



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

David Dias Lima

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

David Dias Lima

Hospital Privado Senhor do Bonfim | Grupo Trofa Saúde

janeiro de 2023 a março de 2023

Farmácia Campos e Salvador

março de 2023 a julho de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Helena Carmo

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Diana Oliveira

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Filomena Campos

Setembro de 2023

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 referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 22 de setembro de 2023

David Dias Lima

Resumo

O presente relatório foi desenvolvido no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Este estágio decorreu num período de 6 meses e permitiu desenvolver novas competências, ganhar novos conhecimentos e aproximar da profissão de farmacêutico. Durante esses seis meses, tive a oportunidade de conhecer duas realidades diferentes. De janeiro a março, decorreu o estágio em Farmácia Hospitalar nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Privado do Senhor do Bonfim com a orientação da Dra. Diana Oliveira. Durante estes meses, pude conhecer o dia a dia do farmacêutico hospitalar e realizar algumas das suas atividades. Seguidamente, a partir de treze de março até ao final do período global de estágio, tive contacto com a realidade na farmácia comunitária, sob a supervisão da Dra. Filomena Campos. Neste período de quatro meses, tive a oportunidade de me aproximar mais da comunidade e dos seus problemas de saúde.

Este relatório está dividido em duas partes. A primeira parte trata do enquadramento dos locais de estágio, juntamente com as atividades farmacêuticas elaboradas durante este período, e está dividida em Secção A e Secção B. Da Secção A, consta o enquadramento do local de estágio em Farmácia Hospitalar e as três atividades desenvolvidas durante esse estágio, nomeadamente, “Distribuição de medicamentos e produtos de saúde”, “Propranolol – Indicações terapêuticas”, e “Rutura de stocks de butilescopolamina – Equivalência entre formas farmacêuticas”. Na Secção B, descreve-se o enquadramento do estágio em Farmácia Comunitária e as três atividades elaboradas nesse contexto, nomeadamente, “Paracetamol - Fatores de risco na comunidade”, “*Malassezia Furfur* - Tratamentos para pitíriase versicolor”, e “AINEs e opiáceos analgésicos – Efeitos na condução”.

Na segunda parte descrevem-se dois temas elaborados na farmácia comunitária. O tema 1: “Paramiloidose – análise da doença e revisão das opções de tratamento” foi desenvolvido com o objetivo de melhor explicar esta doença e as suas opções de tratamento à equipa da farmácia. O tema 2: “Eficácia da glucosamina e condroitina no tratamento da osteoartrite” foi elaborado com o objetivo de compreender o mecanismo de ação farmacológica e a eficácia do tratamento desta patologia com suplementos contendo estas duas substâncias.

Agradecimentos

Com o término desta etapa da minha vida, quero agradecer a todos os que me ajudaram ao longo destes últimos 5 anos e salientar a vossa importância para chegar onde cheguei.

À minha família e amigos que não consigo expressar toda a minha gratidão. Pela vossa presença e apoio incondicional nos momentos difíceis que enfrentei. Principalmente aos meus pais e aos meus avós que me deram a oportunidade de estar aqui.

À minha namorada pela paciência, apoio e amor que tanto me motivou. Obrigado por festejares as vitórias e me ajudares a suportar as derrotas. Mal posso esperar para partilhar as próximas etapas da vida contigo.

Aos meus colegas da faculdade e secundário, com quem partilhei as salas de aula e tanto aprendi. Todos os desafios e experiências que vivenciamos criaram laços que vão perdurar para toda a vida. Quer seja nos momentos de stress ou de descontração, a vossa presença tornou esta jornada memorável.

À equipa do GTS pelo rápido acolhimento, pela orientação e pelos divertidos almoços e cafés que partilhamos. Um especial obrigado à Dra. Diana, à Dra. Márcia, ao Dr. João, à Célia e ao Rui pelos momentos inesquecíveis de amizade.

À equipa da Farmácia Campos e Salvador pelo exemplo e orientação no meu percurso ao longo deste estágio. Obrigado pela oportunidade de aprendizagem, mas também pela amizade e o carinho que me ofereceram fazendo-me sentir parte da vossa equipa. Um especial obrigado à Dra. Anabela Falcão que mais do que um exemplo se tornou uma amiga para a vida.

Por fim, também queria agradecer a todos os meus professores, em especial à Professora Doutora Helena Carmo pela orientação no desenvolvimento deste relatório e permitir alcançar o final da minha jornada no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Ao avançar para uma nova etapa, levo comigo as lições, as amizades e as experiências, mas sobretudo a gratidão pelo que vivenciei nestes últimos 5 anos.

Índice Geral

Declaração de Integridade.....	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vi
Índice de Figuras.....	viii
Índice de Tabelas	viii
Índice de Anexos.....	viii
Lista de abreviaturas	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
Contextualização do estágio curricular	1
Cronograma de atividades.....	2
Atividades desenvolvidas	5
Distribuição de medicamentos e produtos de saúde	5
Propanolol – Indicações terapêuticas	8
Rutura de stocks de butilescopolamina – equivalência entre formas farmacêuticas	10
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária.....	13
Contextualização do estágio curricular	13
Cronograma de atividades.....	14
Atividades desenvolvidas	17
Paracetamol – Fatores de risco na comunidade	17
<i>Malassezia Furfur</i> - Tratamentos para pitiríase versicolor	20
AINEs e opiáceos analgésicos – Efeitos na condução	22
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	25
Tema 1 – Paramiloidose – análise da doença e revisão das opções de tratamento.....	25
Polineuropatia amiloidótica familiar	25
Fisiopatologia	26
Diagnóstico	28
Métodos de tratamento	30
Transplante.....	31
Terapias farmacológicas	32

Conclusão	39
Tema 2 – Eficácia da glucosamina e condroitina no tratamento da osteoartrite.....	41
Osteoartrite	41
Fisiopatologia	41
Fatores de risco	43
Tratamento	45
Tratamentos não-farmacológicos.....	45
Tratamentos Farmacológicos	46
Tratamento Cirúrgico.....	48
Glucosamina e condroitina.....	48
Eficácia e Segurança.....	49
Conclusão	50
Conclusão global	52
Bibliografia.....	53
Anexos	63

Índice de Figuras

Figura 1 – Estratégias terapêuticas para amiloidose hereditária por TTR	39
Figura 2 – Fatores de risco para o desenvolvimento de osteoartrite	45

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cronograma das atividades realizadas no estágio em Farmácia Hospitalar.....	2
Tabela 2 – Cronograma das atividades realizadas no estágio em Farmácia Comunitária	14
Tabela 3 – Sistemas de avaliação de TTR-FAP.....	26

Índice de Anexos

Anexo 1	63
Anexo 2	64
Anexo 3	65

Lista de abreviaturas

AINE- Anti-inflamatório não esteroide

anti-SAP- Anti-componente P de amiloide sérico

ATTReuNET- *European Network for TTR-FAP or Amyloidosis*

C_{máx}- Concentração máxima

COX- Enzima ciclo-oxigenase

DIDDU- Distribuição individual diária em dose unitária

ECA- Enzima conversora da angiotensina

ECG- Eletrocardiograma

EMA- *European Medicines Agency*

FDA- *Food and Drug Administration*

GTS- Grupo Trofa Saúde

HRV- *Heart rate variability*, ou variabilidade da frequência cardíaca

MMPs- *Matrix metalloproteases*, ou metaloproteinases de matriz

mRNA- RNA mensageiro

NAPQI- N-acetil-p-aminobenzoquinonaimina

ON-AS- Oligonucleotídeo antisense

PND- *Polyneuropathy disability score*

PVP- Preço de venda ao público

SAP- Componente P de amiloide sérico

siRNA- Ácido ribonucleico de cadeia dupla de pequena interferência

TCC- Terapia cognitivo-comportamental

TTR- Transtirretina

TTR-FAP- Polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina

TUDCA- Doxiciclina + ácido tauroursodesoxicólico

UCI- Unidade de cuidados intensivos

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em Farmácia Hospitalar decorreu do dia dezasseis de janeiro a dez de março do ano de dois mil e vinte e três, nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Privado Senhor Do Bonfim, pertencente à rede de hospitais Trofa Saúde.

O Hospital Senhor Do Bonfim ou Trofa Saúde Hospital Central é, atualmente, o maior hospital privado do país e está situado na Rua Da Mata, em Touguinhó, Vila Do Conde. Atualmente, esta instituição hospitalar disponibiliza diversos serviços, incluindo bloco cirúrgico, internamento, urgência e hospital de neurociências. Os seus Serviços Farmacêuticos operam de segunda-feira a sexta-feira, das 9h00 às 18h00 e estão divididos por três farmácias. A farmácia da psiquiatria, situada no edifício das neurociências, a farmácia dos internamentos, no edifício principal, e a farmácia central, separada dos edifícios, que recebe, acondiciona, e distribui as encomendas de medicamentos e produtos de saúde para todas as farmácias do grupo Trofa Saúde (GTS). Além disso, esta farmácia também está encarregue da produção de medicamentos manipulados e preparação de medicamentos citotóxicos. A equipa farmacêutica é composta por cinco farmacêuticos, divididos pelas diferentes farmácias, sendo a Dra. Patrícia Moura a diretora dos serviços farmacêuticos de todo o GTS.

Durante o meu estágio, permaneci principalmente na farmácia dos internamentos, sob a supervisão da Dra. Diana Oliveira, mas também tive a oportunidade de conhecer o modo de funcionamento da farmácia da psiquiatria e da farmácia central.

Cronograma de atividades e explicação

Neste período, pude desenvolver diversas atividades da responsabilidade dos serviços farmacêuticos, algumas das quais são orientadas no manual da farmácia hospitalar publicado pelo infarmed.^[1] Apresento-as no cronograma seguinte (Tabela 1).

Tabela 1 - Cronograma de atividades em Farmácia Hospitalar

Atividades	Mês		
	Janeiro	Fevereiro	Março
Apresentação da equipa, dos serviços e do sistema informático do GTS	X		
Fracionamento e reembalagem de comprimidos	X	X	X
Preparação de pedidos dos serviços hospitalares	X	X	X
Reposição do <i>stock</i> dos serviços hospitalares	X	X	X
Dispensação de psicotrópicos e estupefacientes	X	X	X
Transferência de stock entre farmácias	X	X	X
Validação de prescrições médicas	X	X	X
Preparação e revisão de doses unitárias para os internamentos e UCI	X	X	X
Investigação sobre as indicações terapêuticas do Propranolol	X		
Gestão de medicamentos e produtos de saúde na farmácia	X	X	X
Preparação da encomenda mensal		X	X
Receção da encomenda mensal		X	X
Controlo de inventário da farmácia		X	X
Pesquisa sobre a equivalência entre formas farmacêuticas de butilescopolamina			X
Controlo de validade da farmácia e dos serviços hospitalares		X	X
Preparação de manipulados			X
Observação da preparação de medicamentos citotóxicos			X
Embalagem de medicamentos			X

Durante a maior parte do meu estágio, estive na farmácia dos internamentos sob a orientação da Dra. Diana Oliveira onde tive a oportunidade de acompanhar de perto o trabalho de um farmacêutico hospitalar no GTS. A validação de prescrições

médicas, preparação e revisão de unidoses, preparação de pedidos e reposição de *stocks* fazem parte da rotina diária do farmacêutico, mas são atividades que necessitam muito tempo e concentração. Deste modo, para desempenhar todas as suas responsabilidades, o farmacêutico hospitalar necessita de uma excelente organização e coordenação, desde a farmácia até aos serviços, principalmente quando a equipa é reduzida, como é o caso da farmácia onde estagiei.

A validação de prescrições é uma atividade constante porque ao longo do dia vão surgindo novas prescrições ou alterações das anteriores. Para haver validação da prescrição é necessária uma análise exaustiva com atenção a vários detalhes como as dosagens, formas farmacêuticas, interações, história clínica, etc... No caso de ser encontrada alguma anomalia, é comum o farmacêutico contactar o médico prescritor e juntos resolverem a situação. Após a validação da prescrição preparam-se as unidoses, sempre que possível, com antecedência, tendo em conta as características e necessidade de cada serviço. As unidoses do serviço de UCI são preparadas diariamente, uma vez que este é um serviço que geralmente não mantém doentes por longos períodos de tempo. Em contraste, no serviço de internamento, que recebe um maior número de doentes e é costume permanecerem mais tempo, as unidoses, são preparadas de dois em dois dias para dias consecutivos. Esta organização tem como objetivo responder às necessidades de cada serviço tendo em conta a rotatividade, frequência de alterações terapêuticas e tempo médio de estadia dos doentes.

A preparação de pedidos e reposição de *stocks* são outras atividades diárias do farmacêutico hospitalar. Os *stocks* ideais e a periodicidade de reposição são previamente definidas pelo farmacêutico e pela equipa de enfermagem, com exceção dos serviços em que a reposição é feita por pedido. Este pedido é apresentado pelo enfermeiro responsável e depois validado pelo farmacêutico.

É importante salientar que a dispensa de medicamentos sujeitos a legislação restritiva, nomeadamente psicotrópicos e estupefacientes, requer sempre a apresentação do Anexo X (Anexo 1) corretamente preenchido e assinado para ficar arquivado nos serviços farmacêuticos.

Além destas atividades, mais rotineiras, também tive a oportunidade de desenvolver algumas menos comuns. Todos os meses, as farmácias do GTS fazem a encomenda mensal dos medicamentos e produtos de saúde de que necessitam à farmácia central, que vai contactar os fornecedores e posteriormente rececionar

e distribuir as encomendas para as diferentes farmácias. A encomenda mensal prevê uma análise extensiva aos movimentos de medicamentos e produtos de saúde na farmácia, bem como aos *stocks* reais destes produtos, de modo a que este pedido possa satisfazer, na sua maior parte, as necessidades da farmácia durante o mês seguinte e permitir que nada falte aos doentes. Além do controlo de inventário, efetua-se também a revisão das validades de todos os medicamentos e produtos de saúde, quer na farmácia, quer nos serviços hospitalares.

No último mês de estágio tive a possibilidade de constatar as responsabilidades e acompanhar as atividades farmacêuticas da farmácia central. Pude observar todo o procedimento de preparação e distribuição de medicamentos citotóxicos e, com a orientação da Dra. Márcia Teixeira, pude também preparar alguns medicamentos manipulados não estéreis, nomeadamente uma solução de ácido acético a 3% e uma solução de ácido cítrico a 10%. Além disso, sob a orientação da Dra. Patrícia Moura pude visualizar e participar na embalagem e rotulação individual de comprimidos para a distribuição pelas várias farmácias do GTS.

Ao longo de todo este período de estágio, fui aumentando os meus conhecimentos e aprofundando a minha visão do papel do farmacêutico hospitalar e alguns exemplos desta aprendizagem estão descritos nas atividades apresentadas a seguir.

Atividades desenvolvidas

Atividade 1

Título: Distribuição de medicamentos e produtos de saúde

Contextualização: O meu estágio em hospital decorreu maioritariamente na Farmácia dos internamentos que está encarregue da gestão e distribuição de medicação e produtos de saúde para vários serviços, incluindo os três internamentos, o bloco operatório, as urgências, e a unidade de cuidados intensivos (UCI).

Desenvolvimento: A distribuição de medicamentos e produtos de saúde é uma das tarefas diárias do farmacêutico hospitalar e tem como objetivo garantir que os doentes, quer em regime de internamento, quer em regime ambulatorio, tenham acesso aos medicamentos e produtos de saúde necessários, acompanhados por cuidados farmacêuticos, a fim de cumprir o plano de tratamento farmacoterapêutico. É de prever que este procedimento seja eficaz, resultando na racionalização dos custos terapêuticos, além de proporcionar uma maior segurança aos pacientes, mediante a diminuição de erros relacionados à dispensação e administração.^[1]

Os sistemas de distribuição podem ser classificados em duas categorias: distribuição para um serviço, que é uma abordagem não personalizada, ou distribuição personalizada, que é direcionada para atender às necessidades específicas de um paciente em particular. ^[2]

- Distribuição Não Personalizada
 - Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados;

O sistema de Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados envolve a reposição de níveis predefinidos e combinados de stock de medicamentos e produtos de saúde entre a Farmácia Hospitalar e os Serviços Clínicos. Este sistema tem como objetivo garantir um funcionamento regular e imediato, com os medicamentos armazenados nos serviços, e a frequência de reposição é acordada entre o farmacêutico hospitalar e o responsável pelo serviço em questão. Medicamentos que necessitem de um controlo apertado por parte da farmácia hospitalar (por exemplo hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos) só são repostos após

uma requisição individualizada com os documentos necessários devidamente preenchidos. [2]

Na farmácia hospitalar onde estagiei, este era um dos sistemas de distribuição utilizado na distribuição de medicamentos e produtos de saúde por todos os serviços.

- Distribuição por Pedido Extraordinário;

Neste sistema a medicação é repostada após um pedido extraordinário, apresentado pelo serviço, sempre que haja necessidade de medicamentos ou produtos de saúde urgentes que não existam no stock. Este método não garante uma gestão adequada destes artigos nem a segurança dos pacientes, portanto, deve ser evitado e restrito apenas a situações pontuais. [2]

- Distribuição Personalizada

- Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU);

A DIDDU visa alcançar diversos objetivos, incluindo garantir o cumprimento da prescrição médica, melhorar a segurança ao longo de todo o circuito dos medicamentos, proporcionar um acompanhamento farmacoterapêutico adequado aos pacientes, otimizar a distribuição e dispensa de medicamentos, assegurar a correta administração e reduzir os custos relacionados com a terapêutica. É um processo complexo que envolve a seleção, separação e organização de toda a medicação, para um período de 24 horas, devidamente identificada para a gaveta correspondente a cada paciente. Os medicamentos já são distribuídos nas formas farmacêuticas e dosagens corretas de acordo com cada prescrição médica. [2]

A dispensa de medicamentos sujeitos a legislação restritiva, por exemplo, psicotrópicos e estupefacientes, requerem cuidado acrescido. Neste caso, a sua dispensa deverá ser sempre acompanhada da prescrição médica e do Anexo X (Anexo 1), tal como determinado na Portaria n.º 981/98 de 8 de junho sobre “Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos”, devidamente preenchido e assinado para que depois possa ficar arquivado nos Serviços Farmacêuticos. [3]

As DIDDU deverão ser conferidas, uma tarefa da responsabilidade do farmacêutico, antes de serem distribuídas. A sua distribuição deverá ser em horários previamente estabelecidos com os serviços clínicos assegurando a entrega em tempo útil sem pôr em causa a terapêutica. [2]

Durante o meu estágio tive a oportunidade de preparar e conferir as DDDU com supervisão da farmacêutica responsável.

- Distribuição de medicamentos e produtos de saúde a doentes em regime de ambulatório;

As Farmácias Hospitalares e outros estabelecimentos e serviços de saúde, tanto públicos como privados, têm a possibilidade, de acordo com as condições estabelecidas pela legislação, de fornecer medicamentos com o objetivo de garantir o acesso regular dos pacientes aos mesmos. Além disso, em situações de atendimento em serviços de urgência, também é possível realizar a dispensa de medicamentos. ^[4]

No ato de dispensa, a prescrição deve ser validada por um farmacêutico e deve atender a critérios rigorosos de confiabilidade, rastreabilidade e qualidade. A medicação pode ser dispensada a um representante legal do doente sendo necessário prova dessa condição por um documento legal que o confirme.

Por fim, a dispensa da medicação deverá ser sempre acompanhada pela informação da sua correta utilização, por exemplo, transporte e armazenamento no domicílio, condições de conservação e administração e notificação dos problemas relacionados com medicamentos mais comuns. A escolha do tipo de informação a ser fornecida e o método utilizado, devem garantir a transmissão da informação para maximizar a probabilidade de êxito da terapêutica. ^[2]

Conclusão: O farmacêutico hospitalar desempenha um papel fundamental na distribuição de medicamentos, garantindo a segurança e eficácia do tratamento dos pacientes. A sua função abrange a aquisição, armazenamento e dispensação adequada dos fármacos, além de educar e orientar pacientes e profissionais de saúde sobre a terapia, contribuindo assim para melhores resultados terapêuticos.

Atividade 2

Título: Propranolol – Indicações terapêuticas

Contextualização: Após um pedido de propranolol para um dos internamentos foi-me sugerida uma pesquisa sobre as diferentes indicações terapêuticas desse fármaco.

Desenvolvimento: O propranolol foi descoberto na década de 60 por Sir James Black que acabou por receber o premio Nobel em Medicina em 1988 pelo seu trabalho. Foi inicialmente desenvolvido para o tratamento de angina de peito já que na altura só existiam nitratos para este seu tratamento, sendo estes apenas parcialmente eficazes. ^[5,6]

Esta molécula é um antagonista não seletivo dos recetores adrenérgicos beta, também classificado como antiarrítmico de classe II (por ser um beta bloqueador), que bloqueia a ação das catecolaminas (nomeadamente a adrenalina e noradrenalina), tanto nos recetores β -1, como nos β -2. ^[7]

Os recetores β -1 estão presentes nos miócitos cardíacos e quando ativados levam ao aumento dos níveis intracelulares de cálcio, resultando no aumento da contratilidade das células musculares. Quando estão bloqueados, este mecanismo é impedido, o que leva à diminuição da contratilidade e subsequente diminuição da necessidade de oxigénio e remodelação cardíaca. ^[7]

A ativação dos recetores β -2 resulta no relaxamento das células do músculo liso em vários órgãos e vasos sanguíneos, portanto, quando estes recetores são bloqueados, ocorre alguma vasoconstrição. ^[7]

Ao longo dos anos o seu leque terapêutico expandiu-se para além do tratamento de patologias cardiovasculares. Atualmente o propranolol também está indicado: ^[8]

- Na profilaxia da enxaqueca: é um dos medicamentos de primeira linha e dos mais eficientes para o seu tratamento. Apesar do seu mecanismo de ação ainda não ser completamente conhecido especula-se que o principal mecanismo será o bloqueio dos efeitos mediados pelos recetores β -1. ^[9,10]

- No controlo da ansiedade e da taquicardia ansiosa: é muito utilizado como ansiolítico pela sua eficácia na redução dos sintomas fisiológicos da ansiedade como pressão arterial, batimento cardíaco, frequência respiratória e condutância da pele. ^[11]

- Como adjuvante do tratamento da tirotoxicose e crises tirotóxicas: o propranolol é o β -bloqueador de eleição nas tempestades tiroideias por bloquear a conversão periférica de T4 em T3. ^[12]

- No tratamento do feocromocitoma (associado a um bloqueador α -adrenérgico): a administração deste medicamento associado a um bloqueador α -adrenérgico ajuda a controlar os efeitos do estímulo excessivo nos recetores β no coração de pacientes com feocromocitoma (tumor nas glândulas adrenais produzindo grandes quantidades de adrenalina e noradrenalina), quer durante a cirurgia, como também a longo prazo em casos inoperáveis. ^[13]

Por fim, é importante referir que é um medicamento sujeito a receita médica e, portanto, o seu uso deverá sempre ocorrer sob a orientação de um profissional de saúde pois poderão surgir efeitos adversos ou interações com outros medicamentos.

Conclusão: Em conclusão, o propranolol é uma molécula versátil, com aplicações muito diversas para além das patologias cardiovasculares, e é provável que com novos estudos se continuem a descobrir novos usos para esta molécula expandindo assim ainda mais o seu potencial terapêutico.

Atividade 3

Título: Rutura de stocks de butilescopolamina – equivalência entre formas farmacêuticas

Contextualização: A gestão de stocks é da responsabilidade do farmacêutico hospitalar e, portanto, uma rutura de stock terá de ser resolvida pelo mesmo. Durante o meu estágio presenciei uma rutura de stock com a butilescopolamina em ampolas, e considerei pertinente a pesquisa da equivalência de outras formas farmacêuticas.

Desenvolvimento: A gestão de medicamentos, produtos farmacêuticos, e dispositivos médicos, é definida pelo conjunto de procedimentos realizados pelos Serviços Farmacêuticos de modo a garantir o bom uso e dispensa destes produtos aos doentes do hospital. Por vezes ocorrem situações adversas, independentes da boa gestão do farmacêutico, como é o caso de uma rutura de stock provocada pela incapacidade das distribuidoras farmacêuticas, ou até dos laboratórios farmacêuticos, de responderem à necessidade do mercado.

A butilescopolamina ou N-butil-hioscina é um derivado da escopolamina que atua como antagonista periférico dos recetores muscarínicos e colinérgicos. Está indicada para o tratamento da dor e do desconforto decorrentes de cólicas abdominais, cólicas menstruais, ou outras atividades espasmódicas no sistema digestivo. A sua inclusão na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde enfatiza a sua relevância como um agente terapêutico fundamental para o sistema básico de saúde. [14,15]

Em Portugal, esta substância ativa está comercializada em comprimidos revestidos, de 10 mg, e em solução injetável, de 20 mg/mL. Também está disponível em supositório na dosagem de 10 mg + 800 mg de paracetamol.

As propriedades farmacodinâmicas da butilescopolamina caracterizam-se pela ação espasmolítica nas células do músculo liso do aparelho gastrointestinal e das vias biliares e genito-urinárias, ao prevenir que a acetilcolina se ligue e ative os recetores muscarínicos. Além disso, por ser um derivado de amónio quaternário não passa a barreira hematoencefálica restringindo o seu efeito ao sistema nervoso periférico. [15-17]

Nas propriedades farmacocinéticas notam-se algumas diferenças entre as diferentes formulações disponíveis comercialmente.

- Absorção e distribuição

Por ser um composto de amónio quaternário, a alta polaridade resulta numa absorção oral diminuta (8%). Após a administração oral de doses individuais de brometo de butilescopolamina variando de 20 a 400 mg, foram observados picos médios de concentração plasmática entre 0,11 ng/mL e 2,04 mg/mL, aproximadamente 2 horas após a administração. Dentro do mesmo intervalo de doses, os valores médios de AUC_{0-tz} (Área sob a curva concentração-tempo) variaram entre 0,37 e 10,7 ng.h/mL. A biodisponibilidade absoluta mediana de diferentes formas farmacêuticas, entre os quais comprimidos revestidos e supositórios, cada uma contendo 100 mg de brometo de butilescopolamina, foi inferior a 1%.^[16] Em contraste, quando é administrada em solução injetável, a sua biodisponibilidade pode ser considerada aproximadamente 100%, sendo rapidamente distribuída para os tecidos e alcançando um volume de distribuição de 128 L.^[17]

Devido à sua alta afinidade pelos recetores muscarínicos e nicotínicos, o brometo de butilescopolamina é amplamente distribuído nas células musculares das regiões abdominal e pélvica, bem como nos gânglios terminais dos órgãos abdominais. Aproximadamente 4,4% liga-se a proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Estudos em animais indicaram que o brometo de butilescopolamina não atravessa a barreira hematoencefálica, embora não existam dados disponíveis para confirmar que o mesmo acontece em seres humanos.^[16,17]

- Biotransformação e eliminação

A sua principal via metabólica é a clivagem hidrolítica da ligação éster. Após a administração oral, no intervalo entre 100 a 400 mg, o tempo de semivida terminal variou entre 6,2 e 10,6 h, no entanto, na forma de injetável o tempo de semivida da fase terminal de eliminação foi de aproximadamente 5 h.^[16,17]

Quando administrada oralmente, estudos com seres humanos com o fármaco marcado radioactivamente, revelaram que 2 a 5% da dose radioativa era eliminada por via renal e aproximadamente 90% podia ser encontrada nas fezes. Em contrapartida, estudos clínicos com injeção intravenosa demonstraram que 42 a 61% da dose radioativa é excretada por via renal, e 28,3 a 37% por via fecal.^[16,17] Os metabolitos excretados através da via renal ligam-se fracamente aos recetores

muscarínicos e, por essa razão, a sua contribuição para o efeito do brometo de butilescopolamina não é significativa. [16,17]

Por fim, é pertinente referir que para além das diferenças acima referidas, estas duas formas farmacêuticas diferem também na quantidade de excipientes. Isto é relevante pela possibilidade de ocorrerem efeitos adversos em situações de hipersensibilidade ou patologias que possam ser agravadas, como por exemplo, a diabetes. Os comprimidos revestidos, apesar de ser numa dosagem reduzida, contêm sacarose o que poderá contribuir para a destabilização desta condição.

Conclusão: Em resumo, ambas as formas farmacêuticas mostraram eficácia terapêutica, mas é importante realçar que os comprimidos revestidos apresentam uma absorção oral limitada. A forma injetável tem as vantagens típicas desta via de administração, nomeadamente, a alta biodisponibilidade e a rapidez de ação.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

Contextualização do estágio curricular

No período entre 13 de março e 17 de julho de 2023 realizei o meu estágio em farmácia comunitária na Farmácia Campos e Salvador localizada na Praça Luís de Camões, na cidade da Póvoa De Varzim. Esta farmácia conta com uma excelente equipa constituída por quatro farmacêuticas e quatro técnicos(as), sendo a Dra. Filomena Campos a Diretora Técnica.

O horário de funcionamento é das 9h às 19:30h, em dias úteis, das 9h às 13h aos sábados, e encerra aos domingos e feriados. Eventualmente, segundo o plano de atendimento permanente do município, funciona durante 24h.

A sua localização privilegiada permite uma grande afluência de população ao longo de todo o ano, sendo especialmente movimentada durante os meses de verão, quer por residentes, quer por turistas. Esta movimentação concede a oportunidade de prestar serviços a uma população muito heterogénea e consequentemente permite um contacto próximo com os diversos grupos etários.

A Farmácia Campos e Salvador oferece uma vasta gama de serviços incluindo medições de pressão arterial, peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e determinação de parâmetros bioquímicos, incluindo glicemia, colesterol e triglicéridos. Além disso, organiza, com alguma frequência, atividades gratuitas para os utentes, como aconselhamento dermocosmético e rastreios de doenças. Também tem protocolos com diversos hospitais de todo o país para a dispensa de medicação hospitalar facilitando a vida de vários utentes.

Durante este período de quatro meses consegui envolver-me no dia a dia do farmacêutico comunitário e nas suas diferentes responsabilidades, tanto no atendimento, como no aconselhamento, na dispensa e no *back-office*. Este período permitiu-me desenvolver novas capacidades e aprender novos conhecimentos além de permitir aplicar alguns dos que aprendi na faculdade no dia a dia dos utentes.

Cronograma de atividades

Durante este estágio desempenhei diversas atividades, algumas das quais são orientadas pelos referenciais de qualidade em farmácia comunitária.^[18]

Apresento-as no seguinte cronograma (Tabela 2).

Tabela 2 - Cronograma de atividades em Farmácia Comunitária

Atividades	Mês				
	Março	Abril	Maió	Junho	Julho
Apresentação da equipa, do espaço e do Sifarma	X				
Receção, conferência e armazenamento de encomendas	X	X	X	X	X
Controlo de PVPs	X	X	X	X	X
Devoluções	X	X	X	X	
Preparação de encomendas	X				
Monitorização de temperatura e humidade	X	X	X	X	X
Observação de atendimentos	X				
Atendimento ao público	X	X	X	X	X
Indicação e aconselhamento farmacêutico			X	X	X
Gestão de medicação hospitalar	X	X	X	X	X
Preparação de antibióticos	X	X	X	X	X
Preparação de medicação para instituições					
Medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial			X	X	
Formações	X	X	X	X	X
Controlo de <i>stocks</i> e validades				X	X
Controlo de psicotrópicos e estupefacientes			X	X	X
Apresentação do “tema Paramiloidose – Análise da doença e revisão das opções de tratamento”					X

Numa fase inicial do meu estágio, permaneci no armazém da farmácia a aprender e a desempenhar funções de *back-office*. Este tempo permitiu-me perceber o funcionamento da farmácia e acostumar-me ao sistema informático Sifarma. Com supervisão, conferi, dei entrada, e armazenei encomendas de medicamentos e produtos de saúde. Também tive a oportunidade de controlar e modificar preços de

venda ao público (PVPs), quando havia necessidade, e devolver medicamentos encomendados por erro ou com defeito.

Sob orientação da Dra. Alexandra Amorim, pude analisar a flutuação da temperatura e da humidade dos diversos espaços da farmácia e da temperatura do frigorífico. A temperatura ambiente deveria ser mantida $\leq$ a 25 °C nos espaços da farmácia e entre os 2 e 8 °C no frigorífico. Em caso de subida de temperatura acima destes níveis teriam de ser tomadas medidas corretivas.

Entre a segunda e terceira semana de estágio, com os conhecimentos adquiridos na fase anterior sobre o funcionamento e organização da farmácia, passei para o atendimento ao público. Inicialmente apenas auxiliei atendimentos com pequenas intervenções, mas, com o passar do tempo, fui ganhando alguma autonomia. Posteriormente, iniciei o atendimento ao público de forma autónoma e foi esta a atividade que maioritariamente desempenhei até ao final do meu estágio. Durante esta atividade deparei-me com vários desafios, mas também várias oportunidades de aprendizagem. Com o auxílio de toda a equipa, cada atendimento tornava-se numa experiência enriquecedora e sentia que estava constantemente a aprender. O atendimento ao público também me permitiu desempenhar outras atividades como a medição de parâmetros bioquímicos, da pressão arterial e preparação de antibióticos. Também contactei com medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, que obedecem a um protocolo mais restrito e por isso necessitam de um controlo mais apertado, desde a encomenda até à dispensa. ^[19]

Mensalmente, participei na preparação e dispensa de medicamentos e produtos de saúde para o Movimento de Apoio de Pais e Amigos ao Diminuído Intelectual (MAPADI) e para a Santa Casa da Misericórdia da Póvoa de Varzim, que posteriormente é entregue a um responsável de cada instituição. Para além disso, a Farmácia Campos e Salvador também possui protocolos com vários hospitais para a receção e dispensa de medicação hospitalar com o objetivo de melhorar a adesão à terapêutica ao evitar o deslocamento dos doentes às unidades hospitalares.

Ao longo de todo o estágio participei em várias formações (Anexo 2) organizadas pelos laboratórios em conjunto com a farmácia sobre vários medicamentos e suplementos no mercado.

Já numa última fase do estágio auxiliei a equipa no controlo de *stock* e gestão de validades, onde separamos a medicação dentro dos últimos seis meses de validade e tentamos devolver ao distribuidor a que já estava no último mês de validade. De seguida apresento as atividades desenvolvidas durante estes meses de estágio.

Atividades desenvolvidas

Atividade 1

Título: Paracetamol - Fatores de risco na comunidade

Contextualização: O paracetamol é uma das moléculas mais procuradas na farmácia comunitária, estando presente em vários medicamentos. Daí a importância da compreensão dos fatores de riscos na utilização desta substância ativa.

Desenvolvimento: O Paracetamol, ou acetaminofeno, mais popularmente conhecido pela designação da marca comercial Ben-U-Ron®, é o analgésico mais amplamente utilizado em todo o mundo. Em Portugal, de janeiro a março de 2023, foi o medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM) com maior volume de vendas, nomeadamente, 18,1% de todas as embalagens vendidas nesse período. [20] Esta molécula está comercializada em inúmeras formas farmacêuticas, isoladamente ou em combinação com outras substâncias ativas, e está indicada em várias situações clínicas em que seja necessário um analgésico e/ou um antipirético. A sua dose recomendada é sempre dependente da idade e do peso corporal. [21]

Embora o mecanismo de ação ainda não seja completamente compreendido, uma teoria amplamente aceite, é que o acetaminofeno aumenta o limiar da dor através da inibição das isoformas 1 e 2 da ciclo-oxigenase (COX). Estas isoformas estão envolvidas na síntese de prostaglandinas, substâncias que desencadeiam a sensação de dor. Já os seus efeitos antipiréticos são normalmente atribuídos à sua ação direta no centro de termorregulação do hipotálamo, o que leva à dilatação dos vasos periféricos, aumento da transpiração e consequente perda de calor corporal. [22]

A sua biodisponibilidade oral varia de 70% a 90% dependendo da dose administrada, alcançando níveis de concentração plasmática máximos entre 0,5 e 1,5 h após ingestão. O volume de distribuição é de 0,9L/kg sendo amplamente distribuído pela maioria dos tecidos corporais exceto no tecido adiposo. A sua ligação a proteínas é relativamente baixa, variando entre 10% e 25%, quando administrado em doses terapêuticas. [21,22]

É metabolizado principalmente no fígado por três vias metabólicas: conjugação com ácido glucurónico, conjugação com sulfato e oxidação pelo citocromo P450, especialmente a enzima CYP2E1. Esta última resulta na formação de um metabolito altamente reativo, o N-acetil-p-aminobenzoquinonaimina (NAPQI), que em doses terapêuticas é rapidamente conjugado com glutatona e posteriormente metabolizado a conjugados de cisteína e de ácido mercaptúrico, desprovidos de toxicidade. Se, por alguma razão, houver uma depleção da reserva de glutatona, o NAPQI acumula-se nas células do fígado podendo levar a necrose hepática que depois poderá evoluir para insuficiência hepática aguda. A intoxicação aguda por paracetamol é potencialmente tratável, desde que haja um reconhecimento e tratamento precoce com o antídoto, N-acetilcisteína. [23]

A suscetibilidade à hepatotoxicidade do paracetamol pode ser influenciada por diferentes fatores, por exemplo:

- Idade

O metabolismo do paracetamol é dependente da idade, sendo que em bebés e crianças a sua metabolização é predominantemente por sulfatação. Ao longo do tempo, o metabolismo por glucuronidação vai aumentando, tornando-se a principal via de metabolização entre os 5 e os 12 anos. Além disso, ao longo do crescimento, existem diferenças na maturação da função das diferentes enzimas citocromo P450. Portanto, uma maior massa de células hepáticas, com uma capacidade aprimorada de regeneração, aliada a uma imaturidade relativa do metabolismo pelo CYP2E1, resultam numa menor suscetibilidade a hepatotoxicidade. [23-25]

- Genética

Existem polimorfismos nas isoenzimas do citocromo P450 que podem levar ao aumento, diminuição ou até incapacidade de metabolização deste composto. Como por exemplo, a população asiática, devido à menor atividade do CYP2E1 e do CYP2D6, demonstrou ser menos suscetível à hepatotoxicidade quando comparada com a população caucasiana. [23,25]

- Álcool

O consumo agudo de álcool poderá ser protetor, já que compete com o acetaminofeno pelo CYP, no entanto, o consumo crónico aumenta a atividade da CYP2E1 e inibe a síntese da glutatona, podendo então levar a hepatotoxicidade para doses inferiores. [23,25]

- Nutrição

O jejum diminui as reservas de glutathione e induz a atividade do CYP2E1. Além disso, a falta de nutrição adequada resulta na diminuição das reservas de glicogênio que leva à diminuição da metabolização por glucuronidação e aumento da metabolização pelo CYP450 e consequente aumento de metabolitos tóxicos. Por fim, a falta de nutrição pode estar associada a alcoolismo crônico, aumentando ainda mais a suscetibilidade à hepatotoxicidade. [23,25]

- Tabaco

O fumo do tabaco contém várias substâncias indutoras da CYP1A2 e que aumentam o metabolismo oxidativo. Este risco é aumentado em fumadores que também consomem álcool. [23]

- Gravidez

O paracetamol é um dos analgésicos mais prescritos durante a gravidez. No caso de uma *overdose*, é capaz de atravessar a barreira placentária e ser metabolizado pelos hepatócitos do feto, causando necrose hepática fetal se o antídoto não for administrado a tempo. No entanto, o feto só demonstrou estar em risco em casos de hepatotoxicidade grave, por isso, no caso de suspeita de *overdose* por acetaminofeno é aconselhável a intervenção o mais rapidamente possível com o antídoto, uma vez que os benefícios da terapia podem superar os riscos de uma toxicidade não tratada. [25]

Todavia, apesar de haver um aumento da atividade das vias de glucuronidação e oxidação, não existem evidências que sugiram que a gravidez seja um fator de risco predisponente para a hepatotoxicidade por paracetamol. [25]

Conclusão: Com o contínuo aumento mundial das vendas de paracetamol, com e sem prescrição médica, é necessário sensibilizar toda a comunidade sobre o seu correto modo de utilização e sobre as possíveis complicações quando o seu uso é indevido. Esta sensibilização é especialmente importante em casos onde exista suspeita de algum dos fatores de risco acima referidos, para que se mantenham os benefícios e ao mesmo tempo se diminuam os riscos do uso desta molécula.

Atividade 2

Título: *Malassezia Furfur* - Tratamentos para pitiríase versicolor

Contextualização: Com a entrada da época de verão existe um aumento de preocupações com distúrbios dermatológicos. A pitiríase versicolor é um distúrbio incômodo, mas muito comum na comunidade, por isso, o estudo dos seus possíveis tratamentos é de elevado interesse.

Desenvolvimento: A *Malassezia furfur*, anteriormente conhecida como *Pityrosporum ovale*, é uma levedura dimórfica comensal presente na pele humana e de alguns animais. Esta levedura costuma estar implicada em vários distúrbios dermatológicos como dermatite seborreica, pitiríase versicolor e foliculite por *Malassezia*. Também pode atuar de forma oportunista, em doentes imunocomprometidos, e causar graves infecções fúngicas cutâneas e sistêmicas.

A *M. furfur* é incapaz de sintetizar ácidos gordos e por isso é dependente dos lípidos produzidos pela pele, preferindo colonizar zonas ricas em glândulas sebáceas, principalmente o tronco, o rosto e o couro cabeludo. Tipicamente, a infeção ocorre quando muda para a sua forma filamentosa e invade a camada córnea da pele. Este fungo coloniza amplamente bebés a partir dos 3 meses de idade até adultos, não demonstrando preferência por nenhuma idade ou género em particular. No entanto, a pitiríase versicolor costuma-se demonstrar em adultos com idades entre os 20 e os 50 anos, quando a atividade das glândulas sebáceas está no seu auge, e é afetada por fatores ambientais, como humidade e temperatura, predisposição genética e estado imune do doente. A sua incidência é mais elevada nos meses de verão e em regiões quentes e húmidas, podendo constituir até 3% das consultas de dermatologia em zonas de clima temperado. [22,27]

A pitiríase versicolor é uma doença fúngica crónica superficial que se manifesta com a presença de várias máculas, manchas ou placas redondas ou ovais que podem apresentar descamação e prurido. Além disso, alteram de cor (daí versicolor), podendo estar hipo- ou hiperpigmentadas em tons de rosa, vermelho, azul e cinza. Esta condição é benigna e não é contagiosa. [26-29]

Tipicamente, o seu diagnóstico é estabelecido pela análise das características das lesões na pele e posteriormente é confirmado por análise microscópica. Além da análise ao microscópio, pode-se usar uma luz de wood, que emite luz ultravioleta

com comprimento de onda de aproximadamente 365 nm. Quando expostas a este comprimento de onda, as lesões de pitíriase versicolor demonstram fluorescência, no entanto, o uso deste teste é limitado visto que apenas é positivo em cerca de um terço dos casos. [26-28]

Atualmente, as opções de tratamento desta condição são muito variadas já que tanto os medicamentos tópicos como os orais têm demonstrado eficácia na sua resolução. Os antifúngicos tópicos são a primeira linha de tratamento para pitíriase versicolor, alguns exemplos são os imidazóis, ciclopirox, piritiona de zinco, sulfeto de selênio, preparações de ácido salicílico e peróxido de benzoílo. Em geral, tratamentos de durações mais longas e com concentrações mais elevadas de substância ativa têm maior probabilidade de cura. [26,29]

Apesar de não estar estabelecido nenhum regime ótimo, é recomendada a duração de 1-4 semanas de tratamento para obter os melhores resultados. O champô de cetoconazol deverá ser aplicado nas zonas afetadas, durante 5 a 10 minutos e depois lavado. Este procedimento deverá ser repetido por 1 a 4 semanas. Os champôs de piritiona de zinco e sulfeto de selênio seguem o mesmo procedimento. No caso dos cremes com imidazóis, a aplicação é 1 a 2 vezes por dia durante o mesmo período de 1 a 4 semanas. [29]

Em casos mais extensos ou resistentes da doença, pode-se optar, em conjunto com medicamentos tópicos ou isoladamente, por antifúngicos imidazólicos orais, nomeadamente, itraconazol a 200 mg/dia por 7 dias ou 100 mg/dia por 2 semanas, cetoconazol a 200 mg/dia por 10 dias, ou fluconazol a 300 mg/semana por 2 a 4 semanas. É também importante referir que estes fármacos têm a capacidade de inibir o citocromo P450 e por isso podem ter interações medicamentosas. Tipicamente a pitíriase versicolor responde bem ao tratamento, no entanto, embora a infeção seja resolvida, a alteração da pigmentação nas zonas afetadas pode levar meses a reverter o processo. [29-32]

Conclusão: A pitíriase versicolor, assim como outras doenças associadas à *M. furfur*, é crónica e recorrente. Embora seja benigna e não infecciosa, as manchas dispersas pela pele podem ser a parte mais incómoda desta condição. A sua prevalência é mais alta no verão, quando os meses tendem a ser mais quentes, portanto, ao prestar atenção especial durante este período, é possível realizar um tratamento ainda na fase inicial da doença, o que reduzirá a área afetada e tornará este distúrbio mais suportável.

Atividade 3

Título: AINEs e opiáceos analgésicos – Efeitos na condução

Contextualização: Os medicamentos analgésicos são muito procurados nas farmácias comunitárias, no entanto, os seus efeitos na condução são muitas vezes menosprezados. Daí o interesse na pesquisa do risco do uso destes medicamentos na condução.

Desenvolvimento: Analgésicos são medicamentos que diminuem ou interrompem as vias de transmissão nervosa, o que resulta na diminuição da percepção de dor. Estes medicamentos são frequentemente classificados de acordo com os seus mecanismos de ação. Duas das classes mais comuns são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os opiáceos analgésicos.

Os AINEs, para além de analgésicos, são também agentes antipiréticos e anti-inflamatórios. Estão indicados no tratamento de dores musculares, dismenorrea, febre, etc. O seu principal mecanismo de ação é a inibição da enzima COX. A COX é responsável pela conversão do ácido araquidónico em prostanóides, incluindo o tromboxano, e prostaglandinas, como a prostaciclina. O tromboxano tem um papel na adesão plaquetária e as prostaglandinas causam vasodilatação, regulam a temperatura corporal e atuam na nociceção. Segundo a sua seletividade, conseguem se distinguir dois grupos: os AINEs não-seletivos (exemplos destes são o ibuprofeno, o diclofenac e o naproxeno) e os AINEs seletivos da COX-2 (exemplos destes são o celecoxib, o rofecoxib e o valdecoxib). Como a COX-1 tem um papel importante na integridade da mucosa gástrica, a inibição seletiva da COX-2 permite o efeito anti-inflamatório sem que haja comprometimento da mucosa gástrica.^[33]

Em contrapartida, os opiáceos analgésicos só estão indicados para tratamento de dor crónica ou aguda. Ligam-se aos recetores opioides e têm um papel importante na dor, mas também no circuito do prazer tendo potencial de abuso. Estes recetores estão distribuídos pelo sistema nervoso central e pelos tecidos periféricos, sendo que os recetores considerados responsáveis pelos efeitos destes fármacos são os recetores mu, kappa e delta. Os recetores mu estão essencialmente localizados no tronco cerebral e no tálamo medial, os recetores kappa no sistema límbico, tronco

cerebral e medula espinal e os recetores delta estão principalmente presentes no tecido cerebral. [34-36]

Os opiáceos têm atuação pré- e pós-sináptica. Antes da sinapse, bloqueiam os canais de cálcio nos nervos aferentes nociceptivos, inibindo a libertação de neurotransmissores como a substância P e o glutamato, que estão envolvidos na percepção da dor. Depois da sinapse, os opioides abrem os canais de potássio, levando a uma hiperpolarização das membranas celulares. Isto aumenta o potencial de ação necessário para transmitir os sinais de dor. [36]

Estes medicamentos são frequentemente dispensados na farmácia comunitária e geralmente o seu impacto na condução não é tido em conta, apesar de ser recomendada cautela ao dirigir ou operar máquinas pesadas, salvaguarda que consta da bula. [37,38]

Os AINEs podem causar efeitos adversos que poderão afetar a condução do doente, nomeadamente tonturas, sonolência e diminuição da visão. Foi constatado que sob o efeito de AINEs o risco de acidente aumentava em 58%. [39] Outro estudo revelou que o risco aumenta significativamente quando administrado em conjunto com um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA). [40] Este aumento poderá ser justificado pela interação farmacológica entre estas duas classes de medicamentos. Um dos efeitos adversos do uso de inibidores da ECA é o desenvolvimento de hipercalcemia, que poderá ser facilitado pela deterioração renal promovida pelo uso de AINEs, principalmente na população mais idosa. As doenças que requerem terapêutica com inibidores da ECA, por exemplo insuficiência cardíaca sintomática, também poderão ser responsáveis pelo aumento de risco, já que os seus sintomas também podem afetar a condução do doente. Infelizmente, é difícil determinar com precisão a relação entre o uso de AINEs e o comprometimento da condução, uma vez que este efeito pode ser confundido pelo uso concomitante de outros medicamentos prescritos para o tratamento da dor. [39]

Comparativamente aos AINEs, os opiáceos afetam muito mais a condução do doente. Estes fármacos podem exercer diversos efeitos indesejáveis durante a operação de um veículo, incluindo depressão respiratória, euforia, sedação, dispneia, fadiga, tonturas e constrição pupilar. Apesar do uso prolongado diminuir a incidência de alguns destes efeitos, as alterações visuais são persistentes. O uso destas substâncias foi associado a um aumento de 2,2 vezes do risco de acidente.

Este risco pode ser diminuído com o uso de diferentes estratégias. Por exemplo, o uso de combinações de medicamentos que permitam a redução da dosagem de opiáceos, como é o caso da oxicodona com paracetamol, ou aconselhar a não conduzir nos primeiros dias após o início do tratamento ou ajuste da dose, além de evitar o uso de outros medicamentos sedativos. No caso de um tratamento agudo, pode-se aconselhar interromper a condução durante esse período. [35,39]

Conclusão: Ambas as classes de analgésicos, especialmente os opiáceos, demonstraram estar associadas a um risco aumentado de ocorrência de acidente de condução. Os efeitos exatos da classe de AINEs na condução são difíceis de analisar como referido anteriormente, no entanto, é sensato orientar os doentes a terem em mente os possíveis efeitos que estas medicações possam ter na condução de veículos automóveis.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Paramiloidose – Análise da doença e revisão das opções de tratamento

Polineuropatia amiloidótica familiar

Em 1952, o Professor Corino de Andrade descreveu pela primeira vez um caso de paramiloidose ou polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (TTR-FAP) na população portuguesa na área da Póvoa de Varzim e com base nos seus sintomas peculiares foi apelidada de "mal dos pezinhos". [41,42]

Trata-se de uma doença autossómica dominante, causada por mutações no gene que codifica a proteína transtirretina (TTR), que consequentemente resulta na alteração da estrutura da proteína, tornando-a instável, e posteriormente se deposita nos tecidos.

O gene da TTR está situado no cromossoma 18q e é composto por 127 aminoácidos. A mutação mais comum resulta da substituição de um aminoácido, a valina, por metionina na posição 30, conhecida como mutação Val30Met, no entanto, já foram identificadas mais de 150 mutações distintas neste gene. [42,43]

Na Europa, a sua incidência é bastante variável, sendo endémica em Portugal e na Suécia. A Prevalência nestas regiões pode variar entre 1 em 1000 e 1 em 10 000 pessoas. [42,44]

Os sintomas iniciais, a idade em que ocorre, o tipo de neuropatia e outros aspetos da doença podem variar consideravelmente consoante a mutação. Algumas mutações manifestam-se como polineuropatia, enquanto outras, como o caso da Val122Ile, podem resultar num quadro maioritariamente cardíaco. A idade de início dos sintomas também é influenciada pela localização geográfica, por exemplo, em Portugal e no Japão, doentes com a mutação Val30Met tendem a demonstrar sintomas mais cedo do que doentes suecos com a mesma mutação. Em regiões não endémicas, os sintomas tendem a surgir mais tarde. [42]

Clinicamente, a TTR-FAP manifesta-se como uma polineuropatia sensitivo-motora progressiva e irreversível, que geralmente começa com distúrbios sensoriais nos dedos dos pés e avança rapidamente para áreas mais próximas das pernas. Com a evolução da doença, o doente vai progressivamente perdendo qualidade de vida sendo que quando os joelhos são afetados, as mãos costumam já estar

comprometidas. O curso natural da TTR-FAP pode ser dividido em três estádios: no primeiro estágio começam a aparecer os primeiros sintomas de polineuropatia sensorial onde pode estar presente dor neuropática; no segundo estágio os sintomas continuam a piorar com o início de perda sensorial e fraqueza nas extremidades, tipicamente nos membros inferiores. Eventualmente, existe a necessidade de assistência para caminhar graças à diminuição sensorial que progressivamente se estende para as partes distais, seguidas das partes proximais dos membros superiores e para tronco; no terceiro e último estágio a progressão da doença impede o doente de caminhar, ficando numa cadeira de rodas ou acamado. Em alguns casos raros, os sintomas podem iniciar pelas extremidades superiores podendo ser confundida com doenças do neurónio motor como a esclerose lateral amiotrófica (ELA).^[42]

Uma abordagem de avaliação da doença com base na locomoção do doente é o sistema “*Polyneuropathy disability score*” (PND) que é composto por quatro graus: no primeiro grau, ocorrem distúrbios sensoriais sem impacto na habilidade de caminhar; no segundo grau, a capacidade de caminhar fica comprometida mas ainda não há necessidade de auxílio; no terceiro grau, o paciente consegue locomover-se com a assistência de uma bengala (3A) ou duas bengalas (3B); e por fim, no último grau, o paciente fica restrito a uma cadeira de rodas ou à cama. Existem outros sistemas quantitativos de pontuação, como a “*Neuropathy Impairment Score*” (NIS) e a “*Norfolk Quality of Life*” (Norfolk QoL), no entanto, são usados principalmente em estudos de desenvolvimento de medicamentos.^[42]

Tabela 3- Sistemas de avaliação de TTR-FAP adaptado de ^[45]

Estádio da Doença		Sistema Polyneuropathy disability score	
Estádio	Sintomas	Grau	Sintomas
0	Assintomático	1	Neuropatia sensorial
1	Neuropatia sensorial	2	Sintomas motores com capacidade de caminhar
2	Assistência para caminhar	3A	Necessidade de uma bengala
3	Cadeira de rodas ou acamado	3B	Necessidade de duas bengalas
		4	Cadeira de rodas ou acamado

Fisiopatologia

A TTR é um tetrâmero que desempenha um papel fundamental no transporte de tiroxina e de vitamina A ao formar um complexo com a proteína 4 de ligação ao retinol. Nesta doença, as subunidades da proteína TTR mutada sofrem alterações estruturais que desestabilizam e levam a quebra do tetrâmero. Posteriormente, os monómeros mutantes agregam-se formando fibrilas proteicas (amiloide) que se depositam em diversos tecidos como os nervos centrais e periféricos, no tecido miocárdio e no intestino. Aproximadamente 95% das proteínas amiloide têm origem hepática, enquanto os restantes 5% são sintetizados no plexo coroide do cérebro e no epitélio da retina ocular. [42,43]

No sistema autónomo, apesar de mais comum nos estádios mais avançados da doença, esta deposição pode resultar em complicações graves como diarreia, impotência ou hipotensão ortostática. Os depósitos de amiloide também se podem acumular nos plexos nervosos, troncos nervosos ou nervos cranianos e causar diversas manifestações neurológicas. [42]

Nalgumas mutações, como Gly53Glu, Leu12Pro e Asp18Gly, é comum o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) devido ao depósito nas meninges e nas regiões perivasculares. Uma das manifestações mais frequentes são défices neurológicos semelhantes a acidentes vasculares cerebrais, também conhecidos como “crises amiloides”. Outras manifestações menos comuns são demência, hidrocefalia e mielopatia. [42]

O envolvimento cardíaco é a manifestação não-neurológica mais comum e é observada em cerca de 80% dos pacientes. Algumas das características clínicas mais comuns na amiloidose cardíaca incluem arritmias, ataques de síncope e insuficiência cardíaca causada por cardiomiopatia restritiva. As mutações predominantemente conhecidas por induzir cardiomiopatia são Val122Ile, Ile68Leu e Thr60Ala. [42]

Outras manifestações possíveis são: depósitos de amiloide no ligamento transversal do carpo que aumenta a predisposição de ocorrer síndrome do túnel do carpo, podendo ocorrer unilateralmente ou bilateralmente; manifestações oculares incluindo depósitos no corpo vítreo, vasos conjuntivais anormais, ceratoconjuntivite seca, glaucoma e anormalidades na pupila; o envolvimento renal é raro, mas existe

a possibilidade de causar microalbuminúria que pode anteceder o início da neuropatia.^[42]

Diagnóstico

O diagnóstico da TTR-FAP pode representar um desafio significativo para os médicos devido à sua raridade na população em geral e manifestações variadas. É possível que os sintomas da TTR-FAP não sejam prontamente identificados e, em vez disso, sejam inicialmente confundidos com problemas de saúde mais frequentes. Alguns erros de diagnóstico incluem polineuropatia axonal idiopática, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, estenose lombar e neuropatia de Charcot-Marie-Tooth. Além destas, a diabetes ou o alcoolismo crônico podem também induzir polineuropatias semelhantes à TTR-FAP. ^[42,46]

O processo de diagnóstico da TTR-FAP pode ser dividido em duas componentes, a suspeita da doença e a confirmação por ferramentas de diagnóstico sensíveis, o que inclui análise genética e histopatológica. Estas análises são essenciais para distinguir a TTR-FAP de outras doenças neuropáticas e para especificar a variante genética da doença. Para além destas duas componentes, os doentes podem-se distinguir em dois grupos diferentes, um grupo com historial familiar da doença e outro grupo sem esse historial. No primeiro grupo, geralmente os sintomas de polineuropatia surgem mais cedo e com a ajuda do historial a suspeita e o diagnóstico costumam ser mais rápidos. Isto não acontece no segundo grupo, que frequentemente demonstra sintomas de início tardio, o que atrasa a suspeita de TTR-FAP e consequentemente também o seu diagnóstico. ^[42,46]

Alguns métodos de diagnóstico são:

- Análise de neuropatia nas fibras nervosas de pequeno calibre: é essencial para identificar as manifestações precoces da doença. A análise da resposta simpática cutânea e a variabilidade da frequência cardíaca (HRV) são alguns testes fáceis e não invasivos para avaliar a neuropatia no sistema autónomo. O Sudoscan® é outra ferramenta de diagnóstico, que através do processo de iontoforese reversa, mede a resistência da pele à passagem de corrente elétrica permitindo identificar disfunção das fibras nervosas das glândulas sudoríparas. Outras técnicas de diagnóstico incluem a microscopia confocal de córnea, testes sensoriais quantitativos (QST) e potenciais evocados a laser. No entanto, a

metodologia ideal para a avaliação das fibras nervosas é a análise de uma biópsia da pele. [42,46,47]

- Testes genéticos: são cruciais para o diagnóstico de TTR-FAP e, em caso de ausência de mutação no gene TTR, esta doença é excluída. Em doentes do primeiro grupo, com historial familiar da doença, estes testes são direcionados à mutação específica da família. No entanto, em doentes do segundo grupo, principalmente em regiões onde esta doença não é comum, pode ser necessário sequenciar totalmente o gene TTR para encontrar a possível mutação. Mesmo que o teste dê positivo, ainda é importante procurar a presença de depósitos de amiloide nos tecidos para se conseguir distinguir se o doente é sintomático ou apenas portador. [42,46]
- Análise histopatológica: o objetivo principal é obter evidências concretas de depósitos de amiloide, por biópsias, em diversos tecidos, incluindo tecido nervoso, tecido adiposo abdominal, tecido endomiocárdico, a glândula salivar labial, trato gastrointestinal e outros órgãos onde possa haver envolvimento (como os rins e o coração). Para a análise é usado o vermelho Congo que permite visualizar os depósitos de amiloide extracelulares através da sua característica de birrefringência verde-maçã após estar exposto a luz polarizada. Depois pode-se confirmar que o depósito é formado por TTR através de uma análise imunohistoquímica com anticorpos anti-TTR. É comum repetir a biópsia em tecidos diferentes para confirmar o diagnóstico, tendo em conta que uma biópsia negativa não exclui a doença. [42,46]

O rastreio de portadores assintomáticos é também extremamente importante para detetar precocemente os sintomas iniciais da doença. Este rastreio deverá ser frequente, tendo em conta o tipo de mutação, idade de início dos sintomas na família e idade do doente. Segundo a *European Network for TTR-FAP or Amyloidosis* (ATTReuNET), especialistas em amiloidose de TTR, este rastreio deverá incluir estudos de condução nervosa, eletroneuromiografia, exame neurológico com medição do score NIS, análise da resposta simpática cutânea e HRV, índice de massa corporal (IMC), eletrocardiograma (ECG) e análise à urina para detetar evidências de microalbuminúria. Se houver alguma alteração suspeita, deverá ser feita uma biópsia de tecido para confirmar a doença. [42]

Após o diagnóstico, deverá ser determinada a fase de neuropatia e a sua extensão sistémica, de modo a definir o melhor curso de tratamento possível. Como referido

anteriormente, a gravidade da TTR-FAP é avaliada segundo a incapacidade de locomoção do paciente e o grau de assistência necessária, no entanto, uma avaliação sistémica também é importante para detetar a extensão da doença para que se possa tratar as diferentes manifestações.^[46]

A avaliação do sistema cardíaco tem como objetivo identificar perturbações graves na condução elétrica do coração que possam levar a uma morte súbita, bem como detetar a presença de cardiomiopatia restritiva. Deste modo, métodos como eletrocardiogramas, Holter-ECG e estudos eletrofisiológicos ajudam a avaliar possíveis problemas de condução. Além disso, ecocardiogramas, ressonância magnética cardíaca e doseamento de biomarcadores, como a porção N-terminal da pró-hormona do peptídeo natriurético cerebral do tipo B (NT-proBNP) e a troponina, ajudam no diagnóstico de cardiomiopatia restritiva. Identificar precocemente anormalidades cardíacas traz vantagens evidentes ao doente, pois a implantação preventiva de pacemakers cardíacos demonstrou reduzir em 25% os principais eventos cardíacos em doentes com TTR-FAP durante um acompanhamento médio de 4 anos.^[42,46]

É também aconselhável realizar exames oftalmológicos para detetar eventuais sintomas visuais da TTR-FAP, tais como secura ocular, glaucoma secundário, opacidades no corpo vítreo ou irregularidades na pupila.^[46]

Por fim, também se deverá incluir a monitorização da excreção de proteínas na urina e da função dos rins. A presença de microalbuminúria foi detetada em 75% dos pacientes portugueses com a mutação Val30Met no gene TTR em diferentes estádios da doença, com 21% eventualmente progredindo para insuficiência renal. Geralmente, após o início da neuropatia, a necessidade de diálise surge dentro de um período de 10 anos.^[46]

Métodos de tratamento

No decurso dos últimos anos, tem-se assistido a avanços significativos no âmbito do tratamento da TTR-FAP. Historicamente, o transplante hepático tem sido considerado como o paradigma terapêutico proeminente para esta patologia. Contudo, com o aparecimento de novas alternativas farmacoterapêuticas, verifica-se uma tendência para a diminuição da sua utilização.

Devido à natureza multissistémica desta doença, uma abordagem multidisciplinar é fundamental para a sua correta gestão. Portanto, a aplicação de terapias

direcionadas à produção de depósitos de amiloide é importante, mas também é crucial intervir na mitigação dos sintomas associados à polineuropatia sensitivo-motora e autónoma, além de tratar eficazmente os envolvimentos cardíacos, renais e oculares que possam advir dessa condição. [42,46]

- **Transplante**

Em 1990 o transplante de fígado era o tratamento padrão para doentes com TTR-FAP. O objetivo primordial do transplante é eliminar a principal fonte da TTR mutante no organismo. Através deste procedimento, é possível interromper a progressão da doença ao reduzir os níveis circulantes de TTR mutante em cerca de 95%. Um estudo que analisou dados de sobrevivência ao longo de 20 anos provenientes do Registo Mundial de Transplantes da FAP com uma amostra de 2044 doentes submetidos a transplante de fígado, reportou uma taxa de sobrevivência aos 20 anos de 55,3% após a intervenção. Os benefícios do transplante são particularmente notáveis em doentes com a mutação Val30Met que desenvolvem a doença cedo e têm uma evolução clínica de curta duração, no entanto, existem algumas limitações nomeadamente o risco de complicações e mortalidade associadas ao processo, a necessidade de dadores compatíveis e o uso prolongado de imunossupressores. Adicionalmente, este procedimento não demonstra a mesma eficácia em doentes não-Val30Met. De acordo com os membros da ATTreNET, o tempo médio de espera pode atingir até 1 ano em países como Espanha, França, Suécia e Itália, e prolongar-se para 2 a 3 anos em nações como Portugal, Holanda, Alemanha e Chipre. [42,46,48]

Embora o transplante hepático remova a principal fonte da TTR mutada, não impede a progressão da doença cardíaca, visto que a TTR normal pode continuar a promover a formação de depósitos de amiloide no coração. Portanto, a vigilância contínua do sistema cardiovascular é imperativa, já que alguns doentes podem desenvolver distúrbios cardíacos vários anos ou até décadas após o transplante. Em determinados casos de mutações que não sejam a Val30Met e que envolvam cardiomiopatia grave ou nefropatia grave, pode ser recomendado um transplante combinado de coração e fígado ou rim e fígado, respetivamente. Entretanto, as manifestações oculares e do sistema nervoso central costumam continuar a progredir ou emergir após o transplante hepático, devido à síntese local de TTR mutada no epitélio da retina e no plexo coroide. [42,46]

- **Terapias farmacológicas**

Como referido anteriormente, nos últimos anos as abordagens farmacoterapêuticas direcionadas à TTR-FAP evoluíram significativamente introduzindo novas opções terapêuticas. Estas opções de tratamento abordam duas preocupações: terapia anti-amiloide de modificação da doença e o tratamento sintomático da polineuropatia e de outras manifestações da doença. [42,46]

As terapias de modificação da doença têm como objetivo intervir na progressão da doença ao estabilizar o tetrâmero de TTR ou ao reduzir a sua produção.

- **Tafamidis**

Com a evolução dos estudos sobre a TTR-FAP foi descoberto que a ligação de T4 ou de proteína 4 de ligação ao retinol estabilizava o tetrâmero de TTR evitando a sua dissociação em monómeros, no entanto, cerca de metade da TTR circulante não está ligada a nenhum ligando. Esta observação levou ao estudo de pequenas moléculas que se ligassem aos pontos de ligação de T4, geralmente desocupados, com o intuito de estabilizar o tetrâmero e assim diminuir a amiloidogénese da TTR. [49,50]

O ácido 2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol-6-carboxílico ou tafamidis foi uma das pequenas moléculas estudadas que demonstrou atuar como estabilizador específico para a proteína TTR. Em estudos clínicos, teve a capacidade de abrandar o comprometimento neurológico periférico e outras manifestações clínicas em pacientes com amiloidose Val30Met, destacando-se pela sua notável segurança. O tafamidis obteve a aprovação como a primeira terapia farmacológica para tratar a TTR-FAP na União Europeia, assim como em diversos países da região Ásia-Pacífico e da América Latina, incluindo o Japão e a Argentina. A 16 de novembro de 2011 recebeu a autorização de introdução no mercado pela *European Medicines Agency* (EMA) mas só a 3 de maio de 2019 é que foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA). [49-51]

O tafamidis (oralmente, 20 mg uma vez por dia) é recomendado no tratamento da amiloidose associada à TTR em adultos que apresentam polineuropatia sintomática de estágio 1, a fim de retardar o avanço do comprometimento neurológico periférico. Esta molécula liga-se ao tetrâmero de TTR nos locais de ligação da tiroxina, estabilizando-o e atrasando a sua dissociação em monómeros. [49,50]

A nível farmacocinético, liga-se quase totalmente a proteínas plasmáticas (>99%) e a sua principal via de metabolização é a glucoronidação. Em indivíduos saudáveis, a sua absorção é rápida após a administração de uma única dose oral de 20 mg. O pico de concentração máxima (C_{máx}) é alcançado dentro de um tempo mediano de aproximadamente de 4h após administração em jejum. A administração com alimentos reduz a velocidade de absorção, mas não afeta a extensão geral da absorção. Os seus parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes após a administração de doses únicas e repetidas, o que sugere a ausência de indução ou inibição metabólica pelo tafamidis. Por fim, a sua eliminação ocorre lentamente, com um tempo médio de semivida de aproximadamente 49 horas. [49,50]

- **Diflunisal**

O diflunisal é um AINE que à semelhança do tafamidis tem a capacidade de estabilizar o tetrâmero de TTR e evitar a sua dissociação. Está indicado no tratamento de dor e de doenças inflamatórias crónicas, como osteoartrite ou artrite reumatoide, no entanto, “off-label” mostrou ser eficaz no tratamento de TTR-FAP. Tal como o tafamidis, esta molécula liga-se aos locais de ligação da T4 da proteína TTR induzindo a estabilização do tetrâmero, impedindo que os monómeros se dissociem, e reduzindo a sua deposição. Num ensaio clínico de fase III, o diflunisal (250 mg, duas vezes ao dia) demonstrou eficácia no atraso da progressão de neuropatia e no aumento da qualidade de vida. No entanto, o receio dos possíveis efeitos secundários gastrointestinais, cardíacos e renais limitam o uso crónico desta molécula, principalmente em doentes com TTR-FAP já vulneráveis. Uma análise retrospectiva do uso “off-label” desta molécula relatou 57% de descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos. Esta molécula não é comercializada em Portugal. [46,48,52]

- **Inotersen**

Os oligonucleotídeos são moléculas curtas (13-25 nucleótidos) de DNA em cadeia simples que, seguindo o princípio de emparelhamento de bases de Watson-Crick, se ligam a uma sequência específica de bases no material genético de uma célula. O seu objetivo é atuar como cadeias antisense para sequências específicas de RNA mensageiro (mRNA) que codificam proteínas patogénicas e assim regular a expressão desse mRNA. Após a ligação ao mRNA alvo, os oligonucleotídeos antisense (ON-ASs) podem atuar via dois mecanismos diferentes, dependentes do

seu design molecular: Podem provocar um bloqueio estérico, no qual os ON-ASs impedem a tradução pelo bloqueio do mRNA, ou por mecanismos enzimáticos que induzem a clivagem ou degradação do RNA.

O inotersen (subcutâneo, 284 mg uma vez por semana) é um ON-AS inibidor da produção hepática de TTR, aprovado pela EMA (apenas para polineuropatia em estágio 1 e 2) e pela FDA para o tratamento de polineuropatia em pacientes adultos com amiloidose hereditária por TTR. [52,53]

Na tentativa de superar os problemas relacionados com estabilidade dos ON-AS e à toxicidade dos produtos da sua degradação, a maioria dos ON-ASs é quimicamente modificada, como é o caso do Inotersen. Estas modificações melhoram a sua afinidade de ligação ao mRNA alvo, conferem estabilidade contra nucleases e reduzem as propriedades pró-inflamatórias da molécula. [52,53]

Este fármaco liga-se seletivamente ao mRNA da TTR causando a degradação tanto do mRNA da TTR mutante, como da normal. Isto vai impedir a síntese de TTR pelo fígado o que resulta na redução significativa dos níveis desta proteína na circulação sanguínea. [52,53]

No estudo clínico NEURO-TTR foi relatada uma redução média de 74% do TTR sérico, independentemente do tipo de mutação. Este valor não aumentou com doses mais elevadas. [52,53]

Como já anteriormente foi referido, a TTR é uma proteína transportadora do principal transportador de vitamina A (retinol), nomeadamente a proteína 4 de ligação ao retinol, por isso, a diminuição do TTR sérico foi acompanhada por uma redução na vitamina A sérica (-63%). Portanto, é recomendado a suplementação de vitamina A (3000 UI diariamente) para doentes que tomem inotersen. [52,53]

A farmacocinética do inotersen é dependente da dose, alcançando a sua $C_{máx}$ no tempo médio de 2-4 h. O estado de equilíbrio é atingido aproximadamente 3 meses depois do início do tratamento. Esta molécula liga-se amplamente à proteína plasmática humana (cerca de 94%) o que permite a sua ampla distribuição nos tecidos. Não é substrato do CYP450 sendo metabolizado por endonucleases para formar oligonucleotídeos inativos, mais pequenos, que depois são metabolizados por exonucleases. Por fim, o tempo de semi-vida deste fármaco é de aproximadamente 1 mês. [52,53]

- **Patisiran**

Esta molécula é um ácido ribonucleico de cadeia dupla de pequena interferência (siRNA) que, pode ser incluído no grupo dos ON-ASs como o inotersen. A sua diferença principal é que o siRNA é formado por oligonucleotídeos de RNA de cadeia dupla enquanto o inotersen é um ON-AS de cadeia única. No caso do siRNA, a cadeia antisense possui atividade farmacológica, enquanto a cadeia sense desempenha o papel de transportar o siRNA para o citoplasma e proteger a cadeia antisense da degradação. A formulação do siRNA hidrófilo em nanopartículas lipídicas ou modificações químicas na sua estrutura, permitem que este permeie as bicamadas lipídicas e se liberte no interior da célula onde vai induzir a clivagem e a degradação do mRNA alvo. [52]

O patisiran (intravenoso, 0,3 mg/kg a cada 3 semanas) é mais um medicamento aprovado pela EMA (apenas para polineuropatia em estágio 1 e 2) e pela FDA para o tratamento de polineuropatia em pacientes adultos com amiloidose hereditária por TTR.

Este medicamento é composto por duas cadeias de RNA de 21 nucleótidos veiculado em nanopartículas lipídicas para facilitar o acesso ao citoplasma dos hepatócitos. Após a sua libertação no citoplasma, o siRNA de cadeia dupla liga-se à proteína *argonaute-2* (AGO2) do complexo silenciador induzido pelo RNA (RISC) e solta a cadeia sense inativa. Este complexo vai ter como alvo uma sequência geneticamente conservada presente na região 3' não traduzida do mRNA de todas as variantes da TTR, independentemente do tipo de mutação e inclusive a TTR normal. Depois de reconhecer a sequência, o complexo vai-se hibridizar com o alvo e induzir a clivagem e degradação desta. [52,54]

Durante a administração de patisiran, devido às nano-estruturas podem ocorrer sintomas de reações relacionadas com a perfusão, tal como rubor (incluindo aquecimento da pele ou eritema da face), dor ou artralgia (no pescoço, costas ou musculoesquelética), dores de cabeça, dispneia ou tosse, náuseas, desconforto ou dor no peito, erupção cutânea e prurido. Para prevenir a ocorrência de reações relacionadas com a perfusão é necessário a toma prévia (no mínimo 60 minutos antes da administração do patisiran) de alguns medicamentos, nomeadamente um corticosteroide intravenoso (10 mg de dexametasona ou semelhante), acetaminofeno/paracetamol oral (500 mg), um bloqueador H2 intravenoso (50 mg

de difenidramina ou semelhante) e um bloqueador H1 (50 mg de ranitidina ou semelhante). [52,54]

Numa única administração, o patisiran demonstrou uma diminuição superior a 85% do mRNA da TTR no fígado e da TTR sérica em modelos de ratos do genero Murinae. Esta redução superou 95% quando administrado a cada duas semanas, juntamente com uma redução estatisticamente significativa dos depósitos de TTR em diversos tecidos, chegando a uma diminuição praticamente completa dos depósitos em alguns animais. Um estudo de fase 2, com administração de várias doses a pacientes com amiloidose hereditária por TTR, revelou que o patisiran possui um efeito dependente da dose, resultando em reduções máximas do TTR sérico de até 87% quando administrado em doses de 0,3 mg/kg a cada 3 semanas. Este resultado foi constatado no ensaio clínico subsequente, APOLLO-II, onde foram relatadas reduções médias no TTR sérico de aproximadamente 81% ao longo de um período de 18 meses, independente do tipo de mutação presente. [52,54]

À semelhança do inotersen, a diminuição no TTR sérico demonstrou correlação com a diminuição na proteína de ligação ao retinol e nos níveis séricos de vitamina A. Por conseguinte, recomenda-se a suplementação diária de vitamina A (2500 UI). [52,54]

A farmacocinética do patisiran é influenciada pela quantidade administrada, sendo que doses mais altas resultam numa exposição sistêmica maior. Atinge o seu estado de equilíbrio após 24 semanas de tratamento. A maior parte do patisiran administrado distribui-se diretamente para o fígado, e menos de 2% liga-se às proteínas presentes no plasma sanguíneo. A sua principal via de metabolização é através da ação de nucleases, o que resulta num tempo de semi-vida de aproximadamente 76 h. [52,54]

- **Vultrisan**

O vultrisan, à semelhança do patisiran, é um siRNA de cadeia dupla que tem como alvo específico uma sequência de mRNA altamente conservada de todas variantes da TTR, incluindo a normal. Ao contrário do patisiran, que usa nanopartículas, o vultrisan é direcionado para os hepatócitos através da conjugação com um ligando que contém três resíduos de N-acetilgalactosamina (GalNAc). Pelo mesmo mecanismo de interferência de RNA, este medicamento vai induzir a degradação

catalítica do mRNA da TTR variante e normal nos hepatócitos, o que resulta na diminuição dos níveis séricos da TTR. [55,56]

O vultrisirán (de administração subcutânea, 25 mg a cada 3 meses) foi aprovado em junho de 2022 pela FDA e posteriormente, em setembro de 2022, pela EMA (apenas para polineuropatia em estágio 1 e 2) para o tratamento de polineuropatia em pacientes adultos com amiloidose hereditária por TTR. [55-57]

Nos ensaios clínicos mostrou ser eficaz com uma redução média de 73% da TTR sérica até à 6ª semana após a administração. Com a repetição da dose de 25 mg a cada 3 meses, as médias de redução da TTR sérica após 9 e 18 meses de tratamento foram de 83% e 88%, respetivamente. Estas reduções na TTR foram consistentes, independentemente do genótipo (Val30Met ou não Val30Met), historial do uso de estabilizadores de TTR, peso, sexo, idade ou etnia. [56]

Devido à função da TTR, estes valores foram acompanhados por uma redução dos níveis de vitamina A de 63% a 70%, por isso, também é recomendada a suplementação diária de vitamina A (2500-3000 UI). [56]

Após administração subcutânea, o vultrisirán é absorvido rapidamente com um tempo médio para a concentração plasmática máxima de 3h. É distribuído principalmente no fígado e apresenta uma ligação de cerca de 80% às proteínas plasmáticas na dose de 25mg, no entanto, esta ligação diminui com o aumento da concentração do medicamento. A sua principal via de metabolização é por endo- e exonucleases, presentes no fígado, que o fragmentam em cadeias de nucleótidos de tamanho variável, o que resulta no tempo médio de semi-vida de 5.23 h. Este medicamento não está comercializado em Portugal. [56]

- **Doxiciclina + ácido tauroursodesoxicólico**

Esta combinação não é aprovada especificamente para o tratamento de amiloidose por TTR, mas parece ser promissora devido à sua capacidade de destabilizar as fibrilas proteicas nos depósitos de TTR. A doxiciclina é um antibiótico derivado das tetraciclinas, com propriedades anti-amiloidogénicas. Dos diversos derivados da tetraciclina estudados em ratos com mutação Val30Met, a doxiciclina demonstrou ser a mais eficaz a desestabilizar as fibrilas de amiloide, no entanto foi incapaz de atuar nos oligómeros que precedem essas fibrilas. Em contrapartida, o ácido tauroursodesoxicólico, um ácido biliar, foi estudado em ratos transgénicos semelhantes e teve apenas efeitos nas fases anteriores à formação da fibrila. Esta

combinação foi testada e demonstrou uma grande eficácia na quebra e reabsorção dos depósitos de TTR. Posteriormente têm vindo a ser estudadas potenciais melhorias para aprimorar estes efeitos, como a polimerização da doxiciclina. [52,58,59]

- **Dezamizumab**

A mais recente adição à lista de possíveis tratamentos para a amiloidose por TTR são os anticorpos monoclonais. Podem ser diferenciados pelo seu alvo específico, nomeadamente anti-TTR ou anti-componente P de amiloide sérico (anti-SAP). [52]

Os anticorpos anti-TTR foram desenvolvidos na sequência de um relatório que sugeriu que o sistema imune produz anticorpos do tipo IgM, com capacidade catalítica, direcionados especificamente para a TTR *misfolded*, em indivíduos saudáveis. [52,60]

Os monómeros da proteína TTR adotam uma estrutura terciária, principalmente em folha- β . Após a dissociação do tetrâmero, esta característica mantêm-se nos agregados *misfolded*, que posteriormente se depositam e formam as fibrilas de amiloide. Devido a mudanças conformacionais durante a formação destas fibrilas (em folha- β), são expostos epítomos crípticos (epítomos que não estão expostos na conformação normal da proteína) na superfície molecular da TTR mutante. Estes epítomos permitem que os anticorpos anti-TTR se liguem às fibrilas de amiloide e ao TTR pré-fibrilar com alta afinidade e especificidade. Isto não acontece no tetrâmero de TTR normal por estes epítomos não estarem expostos. A ligação do anticorpo bloqueia a formação de fibrilas de TTR, de modo dependente da dose de anticorpo presente, impedindo que se formem novos depósitos de amiloide. Além disso, facilita a fagocitose dos agregados de TTR, por macrófagos, o que resulta na destruição dos depósitos de amiloide existentes e na libertação dos tecidos. [52,60,61]

Já foram desenvolvidos e avaliados, em termos de especificidade e eficácia, vários anticorpos anti-TTR, no entanto, ainda não foram testados *in vivo* nem identificados como adequados para o uso em humanos. [52]

O dezamizumab (anti-SAP) é um anticorpo (IgG1) que tem como alvo o componente P de amiloide sérico (SAP), uma glicoproteína plasmática que não forma fibrilas e está presente em todos os tipos de depósitos de amiloide presentes no organismo humano. Antes da sua administração, é necessário reduzir os níveis de SAP no sangue para direcionar o dezamizumab especificamente para os

depósitos de amiloide que contêm SAP. Para isso, é necessário a administração de um composto com alta afinidade para a SAP humana e que favoreça a sua rápida eliminação, o miridesap ou CPHPC. Este composto é capaz de esgotar cerca de 90% do SAP circulante permitindo direcionar o dezamizumab para o SAP presente nos depósitos de amiloide e posteriormente promover a sua degradação ao ativar o sistema de complemento e um mecanismo de depuração dependente de macrófagos, à semelhança do mecanismo acima descrito. [52,62]

Após conseguir resultados promissores em ratos, foi realizado um ensaio de fase 1 com várias doses seriadas, onde demonstrou reduzir depósitos de amiloide no rim (principalmente em doses >1200 mg) e no fígado (principalmente em doses >2000 mg) de forma dose-dependente. Não se observou efeito nos depósitos a nível cardíaco, mas surgiram suspeitas de um possível mecanismo de eliminação desses depósitos. [52,63]

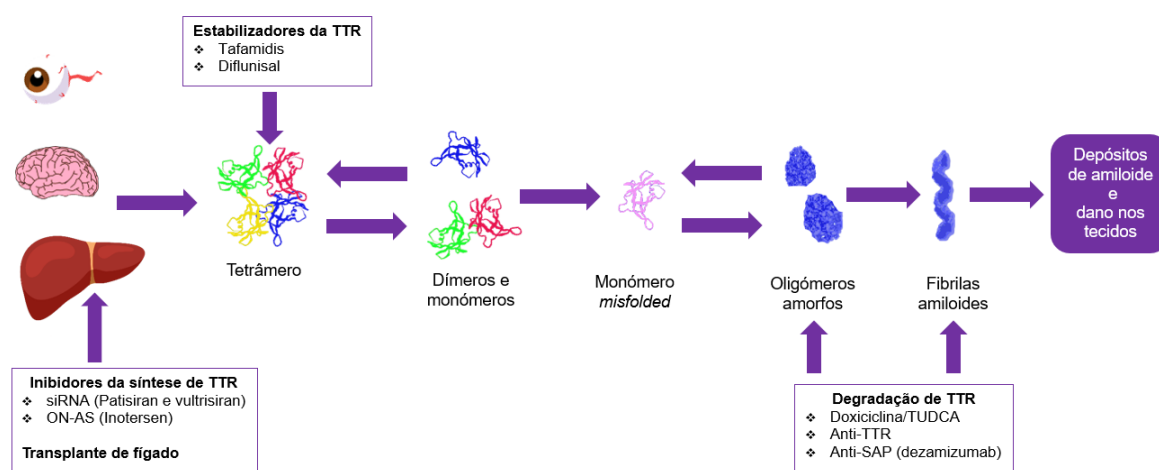


Figura 1 - Estratégias terapêuticas para amiloidose hereditária por TTR adaptado de [48]. TTR, Transtirretina; siRNA, ácido ribonucleico de cadeia dupla de pequena interferência; ON-AS, oligonucleotídeo antisense; TUDCA, ácido tauroursodesoxicólico; SAP, componente P de amiloide sérico.

Conclusão

A TTR-FAP é uma doença rara a nível mundial, no entanto, é endêmica em Portugal, principalmente na região norte do país. Ao longo dos últimos anos, os seus métodos de diagnóstico e tratamento têm vindo a evoluir exponencialmente, no entanto continua a ser uma doença devastadora.

O farmacêutico comunitário desempenha um papel crucial como profissional de saúde pela sua proximidade à comunidade e por isso é de extrema importância, principalmente nesta região, que entenda esta doença de modo a melhorar a

prestação de serviços farmacêuticos quer a doentes com esta patologia quer ao resto da comunidade. Foi com este objetivo que apresentei este tema à equipa.

A sensibilização da comunidade também é importante, já que os sinais e sintomas são muito variados e quanto mais precoce for o tratamento, melhores são os resultados. A maioria dos medicamentos referidos são hospitalares e com a dispensa de alguns destes medicamentos na farmácia comunitária surge a oportunidade de uma melhor orientação sobre o uso correto desta medicação bem como sobre as possíveis interações medicamentosas e efeitos adversos.

Por fim, é natural que as abordagens terapêuticas desta doença continuem a evoluir, portanto, é importante que o farmacêutico se mantenha atualizado neste domínio para que consiga desempenhar corretamente o seu papel na comunidade.

Tema 2 – Eficácia da glucosamina e condroitina no tratamento da osteoartrite

Osteoartrite

A osteoartrite é uma das causas mais comuns de artrite, dor articular, incapacidade e diminuição da qualidade de vida na população idosa e tem vindo a aumentar tanto a sua prevalência como a sua taxa de incidência nos últimos anos.^[64,65] Estima-se que cerca de 240 milhões de pessoas a nível mundial sofram de osteoartrite sintomática, sendo 10% homens e 18% mulheres com 60 anos ou mais. No estudo “Global Burden of diseases, injuries and Risk Factors” foi estimado um aumento de prevalência e de taxa de incidência (ajustadas por idades) de osteoartrite na anca e joelho de cerca de 9,3% e 8,2%, respetivamente, desde 1990. Outro estudo, suportado pela base de dados dos cuidados primários nacionais do Reino Unido demonstrou que a taxa de incidência anual (ajustada por género e idade) de osteoartrite, entre doentes com 45 anos, aumentou de 29,2 para 40,5 por 1000 pessoas/ano de 1992 a 2013.^[64]

Fisiopatologia

Inicialmente, pensava-se que a osteoartrite era uma condição típica devido ao desgaste gradual das articulações, ou seja, acreditava-se que o excesso de uso e os problemas mecânicos nas articulações eram os principais responsáveis pelo desgaste da cartilagem das articulações, que subsequentemente levava a uma resposta inflamatória. Posteriormente, essa inflamação manifestava-se como rigidez, inchaço e restrição de movimento. Atualmente, compreendemos que a osteoartrite é um processo muito mais complexo, influenciado por uma combinação de fatores metabólicos e inflamatórios.^[65]

A característica mais proeminente da osteoartrite é o seu impacto sobre a cartilagem articular, que sofre degradação excessiva ao longo da progressão da doença. Esta cartilagem é a camada lisa presente nas extremidades dos ossos longos e no interior dos discos intervertebrais. Tem duas grandes funções: fornecer uma superfície de baixo atrito para facilitar o movimento das articulações e, ao mesmo tempo, conseguir suportar muito peso. Embora as mudanças mais evidentes ocorram na cartilagem, é importante reconhecer que toda a estrutura da articulação é afetada, incluindo a membrana sinovial, os ligamentos que sustentam a

articulação e o osso localizado abaixo da cartilagem, que se chama osso subcondral.^[65]

Mudanças na matriz da articulação, seja por estímulos mecânicos ou inflamatórios, vão ser detetadas por condrócitos, que conseqüentemente, vão provocar uma resposta alterada que pode resultar num aumento da expressão de enzimas como agrecanases e collagenases, que são responsáveis pela degradação da matriz extracelular da cartilagem. Tipicamente, o colagénio tipo II presente nas regiões inter-regionais não é degradado porque está revestido por proteoglicanos.^[66]

As principais enzimas responsáveis pela degradação da matriz da cartilagem são as metaloproteinases de matriz (MMPs) dependentes de zinco, que pertencem às famílias de MMPs e ADAMTS (*A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs*). Entre as MMPs, estão as collagenases MMP-1 e MMP-13, que são altamente eficazes na destruição do colagénio tipo II, e a enzima MMP3 que atua como uma agrecanase potente, contribuindo para a degradação de agrecano (proteoglicano abundante na cartilagem) e também atua como ativador de MMP. A degradação do agrecano, juntamente com a ação das collagenases, vai resultar na degradação das redes de colagénio, que conseqüentemente vai causar a destruição irreversível da cartilagem. Em parte, a sobrecarga e a inflamação que resultam na degradação da cartilagem vão contribuir para o desenvolvimento de osteoartrite.^[66,67]

Na osteoartrite, ocorre uma progressiva diminuição da cartilagem, associada à perda de condrócitos e à transformação fenotípica destas células que leva a mudanças catabólicas e hipertróficas. Também ocorre o processo de remodelação do osso subcondral devido ao desenvolvimento de vasos sanguíneos (angiogênese) nos canais vasculares. Estes canais contêm osteoblastos e fibras nervosas e permitem facilitar a comunicação bioquímica entre o osso e a cartilagem. Os condrócitos, depois de modificarem o seu fenótipo, começam a expressar vários fatores, incluindo citocinas, quimiocinas, alarminas, padrões moleculares associados a danos e adipocinas. Todos estes mediadores atuam como fatores de sinalização local, iniciando um ciclo vicioso de degradação de cartilagem. Estes sinais também chegam ao fluido sinovial, desencadeando um processo inflamatório que envolve a produção de macrófagos sinoviais e fibroblastos.^[66]

Fatores de risco

A osteoartrite é uma doença complexa com muitos fatores que potencialmente contribuem para sua manifestação e progressão. Alguns dos fatores de risco são:

- Idade

A idade é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento da osteoartrite, com a prevalência da osteoartrite aumentando ao longo da vida. Isso é evidente nas articulações dos joelhos, da anca e das mãos. Além disso, o “Framingham Osteoarthritis Study”, um estudo sobre a incidência de osteoartrite no joelho em idosos, mostrou que a evidência radiográfica de osteoartrite no joelho aumenta de 27% entre pessoas com idades de 63 a 70 anos para 44% em pessoas com mais de 80 anos. [65,68]

- Predisposição Genética e Epigenética

A susceptibilidade à osteoartrite envolve vários genes, sendo que mais de 80 mutações de genes foram associadas à sua patogênese. O mais relevante é um *single nucleotide polymorphism* (SNP) no gene GDF-5 que é responsável pela manutenção, desenvolvimento e reparação das articulações sinoviais. Os genes do recetor de vitamina D (que influencia a densidade óssea e a sua localização é próxima do *locus* para o colagénio tipo II) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 também estão entre os identificados. Mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA, modificação de histonas e microRNAs, ainda estão a ser investigados em relação ao desenvolvimento da osteoartrite. [65,69,70]

- Obesidade/Síndrome Metabólica

A obesidade e a síndrome metabólica são fatores de risco fortes para o desenvolvimento da osteoartrite. Uma meta-análise demonstrou que indivíduos obesos ou com excesso de peso têm uma probabilidade cerca de 3 vezes superior de desenvolver osteoartrite em comparação com indivíduos de peso normal. A diabetes tipo 2 e a dislipidemia também são fatores de risco para a osteoartrite, independentemente da obesidade. [65,71]

- Sistema endócrino

Baixos níveis de vitamina C ou D aumentam em três vezes o risco de progressão da osteoartrite no joelho. O aumento da densidade óssea, não demonstrou aumento de risco para osteoartrite. [65]

- Gênero

As mulheres têm maior probabilidade de desenvolver problemas sintomáticos no joelho em comparação com os homens, com um risco relativo de 1,84. No entanto, antes dos 50 anos, a osteoartrite é mais prevalente nos homens do que nas mulheres, mas inverte-se depois dos 50 anos. Um estudo espanhol de 2013 mostrou que as mulheres têm 1,52 vezes mais risco de osteoartrite nas mãos, nos joelhos e na anca em comparação com os homens. ^[65,72]

- Lesões Anteriores

Lesões anteriores, como fraturas, danos na cartilagem, lesões ligamentares e meniscais, podem levar ao desenvolvimento de osteoartrite pós-traumática. Esta é responsável por 20 a 78% dos casos de osteoartrite do tornozelo, 10% dos casos de osteoartrite do joelho e 2% dos casos de osteoartrite da anca. ^[65]

- Ocupação

Existem fortes evidências que atividades que requeiram esforço constante das articulações, como agachar, ajoelhar e levantar peso, aumentam o risco de osteoartrite no joelho. ^[73] O risco de osteoartrite também é aumentado em profissões que envolvam imenso esforço físico, especialmente em construtores, militares e agricultores. ^[74,75]

- Desporto

Atletas e indivíduos jovens também podem desenvolver degeneração articular devido a lesões na cartilagem causadas por impactos e cargas repetitivas. Desportos de contato, como futebol e futebol americano, estão associados a um maior risco de osteoartrite. ^[65]

- Etnia

Diferenças étnicas podem influenciar a prevalência da osteoartrite. A osteoartrite é mais comum em europeus em comparação com asiáticos, africanos e jamaicanos. Além disso, também é mais prevalente na Europa e nos Estados Unidos quando comparados com outras partes do mundo. A gravidade e características específicas da osteoartrite podem também variar por etnia. ^[65]

- Forma da Articulação e Displasia

Anomalias congênitas nas articulações, como a displasia acetabular e outras malformações articulares, provavelmente influenciam o desenvolvimento e progressão da osteoartrite. [65]

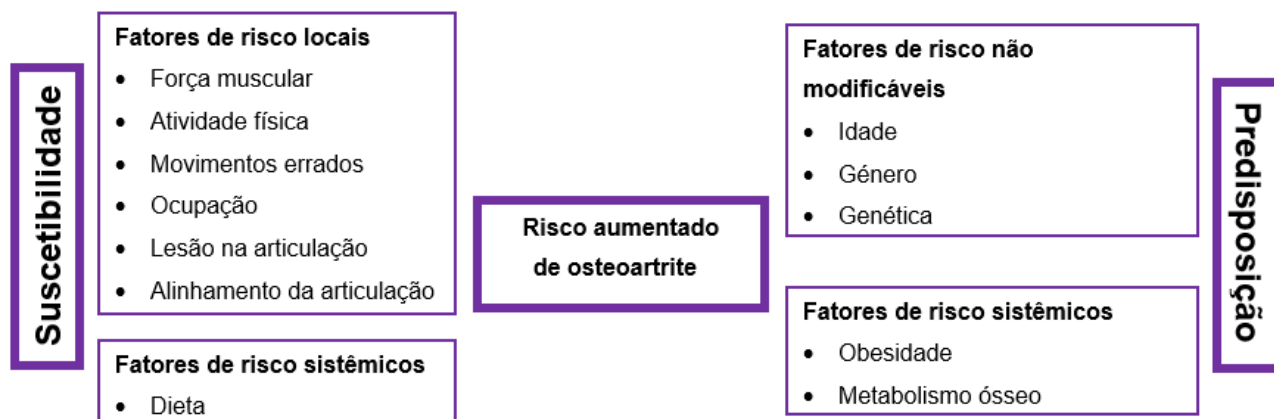


Figura 2 - Fatores de risco que levam ao desenvolvimento de osteoartrite, adaptado de [65].

Tratamento

Atualmente, não há uma cura definitiva para a osteoartrite, mas há diversas abordagens terapêuticas disponíveis. O seu tratamento pode ser categorizado em várias estratégias, incluindo a redução de fatores de risco modificáveis, modalidades físicas, terapia intra-articular, terapias alternativas e opções cirúrgicas.

• Tratamentos não-farmacológicos

- Redução de fatores de risco modificáveis

A obesidade é um dos fatores de risco modificáveis mais importantes. Estudos mostraram que a perda de peso reduz a carga nas articulações do joelho. O exercício também desempenha um papel crucial no tratamento da osteoartrite. Intervenções que combinam fortalecimento muscular, flexibilidade e exercícios aeróbicos têm demonstrado melhorar a dor e a função em pessoas com osteoartrite. O exercício aquático também poderá ser eficaz. [65,66]

- Modalidades físicas

O uso de órteses pode proporcionar alívio sintomático em diferentes tipos de osteoartrite. Órteses de descarga do joelho podem ajudar na osteoartrite medial e lateral. Para a osteoartrite patelar, dispositivos peripatelares ou fitas podem ser úteis. Palmilhas com cunhas laterais e mediais também podem ser eficazes.

Órteses semirrígidas e rígidas podem ser usadas para imobilizar a articulação carpometacarpal. [65,66]

- Terapias alternativas

Terapias alternativas, como acupuntura, têm sido investigadas para o tratamento da osteoartrite. Embora os resultados dos estudos sejam variados, alguns pacientes podem sentir alívio com a acupuntura. [65]

- *Self-management*

Uma meta-análise publicada em 2011 demonstrou que programas de *self-management* também poderão ser uma abordagem útil e benéfica na melhoria da dor e incapacidade na osteoartrite. O modelo de *self-management*, em contraste com o modelo médico tradicional, foca-se num cuidado com maior interação e colaboração entre o profissional de saúde e o doente. A educação do doente é essencial para o sucesso deste modelo de tratamento. [65,76]

- Terapia cognitivo-comportamental (TCC)

A dor está associada a disfunção psicológica, depressão e ansiedade entre outros distúrbios. A TCC, uma forma de psicoterapia, tem sido usada para tratar a osteoartrite, mas os seus resultados têm sido variados. Esta terapia ajuda os indivíduos a identificar e modificar pensamentos e comportamentos negativos associados à dor. [65,77]

- Outras abordagens

Existem também diversos métodos de tratamento, como laser, estimulação nervosa elétrica transcutânea, ultrassom e terapia de campo eletromagnético, mas há poucas evidências sólidas da sua eficácia. [65,66]

- **Tratamentos Farmacológicos**

O tratamento farmacológico da osteoartrite envolve várias opções para alívio da dor e melhoria da função articular. Algumas das opções farmacológicas incluem:

- Medicamentos administrados por via oral

Os AINEs são frequentemente usados como terapia de primeira linha para alívio da dor e inflamação associados à osteoartrite. No entanto quando administrados oralmente, é importante ter cuidado, com os efeitos secundários gastrointestinais e cardiovasculares desta classe de fármacos. A longo prazo estes efeitos são ainda mais prevalentes, por isso, os AINEs só deverão ser prescritos depois das contraindicações e dos riscos terem sido reconhecidos, principalmente em doentes

idosos. Para diminuir as complicações gastrointestinais, os doentes idosos deverão tomar um inibidor da bomba de prótons para inibir a produção de ácido no estômago, no entanto, é de salientar que a sua proteção não abrange o intestino delgado nem o intestino grosso. Além disso, para doentes com mais de 60 anos, são recomendados AINEs com tempo de semivida curto e monitorização da função renal, pressão arterial e trato gastrointestinal. [65,78]

Devido aos efeitos adversos cardiovasculares, o diclofenac não deve ser prescrito para doentes com doenças cardiovasculares graves, como ataque cardíaco ou insuficiência cardíaca, e deverá ser prescrito com precaução a doentes com fatores de risco cardiovasculares. [78]

O paracetamol é outra opção para alívio da dor, embora os seus efeitos sejam mais modestos em comparação com os AINEs. Em contrapartida, é geralmente considerado mais seguro e por isso pode ser uma alternativa para doentes que não possam usar AINEs. [65,78]

Outra opção é a duloxetina, um inibidor da recaptção de serotonina-norepinefrina, que também mostrou eficácia no tratamento da dor relacionada com osteoartrite. Além disso, demonstrou, que na diminuição da dor, a sua combinação com um AINE era mais eficaz do que apenas o AINE. [65]

O uso de narcóticos ou opioides fracos, incluindo codeína, tramadol e tramadol/paracetamol a curto prazo, pode ser considerado no caso de nenhum dos medicamentos acima referidos ser eficaz ou contraindicada. Em comparação direta, o efeito analgésico do tramadol foi inferior ao efeito analgésico. Adicionalmente, os efeitos no sistema nervoso central, como o desequilíbrio, tonturas e cansaço, são riscos a ter em conta, principalmente em idosos. [65,79]

- Medicamentos administrados por via tópica

Além de medicações orais, existem opções tópicas como cremes e géis com AINEs ou capsaïcina (um composto da pimenta). Estas formulações podem ser eficazes para um alívio da dor mais localizado e no caso dos AINEs permite diminuir o risco de efeitos adversos podendo ser recomendada antes do tratamento oral. [65,78]

- Tratamentos intra-articulares

As injeções intra-articulares são extremamente invasivas e por esse motivo requerem uma consideração dos riscos inerentes ao procedimento. Cada injeção possui o risco de infeção, principalmente por *staphylococci*. Injeções intra-articulares de esteroides podem ser consideradas no caso de crises inflamatórias

agudas da osteoartrite. No entanto, os seus efeitos são de curta duração. Viscosuplementos, como ácido hialurónico, também são usados para o tratamento da osteoartrite no joelho, embora sua eficácia seja incerta. [65,66,78]

- **Tratamento Cirúrgico**

A artroplastia total da articulação é considerada o tratamento de eleição para pacientes com osteoartrite grave que não respondem ao tratamento convencional ou cuja qualidade de vida está gravemente afetada pela dor. Esse procedimento é mais comumente realizado para as articulações do quadril e do joelho. [65]

Glucosamina e condroitina

Como demonstrado anteriormente, ainda não existem medicamentos aprovados para a prevenção ou atraso do desenvolvimento da osteoartrite, sendo que os principais objetivos dos tratamentos farmacológicos são diminuir a dor, aprimorar a função, aumentar a qualidade de vida e reduzir as limitações da doença. Além disso, é importante destacar que estes medicamentos nem sempre são eficazes devido não só às suas limitações, mas também às preocupações com os possíveis efeitos adversos a longo prazo. Por essa razão, é importante a procura de um tratamento que possa melhorar os sintomas clínicos da osteoartrite, mas sem abdicar da tolerabilidade e dos perfis de segurança, como é o caso dos medicamentos sintomáticos de ação lenta (SYSADOAs) que incluem a glucosamina e a condroitina. [80,81]

A glucosamina é um dos monossacarídeos mais comuns no corpo humano e é precursora da síntese de proteínas e lipídeos glicosilados. Num estudo farmacocinético, verificou-se que a glucosamina é absorvida em cerca de 88,7% pelo trato gastrointestinal. A sua biodisponibilidade oral absoluta é de 44%, provavelmente graças ao efeito de primeira passagem hepática. [82] Em Portugal, é comercializada, para administração oral, em diferentes formas farmacêuticas nas dosagens de 250 mg, 625 mg, 750 mg e 1500 mg, sendo esta última a mais comum. Também está disponível na forma de solução injetável na dosagem de 400 mg/3 mL. Está indicada para o tratamento dos sintomas da osteoartrose.

Alguns estudos realizados em laboratório (in vitro) indicam que a glucosamina aumenta a formação de agrecano, bem como diminui a inflamação, ao reduzir a atividade das proteases. Além disso, acredita-se que a glucosamina possa

promover a produção de ácido hialurónico na membrana sinovial, e ao mesmo tempo degradar enzimas que têm atividade na cartilagem.^[80]

O sulfato de condroitina, é um glicosaminoglicano sulfatado ligado a proteínas como parte de um proteoglicano, considerado um componente fundamental da estrutura da cartilagem, conferindo-lhe resistência à compressão. Contudo, a sua absorção no trato gastrointestinal é bastante limitada, com uma biodisponibilidade entre os 10 e 20%.^[83]

Em Portugal, está apenas comercializada em cápsula de 500 mg e está indicada para o tratamento de longa duração dos sintomas e sinais de todas as formas de osteoartrose.^[84]

Estudos em modelos animais revelaram que a suplementação com sulfato de condroitina pode prevenir a degradação da cartilagem nas articulações. Este efeito protetor é atribuído às propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras do sulfato de condroitina, que estimula a produção de ácido hialurónico e proteoglicanos, enquanto inibe a síntese de enzimas proteolíticas e óxido nítrico. Tanto a glucosamina como o sulfato de condroitina inibem também a expressão de citocinas inflamatórias, protegendo ainda mais a articulação e a cartilagem. No entanto, apesar dos supostos efeitos benéficos destes compostos nos tecidos afetados por osteoartrite, a sua utilização terapêutica em contexto clínico ainda é debatida, por isso, é importante perceber se esta combinação é ou não realmente eficaz no tratamento da osteoartrite.^[80]

Eficácia e Segurança

Em 2018, uma meta-análise publicada no “Journal of Orthopaedic Surgery and Research”, mostrou que a condroitina poderia aliviar a dor e melhorar a função das articulações afetadas quando comparado com o placebo. Também em comparação com o placebo, a glucosamina apenas demonstrou efeito significativo na melhoria da rigidez. Além disso, a combinação de glucosamina e condroitina não superou o placebo. A nível de segurança, não foi observada uma diferença estatisticamente significativa na frequência de eventos adversos ou na interrupção de tratamentos devido a eventos adversos entre estas moléculas e o placebo, o que sugere uma boa tolerabilidade.^[81] Numa meta-análise anterior, demonstrou-se eficácia significativa na diminuição da dor, na função, na melhoria da rigidez e na segurança

da glucosamina quando comparada com o placebo. A eficácia foi comparável quando administrado em combinação. Além disso, a condroitina também foi eficaz na redução da dor.^[85] Adicionalmente, outra meta-análise também demonstrou que a condroitina tem uma eficácia leve a moderada no tratamento de osteoartrite, apresentando boa segurança.^[86]

Num ensaio clínico publicado em 2017, a terapia combinada de glucosamina e condroitina não foi eficaz na redução da dor articular, no entanto, no subgrupo específico de doentes com dor no joelho moderada grave, esta terapia aliviou significativamente a dor nas articulações afetadas.^[87]

A diferença de resultados pode dever-se a diversas situações já que os doentes incluídos nos ensaios podem ser tratados com diferentes preparações de glucosamina e condroitina, sofrer de osteoartrite em diferentes estádios e com acompanhamento de diferentes durações. Adicionalmente, diferentes meta-análises podem usar diferentes metodologias e instrumentos de avaliação. A diferença de resultados dos ensaios in vitro para os ensaios clínicos poderá ser justificada pelas diferenças na biodisponibilidade destas substâncias quando administradas oralmente.

Estes motivos poderão, em parte, explicar as diferentes conclusões dos diferentes estudos.

Contudo, apesar da controvérsia quanto à eficácia destas moléculas no tratamento da osteoartrite, nos países ocidentais, são comumente prescritas para controlar os sintomas da osteoartrite e, portanto, é necessário haver estudos mais longos e complexos destas moléculas de forma a obter evidências mais robustas da sua eficácia, isoladamente e em combinação.

Conclusão

A osteoartrite é uma condição degenerativa das articulações que causa dor, rigidez e limitação funcional, reduzindo significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Embora as opções de tratamento farmacológico, como analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides, sejam amplamente utilizadas, apresentam muitas vezes limitações em termos de eficácia e preocupações com efeitos secundários a longo prazo.

Neste contexto, os suplementos de glucosamina e condroitina são possíveis agentes terapêuticos para a osteoartrite, no entanto, a eficácia destes suplementos tem sido objeto de debate na comunidade científica.

Com a análise dos diferentes estudos, podemos concluir que a condroitina, administrada na dosagem recomendada, demonstrou ser mais eficaz do que o placebo no alívio da dor e na melhoria da função física. Por outro lado, os resultados da glucosamina foram mais variados, mostrando um efeito significativo apenas na melhoria da rigidez articular. Em contrapartida, a combinação destes dois suplementos não mostrou evidências suficientes para ser considerada eficaz. Ambas as moléculas mostraram ser seguras e bem toleradas.

Conclusão global

Após o término deste período de estágio apercebo-me do quanto evolui nos últimos seis meses. Em grande parte como futuro farmacêutico, mas também como pessoa. Estes meses permitiram-me ter uma visão real do papel do farmacêutico comunitário e hospitalar.

O meu estágio em farmácia hospitalar no GTS permitiu-me abrir novos horizontes e entender a importância do farmacêutico para o bom funcionamento de toda a unidade hospitalar. O contacto direto com outros profissionais de saúde, permite ao farmacêutico um maior envolvimento na terapia dos doentes, a partir de uma troca mais eficaz de ideias e informação com os diferentes profissionais. Além disso, a sua função na distribuição de medicamentos e produtos de saúde dá-lhe um papel de destaque pelo seu envolvimento em todos os serviços prestados pela unidade hospitalar. Portanto, o farmacêutico hospitalar é um importante pilar para o correto funcionamento do hospital.

No meu estágio na Farmácia Campos e Salvador contactei com uma realidade diferente. A proximidade do farmacêutico comunitário com a comunidade oferece uma série de oportunidades para um atendimento eficaz e de excelência, mas acima de tudo personalizado. Com a ajuda da equipa, tive a oportunidade de compreender o papel do farmacêutico comunitário e a sua importância como alicerce de uma comunidade saudável e informada.

De uma maneira geral, entendi dois requisitos imprescindíveis para o sucesso como farmacêutico. Em primeiro lugar existe a necessidade da constante atualização de conhecimentos e aprofundamento dos já adquiridos, para que possa estar sempre pronto a fornecer informação atualizada e pertinente para todas as situações com que me possa deparar. E em segundo lugar, talvez a mais importante, a necessidade de empatia e solidariedade para uma interação mais humana, inclusiva e compassiva em que o objetivo principal é sempre assistir o utente.

Bibliografia

- [1] Manual da Farmácia Hospitalar - INFARMED, I.P. Obtido a 2 de julho de 2023, de https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/manual-da-farmacia-hospitalar
- [2] Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar | Capítulo D - Distribuição - Manuais - Publicações - Ordem dos Farmacêuticos. Obtido a 2 de julho de 2023 <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/publicacoes/manuais/manual-de-boas-praticas-de-farmacia-hospitalar-capitulo-d-distribuicao/>
- [3] Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho - INFARMED, I.P. Obtido a 2 de julho de 2023, de <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>
- [4] Normas de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde a utentes em regime de ambulatório hospitalar. Obtido a 21 de julho de 2023, de <https://www.infarmed.pt/documents/15786/0/Normas+de+prescri%C3%A7%C3%A3o+e+dispensa+de+medicamentos+e+produtos+de+sa%C3%BAdade+a+utentes+em+regime+de+ambulat%C3%B3rio+hospitalar/5d6a8eff-6559-b37c-2b5a-e243d3b17136>
- [5] Srinivasan, A. V. (2019). Propranolol: A 50-year historical perspective. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 22(1), 21–26. https://doi.org/10.4103/AIAN.AIAN_201_18
- [6] Stapleton, M. P. (1997). Sir James Black and propranolol. The role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology. *Texas Heart Institute Journal*, 24(4), 336. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC325477/>
- [7] Shahrokhi, M., & Gupta, V. (2023). Propranolol. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557801/>
- [8] Atnahs Pharma Netherlands B.V. (2022). Inderal 40 mg comprimidos revestidos: Resumo das características do medicamento (aprovado em 08-07-2022 pelo INFARMED). Kobenhavn S: Atnahs Pharma Netherlands B.V
- [9] Kumar, A., & Kadian, R. (2022). Migraine Prophylaxis. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507873/>
- [10] Sprenger, T., Viana, M., & Tassorelli, C. (2018). Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action.

Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics, 15(2), 313–323. <https://doi.org/10.1007/S13311-018-0621-8>

[11] Szeleszczuk, Ł., & Frączkowski, D. (2022). Propranolol versus Other Selected Drugs in the Treatment of Various Types of Anxiety or Stress, with Particular Reference to Stage Fright and Post-Traumatic Stress Disorder. International Journal of Molecular Sciences, 23(17). <https://doi.org/10.3390/IJMS231710099>

[12] Teixeira, L. C., Araújo, A., Magalhães, M., Fernandes, D., Gôja, M., Sousa, N., Ponte, A., & Saraiva, R. (2014). Tempestade tiroideia – caso clínico. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, 9(1), 88–91. <https://doi.org/10.1016/J.RPEDM.2013.10.005>

[13] Prichard, B. N. C., & Ross, E. J. (1966). Use of propranolol in conjunction with alpha receptor blocking drugs in pheochromocytoma. The American Journal of Cardiology, 18(3), 394–398. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(66\)90061-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(66)90061-0)

[14] Butylscopolamine | C₂₁H₃₀NO₄⁺ | CID 160883 - PubChem. Obtido a 24 de junho de 2023, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Butylscopolamine#section=Absorption-Distribution-and-Excretion>

[15] Butylscopolamine: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Obtido a 24 de junho de 2023, de <https://go.drugbank.com/drugs/DB09300#BE0000045>

[16] Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. (2020). Buscopan 10 mg comprimidos revestidos: Resumo das características do medicamento (aprovado em 21-09-2020 pelo INFARMED). Porto Salvo: Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

[17] Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. (2021). Buscopan 20 mg/1 ml solução injetável: Resumo das características do medicamento (aprovado em 06-05-2021 pelo INFARMED). Porto Salvo: Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

[18] Farmácia Comunitária - Referenciais da Qualidade - Qualidade - Serviços - Ordem dos Farmacêuticos. Obtido a 15 de setembro de 2023, de <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/servicos/qualidade/referenciais-da-qualidade/farmacia-comunitaria/>

[19] Capítulo III - Estupefacientes e psicotrópicos - INFARMED, I.P. Obtido a 15 de setembro de 2023, de <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/legislacao/legislacao-farmaceutica-compilada/titulo-iii-medicamentos/capitulo-iii-estupefacientes-e-psicotropicos>

- [20] MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA (MNSRM) MONITORIZAÇÃO DAS VENDAS FORA DAS FARMÁCIAS. Acedido a 3 de julho de 2023, em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/8865118/jan-mar/a9266fa7-8241-6713-ee4c-ea40395af186?version=1.0>
- [21] Bene Farmacêutica, Lda. (2020). Ben-u-ron 1 g comprimidos: Resumo das características do medicamento (aprovado em 30-10-2020 pelo INFARMED). Lisboa: Bene Farmacêutica, Lda.
- [22] Acetaminophen: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Obtido a 9 de julho de 2023, de <https://go.drugbank.com/drugs/DB00316>
- [23] Larson, A. M. (2007). Acetaminophen hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease*, 11(3), 525–548. <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2007.06.006>
- [24] Ogilvie, J. D., Rieder, M. J., & Lim, R. (2012). Acetaminophen overdose in children. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 184(13), 1492–1496. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111338>
- [25] Yoon, E., Babar, A., Choudhary, M., Kutner, M., & Pyrsopoulos, N. (2016). Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *Journal of clinical and translational hepatology*, 4(2), 131–142. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00052>
- [26] *Malassezia Furfur* - StatPearls - NCBI Bookshelf. Obtido a 10 de agosto de 2023, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553091/>
- [27] Gaitanis, G., Magiatis, P., Hantschke, M., Bassukas, I. D., & Velegraki, A. (2012). The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clinical microbiology reviews*, 25(1), 106–141. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-11>
- [28] Gupta, A. K., Batra, R., Bluhm, R., Boekhout, T., & Dawson, T. L., Jr (2004). Skin diseases associated with *Malassezia* species. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51(5), 785–798. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.12.034>
- [29] Hu, S. W., & Bigby, M. (2010). Pityriasis versicolor: a systematic review of interventions. *Archives of dermatology*, 146(10), 1132–1140. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.259>
- [30] Janssen Farmacêutica Portugal, Lda. (2022). Sporanox 100 mg cápsulas: Resumo das características do medicamento (aprovado em 21-12-2022 pelo INFARMED). Porto Salvo: Janssen Farmacêutica Portugal, Lda.

- [31] Laboratórios Pfizer, Lda. (2022). Diflucan 50 mg cápsulas: Resumo das características do medicamento (aprovado em 19-11-2022 pelo INFARMED). Porto Salvo: Laboratórios Pfizer, Lda.
- [32] Laboratoire HRA Pharma (2014). Ketoconazole HRA 200 mg comprimidos: Resumo das características do medicamento (aprovado em 19 de novembro de 2014 pela EMA). Paris: Laboratoire HRA Pharma
- [33] Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) - StatPearls - NCBI Bookshelf. Obtido a 12 de Julho de 2023, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
- [34] Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid pharmacology. *Pain physician*, 11(2 Suppl), S133–S153. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18443637/>
- [35] Cameron-Burr, K. T., Conicella, A., & Neavyn, M. J. (2021). Opioid Use and Driving Performance. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*, 17(3), 289–308. <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00819-y>
- [36] Opioid Analgesics - StatPearls - NCBI Bookshelf. Obtido a 12 de julho de 2023, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459161/>
- [37] BGP Products, Unipessoal Lda. (2023). Brufen 600 mg comprimidos revestidos por película: Resumo das características do medicamento (aprovado em 31-05-2023 pelo INFARMED). Lisboa: BGP Products, Unipessoal Lda.
- [38] GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Produtos para a Saúde e Higiene, Lda. (2023). Voltaren 25, 25 mg, cápsulas moles: Resumo das características do medicamento (aprovado em 28-11-2022 pelo INFARMED). Algés: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Produtos para a Saúde e Higiene, Lda.
- [39] Hetland, A., & Carr, D. B. (2014). Medications and Impaired Driving: A Review of the Literature. *The Annals of pharmacotherapy*, 48(4), 494. <https://doi.org/10.1177/1060028014520882>
- [40] McGwin, G., Sims, R. V., Pulley, L., & Roseman, J. M. (2000). Relations among chronic medical conditions, medications, and automobile crashes in the elderly: a population-based case-control study. *American journal of epidemiology*, 152(5), 424–431. <https://doi.org/10.1093/AJE/152.5.424>
- [41] Andrade C. (1952). A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain : a journal of neurology*, 75(3), 408–427. <https://doi.org/10.1093/brain/75.3.408>

- [42] Çakar, A., Durmuş-Tekçe, H., & Parman, Y. (2019). Familial Amyloid Polyneuropathy. *Noro psikiyatri arsivi*, 56(2), 150–156. <https://doi.org/10.29399/npa.23502>
- [43] Barreiros, A. P., Galle, P. R., & Otto, G. (2013). Familial amyloid polyneuropathy. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 31(1), 170–174. <https://doi.org/10.1159/000347214>
- [44] Parman, Y., Adams, D., Obici, L., Galán, L., Guergueltcheva, V., Suhr, O. B., Coelho, T., & European Network for TTR-FAP (ATTReuNET) (2016). Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current opinion in neurology*, 29 Suppl 1(Suppl 1), S3–S13. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000288>
- [45] Adams D. (2013). Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 6(2), 129–139. <https://doi.org/10.1177/1756285612470192>
- [46] Adams, D., Suhr, O. B., Hund, E., Obici, L., Tournev, I., Campistol, J. M., Slama, M. S., Hazenberg, B. P., Coelho, T., & European Network for TTR-FAP (ATTReuNET) (2016). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current opinion in neurology*, 29 Suppl 1(Suppl 1), S14–S26. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000289>
- [47] Exames - CHULN. Obtido a 20 de junho de 2023, de <https://www.chln.min-saude.pt/2022/11/28/exames-2/>
- [48] Carroll, A., Dyck, P. J., de Carvalho, M., Kennerson, M., Reilly, M. M., Kiernan, M. C., & Vucic, S. (2022). Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 93(6), 668–678. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327909>
- [49] Coelho, T., Merlini, G., Bulawa, C. E., Fleming, J. A., Judge, D. P., Kelly, J. W., Maurer, M. S., Planté-Bordeneuve, V., Labaudinière, R., Mundayat, R., Riley, S., Lombardo, I., & Huertas, P. (2016). Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurology and therapy*, 5(1), 1–25. <https://doi.org/10.1007/s40120-016-0040-x>

- [50] Pfizer Europe MA EEIG (2016). Vyndaqel 20 mg cápsulas moles: Resumo das características do medicamento (aprovado em 22 de julho de 2016 pela EMA). Bruxelles: Pfizer Europe MA EEIG
- [51] *Tafamidis: Uses, Interactions, Mechanism of Action* | DrugBank Online. Obtido a 22 de junho de 2023, de <https://go.drugbank.com/drugs/DB11644>
- [52] Müller, M. L., Butler, J., & Heidecker, B. (2020). Emerging therapies in transthyretin amyloidosis - a new wave of hope after years of stagnancy?. *European journal of heart failure*, 22(1), 39–53. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1695>
- [53] Akcea Therapeutics Ireland Ltd (2023). Tegsedi 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia: Resumo das características do medicamento (aprovado em 24 de março de 2023 pela EMA). Dublin: Akcea Therapeutics Ireland Ltd
- [54] Alnylam Netherlands B.V. (2023). Onpattro 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão: Resumo das características do medicamento (aprovado em 4 de abril de 2023 pela EMA). Amsterdam: Alnylam Netherlands B.V.
- [55] Adams, D., Tournev, I. L., Taylor, M. S., Coelho, T., Planté-Bordeneuve, V., Berk, J. L., González-Duarte, A., Gillmore, J. D., Low, S. C., Sekijima, Y., Obici, L., Chen, C., Badri, P., Arum, S. M., Vest, J., Polydefkis, M., & HELIOS-A Collaborators (2023). Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 30(1), 1–9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>
- [56] Alnylam Netherlands B.V. (2022). Amvuttra 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia: Resumo das características do medicamento (aprovado em 15 de setembro de 2022 pela EMA). Amsterdam: Alnylam Netherlands B.V.
- [57] *Vutrisiran Receives EU Approval for hATTR Amyloidosis*. Obtido a 22 de junho de 2023, de <https://www.medscape.com/viewarticle/981114?form=fpf>
- [58] Cardoso, I., & Saraiva, M. J. (2006). Doxycycline disrupts transthyretin amyloid: evidence from studies in a FAP transgenic mice model. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 20(2), 234–239. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4509com>
- [59] Macedo, B., Batista, A. R., Ferreira, N., Almeida, M. R., & Saraiva, M. J. (2008). Anti-apoptotic treatment reduces transthyretin deposition in a transgenic mouse

model of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Biochimica et biophysica acta*, 1782(9), 517–522. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.05.005>

[60] Planque, S. A., Nishiyama, Y., Hara, M., Sonoda, S., Murphy, S. K., Watanabe, K., Mitsuda, Y., Brown, E. L., Massey, R. J., Primmer, S. R., O'Nuallain, B., & Paul, S. (2014). Physiological IgM class catalytic antibodies selective for transthyretin amyloid. *The Journal of biological chemistry*, 289(19), 13243–13258. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.557231>

[61] Goldsteins, G., Persson, H., Andersson, K., Olofsson, A., Dacklin, I., Edvinsson, A., Saraiva, M. J., & Lundgren, E. (1999). Exposure of cryptic epitopes on transthyretin only in amyloid and in amyloidogenic mutants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(6), 3108–3113. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.6.3108>

[62] Bodin, K., Ellmerich, S., Kahan, M. C., Tennent, G. A., Loesch, A., Gilbertson, J. A., Hutchinson, W. L., Mangione, P. P., Gallimore, J. R., Millar, D. J., Minogue, S., Dhillon, A. P., Taylor, G. W., Bradwell, A. R., Petrie, A., Gillmore, J. D., Bellotti, V., Botto, M., Hawkins, P. N., & Pepys, M. B. (2010). Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature*, 468(7320), 93–97. <https://doi.org/10.1038/nature09494>

[63] Richards, D. B., Cookson, L. M., Berges, A. C., Barton, S. V., Lane, T., Ritter, J. M., Fontana, M., Moon, J. C., Pinzani, M., Gillmore, J. D., Hawkins, P. N., & Pepys, M. B. (2015). Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *The New England journal of medicine*, 373(12), 1106–1114. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504942>

[64] Allen, K. D., Thoma, L. M., & Golightly, Y. M. (2022). Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 30(2), 184–195. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>

[65] Abramoff, B., & Caldera, F. E. (2020). Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *The Medical clinics of North America*, 104(2), 293–311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>

[66] Jang, S., Lee, K., & Ju, J. H. (2021). Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2619. <https://doi.org/10.3390/ijms22052619>

- [67] Tøeberg, L., & Nagase, H. (2012). Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis. *Biochimica et biophysica acta*, 1824(1), 133–145. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.06.020>
- [68] Felson, D. T., Zhang, Y., Hannan, M. T., Naimark, A., Weissman, B. N., Aliabadi, P., & Levy, D. (1995). The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis and rheumatism*, 38(10), 1500–1505. <https://doi.org/10.1002/art.1780381017>
- [69] Musumeci, G., Aiello, F., Szychlińska, M., Di Rosa, M., Castrogiovanni, P., & Mobasher, A. (2015). Osteoarthritis in the XXIst Century: Risk Factors and Behaviours that Influence Disease Onset and Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), 6093–6112. <https://doi.org/10.3390/ijms16036093>
- [70] Felson, D. T., Lawrence, R. C., Dieppe, P. A., Hirsch, R., Helmick, C. G., Jordan, J. M., Kington, R. S., Lane, N. E., Nevitt, M. C., Zhang, Y., Sowers, M., McAlindon, T., Spector, T. D., Poole, A. R., Yanovski, S. Z., Ateshian, G., Sharma, L., Buckwalter, J. A., Brandt, K. D., & Fries, J. F. (2000). Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Annals of internal medicine*, 133(8), 635–646. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016>
- [71] Blagojevic, M., Jinks, C., Jeffery, A., & Jordan, K. P. (2010). Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*, 18(1), 24–33. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.08.010>
- [72] Prieto-Alhambra, D., Judge, A., Javaid, M. K., Cooper, C., Diez-Perez, A., & Arden, N. K. (2014). Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(9), 1659–1664. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203355>
- [73] Coggon, D., Croft, P., Kellingray, S., Barrett, D., McLaren, M., & Cooper, C. (2000). Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee. *Arthritis and rheumatism*, 43(7), 1443–1449. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200007\)43:7<1443::AID-ANR5>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200007)43:7<1443::AID-ANR5>3.0.CO;2-1)
- [74] Sandmark, H., Hogstedt, C., & Vingård, E. (2000). Primary osteoarthrosis of the knee in men and women as a result of lifelong physical load from work. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 26(1), 20–25. <https://doi.org/10.5271/sjweh.505>

- [75] Cameron, K. L., Hsiao, M. S., Owens, B. D., Burks, R., & Svoboda, S. J. (2011). Incidence of physician-diagnosed osteoarthritis among active duty United States military service members. *Arthritis and rheumatism*, 63(10), 2974–2982. <https://doi.org/10.1002/art.30498>
- [76] Du, S., Yuan, C., Xiao, X., Chu, J., Qiu, Y., & Qian, H. (2011). Self-management programs for chronic musculoskeletal pain conditions: a systematic review and meta-analysis. *Patient education and counseling*, 85(3), e299–e310. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2011.02.021>
- [77] Helminen, E. E., Sinikallio, S. H., Valjakka, A. L., Väisänen-Rouvali, R. H., & Arokoski, J. P. (2015). Effectiveness of a cognitive-behavioural group intervention for knee osteoarthritis pain: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 29(9), 868–881. <https://doi.org/10.1177/0269215514558567>
- [78] Steinmeyer, J., Bock, F., Stöve, J., Jerosch, J., & Flechtenmacher, J. (2018). Pharmacological treatment of knee osteoarthritis: Special considerations of the new German guideline. *Orthopedic reviews*, 10(4), 7782. <https://doi.org/10.4081/or.2018.7782>
- [79] Zhang, W., Moskowitz, R. W., Nuki, G., Abramson, S., Altman, R. D., Arden, N., Bierma-Zeinstra, S., Brandt, K. D., Croft, P., Doherty, M., Dougados, M., Hochberg, M., Hunter, D. J., Kwoh, K., Lohmander, L. S., & Tugwell, P. (2008). OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and cartilage*, 16(2), 137–162. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.12.013>
- [80] Simental-Mendía, M., Sánchez-García, A., Vilchez-Cavazos, F., Acosta-Olivo, C. A., Peña-Martínez, V. M., & Simental-Mendía, L. E. (2018). Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology international*, 38(8), 1413–1428. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4077-2>
- [81] Zhu, X., Sang, L., Wu, D., Rong, J., & Jiang, L. (2018). Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 13(1), 170. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0871-5>
- [82] Setnikar, I., & Rovati, L. C. (2001). Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. A review. *Arzneimittel-Forschung*, 51(9), 699–725. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300105>

- [83] Henrotin, Y., Mathy, M., Sanchez, C., & Lambert, C. (2010). Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 2(6), 335–348. <https://doi.org/10.1177/1759720X10383076>
- [84] Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda. (2022). Structum 500 mg cápsulas: Resumo das características do medicamento (aprovado em 21-01-2022 pelo INFARMED). Lisboa: Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda.
- [85] Richy, F., Bruyere, O., Ethgen, O., Cucherat, M., Henrotin, Y., & Reginster, J. Y. (2003). Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Archives of internal medicine*, 163(13), 1514–1522. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.13.1514>
- [86] Monfort, J., Martel-Pelletier, J., & Pelletier, J. P. (2008). Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: critical appraisal of meta-analyses. *Current medical research and opinion*, 24(5), 1303–1308. <https://doi.org/10.1185/030079908x297231>
- [87] Roman-Blas, J. A., Castañeda, S., Sánchez-Pernaute, O., Largo, R., Herrero-Beaumont, G., & CS/GS Combined Therapy Study Group (2017). Combined Treatment with Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 69(1), 77–85. <https://doi.org/10.1002/art.39819>

Anexos

Anexo 1.: Anexo X presente na Portaria n.º 981/98 de 8 de junho sobre “Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos”

ANEXO X⁵

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º

Serviços Farmacêuticos
do

Código
SERVIÇO
SALA

Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
Total					Total	

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto. Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ____/____/____ Recebido por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ____/____/____
--	--	--

⁴ Com as rectificações decorrentes da Portaria n.º 1193/99, de 6 de Novembro

⁵ Com as rectificações decorrentes da Portaria n.º 1193/99, de 6 de Novembro

Anexo 2.: Tabela de Formações

Formação	Duração	Local
Pharma Nord: Apresentação do suplemento Bioactivo Crómio	20 minutos	Farmácia
Pharma Nord: Apresentação do suplemento Bioactivo Q10 Forte	20 minutos	Farmácia
Pharma Nord: Apresentação do suplemento Bioactivo glucosamina	20 minutos	Farmácia
Pharma Nord: Apresentação do suplemento Bioactivo Selénio + Zinco	20 minutos	Farmácia
Rene Furterer: Gama de produtos para o cabelo e couro cabeludo	30 minutos	Farmácia
Heliocare: Protetores solares	30 minutos	Farmácia
Ducray: Produtos para diferentes condições dermatológicas	30 minutos	Farmácia

Anexo 3.: Apresentação sobre a paramiloidose à equipa

1

Polineuropatia amiloidótica familiar

Estágio curricular em farmácia comunitária

David Dias Lima

2

Índice

1. O que é a Paramiloidose?
2. Manifestação clínica
3. Curso natural da doença
4. Transtirretina
5. Fisiopatologia
6. Diagnóstico
7. Métodos de tratamento

3

O que é a Paramiloidose?^{[1][2][3]}

- Descrita pela 1ª vez em 1952 pelo Professor Corino de Andrade;
- É uma doença autossómica dominante causada por mutações no gene que codifica a proteína transtirretina (TTR);
- São conhecidas + de 150 mutações neste gene;
- Val30Met é a mutação mais comum a nível mundial;
- Endêmica em Portugal e na Suécia;
- A prevalência nestas regiões pode variar de 1 em 1000 a 1 em 10 000 pessoas.

4

Manifestação clínica^[2]

- Manifesta-se como uma polineuropatia sensitivo-motora progressiva e irreversível;
- As manifestações diferem consoante a mutação;
- Geralmente inicia-se com distúrbios sensoriais nos dedos dos pés e avançando rapidamente para as áreas mais próximas das pernas;
- Com a evolução da doença, o doente vai progressivamente perdendo qualidade de vida.

5

Curso natural da doença^[2]

Pode ser dividido em 3 fases:

1ª fase

Começam a aparecer os primeiros sintomas de polineuropatia sensorial;

2ª fase

Inicia-se a perda sensorial e fraqueza nas extremidades, tipicamente nos membros inferiores, e eventualmente existe a necessidade de assistência para caminhar graças à progressiva diminuição sensorial;

3ª fase

A diminuição sensorial impede o doente de caminhar, ficando numa cadeira de rodas ou acamado.

6

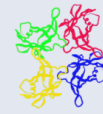
Curso natural da doença

Tabela 1. Sistemas de avaliação de TTR-FAP com base na locomoção do doente adaptado de ^[4]

Estádio da Doença		Sistema Polyneuropathy disability score	
Estádio	Sintomas	Grau	Sintomas
0	Assintomático	1	Neuropatia sensorial
1	Neuropatia sensorial	2	Sintomas motores com capacidade de caminhar
2	Assistência para caminhar	3A	Necessidade de uma bengala
3	Cadeira de rodas ou acamado	3B	Necessidade de duas bengalas
		4	Cadeira de rodas ou acamado

7

Transtirretina^{[2][5]}



- É um tetrâmero fundamental para o transporte de tiroxina e de vitamina A ao formar um complexo com a proteína 4 de ligação ao retinol;
- É produzida principalmente (cerca de 95%) no fígado mas também é sintetizada no plexo coróide do cérebro e no epitélio da retina ocular.

8

Fisiopatologia^{[2][5]}

- Ocorre devido a mutações pontuais no gene da TTR, composto por 127 aminoácidos e situado no cromossoma 18q;
- A mutação mais comum resulta da substituição da valina por uma metionina na posição 30;
- Estas mutações vão provocar alterações na proteína que vai desestabilizar a sua estrutura e permitir a sua divisão em monómeros mutantes que depois se vão agregar em fibrilas protéicas e depositar em diversos tecidos.

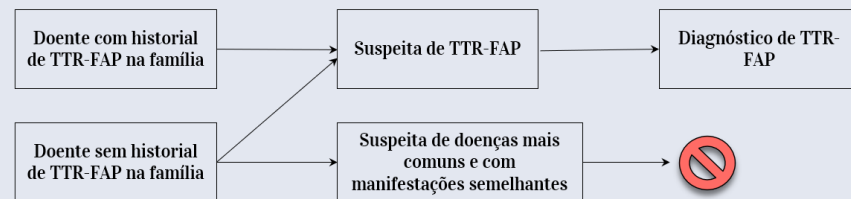
9

Fisiopatologia^{[2][5]}

- O envolvimento cardíaco é a manifestação não-neurológica mais comum podendo ser observada em cerca de 80% dos pacientes. As mutações predominantemente conhecidas por induzir estas manifestações são Val122Ile, Ile68Leu e Thr60Ala;
- Algumas mutações, como a Gly53Glu, Leu12Pro e Asp18Gly, costumam-se manifestar no sistema nervoso central (SNC), sendo frequente a ocorrência de deficits neurológicos conhecidos como "Crises amiloides";
- Outros exemplos de manifestações possíveis são manifestações oculares, manifestações renais e predisposição de ocorrer síndrome do túnel do carpo.

10

Diagnóstico^{[2][6]}



- Em doentes com historial de TTR-FAP na família, os sintomas de polineuropatia geralmente surgem mais cedo e, com a ajuda do historial, a suspeita e o diagnóstico costumam ser mais rápidos;
- Em doentes sem historial de TTR-FAP na família, os sintomas costumam ser de início tardio, além de poderem ser inicialmente confundidos com manifestações de outras doenças mais comuns, o que atrasa a suspeita de TTR-FAP e consequentemente também o seu diagnóstico.

11

Diagnóstico^{[2][6][7]}

Alguns métodos de diagnóstico são:

- Análise de neuropatia nas fibras nervosas de pequeno calibre;
- Testes genéticos;
- Análise histopatológica.

Após o diagnóstico, é necessário averiguar a gravidade da TTR-FAP, segundo a incapacidade de locomoção do doente, mas também é importante fazer uma avaliação sistémica para detetar a extensão da doença.

12

Métodos de tratamento

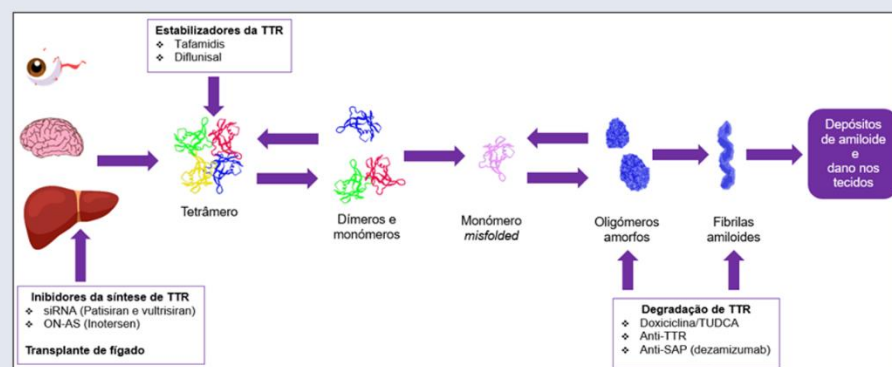


Figura 1 - Estratégias terapêuticas para amiloidose hereditária por TTR adaptado de ^[8].

13

Transplante^{[2][6][8]}

O seu objetivo principal é eliminar a principal fonte da TTR no organismo e interromper a progressão da doença;

Este procedimento é particularmente benéfico em doentes Val30Met porque desenvolvem a doença cedo e têm uma evolução clínica de curta duração;

O risco de complicações, a mortalidade associada ao processo, a necessidade de dadores compatíveis e o uso prolongado de imunossuppressores são algumas limitações associadas a este procedimento;

Também não impede totalmente a progressão da doença cardíaca, visto que a TTR do tipo selvagem pode continuar a promover a formação de depósitos amiloides no coração;

Em determinados casos de mutações que envolvam cardiomiopatia grave ou nefropatia grave, pode ser recomendado um transplante combinado de coração e fígado ou rim e fígado, respetivamente;

Entretanto, as manifestações oculares e do sistema nervoso central costumam continuar a progredir ou emergir após o transplante hepático, devido à síntese local de TTR mutada.

14

Tafamidis^{[9][10][11]}

(oralmente, 20 mg uma vez por dia)

- Estabilizador específico para o tetrâmero de TTR;
- Foi a primeira terapia farmacológica para tratar a TTR-FAP na União Europeia e em diversos países da região Ásia-Pacífico e da América Latina;
- Autorizado pela European Medicine Agency (EMA) em 2011 e pela Food and Drugs Administration (FDA) em 2019;
- Está recomendado no tratamento da amiloidose associada à transtirretina em adultos que apresentam polineuropatia sintomática de estágio I;
- Liga-se ao tetrâmero de transtirretina nos locais de ligação da tiroxina, estabilizando-o e atrasando a sua dissociação em monómeros.



Figura 2 - Vyndaqel®

15

Diflunisal^{[6][8][12]}

(oralmente, 250 mg duas vezes ao dia)

- É um medicamento anti-inflamatório não esteróide com capacidade de estabilizar o tetrâmero de TTR;
- Está indicado no tratamento de dor e de doenças inflamatórias crónicas, como osteoartrite ou artrite reumatoide;
- “Off-label” mostrou ser eficaz no tratamento de TTR-FAP pelo mesmo mecanismo de ação do tafamidis;
- Os possíveis efeitos secundários gastrointestinais, cardíacos e renais limitam o uso crónico desta molécula principalmente em doentes com TTR-FAP já vulneráveis. Uma análise retrospectiva deste uso “off-label” relatou 57% de descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos;
- Esta molécula não é comercializada em Portugal.



Figura 3 - Comprimidos de diflunisal

16

Inotersen^{[12][13]}

(subcutâneo, 284 mg uma vez por semana)



Figura 4 - Tegsedi®

- É um oligonucleotídeo antisense (ON-AS) inibidor da produção hepática de TTR;
- Aprovado pela EMA (apenas para polineuropatia em estágio 1 e 2) e pela FDA para o tratamento de polineuropatia em pacientes adultos com amiloidose hereditária por TTR;
- Este fármaco liga-se seletivamente ao mRNA da TTR causando a degradação tanto do mRNA da TTR mutante, como do tipo selvagem. Isto vai impedir a síntese de TTR pelo fígado;
- Demonstrou uma redução média de 74% do TTR sérico, independentemente do tipo de mutação, durante o estudo clínico NEURO-TTR;
- Devido à função transportadora do principal transportador de vitamina A, a diminuição sérica dos níveis de TTR é acompanhada por uma redução na vitamina A sérica. Portanto, é recomendado a suplementação de vitamina A (3000 UI diariamente) para doentes que tomem inotersen.

17

Patisiran^{[12][14]}

(intravenoso, 0,3 mg/kg a cada 3 semanas)



Figura 5 - Ompatro®

- É um ácido ribonucleico de cadeia dupla de pequena interferência (siRNA) dentro de nanopartículas lipídicas;
- Está aprovado pela EMA (apenas para polineuropatia em estágio 1 e 2) e pela FDA para o tratamento de polineuropatia em pacientes adultos com amiloidose hereditária por TTR;
- Após se libertar no citoplasma e vai-se ligar à Ago2 do complexo silenciador induzido pelo RNA (RISC) e soltar a cadeia sense inativa. Este complexo tem como alvo uma sequência geneticamente conservada presente na região 3' não traduzida do mRNA de todas as variantes da TTR e do tipo selvagem, independentemente do tipo de mutação. Depois de reconhecer a sequência, o complexo vai-se hibridizar com o alvo e induzir a clivagem e degradação desta;
- Demonstrou uma redução média de 81% do TTR sérico ao longo de um período de 18 meses, independentemente do tipo de mutação;
- Pelas mesmas razões do inotersen, é recomendado suplementação diária de vitamina A (2500 UI).

18

Vultrisan^{[15][16][17]}

(subcutâneo, 25 mg a cada 3 meses)



Figura 6 - Amvuttra®

- É um ácido ribonucleico de cadeia dupla de pequena interferência (siRNA) conjugado com um ligando;
- Aprovado pela EMA (apenas para polineuropatia em estágio 1 e 2) e pela FDA para o tratamento de polineuropatia em pacientes adultos com amiloidose hereditária por TTR;
- Este fármaco vai induzir a degradação catalítica do mRNA da TTR variante e selvagem nos hepatócitos pela mesmo mecanismos de interferência de RNA;
- Demonstrou uma redução média de 83% a 88% da TTR sérico após 9 a 18 meses de tratamento, respetivamente, independentemente do tipo de mutação, historial do uso de estabilizadores de TTR, peso, sexo, idade ou etnia;
- Em semelhança aos dois fármacos anteriores, também é recomendado a suplementação de vitamina A (2500-3000 UI diariamente).

19

Doxiciclina + ácido tauroursodesoxicólico^{[12][18][19]}

- Esta combinação não está aprovado para o tratamento da TTR-FAP mas provou ser promissora;
- A doxiciclina é um antibiótico derivado das tetraciclina que mostrou ser muito eficaz na desestabilização de fibrilas já formadas;
- O ácido tauroursodesoxicólico, um ácido biliar, tem apenas efeitos nas fases anteriores à formação da fibrila amiloidogênica;
- Esta combinação demonstrou uma grande eficácia na quebra e reabsorção dos depósitos de TTR;
- Ainda estão a ser estudadas potenciais melhorias para aprimorar estes efeitos e tornar esta combinação uma opção viável de tratamento para a amiloidose por TTR.

20

Dezamizumab^{[12][20]}

- É um tipo de anticorpo (IgG1) que tem como alvo o componente P de amiloide sérico (SAP);
- A SAP é uma glicoproteína plasmática que está presente em todos os tipos de depósitos de amiloides presentes no organismo humano;
- Antes da sua administração, é necessário reduzir os níveis de SAP no sangue através do uso de miridesap/CPHPC, para facilitar a direção do dezamizumab especificamente para os depósitos;
- A ligação do anticorpo vai bloquear a formação de fibrilas de TTR impedindo que se forme novos depósitos de TTR. Além disso vai facilitar a fagocitose da TTR, por macrófagos, o que resulta na libertação do tecido afetado;
- Num ensaio de fase I com várias doses seriadas, demonstrou reduzir depósitos amiloides no rim (principalmente em doses >1200 mg) e no fígado (principalmente em doses >2000 mg) de forma dose-dependente. Não se observou efeito nos depósitos a nível cardíaco, mas surgiram suspeitas de um possível mecanismo de eliminação desses depósitos.

21

Conclusão

Bibliografia

- [1] ANDRADE C. (1952). A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain : a journal of neurology*, 75(3), 408–427. <https://doi.org/10.1093/brain/75.3.408>
- [2] Çakar, A., Durmuş-Tekçe, H., & Parman, Y. (2019). Familial Amyloid Polyneuropathy. *Noro psikiyatri arsivi*, 56(2), 150–156. <https://doi.org/10.29399/npa.23502>
- [3] Parman, Y., Adams, D., Obici, L., Galán, L., Guergueltcheva, V., Suhr, O. B., Coelho, T., & European Network for TTR-FAP (ATTReuNET) (2016). Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current opinion in neurology*, 29 Suppl 1(Suppl 1), S3–S13. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000288>
- [4] Adams D. (2013). Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 6(2), 129–139. <https://doi.org/10.1177/1756285612470192>
- [5] Barreiros, A. P., Galle, P. R., & Otto, G. (2013). Familial amyloid polyneuropathy. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 31(1), 170–174. <https://doi.org/10.1159/000347214>
- [6] Adams, D., Suhr, O. B., Hund, E., Obici, L., Tournev, I., Campistol, J. M., Slama, M. S., Hazenberg, B. P., Coelho, T., & European Network for TTR-FAP (ATTReuNET) (2016). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current opinion in neurology*, 29 Suppl 1(Suppl 1), S14–S26. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000289>
- [7] Exames - CHULN. Obtido a 20 de junho de 2023, de <https://www.chln.min-saude.pt/2022/11/28/exames-2/>

Bibliografia

- [8] Carroll, A., Dyck, P. J., de Carvalho, M., Kennerson, M., Reilly, M. M., Kiernan, M. C., & Vucic, S. (2022). Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 93(6), 668–678. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327909>
- [9] Coelho, T., Merlini, G., Bulawa, C. E., Fleming, J. A., Judge, D. P., Kelly, J. W., Maurer, M. S., Planté-Bordeneuve, V., Labaudinière, R., Mundayat, R., Riley, S., Lombardo, I., & Huertas, P. (2016). Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurology and therapy*, 3(1), 1–25. <https://doi.org/10.1007/s40120-016-0040-x>
- [10] Pfizer Europe MA EEIG (2016). Vyndaqel 20 mg cápsulas moles: Resumo das características do medicamento (aprovado em 22 de julho de 2016 pela EMA). Bruxelles: Pfizer Europe MA EEIG
- [11] Tafamidis: Uses, Interactions, Mechanism of Action / DrugBank Online. Obtido a 22 de junho de 2023, de <https://go.drugbank.com/drugs/DB11644>
- [12] Müller, M. L., Butler, J., & Heidecker, B. (2020). Emerging therapies in transthyretin amyloidosis - a new wave of hope after years of stagnancy?. *European journal of heart failure*, 22(1), 39–53. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1695>
- [13] Akcea Therapeutics Ireland Ltd (2023). Tegsedi 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia: Resumo das características do medicamento (aprovado em 24 de março de 2023 pela EMA). Dublin: Akcea Therapeutics Ireland Ltd
- [14] Alnylam Netherlands B.V. (2023). Onpattro 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão: Resumo das características do medicamento (aprovado em 4 de abril de 2023 pela EMA). Amsterdam: Alnylam Netherlands B.V.

Bibliografia

- [15] Adams, D., Tournev, I. L., Taylor, M. S., Coelho, T., Planté-Bordeneuve, V., Berk, J. L., González-Duarte, A., Gillmore, J. D., Low, S. C., Sekijima, Y., Obici, L., Chen, C., Badri, P., Arum, S. M., Vest, J., Polydefkis, M., & HELIOS-A Collaborators (2023). Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 30(1), 1–9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>
- [16] Alnylam Netherlands B.V. (2022). Amvuttra 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia: Resumo das características do medicamento (aprovado em 15 de setembro de 2022 pela EMA). Amsterdam: Alnylam Netherlands B.V.
- [17] Vutrisiran Receives EU Approval for hATTR Amyloidosis. Obtido a 22 de junho de 2023, de <https://www.medscape.com/viewarticle/981114?form=fpf>
- [18] Cardoso, I., & Saraiva, M. J. (2006). Doxycycline disrupts transthyretin amyloid: evidence from studies in a FAP transgenic mice model. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 20(2), 234–239. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4509com>
- [19] Macedo, B., Batista, A. R., Ferreira, N., Almeida, M. R., & Saraiva, M. J. (2008). Anti-apoptotic treatment reduces transthyretin deposition in a transgenic mouse model of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Biochimica et biophysica acta*, 1782(9), 517–522. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.05.005>
- [20] Richards, D. B., Cookson, L. M., Berges, A. C., Barton, S. V., Lane, T., Ritter, J. M., Fontana, M., Moon, J. C., Pinzani, M., Gillmore, J. D., Hawkins, P. N., & Pepys, M. B. (2015). Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *The New England journal of medicine*, 373(12), 1106–1114. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504942>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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