. (2014). <https://doi:10.1007/s40264-014-0196-1>
- [22] Selvam, G., & Murugan, P. Furosemide and potassium chloride-induced alteration in protein profile of left ventricle and its associated risk for sudden cardiac death. *Toxicology International*, 21(1), 1. (2014). <https://doi:10.4103/0971-6580.128781>
- [23] Aripiprazole. (2022). Disponível em: <https://doi.org/10.1517/14656566.6.12.2091>
- [24] Cloridrato de venlafaxina. (2022). Disponível em: <https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Cloridrato-venlafaxina-bula-profissional-eurofarma.pdf>
- [25] Despacho n.º 4270-C/2020. (2020). Disponível em:

<https://files.dre.pt/2s/2020/04/069000003/0000200003.pdf>

[26] Questões frequentes sobre a entrega de medicamentos hospitalares. (2022).

Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/questoes-frequentes-sobre-a-entrega-de-medicamentos-hospitalares/>

[27] Valet, M., Quoilin, M., Lejeune, T., Stoquart, G., Van Pesch, V., & El Sankari, S. et al. Effects of Fampridine in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs*, 33(11), 1087-1099. (2019).

<https://doi:10.1007/s40263-019-00671-x>

[28] Kelly, C., & Buzdar, A. Anastrozole. *Expert Opinion On Drug Safety*, 9(6), 995-1003. (2010). <https://doi:10.1517/14740338.2010.515977>

[29] O'Donohue, W., & Levensky, E. Promoting treatment adherence. (2006). Londres: SAGE.

[30] Ribeiro, R., Michalick, M., da Silva, M., dos Santos, C., Frézard, F., & da Silva, S. Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. *Biomed Research International*, 2018, 1-12 (2018). <https://doi:10.1155/2018/3296893>

[31] Solano-Gallego, L., Miró, G., Koutinas, A. et al. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. *Parasites Vectors* 4, 86 (2011).

<https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-86>

[32] Leishmaniose: Onde está presente? (2022). Disponível em <https://www.scalibor.pt/leishmaniose/onde-esta-presente/>

[33] *Phlebotomus perniciosus* – current known distribution: October 2020. (2020). Disponível em <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/phlebotomus-perniciosus-current-known-distribution-october-2020>

[34] Fondati, A. & Gradoni, Luigi & Lubas, George & Paltrinieri, S. & Roura, Xavier & Zatelli, Andrea & Zini, E. & Maroli, M.. (2018). Leishmaniasis prevention: What should be known before recommending a topical product against sand fly bites in dogs?. *Veterinaria*. 32. 101-112.

[35] Seresto Collar for Dogs. (2022). Disponível em <https://pt.seresto.com/seresto/dog-8-meses>

[36] Sheets, L. Imidacloprid. *Encyclopedia Of Toxicology*, 1000-1003 (2014). <https://doi:10.1016/b978-0-12-386454-3.00153-6>

[37] Stanneck, D., Ebbinghaus-Kintscher, U., Schoenhense, E. et al. The synergistic action of imidacloprid and flumethrin and their release kinetics from collars applied for ectoparasite control in dogs and cats. *Parasites Vectors* 5, 73 (2012).

<https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-73>

[38] Brianti, E., Gaglio, G., Napoli, E. et al. Efficacy of a slow-release imidacloprid

- (10%) flumethrin (4.5%) collar for the prevention of canine leishmaniosis. *Parasites Vectors* 7, 327 (2014). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-327>
- [39] Solano-Gallego, L., Miró, G., Koutinas, A. et al. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasites Vectors* 4, 86 (2011). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-86>
- [40] Palatnik-de-Sousa, C. Vaccines for Canine Leishmaniasis. *Frontiers In Immunology*, 3. (2012) <https://doi:10.3389/fimmu.2012.00069>
- [41] Velez, R., & Gállego, M. (2020). Commercially approved vaccines for canine leishmaniosis: a review of available data on their safety and efficacy. *Tropical Medicine International Health*, 25(5), 540-557. doi: 10.1111/tmi.13382
- [42] Oliva, G., Nieto, J., Foglia Manzillo, V., Cappiello, S., Fiorentino, E., & Di Muccio, T. et al. A Randomised, Double-Blind, Controlled Efficacy Trial of the LIESP/QA-21 Vaccine in Naïve Dogs Exposed to Two *Leishmania infantum* Transmission Seasons. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 8(10), e3213 (2014). <https://doi:10.1371/journal.pntd.0003213>
- [43] Resumo das características do medicamento. (2022). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/canileish-epar-product-information_pt.pdf
- [44] Brianti, E., Napoli, E., Gaglio, G., Falsone, L., Giannetto, S., & Solari Basano, F. et al. Field Evaluation of Two Different Treatment Approaches and Their Ability to Control Fleas and Prevent Canine Leishmaniosis in a Highly Endemic Area. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(9), e0004987 (2016). <https://doi:10.1371/journal.pntd.0004987>
- [45] Velez, R., Domenech, E., Rodríguez-Cortés, A., Barrios, D., Tebar, S., & Fernández-Arévalo, A. et al. Evaluation of canine leishmaniosis vaccine CaniLeish® under field conditions in native dog populations from an endemic Mediterranean area—A randomized controlled trial. *Acta Tropica*, 205, 105387 (2020). <https://doi:10.1016/j.actatropica.2020.105387>
- [46] Cough. *Nhsinform.scot*. (2022). Disponível em: <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/lungs-and-airways/cough>
- [47] Self-care for fever, cough, cold, and allergy. *OTC Advisor Advancing Patient*. (2015). Disponível em: <https://www.yumpu.com/en/document/read/43166186/self-care-for-fever-cough-cold-and-allergy-american-academy->
- [48] Madison, J., & Irwin, R. Cough: A Worldwide Problem. *Otolaryngologic Clinics Of North America*, 43(1), 1-2 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.001>
- [49] Kathleen Kenny, R. Cough: Navigating the Classificativos. *Pharmacy Times*. (2015). Disponível em: <https://www.pharmacytimes.com/view/cough-navigating-the->

[classifications](#)

- [50] Kauffmann, F., & Varraso, R. The epidemiology of cough. (2011). <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.10.012>
- [51] Song, W., Chang, Y., Faruqi, S., Kim, J., Kang, M., & Kim, S. et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 45(5), 1479-1481. (2015). <https://doi.org/10.1183/09031936.00218714>
- [52] Chung, K., & Pavord, I. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *The Lancet*, 371(9621), 1364-1374. (2008). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60595-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60595-4)
- [53] Pinto, B., Jadhav, U., Singhai, P., Sadhanandham, S., & Shah, N. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart Journal*, 72(5), 345-350. (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.08.007>
- [54] Dry Cough: Symptoms, Causes, Treatment, Home Remedies. Healthline. (2022). Disponível em: <https://www.healthline.com/health/dry-cough#less-common-causes>
- [55] Polverino M, Polverino F, Fasolino M, Andò F, Alfieri A, De Blasio F. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidiscip Respir Med*. Jun 18;7(1):5. (2012). <https://doi:10.1186/2049-6958-7-5>
- [56] Canning, B. Afferent Nerves Regulating the Cough Reflex: Mechanisms and Mediators of Cough in Disease. *Otolaryngologic Clinics Of North America*, 43(1), 15-25. (2010). <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.012>
- [57] Fuller RW, Jackson DM. Physiology and treatment of cough. *Thorax*. Jun;45(6):425-30. (1990). <https://doi:10.1136/thx.45.6.425>
- [58] Irwin, R., & Curley, F. The Treatment of Cough. *Chest*, 99(6), 1477-1484. (1991). <https://doi.org/10.1378/chest.99.6.1477>
- [59] De Blasio, F., Virchow, J., Polverino, M., Zanasi, A., Behrakis, P., & Kiliç, G. et al. Cough management: a practical approach. *Cough*, 7(1). (2011). <https://doi.org/10.1186/1745-9974-7-7>
- [60] Eddy NB, Friebel H, Hahn KJ, Halbach H. Codeine and its alternates for pain and cough relief. 3. The antitussive action of codeine--mechanism, methodology and evaluation. *Bull World Health Organ*. 1969;40(3):425-54.
- [61] Tortella, F., Pellicano, M., & Bowery, N. Dextromethorphan and neuromodulation: old drug coughs up new activities. *Trends In Pharmacological Sciences*, 10(12), 501-507. (1989). [https://doi:10.1016/0165-6147\(89\)90050-3](https://doi:10.1016/0165-6147(89)90050-3)

- [62] Birring, S., de Blasio, F., Dicipinigaitis, P., Fontana, G., Lanata, L., & Page, C. et al. Antitussive therapy: A role for levodropropizine. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 56, 79-85. (2019). <https://doi:10.1016/j.pupt.2019.03.003>
- [63] Dicipinigaitis, P., Morice, A., Birring, S., McGarvey, L., Smith, J., Canning, B., & Page, C. Antitussive Drugs—Past, Present, and Future. *Pharmacological Reviews*, 66(2), 468-512. (2014). <https://doi:10.1124/pr.111.005116>
- [64] Knisely, M., Carpenter, J., Draucker, C., Skaar, T., Broome, M., Holmes, A., & Von Ah, D. (2017). CYP2D6 drug-gene and drug-drug-gene interactions among patients prescribed pharmacogenetically actionable opioids. *Applied Nursing Research*, 38, 107-110. (2017). <https://doi:10.1016/j.apnr.2017.10.001>
- [65] Ingelman-Sundberg, M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *The Pharmacogenomics Journal*, 5(1), pp.6-13. (2004).
- [66] McDonald, J. and Lambert, D. Opioid receptors. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 5(1), pp.22-25. (2005).
- [67] Bem, J. and Peck, R. Dextromethorphan An Overview of Safety Issues. *Drug Safety*, 7(3), pp.190-199. (1992). <https://doi.org/10.2165/00002018-199207030-00004>
- [68] Resumo das características do medicamento. (2022). Disponível em: <https://farmaciagualtar.pt/wp-content/uploads/Infarmed/5582333.pdf>
- [69] Romandini S., Rugarli P.L. Post-marketing surveillance on levodropropizine: A new antitussive agent. A preliminary report on 1304 patients. ResearchGate. (1991) Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/296337811_Post-marketing_surveillance_on_levodropropizine_A_new_antitussive_agent_A_preliminary_report_on_1304_patients
- [70] De Blasio, F., Dicipinigaitis, P., Rubin, B., De Danieli, G., Lanata, L. and Zanasi, A. An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome. *Cough*, 8(1), p.1. (2012). <https://doi.org/10.1186/1745-9974-8-1>
- [71] Zanasi, A., Lanata, L., Fontana, G., Saibene, F., Dicipinigaitis, P. and De Blasio, F. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 10(1). (2015).
- [72] Daffonchio, L., Hernandez, A., Melillo, G., Clavenna, G. and Omini, C., 1993. Effectiveness of levodropropizine against cigarette smoke-induced airway hyperreactivity: possible mechanism. *European Journal of Pharmacology: Environmental Toxicology and Pharmacology*, 228(5-6), pp.257-261. (1993).
- [73] Pawlosky, N. Cardiovascular risk. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des*

Pharmacians du Canada, 146(2), pp.80-83. (2013).
<https://doi.org/10.1177/1715163513481569>

[74] Amouyel P, Deverly A. Global cardiovascular risk: definition, evaluation and management strategies. Round table no. 1. XV Therapie. Jul-Aug;55(4):533-9. (2000).

[75] Daniel, B. O risco cardiovascular - METIS. Metis.med.up.pt. (2016). Disponível em: http://metis.med.up.pt/index.php/O_risco_cardiovascular

[76] Who.int. Cardiovascular diseases (CVDs). (2021). Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

[77] Insa.min-saude.pt. Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa. (2022). Disponível em: https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/02/e_COR_relatorio.pdf

[78] Malakar, A., Choudhury, D., Halder, B., Paul, P., Uddin, A. and Chakraborty, S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. Journal of Cellular Physiology, 234(10), pp.16812-16823. (2019).

[79] Portegies, M., Koudstaal, P. and Iram, M. Cerebrovascular disease. Neuroepidemiology, pp.239-261. (2016).

[80] Campia, U., Gerhard-Herman, M., Piazza, G. and Goldhaber, S. Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future. The American Journal of Medicine, 132(10), pp.1133-1141. (2019).

[81] Liu, M., Lu, L., Sun, R., Zheng, Y. and Zhang, P. Rheumatic Heart Disease: Causes, Symptoms, and Treatments. Cell Biochemistry and Biophysics, 72(3), pp.861-863. (2015).

[82] Sun, R., Liu, M., Lu, L., Zheng, Y. and Zhang, P. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. Cell Biochemistry and Biophysics, 72(3), pp.857-860. (2015).

[83] Khan, F., Tritschler, T., Kahn, S. and Rodger, M. Venous thromboembolism. The Lancet, 398(10294), pp.64-77. (2021).

[84] Payne, R. Cardiovascular risk. British Journal of Clinical Pharmacology, 74(3), pp.396-410. (2012).

[85] Stuart-Shor, E., Berra, K., Kamau, M. and Kumanyika, S. Behavioral Strategies for Cardiovascular Risk Reduction in Diverse and Underserved Racial/Ethnic Groups. Circulation, 125(1), pp.171-184. (2012).
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968495>

[86] Escardio.org. SCORE - European Low Risk Chart. (2022). Disponível em: <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf>

- [87] Díaz-González, F. and Sánchez-Madrid, F. NSAIDs: Learning new tricks from old drugs. *European Journal of Immunology*, 45(3), pp.679-686. (2015) <https://doi.org/10.1002/eji.201445222>
- [88] Chaplin, S. NSAIDs: their cardiovascular and gastrointestinal safety. (2008).
- [89] Osafo, N., Agyare, C., Obiri, D. and Antwi, A. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*,. (2017).
- [90] Tulunay FC. NSAIDs: behind the mechanisms of action. *Funct Neurol*. 2000;15 Suppl 3:202-7.
- [91] Green, G. Understanding NSAIDs: From aspirin to COX-2. *Clinical Cornerstone*, 3(5), pp.50-59. (2001). [https://doi:10.1016/s1098-3597\(01\)90069-9](https://doi:10.1016/s1098-3597(01)90069-9)
- [92] SNS24. *Febre* | SNS24. (2022) Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/sintomas/febre/>
- [93] Simmons, D., Wagner, D. and Westover, K. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Acetaminophen, Cyclooxygenase 2, and Fever. *Clinical Infectious Diseases*, 31, pp.S211-S218. (2000).
- [94] Richardson, K. Pharmacology and Pathophysiology of Inflammation. *Archives of Ophthalmology*, 86(6), pp.706-724. (1971). <https://doi:10.1001/archopht.1971.01000010708017>
- [95] Takada, Y., Bhardwaj, A., Potdar, P. and Aggarwal, B. Nonsteroidal anti-inflammatory agents differ in their ability to suppress NF- κ B activation, inhibition of expression of cyclooxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation. *Oncogene*, 23(57), pp.9247-9258. (2004).
- [96] Schaible, H. and Richter, F. Pathophysiology of pain. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 389(4). (2004). <https://doi.org/10.1007/s00423-004-0468-9>
- [97] Drina, M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Australian Prescriber*, 40(3), pp.91-93. (2017).
- [98] Marsico, F., Paolillo, S. and Filardi, P. NSAIDs and cardiovascular risk. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 18, pp.e40-e43. (2017). <https://doi:10.2459/JCM.000000000000443>
- [99] Adams, D., Michael, J., Bacon, P., Howie, A., Mcconkey, B. and Adu, D. NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND RENAL FAILURE. *The Lancet*, 327(8472), pp.57-60. (1986). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90714-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90714-2)
- [100] O'Callaghan JW, Thompson RN, Russell AS. Combining NSAIDs with anticoagulants: yes and no. *Can Med Assoc J*, 131(8):857-9. (1984).
- [101] Boelsterli, U. Mechanisms of NSAID-Induced Hepatotoxicity. *Drug Safety*, 25(9), pp.633-648. (2002). <https://doi.org/10.2165/00002018-200225090-00003>

- [102] Borer, J.S., Simon, L.S. Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance. *Arthritis Res Ther* 7 S14 (2005). <https://doi.org/10.1186/ar1794>
- [103] Singh, D. Merck withdraws arthritis drug worldwide. *BMJ*, 329(7470), 816.2. (2004). <https://doi:10.1136/bmj.329.7470.816-a>
- [104] Scott, L., & Lamb, H. Rofecoxib. *Drugs*, 58(3), 499-505. (1999). <https://doi:10.2165/00003495-199958030-00016>
- [105] Atukorala, I., & Hunter, D. Valdecoxib: the rise and fall of a COX-2 inhibitor. *Expert Opinion On Pharmacotherapy*, 14(8), 1077-1086. (2013). <https://doi:10.1517/14656566.2013.783568>
- [106] McGettigan, P., & Henry, D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. *JAMA*, 296(13), 1633. (2006). <https://doi:10.1001/jama.296.13.jrv60011>
- [107] Schmidt, M., Sørensen, H., & Pedersen, L. Cardiovascular Risks of Diclofenac Versus Other Older COX-2 Inhibitors (Meloxicam and Etodolac) and Newer COX-2 Inhibitors (Celecoxib and Etoricoxib): A Series of Nationwide Emulated Trials. *Drug Safety*, 45(9), 983-994. (2022). <https://doi:10.1007/s40264-022-01211-1>
- [108] Patrignani, P., Capone, M., & Tacconelli, S. NSAIDs and cardiovascular disease. *Heart*, 94(4), 395-397. (2007). <https://doi:10.1136/hrt.2007.136002>
- [109] Gwee, K., Goh, V., Lima, G., & Setia, S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *Journal Of Pain Research*, Volume 11, 361-374. (2018). <https://doi:10.2147/jpr.s156938>
- [110] Lim, G. Risk of acute MI with NSAID use. *Nature Reviews Cardiology*, 14(7), 384-384. (2017). <https://doi:10.1038/nrcardio.2017.83>
- [111] Polónia, J. (1997). Interaction of Antihypertensive Drugs with Anti-Inflammatory Drugs. *Cardiology*, 88(3), 47-51. (1997). <https://doi:10.1159/000177507>
- [112] Ungprasert, P., Srivali, N., & Thongprayoon, C. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clinical Cardiology*, 39(2), 111-118. (2015). <https://doi:10.1002/clc.22502>

Anexos

Anexo 1 – PowerPoint de suporte à formação interna.



Seresto® vs CaniLeish® na prevenção do desenvolvimento de Leishmaniose Canina

Tiago Emanuel Maia Rodrigues | up201704629



Índice

01

Introdução

02

Distribuição da
Leishmaniose Canina

03

Transmissão e
Ciclo de Vida

04

Sinais clínicos

05

Prevenção

06

Seresto®

07

CaniLeish®

08

Seresto® vs CaniLeish®

09

Bibliografia

Transmissão e Ciclo de vida

Através da picada do inseto infetado no animal dá-se a transmissão do parasita.^[1]



A transmissão por via sexual ou transplacentária também pode ocorrer, ainda que pouco frequentes.^[1]

Figura 3 – Transmissão da Leishmaniose Canina. Retirado de [4].

[1] Ribeiro, R., Michalick, M., da Silva, M., dos Santos, C., Falcão, F., & da Silva, S. Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. *Emerging Research International*, 2016, 1-12 (2016). <https://doi.org/10.1155/2016/3296969>

[4] Sobrão-Gallego, L., Miró, G., Koutinas, A., Cardoso, L., Pennisi, M., & Ferrer, L. et al. *LeishVet* guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. *Parasites & Vectors*, 4(1), (2011). <https://doi.org/10.1186/1755-2875-4-36>

Sinais clínicos



Figura 4 – Sinais clínicos Leishmaniose Canina.

Prevenção



Vacinação

Resposta imunológica previamente definida que ajuda no combate contra o parasita após a picada. (CaniLeish®)



Prevenção tópica

Coleiras ou pipetas que vão prevenir a picada do inseto. (Seresto®)

Seresto®



01

Composição

Flumetrina + Imidacloprida = sinergismo entre o piretróide e o neonicotinóide.^[5]

02

Eficácia

Estudos mostram que a coleira apresenta uma eficácia de 93,4%.^[6]

03

Toxicidade

Algumas reações adversas locais.^[7]

[5] Stammek, D., Ebbinghaus-Kretzsch, U., Schoenhense, E. et al. The synergistic action of imidacloprid and flumethrin and their release kinetics from collars applied for ectoparasite control in dogs and cats. *Parasites Vectors* 5, 73 (2012). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-73>

[6] Strati, E., Oglio, G., Napoli, E. et al. Efficacy of a slow-release imidacloprid (10%) / flumethrin (4.9%) collar for the prevention of canine leishmaniasis. *Parasites Vectors* 7, 327 (2014). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-327>

[7] Fondati, A. & Grassi, Luigi & Lubas, George & Palmieri, S. & Roura, Xavier & Zetani, Andrea & Zini, E. & Marzi, M., (2018). Leishmaniasis prevention: What should be known before recommending a topical product against sand fly bites in dogs? *Veterinaria*, 32, 101-112.

CaniLeish®



01

Composição

Proteínas excretadas-secretadas da forma promastigota de *L. infantum*.^[8]

02

Eficácia

Estudos mostram que a coleira apresenta uma eficácia de 68,4%.^[9]

03

Toxicidade

Eritema, edema, dor à palpação, apatia, hipertermia e alterações digestivas.^[10]

[8] Velez, R., & Gállego, M. (2020). Commercially approved vaccines for canine leishmaniasis: a review of available data on their safety and efficacy. *Tropical Medicine International Health*, 25(5), 540-557. doi: 10.1111/tmi.13382

[9] Otero, G., Nieto, J., Foglia Marcello, V., Caspello, S., Fomenko, E., & Di Muccio, T. et al. A Randomised, Double-Blind, Controlled Efficacy Trial of the LEISH-Can-21 Vaccine in Italian Dogs Exposed to Two Leishmania infantum Transmission Seasons. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 8(10), e3213 (2014). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.003213>

[10] Resumo das características do medicamento. (2022). Disponível em: https://www.ama.europa.eu/en/documents/product-information/canileish-epar-product-information_pt.pdf

Seresto® vs. CaniLeish®

Quando se trata da prevenção de desenvolvimento da Leishmaniose Canina, devemos voltar o aconselhamento para a prevenção tópica, como a coleira Seresto®, devido à sua elevada eficácia, ou então para a vacinação, mas sempre acompanhada do repelente tópico e nunca como método único.



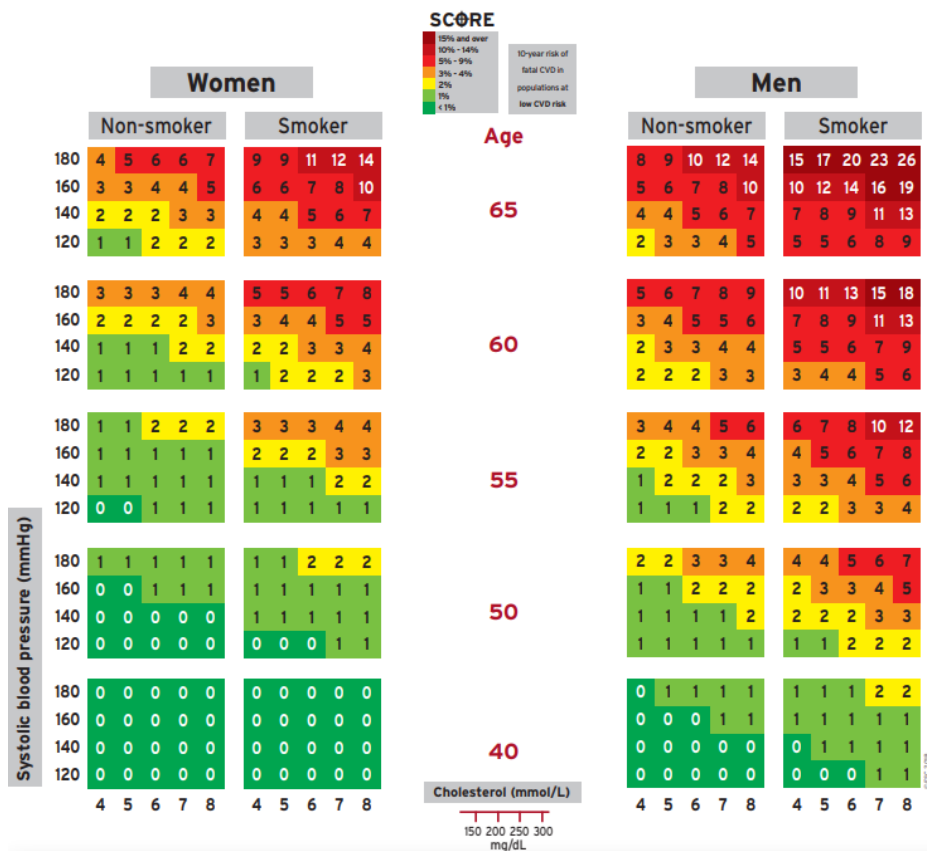
Bibliografia

- [1] Ribeiro, R., Michalick, M., da Silva, M., dos Santos, C., Frézard, F., & da Silva, S. Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. *Biomed Research International*, 2018, 1-12 (2018). <https://doi.org/10.1155/2018/3296893>
- [2] Solano-Gallego, L., Miró, G., Koutinas, A. *et al.* LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. *Parasites Vectors* 4, 86 (2011). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-86>
- [3] Leishmaniose: Onde está presente? (2022). Disponível em <https://www.scalibor.pt/leishmaniose/onde-esta-presente/>
- [4] Solano-Gallego, L., Miró, G., Koutinas, A., Cardoso, L., Pennisi, M., & Ferrer, L. *et al.* LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. *Parasites & Vectors*, 4(1). (2011). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-86>
- [5] Stanneck, D., Ebbinghaus-Kintscher, U., Schoenhense, E. *et al.* The synergistic action of imidacloprid and flumethrin and their release kinetics from collars applied for ectoparasite control in dogs and cats. *Parasites Vectors* 5, 73 (2012). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-73>
- [6] Brianti, E., Gaglio, G., Napoli, E. *et al.* Efficacy of a slow-release imidacloprid (10%)/flumethrin (4.5%) collar for the prevention of canine leishmaniasis. *Parasites Vectors* 7, 327 (2014). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-327>
- [7] Fondati, A. & Gradoni, Luigi & Lubas, George & Paltrinieri, S. & Roura, Xavier & Zatelli, Andrea & Zini, E. & Maroli, M.. (2018). Leishmaniasis prevention: What should be known before recommending a topical product against sand fly bites in dogs?. *Veterinaria*. 32, 101-112.
- [8] Velez, R., & Gállego, M. (2020). Commercially approved vaccines for canine leishmaniasis: a review of available data on their safety and efficacy. *Tropical Medicine International Health*, 25(5), 540-557. doi: 10.1111/tmi.13382
- [9] Oliva, G., Nieto, J., Foglia Manzillo, V., Cappiello, S., Fiorentino, E., & Di Muccio, T. *et al.* A Randomised, Double-Blind, Controlled Efficacy Trial of the LiESP/QA-21 Vaccine in Naïve Dogs Exposed to Two Leishmania infantum Transmission Seasons. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(10), e3213 (2014). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003213>
- [10] Resumo das características do medicamento. (2022). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/canileish-epar-product-information_pt.pdf

Anexo 2 – Tabela SCORE.

SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status





**RELATÓRIO
DE ESTÁGIO**

2021 - 2022

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