



# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO**

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Sara Gabriela Ferreira Pereira**

**M**

2022-2023

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

# **Relatório de Estágio Curricular**

**Sara Gabriela Ferreira Pereira**

**Farmácia Henriques**

janeiro de 2023 a abril de 2023

**Hospital Lusíadas Porto**

maio de 2023 a junho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Ana Isabel da Costa Araújo

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Isabel Cristina Padrão Correia Cortez

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, 28 de setembro de 2023

**Sara Gabriela Ferreira Pereira**

## Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas culmina com a realização do estágio curricular, para obtenção do grau de Mestre. O presente relatório descreve a minha experiência como estagiária em farmácia comunitária, entre janeiro e abril de 2023, na Farmácia Henriques, e em farmácia hospitalar, entre maio e junho de 2023, no Hospital Lusíadas Porto (HLP).

Este documento encontra-se dividido em duas partes.

Numa primeira parte, são exploradas atividades e desafios decorrentes do dia-a-dia do estágio, tanto em farmácia comunitária (Secção A) como em farmácia hospitalar (Secção B), para os quais foram encontradas soluções após uma breve pesquisa. Todas estas situações que surgiram no decorrer do estágio comprovam a importância do conhecimento base do farmacêutico, como da facilidade para a resolução de problemas do quotidiano da vida profissional. Em ambos os casos, são apresentadas três atividades.

Já numa segunda parte, são apresentados temas de desenvolvimento mais pormenorizados e que exigiram uma pesquisa bastante mais extensa e detalhada. O primeiro tema, denominado “Hipertensão arterial induzida por fármacos”, analisa a importância de perceber a etiologia desta patologia, que está marcadamente presente em Portugal, uma vez que pode estar subjacente a causas que são passíveis de resolução. O segundo tema, nomeado “Inibidores da JAK cinase para o tratamento da dermatite atópica”, descreve a importância da descoberta de novos fármacos para o controlo de crises associadas a esta doença, bem como as vantagens em relação a outros esquemas terapêuticos indicados para tratar esta patologia.

## **Agradecimentos**

Prestes a dar por terminada a etapa mais feliz e desafiadora da minha vida, agradeço a quem tornou tudo isto possível.

Começo por agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, porto de abrigo durante 5 anos, em especial ao meu Orientador de Estágio, Professor Doutor Carlos Afonso, pela permanente disponibilidade e amabilidade durante todo o meu percurso.

À inconfundível e singular equipa da Farmácia Henriques. Nunca conseguirei expressar por palavras o que vivi convosco. Dra. Isabel, sempre proativa e dedicada, agradeço todo o tempo, paciência, conselhos e motivação. Dra. Helena, constantemente com um sorriso, por todos os ensinamentos e atenção dispensados. Dra. Rosário, pelo carinho nas palavras e por me mostrar, todos os dias, um gosto inigualável pela farmácia comunitária e a profissional que quero ser. Dra. Ana, pela prontidão em ajudar e por me mostrar o quão gratificante é usar o nosso conhecimento para o melhor interesse do utente. Dra. Paula, pelo seu carisma e boa disposição. Por último, mas nunca menos importante, obrigada Carolina. Pela receção calorosa, pelo espírito de entreajuda e pela forma bonita e descontraída como me acolheste no teu ombro amigo.

A toda a equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital Lusíadas Porto, que me receberam de braços abertos e se mostraram sempre disponíveis para me auxiliar no que quer que fosse, acreditando sempre no meu potencial. Um especial agradecimento à Tatiana pelas risadas intermináveis.

À Secção de Natação do Clube Desportivo Feirense, segunda casa há 14 anos. Onde sorri muito e chorei ainda mais. Onde adquiri o sentido de responsabilidade, organização e onde fiz amizades para a vida.

Aos meus amigos de sempre. Que me deram a mão sempre que precisei. Maria, Beatriz, Rita, Nuno, Miguel, Pedro e Gonçalo. Tornam a minha vida mais feliz desde que entraram nela.

Às amigas que fiz na faculdade. Com quem partilhei esta aventura e outras tantas. O meu grupo, a tertúlia mais bonita que existe.

À Sandi que me acolheu no seu abraço-casa.

À Carol e à Bia que, mesmo sem saberem, foram a casa, o suporte e o alento nos momentos mais difíceis.

Ao Pedro. O meu incentivo de todos os dias.

À minha família: avó Alice, tios, primos, madrinha e, em especial, à minha avó paterna, avó Aurora, por me fazer querer ser melhor todos os dias, por me ensinar a nunca desistir e por me fazer perceber que temos forças que desconhecemos quando mais precisamos delas.

Aos meus pais. A quem devo tudo. Obrigada por serem a base e o aconchego. O silêncio e a euforia nos momentos certos. Sou grata por toda a educação que me deram, que me tornou na pessoa que sou hoje. Obrigada por estarem presentes para aplaudir os meus sucessos e para me amparar nos meus insucessos.

Por último, ao meu avô paterno, que celebrava cada conquista minha como se fosse dele.

“Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito curta, para ser insignificante” – Charles Chaplin

## Índice geral

|                                                                            |      |
|----------------------------------------------------------------------------|------|
| Declaração de Integridade .....                                            | iii  |
| Resumo .....                                                               | iv   |
| Agradecimentos .....                                                       | v    |
| Índice geral .....                                                         | vii  |
| Índice de Figuras/Tabelas/Anexos.....                                      | viii |
| Lista de abreviaturas .....                                                | ix   |
| 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular .....          | 1    |
| 1A. Farmácia Comunitária .....                                             | 1    |
| 1A.1 Contextualização do estágio curricular.....                           | 1    |
| 1A.2 Cronograma e sua explicação .....                                     | 2    |
| 1A.3 Exemplo de atividades desenvolvidas.....                              | 3    |
| 1A.3.1. Possível caso de sobredosagem com ibuprofeno.....                  | 3    |
| 1A.3.2. Esclarecimento sobre contraceção de emergência .....               | 5    |
| 1A.3.3 Aconselhamento de bioflavonoides para crise hemorroidária.....      | 6    |
| 1B. Farmácia Hospitalar.....                                               | 9    |
| 1B.1 Contextualização do estágio curricular.....                           | 9    |
| 1B.2 Cronograma e sua explicação .....                                     | 9    |
| 1B.3 Exemplo de atividades desenvolvidas.....                              | 10   |
| 1B.3.1 Preparação off-label de Mitomicina C para cirurgias refrativas..... | 10   |
| 1B.3.2 Reorganização segundo normas de qualidade organizacional.....       | 12   |
| 1B.3.3 Preparação de protocolo quimioterápico para cancro da mama ....     | 14   |
| 2. Temas de desenvolvimento .....                                          | 17   |
| 2A. Hipertensão arterial induzida por fármacos .....                       | 17   |
| 2B. Inibidores JAK Cinase para o tratamento da dermatite atópica .....     | 25   |
| Conclusão global .....                                                     | 37   |
| Bibliografia .....                                                         | 39   |
| Anexos.....                                                                | 56   |

## **Índice de Figuras/Tabelas/Anexos**

### **Índice de Figuras**

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Adaptador de frasco Tevadaptor®.....                                           | 15 |
| Figura 2: Adaptador de seringa Tevadaptor®.....                                          | 15 |
| Figura 3: Adaptador <i>Luer Lock</i> Tevadaptor®.....                                    | 15 |
| Figura 4: Conector Cyto-Set®.....                                                        | 16 |
| Figura 5: Ativação da via de sinalização JAK/STAT.....                                   | 32 |
| Figura 6: Via de sinalização JAK/STAT, principais citocinas e respetivos recetores ..... | 33 |

### **Índice de Tabelas**

|                                                                                         |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Tabela 1: Cronograma de atividades decorrentes do estágio em farmácia comunitária ..... | 2 |
| Tabela 2: Doses de Ibuprofeno Suspensão Oral a administrar por faixa etária....         | 4 |
| Tabela 3: Cronograma de atividades decorrentes do estágio em farmácia hospitalar .....  | 9 |

### **Índice de Anexos**

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Anexo 1: Ficha de preparação de mitomicina 0,2mg/mL para uso oftálmico.....                           | 56 |
| Anexo 2: Anexo 2: Apresentação de apoio à formação “Hipertensão arterial induzida por fármacos” ..... | 58 |



## Lista de abreviaturas

AINE: Anti-inflamatório não esteroide  
AMP: Péptido Antimicrobiano  
ANP: Péptido Natriurético Atrial  
AUP: Acetato de Ulipristal  
CE: Contraceção de emergência  
CO: Contraceção Oral  
COX-1: Ciclooxygenase-1  
COX-2: Ciclooxygenase-2  
DGS: Direção Geral de Saúde  
DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária  
DIU: Dispositivo Intrauterino  
DNA: Ácido Desoxirribonucleico  
ECA: Enzima de Conversão da Angiotensina  
EASI: Índice de Área e Gravidade do Eczema  
FDA: *Food and Drug Administration*  
FFPM: Fração Flavonoide Purificada Micronizada  
FLG: Filagrina  
HER2: Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2  
HLP: Hospital Lusíadas Porto  
HR: *Hazard Ratio*  
HS: Hipertensão Secundária  
HTA: Hipertensão arterial  
IGA: *Investigator Global Assessment*  
IgE: Imunoglobulina E  
INSA: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge  
JAK: *Janus Associated Kinases*  
LASA: *Look-alike Sound-alike*  
LNG: Levonorgestrel  
MAO: Monoaminoxidase  
NMF: Fator Humectante Natural  
OTC: *Over-the-counter*  
PA: Pressão arterial

PAD: Pressão Arterial Diastólica  
PAS: Pressão Arterial Sistólica  
PE: Preparação de Medicamentos Estéreis  
PGE2: Prostaglandina E2  
PGI2: Prostaciclina  
PNE: Preparação de Medicamentos Não Estéreis  
PRK: Ceratectomia fotorrefrativa  
RAAS: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona  
RE: Recetor de Estrogénio  
RP: Recetor de Progesterona  
SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*  
SF: Serviços Farmacêuticos  
SNA: Sistema Nervoso Autónomo  
SNC: Sistema Nervoso Central  
SNP: Sistema Nervoso Parassimpático  
SNS: Sistema Nervoso Simpático  
STAT: *Signal Transducer and Activator of Transcription*  
TGF- $\beta$ : Fator de Crescimento de Transformação Beta  
TSLP: Linfopoietina Estromal Tímica  
WWT: *Wet-Wrap Therapy*

## **1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular**

### **1A. Farmácia Comunitária**

#### **1A.1 Contextualização do estágio curricular**

No período de 16 de janeiro a 30 de abril e de 3 de julho a 14 de julho de dois mil e vinte e três, realizei o meu estágio na Farmácia Henriques, no Porto.

A farmácia localiza-se na Praça da Batalha nº64, local de passagem e de atração para muitos turistas, procurada igualmente por residentes e trabalhadores dos vários estabelecimentos existentes na zona. A farmácia é constituída, até ao momento, por 6 farmacêuticas, sendo que a direção técnica está a cargo da Dra. Isabel Cortez, monitora do meu estágio durante todo o período de tempo.

Ao longo do estágio, realizei atividades tanto de *backoffice*, como a gestão e organização de produtos, faturação envolvente à farmácia, atividade de dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico. Para além de tudo isto, a farmácia dispõe também de variados serviços, incluindo a medição de parâmetros bioquímicos (pressão arterial, glicemia, colesterol), consultas de podologia e consultas de nutrição, através de marcação, prestação de primeiros socorros e medição de peso e altura. A acrescentar, está também envolvida em diversos projetos, nomeadamente o “Seringas, só no agulhão” e o Programa Troca de Seringas, inaugurado pela Direção Geral de Saúde (DGS) e pelo Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA, o que enriquece a farmácia enquanto espaço de saúde.

De uma forma geral, durante o estágio, tive a oportunidade de contactar com todas as principais áreas intrínsecas à farmácia comunitária, melhorando também de forma notória as minhas capacidades de comunicação e valores enquanto profissional.

## 1A.2 Cronograma e sua explicação

Ao longo de 4 meses de estágio em farmácia comunitária, sempre em colaboração com a equipa, tive a oportunidade de executar diversas atividades, enumeradas de seguida na tabela 1.

Tabela 1: Cronograma de atividades decorrentes do estágio em farmácia comunitária.

| Atividades                                   | Período de estágio |           |       |       |       |
|----------------------------------------------|--------------------|-----------|-------|-------|-------|
|                                              | Janeiro            | Fevereiro | Março | Abril | Junho |
| Receção e confirmação de encomendas          | ✓                  | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Etiquetagem de produtos                      | ✓                  | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Gestão e regularização de devoluções         | ✓                  | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Armazenamento de produtos                    | ✓                  | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Verificação de receituário                   |                    |           | ✓     | ✓     | ✓     |
| Processamento de faturação                   |                    |           | ✓     | ✓     | ✓     |
| Atendimento com monitorização                | ✓                  | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Atendimento autónomo                         |                    | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Dispensa de medicamentos                     |                    | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Aconselhamento e dispensa de outros produtos |                    | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Medição de parâmetros bioquímicos            |                    | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Controlo de prazos de validade               | ✓                  | ✓         | ✓     | ✓     | ✓     |
| Prestação de primeiros socorros              |                    |           |       |       | ✓     |
| Participação em formações                    | ✓                  | ✓         | ✓     | ✓     |       |

O mês de janeiro foi um mês de extrema importância para me adaptar ao espaço, bem como às colegas de trabalho e ao método de funcionamento da farmácia. Em primeira instância, comecei por atividades de *backoffice*, nomeadamente receção e confirmação de encomendas, etiquetagem de produtos,

gestão e regularização de devoluções, controlo de prazos de validade, gestão de stocks e armazenamento de produtos, atividades estas que abrangeram todo o período de estágio. Comecei igualmente por acompanhar atendimentos ao balcão, de forma a entender como se processa um correto aconselhamento e consequente dispensa de medicamentos ou outros produtos de saúde, bem como uma clara comunicação com o utente, algo imprescindível ao nível de farmácia comunitária.

No começo do mês de fevereiro, comecei por observar medições de parâmetros bioquímicos para, de seguida, executá-los de forma segura, confiante e autónoma. Neste período, iniciei também o atendimento ao balcão com alguma autonomia, sempre com a possibilidade de esclarecer dúvidas quando necessário junto das colegas.

No decorrer do estágio, tive contacto com inúmeros delegados de informação médica, cuja ajuda foi essencial, uma vez que trouxeram para a farmácia informações relevantes sobre os seus produtos e em que situações seria benéfico aconselhá-los. A acrescentar à parte formativa, porque os farmacêuticos assumem um papel de relevo na promoção e na literacia em saúde, assisti também a outras formações que achei serem uma mais-valia ao meu percurso. Entre elas, destaco as seguintes, "Acompanhamento de doentes crónicos em contexto de farmácia comunitária" pela Dra. Maria Mendes, "Script de Atendimento e Med180º", pelo Dr. João Dias e pela Dra. Ana Rita Jesus e "Mitos e desafios no tratamento da alergia", pelo Dr. Pedro Norton.

À medida que o estágio foi progredindo no tempo, fui adquirindo cada vez mais autonomia ao balcão da farmácia, efetuando aconselhamento farmacêutico quando oportuno e necessário. Esta liberdade fez-me perceber que, para além do conhecimento científico, é fundamental o desenvolvimento de competências sociais por parte do farmacêutico para processo comunicativo claro e empático.

### **1A.3 Exemplo de atividades desenvolvidas**

#### **1A.3.1. Possível caso de sobredosagem com ibuprofeno**

##### **Contextualização**

Durante o estágio na FH, surgiu um atendimento a uma utente que se fazia acompanhar pela filha, uma criança de 10 anos com 39kg. A utente em questão trazia consigo uma guia de tratamento, em nome da respetiva filha, que continha

Ibuprofeno 40mg/mL Suspensão Oral. Ao olhar para a guia de tratamento, deparei-me com uma posologia de 15mL de 8/8h que despertou a minha atenção.

### Desenvolvimento

O Ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) e está indicado para o tratamento sintomático de dor ligeira a moderada e febre, ambos de curta duração.<sup>[1]</sup> É comumente utilizado para a população pediátrica devido à superior eficácia em relação ao paracetamol e ao melhor perfil de segurança quando comparado com o ácido acetilsalicílico.<sup>[2]</sup>

A farmacocinética do ibuprofeno apresenta-se semelhante quando administrado em adultos e crianças.<sup>[3]</sup> Este fármaco é absorvido de forma célere no trato gastrointestinal, atingindo o pico de concentração 1-2h após administração.<sup>[2]</sup> Da mesma forma que outros AINEs, o ibuprofeno fármaco liga-se extensamente às proteínas plasmáticas, apresentando um valor de cerca de 99%. Para além disso, possui um tempo de semi-vida de aproximadamente 2-3h, o que obriga a uma administração frequente para que se mantenham as concentrações terapêuticas.<sup>[4]</sup>

O cálculo da dose de fármaco a administrar é dependente da idade e do peso da criança. A dose de ibuprofeno recomendada é de 7-10mg/kg, no caso de dose única, cumprindo a indicação médica, até uma dose máxima diária de 30mg/kg, distribuída em 3 ou 4 tomas.<sup>[1]</sup>

Tabela 2: Doses de Ibuprofeno Suspensão Oral a administrar por faixa etária.<sup>[1]</sup>

| Peso Corporal (Idade)                            | Dose Única       | Dose Diária Total |
|--------------------------------------------------|------------------|-------------------|
| 10-15kg (Bebés/Crianças 1-3 anos)                | 100mg            | 300mg             |
| 16-19kg (Crianças 4-5 anos)                      | 150mg            | 450mg             |
| 20-29kg (Crianças 6-9 anos)                      | 200mg            | 600mg             |
| 30-39kg (Crianças 10-11 anos)                    | 200mg            | 800mg             |
| <b>≥ 40kg (Adolescentes ≥ 12 anos e adultos)</b> | <b>200-400mg</b> | <b>1200mg</b>     |

No que se refere à população pediátrica, os efeitos indesejáveis mais comuns são maioritariamente gastrointestinais, incluindo vômitos, náuseas, dor abdominal, diarreia, obstipação, dispepsia e flatulência.<sup>[5]</sup>

### Conclusão

Neste caso, cumprindo a posologia prescrita pelo médico, a dose administrada à criança seria, de cada vez, 15mL x 40mg, o que perfaz um total de

600mg. Tendo a criança 39kg, a dose recomendada seria entre 273-390mg/kg. Posto isto, tendo em consideração os efeitos adversos que poderiam ocorrer, antes de dispensar o medicamento, recomendei à mãe a dispensa e toma de Ibuprofeno 20mg/ml, seguindo a mesma posologia, bem como o alerta ao médico na seguinte consulta.

### **1A.3.2. Esclarecimento sobre contraceção de emergência**

#### Contextualização

Num dos atendimentos na Farmácia Henriques, surgiu uma utente bastante preocupada com uma relação sexual desprotegida cerca de 56h antes. A utente referiu ter-se esquecido de tomar a pílula e não ter feito uso de preservativo. No decorrer do atendimento, surgiram várias questões por parte desta, tais como “Vou poder engravidar mais tarde?”, “A pílula provoca aborto?”, “Posso retomar a toma da pílula depois?”.

#### Desenvolvimento

A contraceção de emergência (CE) é usada de forma a prevenir uma gravidez, após relações sexuais não protegidas ou protegidas de forma inadequada<sup>[6]</sup>, apresentando maior efetividade quanto mais rápida for a sua toma.<sup>[7]</sup>

Em Portugal, estão disponíveis dois métodos de CE nas farmácias comunitárias. Estes métodos incluem um comprimido que contém 1,5mg de Levonorgestrel (LNG) e um comprimido que contém 30mg de Acetato de Ulipristal (AUP), ambos de toma única e de venda livre em farmácias.<sup>[8]</sup> A escolha está dependente da preferência da utente, da eficácia das substâncias ativas e do tempo que decorreu após a relação sexual.

O AUP, comparado com o LNG, apresenta maior eficácia.<sup>[9]</sup> Os dois métodos apresentam como mecanismo de ação o bloqueio temporário da ovulação, ou seja, atuam na fase pré-ovulatória do ciclo.<sup>[8]</sup> No entanto, o AUP atua na fase pré-ovulatória precoce e tardia, o que permite que seja tomado até 120h após a relação sexual não protegida ou protegida de forma inadequada. Para além disso não apresenta variações de eficácia dependentes do tempo. Pelo contrário, a eficácia do comprimido de LNG é variável com o tempo. Nas primeiras 24h, a eficácia atinge os 95%, descendo para 85% quando utilizado entre as 24h e as 48h. Nas utilizações posteriores, até ao máximo de 72h, a eficácia é de apenas 58% após a relação sexual.<sup>[9]</sup>

Como atua apenas na fase pré-ovulatória, a CE não interrompe a gravidez caso esta já se tenha iniciado, logo não provoca aborto.<sup>[10]</sup> Para além disso, não existem dados científicos de efeitos teratogénicos com a utilização destes métodos contraceptivos. Caso não faça uso de nenhum tipo de método contraceptivo, a mulher pode engravidar a qualquer momento.<sup>[8]</sup>

A CE é segura e não está associada a nenhum efeito adverso grave.<sup>[10]</sup> É importante informar a utente que os efeitos secundários, nomeadamente cefaleias, náuseas, vômitos, tonturas, aumento da sensibilidade mamária e dores pélvicas são escassos e ligeiros, não necessitando de terapêutica adicional.<sup>[9]</sup> Se ocorrerem vômitos nas duas horas seguintes à toma da CE, é recomendada a repetição da mesma.<sup>[10]</sup>

Em relação ao método contraceptivo habitual, a sua toma pode ser feita de imediato após a toma de ambos os métodos contraceptivos de emergência.<sup>[8]</sup> No entanto, é aconselhado o uso de método barreira, como o preservativo, nos 7 dias seguintes à toma de LNG e nos 14 dias seguintes à toma de AUP.<sup>[9]</sup>

### Conclusão

Este atendimento é apenas um exemplo da importância que os farmacêuticos comunitários possuem na formação à comunidade, sendo a farmácia um espaço de contínua promoção de saúde pública. Para além da dispensa de medicamentos, e no campo da Saúde Sexual, é de extrema relevância um aconselhamento abrangente aos utentes, com incentivo ao uso de métodos contraceptivos, de forma a prevenir tanto infeções sexualmente transmissíveis como gravidez indesejada.

### **1A.3.3 Aconselhamento de bioflavonoides para crise hemorroidária**

#### Contextualização

Durante um atendimento na Farmácia Henriques, uma utente queixa-se da presença de hemorroidas, com sensação de dor e ardor. Refere já ter usado várias pomadas, mas sem alívio ou resolução. Para além disso, menciona grande dificuldade em atividades diárias simples, nomeadamente caminhar e sentar.

Posto isto, após alguma pesquisa e discussão, foi decidido o aconselhamento de toma oral de bioflavonoides.



## Desenvolvimento

As hemorroidas são aglomerados de tecidos vasculares localizados no canal anal, incluindo veias, arteríolas, sinusoides, fibras do músculo liso e tecido conjuntivo, estando presentes em todos os indivíduos saudáveis.<sup>[11]</sup> Apresentam funções fisiológicas importantes de proteção e fecho do esfíncter anal, quando existe pressão abdominal aumentada, de forma a prevenir incontinência.<sup>[12]</sup> Acrescentar, têm também funções sensoriais, que ajudam a distinguir entre fezes, urina e gás.<sup>[13]</sup> Estas podem ser classificadas em hemorroidas externas ou hemorroidas internas, dependendo da sua localização.<sup>[12]</sup>

A doença hemorroidária é uma patologia benigna anorretal caracterizada pela dilatação e inflamação dos vasos presentes no ânus e no reto<sup>[14]</sup>. Estima-se que esta condição afete cerca de 4% da população mundial.<sup>[15]</sup> Pode agravar-se através de vários fatores, tais como obesidade, obstipação e fatores genéticos.<sup>[14]</sup> As queixas mais comuns incluem dor, prurido, sangramento, prolapso e, por vezes, dores abdominais.<sup>[11]</sup>

Esta patologia é classificada em 4 graus distintos, consoante a gravidade. No entanto, rege-se apenas pelas hemorroidas internas.<sup>[12]</sup> Segundo Goligher, o grau I adequa-se quando não há prolapso retal aquando da evacuação; grau II quando o prolapso se reduz espontaneamente após evacuação; grau III quando o prolapso se reduz manualmente; grau IV quando não há possibilidade de redução da hemorroida.<sup>[16]</sup>

Relativamente à fisiopatologia da doença hemorroidária, os principais mecanismos envolvidos incluem dilatação e estase venosa, degeneração do processo de deposição das fibras de colagénio, inflamação dos tecidos e trombose vascular.<sup>[17]</sup> A trombose advém do prolapso dos aglomerados vasculares, que impedem o retorno venoso, o que provoca dor intensa.<sup>[11]</sup>

Dentro das várias opções de tratamento para esta condição, o principal objetivo é o alívio de sintomas.<sup>[14]</sup>

Dentro da classe dos venotónicos, agentes que aumentam o tónus vascular<sup>[18]</sup>, os flavonoides são os mais comumente utilizados para atenuar os sintomas da doença hemorroidária, mais especificamente a Fração Flavonoide Purificada Micronizada (FFPM).<sup>[19]</sup> Esta é composta por 90% de diosmina micronizada e 10% por outros flavonoides, como é o caso hisperidina, também micronizadas, ou seja, são compostos que sofreram um processo de redução do

tamanho das suas partículas ( $< 2\mu\text{m}$ ) de forma a elevar a sua biodisponibilidade e eficácia<sup>[20]</sup> e diminuir o tempo de início de ação<sup>[14]</sup>. Os mecanismos de ação de maior relevo incluem o aumento do tônus vascular e auxílio na drenagem linfática através da modulação do sistema noradrenérgico, diminuição da hiperpermeabilidade e aumento da resistência capilar, o que melhora a microcirculação, inibição da síntese de prostaglandinas e outros mediadores inflamatórios.<sup>[21]</sup> De forma geral, melhoram marcadamente os sintomas da doença hemorroidária e previnem a sua recorrência.<sup>[20]</sup>

### Conclusão

Após pesquisa, dada a dificuldade nas atividades diárias básicas, para além de uma formulação tópica, foi realizado o aconselhamento da toma oral de bioflavonoides. Para além disso, foi também recomendado o aumento do aporte de água e a adoção de uma dieta rica em fibras, nomeadamente hortícolas, leguminosas e cereais.

## 1B. Farmácia Hospitalar

### 1B.1 Contextualização do estágio curricular

No decorrer do mês de maio e junho de dois mil e vinte e três, realizei o meu estágio curricular nos serviços farmacêuticos (SF) do HLP.

A Farmácia Hospitalar está a cargo da Dra. Ana Araújo, monitora no decurso do meu estágio, sendo que a restante equipa é constituída por vários farmacêuticos, técnicos de farmácia e assistentes operacionais.

Os SF possuem um circuito do medicamento, que é escrupulosamente cumprido, e que inclui receção e armazenamento dos medicamentos, distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU), setor da farmacotecnia, com preparação de medicamentos não estéreis (PNE) e preparação de medicamentos estéreis (PE), farmácia clínica e ensaios clínicos.

Com o objetivo de prestar o melhor cuidado ao doente, os farmacêuticos integram variadas comissões e programas, nomeadamente o programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos, a Comissão de Ética e a Comissão de Farmácia e Terapêutica.

### 1B.2 Cronograma e sua explicação

O HLP dispõe de um plano de estágio sólido e estruturado, seguindo uma lógica sequencial do circuito do medicamento. Na tabela 3, estão enumeradas as setores e os respetivos períodos de estágio.

Tabela 3: Cronograma de atividades decorrentes do estágio em farmácia hospitalar.

| Período de Estágio | Atividade desenvolvida                  |
|--------------------|-----------------------------------------|
| 02/05 – 05/05      | Receção e armazenamento de medicamentos |
| 15/05-19/05        | PNE                                     |
| 22/05-26/05        | DIDDU                                   |
| 29/05-16/06        | Farmácia Clínica                        |
| 19/06-30/06        | PE e Ensaios Clínicos                   |

No início do estágio, comecei por integrar o setor da receção de encomendas para perceber de que forma é que os produtos de saúde chegam à farmácia

hospitalar. Para confirmar a entrada destes, é necessária a validação do código QR individual de cada embalagem para verificar se são lotes válidos, isto é, se não existiu contrafação.

Na unidade de farmacotecnia são realizadas atividades como reembalagem e etiquetagem de medicamentos, produção de antissépticos para os serviços do hospital e preparação de medicamentos estéreis e não estéreis. Esta unidade apresenta extrema relevância no âmbito da farmácia hospitalar, uma vez que melhora substancialmente o serviço prestado ao doente e coopera com a economia do hospital, através do fracionamento de medicamentos, outra atividade da farmacotecnia. Isto faz com que o desperdício seja evitado quando a indústria farmacêutica não consegue dar resposta.

Na DDDU é efetuada a distribuição individualizada dos fármacos que são expedidos através desta via para os doentes das unidades de internamento e da unidade de cuidados intensivos. Este setor está intimamente ligado à farmácia clínica, uma vez que é sempre necessária a validação das prescrições antes que os medicamentos sejam cedidos pela dose unitária. A medicação é assegurada para vinte e quatro horas, todos os dias.

Para além da distribuição em dose unitária, existe também a distribuição clássica, onde a medicação é fornecida aos serviços através de pedidos feitos pelos mesmos e a distribuição através de circuitos especiais, nomeadamente de medicamentos hemoderivados e estupefacientes.

Por último, tive também contacto com os ensaios clínicos, onde os SF têm função de rececionar, armazenar e controlar os fármacos em estudo.

O estágio em farmácia hospitalar foi enriquecedor na medida em que pude ver de perto a integração numa equipa multidisciplinar, que tem como objetivo o correto uso do medicamento tanto por parte de outros profissionais de saúde como dos doentes.

### **1B.3 Exemplo de atividades desenvolvidas**

#### **1B.3.1 Preparação off-label de Mitomicina C para cirurgias refrativas**

##### **Contextualização**

A miopia caracteriza-se por ser uma perturbação da morfologia do globo ocular, onde os objetos que estão perto são vistos de forma nítida, ao contrário dos

objetos que estão longe, que são vistos desfocados.<sup>[22]</sup> Isto acontece porque a imagem é focada num plano anterior ao da retina.<sup>[22]</sup> Esta condição pode ser corrigida através de cirurgia a laser, denominada ceratectomia fotorrefrativa ou cirurgia refrativa PRK que, tal como o nome indica, é usada para a correção de erros refrativos.<sup>[23]</sup> Uma das maiores complicações desta cirurgia é o aparecimento de turvação na córnea.<sup>[24]</sup>

### Desenvolvimento

A cirurgia PRK consiste na ablação a laser do epitélio corneano. Posteriormente, dependendo do grau da miopia, é também possível a ablação a laser de porção da membrana de Bowman e do estroma.<sup>[25]</sup> A turvação da córnea pode aparecer entre um e três meses após cirurgia, considerada tipo I, ou após quatro a doze meses de cirurgia, tipo II, podendo durar até três anos.<sup>[26]</sup>

Existem alguns fatores que amplificam a probabilidade de aparecimento desta condição, nomeadamente a maior profundidade do corte do laser, a remoção da membrana epitelial, a alteração da conformação normal da matriz extracelular e a irregularidade pós-operatória do estroma.<sup>[27]</sup> Esta anomalia do estroma leva à penetração do fator de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ ), responsável pelo aumento da proliferação dos miofibroblastos<sup>[24]</sup>, através da transformação de células progenitoras. Estas células, em locais como a córnea, advêm de queratinócitos.<sup>[28]</sup> São caracterizadas por serem células contráteis e provocam diminuição da produção de cristalino intracelular e a formação de uma matriz extracelular desorganizada, culminando numa diminuição da transparência ocular.<sup>[29]</sup>

Uma das soluções para a diminuição da opacidade pós-cirúrgica é a utilização de mitomicina C tópica.<sup>[25]</sup> A mitomicina C faz parte da classe dos antibióticos, tendo como indicação terapêutica o carcinoma superficial da bexiga.<sup>[30]</sup> Todavia, é usada em formato *off-label* em cirurgias oculares como a referida acima.<sup>[26]</sup> O termo *off-label* é empregue porque o fármaco é utilizado numa situação para a qual não está aprovado por nenhuma agência reguladora do medicamento.<sup>[31]</sup>

Relativamente à ação farmacológica, é um agente alquilante que estabelece ligações covalentes com o ácido desoxirribonucleico (DNA) através do nucleótido guanina, criando ligações cruzadas.<sup>[26]</sup> Para que ocorra a replicação do DNA, é necessária a quebra das pontes de hidrogénio que interligam a cadeia dupla. No

entanto, a presença destas ligações covalentes, caracterizadas por serem ligações mais fortes, fazem com que a replicação seja impedida porque a quebra da dupla hélice fica impedida.<sup>[25]</sup> Isto faz com que a mitomicina C apresente capacidade para inibir a propagação celular dos queratinócitos, tendo como resultado a inibição da produção de miofibroblastos.<sup>[29]</sup>

Para esta preparação, faz-se uso da ficha de preparação, como mostra o Anexo 1. Esta contém o nome do fármaco, o lote, a data de preparação e a data de validade, o manipulador e a dupla verificação e todo o procedimento. Numa primeira fase, a mitomicina C é reconstituída em soro de cloreto de sódio 9mg/mL, por forma a obter uma solução com uma concentração de 1mg/mL. Posteriormente, é aspirado 1mL da solução de mitomicina C juntamente com 4mL da solução de cloreto de sódio, obtendo uma concentração final de 0,2mg/mL.

O fármaco é acondicionado em seringas e devidamente identificado. Na hora da administração, o conteúdo é transferido para compressas que são colocadas sobre os olhos dos doentes durante cerca de 1 minuto.

### Conclusão

A utilização de medicamentos *off-label* pode ser, quando cumprida de forma legal e após o consentimento informado do doente, uma mais-valia para o tratamento. Isto porque estende o leque de opções terapêuticas quando os tratamentos anteriores falham. A observação desta preparação elucidou-me acerca da importância do uso *off-label* consciente, tendo sempre em conta os aspetos éticos, avaliados anteriormente por comissões especializadas para o efeito.

## **1B.3.2 Reorganização segundo normas de qualidade organizacional**

### Contextualização

O erro na distribuição e entrega da medicação pode ter consequências muito graves para o doente. De forma a evitar isso, foram instituídas normas a nível da qualidade organizacional da farmácia hospitalar.

### Desenvolvimento

A segurança e o correto tratamento da população é o foco principal de todos os sistemas de saúde.<sup>[32]</sup> Ainda assim, erros na administração da medicação são causa de morte todos os dias.

A qualidade organizacional constitui um conjunto de práticas seguras que facilitam o armazenamento e a distribuição dos fármacos dos SF para os serviços.<sup>[33]</sup>

Existem diversas normas para que esta qualidade seja cumprida. Dentro destas, as usadas no HLP são a norma dos medicamentos *look-alike sound-alike* (LASA) e a norma dos medicamentos de alerta máximo.

Os medicamentos de alerta máximo são fármacos que, tal como o nome indica, podem causar danos graves ao doente caso haja erros na sua utilização.<sup>[34]</sup> Isto porque possuem frequência ou via de administração diferente do convencional, margem terapêutica estreita ou porque são fármacos que precisam de ajuste quando há disfunção renal ou hepática.<sup>[35]</sup> Dentro da lista, os casos mais graves centram-se na incorreta utilização de anticoagulantes, agonistas opiáceos, eletrólitos e insulinas.<sup>[36]</sup> Todos estes fármacos são identificados com um sinal de perigo.

Os medicamentos LASA apresentam nomes semelhantes, através da fonia ou da escrita, ou aspeto semelhante.<sup>[37]</sup> Os medicamentos que possuem escrita ou aspeto semelhante são os chamados medicamentos *look-alike*, enquanto os medicamentos que possuem fonia idêntica são chamados medicamentos *sound-alike*. Para contornar esta situação, no local de armazenamento dos fármacos é colocada uma sinalética com o símbolo STOP, por forma a chamar à atenção do medicamento que pode ser facilmente confundido. Para além disso, o nome do princípio ativo segue a regra *Tall Man Lettering*, isto é, colocação de letras maiúsculas no meio das denominações dos fármacos para que seja mais simples a sua diferenciação.<sup>[38]</sup>

Por ser um problema de saúde pública, a OMS criou, em 2017, um plano designado *Global Patient Safety Challenge on Medication Safety*, que teve como objetivo a redução de erros de medicação em 50% nos cinco anos seguintes.<sup>[39]</sup> Para além disso, em 2022, a DGS e o Infarmed promoveram uma campanha intitulada “Segurança na utilização da medicação”.<sup>[40]</sup>

## Conclusão

O conceito de qualidade organizacional é de extrema pertinência para facilitar a minimização de erros. É de igual relevância a formação e sensibilização de todos os profissionais de saúde que estejam diretamente ligados com o armazenamento, prescrição e dispensa de medicamentos.

### **1B.3.3 Preparação de protocolo quimioterápico para cancro da mama**

#### **Contextualização**

O cancro da mama é a neoplasia que surge com maior frequência no sexo feminino<sup>[41]</sup> sendo que, por ano, morrem cerca de 1800 mulheres em Portugal devido a esta patologia.<sup>[42]</sup> Existem diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento de cancro da mama, dando destaque ao género, histórico familiar e possíveis alterações genéticas.<sup>[43]</sup>

Uma vez que existem tumores mamários muito heterogêneos, com diferentes estadios e respostas à terapêutica<sup>[44]</sup>, foi necessária a avaliação da presença e expressão de três recetores: recetor de estrogénio (RE), recetor de progesterona (RP) e recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2).<sup>[43]</sup> Através desta análise, os tumores da mama foram divididos em quatro subtipos moleculares, entre eles luminal A, luminal B, sobreexpressão do HER2 e tumores triplo negativo. Esta divisão foi muito importante para conseguir uma terapêutica mais dirigida para cada tipo de neoplasia.<sup>[41]</sup>

De forma sucinta, o cancro luminal é o mais comum. No luminal A está presente o RE e/ou o RP, mas não o HER2. No luminal B, está explícita a presença do RE, no entanto, em comparação com o luminal A, a expressão do RP é menor, pode ser HER2 positivo, tratando-se de um cancro mais agressivo.

Em casos de sobreexpressão do HER2, que opera como um marcador para a existência ou recorrência de tumores, não há expressão de RE e RP.<sup>[45]</sup> Neste cenário, que acontece em 20% dos casos de cancro da mama, as neoplasias evoluem mais rapidamente comparadas com as neoplasias luminais e possuem um pior prognóstico.<sup>[43]</sup>

O cancro triplo-negativo, tal como o nome indica, é caracterizado pela ausência dos três recetores<sup>[46]</sup> e é mais habitual na faixa etária abaixo dos 40 anos.<sup>[43]</sup>

O protocolo realizado no HLP foi paclitaxel-pertuzumab-trastuzumab, um conjunto de fármacos muito utilizado para cancros da mama HER2+.

#### **Desenvolvimento**

Para a preparação de um protocolo quimioterápico, é necessário seguir as Boas Práticas de Preparação de Citotóxicos, fazendo uso da ficha de preparação.



Esta contém o nome do(s) fármaco(s), dosagem, volume, volume da solução de diluição, data de preparação e prazo de validade.<sup>[47]</sup>

Este protocolo é constituído por três fármacos, nomeadamente o paclitaxel, um antineoplásico pertencente ao grupo dos taxanos, e dois anticorpos monoclonais, pertuzumab e trastuzumab. Neste caso, este protocolo foi prescrito durante 12 ciclos com intervalos de 21 dias para os anticorpos e intervalos de 7 dias para o paclitaxel. No entanto, existem casos onde a prescrição dura até toxicidade ou progressão da doença.<sup>[48]</sup> Para ambos os anticorpos, pertuzumab e trastuzumab, a administração é feita através da dose de carga, numa fase inicial e da dose de manutenção, nos restantes ciclos. A dose de carga é caracterizada pela administração de uma maior concentração de fármaco num curto período de tempo, normalmente limitado ao primeiro ciclo de quimioterapia, enquanto a dose de manutenção possui uma concentração de fármaco mais baixa e é administrada durante os restantes ciclos.<sup>[49]</sup> A dose de carga do pertuzumab é de 840mg IV e do trastuzumab é de 8mg/kg IV, enquanto que as doses de manutenção são de 420mg IV e 6mg/kg, respetivamente.<sup>[48]</sup> O paclitaxel é administrado sempre com a mesma dose em todos os ciclos, não necessitando de dose de carga. A dose utilizada é de 175mg/m<sup>2</sup> em todos os ciclos.<sup>[48]</sup>

No HLP, o sistema utilizado para a preparação de citotóxicos é designado Tevadaptor®, um sistema fechado que previne possíveis contaminações aquando da manipulação e reduz substancialmente o risco de exposição do operador. Este sistema inclui o adaptador para seringa, para frasco e o adaptador *Luer Lock*, que facilita a administração direta da seringa com o fármaco para a bolsa de administração IV.<sup>[50]</sup>



Figura 1: Adaptador de frasco Tevadaptor®<sup>[50]</sup>



Figura 2: Adaptador de seringa Tevadaptor®<sup>[50]</sup>



Figura 3: Adaptador *Luer Lock* Tevadaptor®<sup>[50]</sup>

Para além disso, são também utilizados conectores, sistemas fechados de infusão de medicamentos antineoplásicos.<sup>[50]</sup> Dependendo da natureza do fármaco, estes podem possuir, ou não, filtro de partículas. No caso dos anticorpos, há a necessidade de utilizar esta ferramenta, uma vez que são compostos liofilizados.

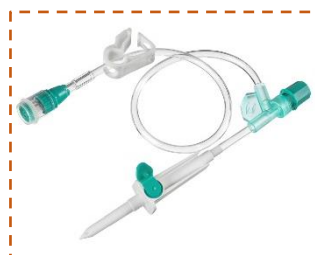


Figura 4: Conector Cyto-Set®

Para prevenção de possíveis erros, são impressos rótulos com a descrição do fármaco, nome do doente e respetiva data de nascimento, via de administração do medicamento, data e hora de preparação, o nome do manipulador e o nome de quem está encarregue pela dupla verificação de tudo o que é executado na câmara que, neste caso em concreto, é uma câmara de fluxo laminar vertical, caracterizada por proteger o ambiente de manipulação e o operador.<sup>[47]</sup>

O potencial emetogénico deste protocolo é considerado baixo.<sup>[48]</sup> Isto é, há uma baixa probabilidade de causar náuseas ou vômitos.<sup>[51]</sup> Esta inclui dexametasona, famotidina e um anti-histamínico que, neste caso específico, é a clemastina. A pré-medicação é enviada cerca de 1h antes de ser enviado o tratamento e depois dos resultados das análises clínicas executadas estarem conforme.

### Conclusão

No que respeita à preparação de medicamentos citotóxicos, devido à toxicidade que acarretam, existem mais requisitos relativamente às instalações, equipamentos, orientações de trabalho e gestão de risco.

A possibilidade de contactar de perto com a unidade de produção do HLP fez-me compreender a relevância do compromisso farmacêutico no cumprimento das Boas Práticas de Fabrico.

## **2.Temas de desenvolvimento**

### **2A. Hipertensão arterial induzida por fármacos**

A Hipertensão arterial (HTA) é a principal causa de risco e subsequente morte cardiovascular, o que a torna um grave problema de saúde pública a nível mundial.<sup>[52]</sup> De acordo com o inquérito realizado pelo Departamento de Epidemiologia do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), estima-se uma prevalência de cerca de 35% desta patologia na população em Portugal.<sup>[53]</sup>

Esta patologia é o fator de risco modificável mais envolvido com o aumento do risco cardiovascular, podendo ocorrer enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca. No ano de 2021, 25,9% dos óbitos ocorridos em Portugal tiveram como causa doenças cardiovasculares. Por este motivo, é crucial descobrir formas de prevenir a HTA.<sup>[54]</sup>

Para confirmar a presença de HTA, segundo as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia, a pressão arterial sistólica (PAS) tem de refletir um valor igual ou superior a 140mmHg e/ou a pressão arterial diastólica (PAD) apresentar um valor igual ou superior a 90mmHg<sup>[55]</sup>, sendo que devem ser realizadas, pelo menos, 3 medições em dias diferentes.<sup>[56]</sup>

A pressão arterial (PA) é calculada através da multiplicação do débito cardíaco pela resistência vascular periférica<sup>[57]</sup>, isto é, caracteriza-se pela força com que o sangue faz nas paredes das artérias aquando da sua passagem.<sup>[52]</sup>

É regulada por vários mecanismos e sistemas diferentes, nomeadamente pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso autónomo (SNA) função endotelial e substâncias vasoativas.<sup>[57]</sup>

Os barorreceptores, que inervam o arco aórtico, o seio carotídeo e outros vasos, detetam as variações nos valores de pressão arterial nas terminações dos nervos sensoriais.<sup>[59]</sup> Em situações de aumento da pressão arterial, há transmissão de informação para que haja diminuição da estimulação do sistema nervoso simpático (SNS) e um aumento da estimulação do sistema nervoso parassimpático (SNP). Isto provoca uma diminuição da frequência cardíaca e da resistência vascular.<sup>[60]</sup> Tendo em conta a ação dos barorreceptores, falhas neste mecanismo provocam alterações bruscas nos valores de pressão arterial, podendo culminar em crises hipertensivas ou hipotensivas.<sup>[59]</sup>

O RAAS está intimamente ligado com o controlo da pressão arterial. A renina é uma protease libertada pelas células justaglomerulares do rim, que transforma o angiotensinogénio em angiotensina I.<sup>[61]</sup> A libertação de renina é provocada por alterações na concentração de cloreto de sódio, pela redução da perfusão ou pela estimulação do sistema nervoso simpático.<sup>[62]</sup> Esta sofre clivagem, através da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e é transformada em angiotensina II, um potente vasoconstritor, que aumenta a pressão arterial.<sup>[63]</sup> Para além de possuir propriedades vasoconstritoras, a angiotensina II estimula a libertação de aldosterona, que aumenta a reabsorção de sódio e retenção água, elevando também os valores de pressão arterial.<sup>[61]</sup> Ou seja, nas situações em que estes valores estão acima do considerado normal, os níveis de angiotensina II e aldosterona baixam, o que faz com que haja uma maior excreção de sódio e de água. Por isto, disfunções no RAAS podem estar na génese da HTA.<sup>[64]</sup>

A disfunção endotelial pode também estar na génese desta patologia. Os principais mecanismos envolvidos são a diminuição da produção de óxido nítrico, que resulta do aumento do stress oxidativo dos indivíduos, e o aumento da endotelina-1, que possui funções de vasoconstrição e de ativação do RAAS.<sup>[65]</sup>

Tal como a endotelina-1, a bradicinina é outra substância vasoativa que pertence ao sistema caliceína-cinina. No entanto, esta apresenta propriedades vasodilatadoras. Está envolvida na patogénese da HTA, uma vez que é inativada pela ECA do RAAS e, quando tal acontece, há um aumento da vasoconstrição.<sup>[61]</sup> Já o péptido natriurético atrial (ANP) é libertado em resposta ao aumento do volume sanguíneo, pelas células cardíacas. Este provoca natriurese e diurese, diminuindo a pressão arterial. A falha neste sistema pode também ser causa de HTA.<sup>[63]</sup>

Existem outros fatores que predis põem ao aparecimento da hipertensão. Entre eles, destacam-se a elevada ingestão de sódio, consumo de álcool ou tabaco, inatividade física, fatores genéticos, idade ou presença de outras comorbilidades.<sup>[66]</sup>

A HTA pode ser classificada, de acordo com a etiologia, em hipertensão primária e hipertensão secundária. A hipertensão primária tem origem multifatorial, abrangendo 95% da população hipertensa. Pelo contrário, a hipertensão secundária (HS), que reúne apenas 5% da população, apresenta causas subjacentes passíveis de identificar, nomeadamente causas iatrogénicas, doença renal crónica, apneia de sono e feomocromocitoma.<sup>[67]</sup> Em relação à fisiologia, a HTA pode ser classificada como hipertensão sistólica, quando apenas a pressão

arterial sistólica está acima do valor considerado normal, ou hipertensão sistólica e diastólica, quando ambos os valores se encontram aumentados.<sup>[55]</sup> Por último, quanto à gravidade, segundo a Sociedade Portuguesa de Hipertensão, a hipertensão divide-se em três graus distintos: hipertensão grau I, hipertensão grau II e hipertensão grau III, do menos para o mais grave, respetivamente.<sup>[68]</sup>

As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia sugerem que a triagem para HS deve ser restrita a utentes com idade jovem, inferior a 40 anos, pacientes habitualmente normotensos com agravamento drástico da HTA, HTA grave ou resistente a medicamentos ou presença de danos extensos em órgãos mediados por hipertensão.<sup>[69]</sup>

Dentro dos fármacos que habitualmente causam elevação da pressão arterial, por diversos mecanismos, incluem-se os AINES, contraceptivos orais, antidepressivos, descongestionantes nasais e glucocorticoides.<sup>[70]</sup>

#### Anti-inflamatórios não esteroides

A dor é o sintoma mais comum apresentado aos profissionais de saúde pela população em geral. Por este mesmo motivo, os analgésicos são o grupo de fármacos mais dispensados em todo o mundo. Dentro deste grupo, incluem-se os anti-inflamatórios não esteroides, que apresentam ação contra a dor.<sup>[71]</sup>

Está descrito, em meta-análises, que a utilização de AINEs pode aumentar em cerca de 5mmHg a pressão arterial. Habitualmente, doentes com hipertensão pré-existente, falência renal ou diabetes mellitus são mais suscetíveis a aumentos de tensão arterial com estes fármacos.<sup>[72]</sup>

O mecanismo de ação destes fármacos envolve o bloqueio da atividade de duas enzimas, cicloxigenase-1 (COX-1) e cicloxigenase-2 (COX-2), caso sejam fármacos não seletivos, ou apenas de uma enzima, caso sejam seletivos. O resultado deste mecanismo leva à diminuição da síntese da prostaglandina H<sub>2</sub> a partir do ácido araquidónico.<sup>[71]</sup> Esta prostaglandina é utilizada como substrato por prostaglandinas isomerases para produzir, entre outros prostanóides, a prostaciclina, também conhecida por prostaglandina I<sub>2</sub>.<sup>[73]</sup> A nível renal, esta regula o fluxo sanguíneo, a taxa de filtração glomerular e a libertação de renina. A nível da vasculatura, é um agente vasodilatador, inibindo a agregação plaquetária.<sup>[74]</sup> Assim sendo, estando impedida a síntese de prostaglandina H<sub>2</sub>, os efeitos vasodilatadores estão inibidos.

Para além disto, existem outros mecanismos que estão relacionados com o aumento da PA por parte dos AINEs, nomeadamente o aumento da produção de endotelina-1, um vasoconstritor, que provoca um aumento da resistência periférica, e dos níveis de aldosterona, que eleva a retenção de sódio nos rins.<sup>[75]</sup>

O surgimento de inibidores COX-2 seletivos fez com que existisse uma diminuição dos efeitos adversos gastrointestinais característicos dos inibidores não seletivos. No entanto, pôs-se a hipótese desta seletividade produzir uma maior elevação da pressão arterial. Para confirmar, foram realizados estudos. Uma meta-análise que reuniu 19 ensaios anteriores, com um total de 45.451 participantes, concluiu que o aumento da PAS e da PAD foi sempre superior nos inibidores seletivos da COX-2 quando comparados com o placebo e com os inibidores não seletivos.<sup>[76]</sup> Isto pode ser explicado porque a COX-2, estando constitutivamente expressa em escassos locais como no rim, ao ser inibida a este nível, provoca uma diminuição da prostaglandina E2 (PGE2) e prostaciclina (PGI2). Isto resulta numa maior retenção de sódio e no aumento da vasoconstrição, elevando os valores de PA.<sup>[77]</sup>

Para além disto, esta classe de fármacos interfere na ação terapêutica de alguns agentes antihipertensores, nomeadamente diuréticos, bloqueadores beta inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e antagonistas do recetor da angiotensina II. Pelo contrário, não interferem com a atividade dos antagonistas dos canais de cálcio nem com a atividade dos agonistas centrais. De forma a controlar o risco de elevação da tensão arterial, em pacientes que façam terapêutica com AINEs, os antagonistas dos canais de cálcio são uma possível alternativa face a outros antihipertensores.<sup>[78]</sup>

### Contracetivos hormonais

A contraceção oral (CO) é um dos métodos mais utilizados como contracetivo, não só porque previne uma gravidez indesejada, mas também porque diminui as dores menstruais e o risco de morte por cancros do endométrio e do ovário.<sup>[79]</sup> Está descrita uma elevação da PA em cerca de 10% das mulheres em regime de CO, sendo que o risco é tanto maior quanto maior a dose de estrogénio.<sup>[78]</sup> Para além disso, foi realizada uma meta-análise, reunindo 24 estudos anteriores e 270.284 participantes, que concluiu que existe efetivamente uma associação positiva entre a toma destes fármacos e o risco de aparecimento de

HTA, sendo que este risco aumenta cerca de 13% a cada 5 anos de toma de contraceptivo.<sup>[79]</sup>

O principal mecanismo para o desenvolvimento de HTA, durante a toma de contraceptivos orais, prende-se com o facto de que estes fármacos ativam o RAAS. Isto porque o etinilestradiol induz a expressão do mRNA do angiotensinogénio a nível hepático. Este, sendo o substrato da renina, estimula a sua atividade e a produção de angiotensina I e consequentemente de angiotensina II,<sup>[80]</sup> caracterizada por ser uma substância vasoconstritora que estimula a produção de aldosterona, aumentando a reabsorção de sódio no rim.<sup>[61]</sup>

Existem alguns fatores de risco que impulsionam a elevação da PA durante a toma destes fármacos, nomeadamente hipertensão gestacional, histórico familiar da doença, idade superior a 35 anos e a duração da toma do CO. Normalmente, a interrupção da terapêutica leva ao decréscimo da PA para os valores de base.<sup>[81]</sup>

A contraceção hormonal não oral, que inclui o anel vaginal, implante subcutâneo, injeção contraceptiva, dispositivo intrauterino (DIU) e o adesivo cutâneo, também apresentam variações no que toca aos valores da PA.<sup>[82]</sup> O anel vaginal possui menor concentração de estrogénio em comparação com a CO e, ainda assim, induziu a síntese de angiotensinogénio, como verificado numa monitorização de 24h.<sup>[83]</sup> Quanto ao adesivo cutâneo, a elevação da PA não é tão marcada, mas existe. Isto pode dever-se à ausência do metabolismo de primeira passagem no fígado, o que diminui a síntese de angiotensinogénio. Em relação ao DIU e ao implante subcutâneo, uma vez que são constituídos apenas por progestagénios, demonstraram que não existe um aumento significativo da PA.<sup>[84]</sup>

Os contraceptivos que contêm apenas progestagénios são mais seguros para estas situações, uma vez que o aumento da PA parece estar mais ligado aos estrogénios. Assim, estes podem ser uma opção favorável nos casos de mulheres hipertensas.<sup>[55]</sup>

### Antidepressivos

O transtorno depressivo é um grave problema de saúde pública<sup>[85]</sup>, que afeta cerca de 8% da população em Portugal.<sup>[86]</sup> A OMS estima que, em 2030, a depressão seja a segunda principal causa de incapacidade a nível mundial.<sup>[85]</sup> Dos medicamentos antidepressivos, tanto os antidepressivos tricíclicos como os inibidores da recaptção da noradrenalina e serotonina, bem como os inibidores da monoaminaoxidase (MAO), estão envolvidos no aumento da PA.<sup>[87]</sup> Os inibidores

da recaptação na noradrenalina e serotonina, como a duloxetina e a venlafaxina, aumentam a possibilidade do surgimento de HTA através do aumento da sensibilidade do coração para a atividade simpática, o que aumenta a frequência cardíaca e conseqüentemente a PA. Os antidepressivos tricíclicos, que incluem fármacos como a amitriptilina, nortriptilina e trimipramina, devido aos seus efeitos anticolinérgicos, bloqueiam a ação da acetilcolina, que possui ação vasodilatadora, e aumentam os valores de PA.<sup>[87]</sup> Para além disto, os antidepressivos tricíclicos conseguem inibir o transportador de noradrenalina, o que provoca um aumento da atividade simpática, com aumento do débito cardíaco e da PA.<sup>[88]</sup> Os inibidores da MAO são uma subclasse de fármacos antidepressores que também têm efeitos na PA. A MAO é responsável pela metabolização da tiramina, um composto derivado da tirosina e que está presente em alimentos como o chocolate, o queijo e o vinho. Devido à ação dos inibidores da MAO, vai existir uma acumulação de tiramina. Esta tem a capacidade de libertar monoaminas armazenadas, como a noradrenalina, que leva ao aumento da PA podendo, em último caso, provocar crises hipertensivas.<sup>[89]</sup> Já os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, grupo do qual fazem parte fármacos como a sertralina, paroxetina e citalopram, apresentam baixa atividade no SNA, não provocando alterações muito significativas na PA.<sup>[90]</sup> Isto é suportado por uma meta-análise que reuniu 13.285 participantes, onde foi analisado o efeito destes fármacos na PAS e PAD. Concluiu-se que as modificações nos valores de PA não foram estatisticamente relevantes quando comparadas com o placebo.<sup>[89]</sup> Assim, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina tornam-se mais seguros em casos onde a medicação antidepressiva é imprescindível.<sup>[90]</sup>

### Descongestionantes nasais

A congestão nasal, caracterizada pela inflamação dos seios nasais, é um sintoma muito comum de gripes, alergias e constipações.<sup>[91]</sup> Os descongestionantes nasais, muito utilizados para o tratamento deste problema, estão disponíveis em formulações spray, gotas ou inaladores, estando também combinados com outros fármacos noutras apresentações farmacêuticas. Os fármacos mais utilizados desta classe são a efedrina, fenilefrina, oximetazolina, xilometazolina e pseudoefedrina.<sup>[92]</sup>

Os descongestionantes são medicamentos simpaticomiméticos, isto é, reproduzem os efeitos dos catecolaminas endógenas do sistema nervoso



simpático. São fármacos que provocam vasoconstrição na mucosa nasal através da ativação do recetor  $\alpha$ 1-adrenérgico e da posterior libertação de noradrenalina.<sup>[91]</sup> Isto faz com que haja uma diminuição do inchaço da mucosa nasal e da resistência ao fluxo de ar, promovendo o descongestionamento. No entanto, como existem fármacos não seletivos ou seletivos para os recetores adrenérgicos  $\alpha$ 1, estes são capazes de causar alguns efeitos adversos, como a hipertensão.<sup>[93]</sup> Isto porque a noradrenalina é um agente vasoconstritor, com a capacidade para elevar os valores de PA, culminando no aparecimento da HTA.

Os descongestionantes orais possuem maior capacidade para originar hipertensão, já que têm um maior efeito sistémico. No entanto, os efeitos colaterais surgem muitas vezes da má utilização dos fármacos, o que pode ser o caso dos descongestionantes nasais tópicos.<sup>[92]</sup> Por isso, o aconselhamento farmacêutico torna-se fulcral nesta situação, uma vez que a maioria dos descongestionantes são medicamentos *over-the-counter* (OTC), tornando-os facilmente acessíveis para os utentes.

### Glucocorticoides

Outra classe de fármacos que está associada com o aumento do risco de HTA é a dos glucocorticoides, afetando cerca de 20% dos indivíduos em toma contínua. Uma vez que estes fármacos são bastante utilizados pelas suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, o surgimento de hipertensão por parte destes torna-se um problema grave de saúde pública.<sup>[94]</sup>

Realizou-se um estudo coorte retrospectivo, englobando 71 642 participantes com doenças inflamatórias crónicas, com o objetivo de analisar o efeito dos glucocorticoides e a incidência de HTA. As doses de todos os glucocorticoides prescritos foram convertidas em doses equivalentes de prednisolona, por forma a obter uniformização. Esta relação foi estabelecida através de uma análise de regressão de Cox para o cálculo estimado do *hazard ratio* (HR), isto é, a probabilidade de algum participante que não tinha hipertensão, tê-la no momento, fazendo uso dos valores de doses cumulativas de prednisolona durante um ano. Os resultados mostraram que existe uma correlação positiva entre doses cumulativas de fármaco e o surgimento da patologia. Para doses > 0–959.9mg, 960–3054.9mg e  $\geq$  3055mg, o HR aumentou 14%, 20% e 30%, respetivamente, quando comparado com a não utilização do fármaco.<sup>[95]</sup>

Alguns dos fármacos glucocorticoides, quando em concentrações superiores às fisiológicas, são capazes de atuar nos recetores da aldosterona, possuindo atividade mineralocorticoide, o que provoca retenção de sódio e excreção de potássio. Isto resulta num aumento da PA, podendo originar HTA.<sup>[96]</sup>

Os casos de hipertensão secundária são muitas vezes detetados de forma accidental. A deteção precoce e o tratamento da forma de hipertensão são muito importantes para minimizar alterações irreversíveis na vasculatura. Isto porque a HS, quando não identificada e controlada, pode culminar em lesões a nível renal e a nível cardiovascular. A comunicação entre profissionais de saúde e a comunicação entre profissionais de saúde e doente pode ser uma grande ajuda para a diminuição da taxa de morbilidade e mortalidade por HTA e para uma menor sobrecarga para o sistema de saúde.

## **2B. Inibidores JAK Cinase para o tratamento da dermatite atópica**

A dermatite atópica (DA), ou eczema atópico, é um grave problema a nível mundial, uma vez que é uma patologia cutânea crónica, inflamatória e com recidivas.<sup>[97]</sup> O aparecimento da DA é muito comum logo no primeiro ano de vida, entre os três e os seis meses de idade.<sup>[98]</sup> Estima-se que atinja cerca de 10% dos adultos e 20% das crianças a nível mundial.<sup>[97]</sup> Em Portugal, após um estudo realizado sobre consultas de dermatologia realizadas em 2017, estimou-se que 0,7-1,6% da população em Portugal possui esta patologia, entre as quais 40%-45% apresenta doença severa.<sup>[99]</sup>

A DA possui uma vertente genética associada, sendo que o risco de desenvolvimento de dermatite atópica aumenta quando um pai ou ambos possuem a patologia, sendo três ou cinco vezes maior, respetivamente.<sup>[97]</sup>

O eczema atópico prevalece em zonas urbanas, com temperaturas baixas e está também dependente da latitude, isto é, há uma maior prevalência em locais mais longínquos do Equador.<sup>[100]</sup>

Esta condição é caracterizada pela presença de eritemas, pápulas e vesículas exsudativas, numa fase inicial aguda, que progridem para lesões secas, sensíveis e descamativas, numa fase posterior crónica.<sup>[97]</sup> As lesões aparecem predominantemente na zona da face, couro cabeludo, pregas corporais e nas extremidades, nomeadamente nos pés e nas mãos.<sup>[101]</sup> Tudo isto resulta num prurido intenso difícil de controlar, o que afeta significativamente a qualidade de vida dos doentes, chegando mesmo a poder causar perturbações no sono<sup>[97]</sup>, o que leva a extrema fadiga nos adultos e maiores taxas de desenvolvimento da perturbação de hiperatividade/défice de atenção e dor de cabeça nas crianças. Para além disso, é uma patologia que acarreta muitos custos associados, podendo também levar a distúrbios económicos.<sup>[101]</sup>

A DA é também considerada uma porta de entrada para algumas doenças atópicas, tais como alergias alimentares, rinite alérgica e asma, o que caracteriza a chamada “marcha atópica”.<sup>[102]</sup>

Quanto ao diagnóstico desta patologia, este é feito através do aspeto e localização das lesões, do histórico familiar e de outros sinais clínicos que existam.<sup>[98]</sup> No entanto, não existe nenhum critério uniforme. Por isso, foram criados diversos critérios, de maior e menor importância, para um diagnóstico mais

específico e com maior sensibilidade. Recentemente, em 2014, após o aparecimento de critérios como os de Hanifin–Rajka e os do Grupo de Trabalho do Reino Unido, a Academia Americana de Dermatologia propôs *guidelines* de diagnóstico para a DA.<sup>[103]</sup> Estas dividem as características clínicas em essenciais, porque têm de estar presentes para o diagnóstico; importantes, que estão muitas vezes presentes e auxiliam o diagnóstico; associadas, isto é, características não específicas e que, por si só, são apenas sugestivas de um diagnóstico. A acrescentar, possuem também situações que excluem o diagnóstico, principalmente dermatite seborreica, psoríase, dermatite de contacto e ictiose.<sup>[98]</sup>

Os achados clínicos essenciais englobam eczema crónico ou recidivo e prurido. Já os importantes incluem idade jovem, histórico de atopia, reação à imunoglobulina E (IgE) e xerose. Dos achados associados, fazem parte a palidez, queratose pilar, alterações oculares, periorais e periauriculares e pitiríase alba.<sup>[103]</sup>

Além disto, existe uma análise laboratorial que é habitualmente associada à DA, designada IgE total. No entanto, não é específica nem inteiramente fiável, uma vez que nem todos os indivíduos com DA possuem valores de IgE elevados e porque existem outras patologias relacionadas com esta análise.<sup>[98]</sup>

Existem diversos fatores de risco que propiciam o aparecimento da dermatite atópica. Dentro destes, é de destacar a mutação no gene da filagrina (FLG), o histórico familiar de atopia e o tabagismo durante a gravidez, prejudicial ao feto.<sup>[104]</sup>

Relativamente à fisiopatologia da DA, esta é bastante complexa. Existem dois modelos que tentam explicar a génese desta patologia. O modelo “*outside-in*” defende que a dermatite atópica começa por uma disfunção da barreira epidérmica, incluindo uma diminuição ao nível das proteínas, junções apertadas, ácidos gordos e ceramidas, enquanto o modelo “*inside-out*” assume os distúrbios imunológicos como motor desta condição. No entanto, de forma geral, sabe-se que envolve um conjunto de alterações genéticas, epidérmicas e imunológicas, bem como aspetos ambientais.<sup>[105]</sup>

O mecanismo mais reconhecido pelo aparecimento desta patologia é a perda da função do gene filagrina (FLG)<sup>[106]</sup>, ainda que a ausência da mutação não proteja contra o surgimento da doença.<sup>[97]</sup> Este gene codifica para a proteína filagrina, presente no estrato córneo.<sup>[106]</sup> Esta possui função barreira, uma vez que evita a entrada de substâncias estranhas bem como a perda de água pela pele.<sup>[105]</sup> Para além disto, os aminoácidos que resultam da quebra desta proteína,

nomeadamente o ácido urocânico e o ácido pirrolidona carboxílico constituem, no seu conjunto, o fator humectante natural (NMF), capaz de reter água na epiderme.<sup>[107]</sup> A perda das funções desta proteína e dos respetivos aminoácidos está associada a uma disfunção da barreira epidérmica, permitindo a penetração de antigénios.<sup>[97]</sup> Quando isso acontece, o sistema imune inato é ativado e são libertadas citocinas inflamatórias como a IL-25, IL-33 e linfopoietina estromal tímica (TSLP), fazendo com que as células T naïve, numa fase aguda da dermatite, se diferenciem num fenótipo Th2.<sup>[108]</sup> Os linfócitos Th2 libertam citocinas como a IL-4, IL-5 e IL-13.<sup>[109]</sup> Estas contribuem para a caracterização da dermatite atópica, no sentido em que regulam de forma negativa a expressão de proteínas estruturais como a loricrina, filagrina e a involucrina, e diminuem a presença de lípidos na matriz extracelular, intensificando assim a perda transepidérmica de água, que tão bem caracteriza esta patologia.<sup>[110]</sup> Outro mecanismo destas citocinas passa pela indução do *switch* de classe das imunoglobulinas para a classe IgE que, quando ligadas ao recetor IgE de alta afinidade (FcεRI), conduz à libertação de vários mediadores inflamatórios alérgicos.<sup>[111]</sup> Para além de tudo isto, tanto a IL-4 como a IL-13 diminuem a produção de péptidos antimicrobianos (AMPs) e induzem a síntese de fibrinectina, que facilita a adesão por *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), aumentando a suscetibilidade à colonização e infeção.<sup>[112]</sup> Os linfócitos Th2, além das citocinas mencionadas acima, secreta igualmente IL-31, que está associada a sintomas de prurido.<sup>[105]</sup>

Numa fase crónica da doença, porque a DA possui resposta bifásica, o fenótipo mais associado é o Th1<sup>[110]</sup>, podendo existir em menores quantidades os perfis Th17 e Th22. As IL-17 e IL-22 produzem linfócitos com os fenótipos mencionados, que promovem a renovação da pele e causam a fibrose tão característica das lesões crónicas. Para além disso, neste período, há um aumento das citocinas IL-12 e INF-γ.<sup>[110]</sup>

Quanto aos aspetos ambientais, a exposição a produtos de limpeza, tabaco, poluição e outros, afetam a barreira cutânea através de alterações epigenéticas. Nesta patologia em específico, os genes afetados estão relacionados com a imunidade inata e com proteínas estruturais da barreira epidérmica.<sup>[98]</sup>

Para avaliar a severidade da patologia, adaptar e monitorizar o tratamento necessário, existem ferramentas como o *Scoring atopic dermatitis* (SCORAD), que avalia a intensidade e extensão das lesões bem como sintomas adjacentes

associados, o *Eczema Area and Severity Index* ou Índice de Área e Gravidade do Eczema (EASI), que tem apenas em conta a intensidade e extensão das lesões<sup>[113]</sup> e o *Investigator Global Assessment* (IGA), utilizado por médicos para avaliar a severidade das lesões num determinado momento, que inclui uma escala de zero a cinco valores, sendo que o zero simboliza a situação menos grave.<sup>[114]</sup>

No que toca a medidas não farmacológicas, com o intuito de aliviar os sintomas da DA, é muitas vezes recomendado o uso de cremes emolientes, oclusivos e/ou humectantes, para amaciar a pele, fixar a água e diminuir a sua evaporação.<sup>[98]</sup> Esta medida é muitas vezes o pontapé de saída no tratamento desta patologia, sendo aconselhado o seu uso diário, mesmo em casos severos da doença, podendo mesmo reduzir o consumo de corticosteroides tópicos.<sup>[115]</sup> Também os banhos são recomendados com água morna apenas uma vez por dia, limitados no tempo em cerca de 5 a 10 minutos, com sabão hipoalergénico e sem fragrância.<sup>[98]</sup>

No que diz respeito ao tratamento farmacológico da DA, este pode ser tópico ou sistémico. Dentro dos tratamentos tópicos, os primeiros a serem postos em prática, os corticosteroides e os inibidores da calcineurina são os mais utilizados.<sup>[116]</sup>

O tratamento tópico com corticosteroides é a primeira linha terapêutica nos casos de dermatite atópica, tanto para curto como longo prazo.<sup>[117]</sup> Dentro dos vários mecanismos de ação, os corticosteroides atuam por mecanismos anti-inflamatórios, imunossupressores e antiproliferativos.<sup>[117]</sup> Os seus efeitos prendem-se pela inibição da atividade de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-2, e de células inflamatórias, como linfócitos, monócitos, células de Langerhans, entre outras. Pelo contrário, induzem a produção de anexinas, um conjunto de proteínas anti-inflamatórias.<sup>[118]</sup> Geralmente, o tratamento é iniciado pelo corticosteroide de potência mais baixa, tal como a hidrocortisona 1%.<sup>[116]</sup> Este tipo de tratamento tópico acarreta alguns efeitos adversos, nomeadamente algumas atrofias cutâneas como hipopigmentação, dermatite perioral, telangiectasias, estrias ou púrpura, caracterizada pelo aparecimento de manchas vermelhas na pele.<sup>[119]</sup> Para além disso, uma das grandes barreiras a este método de tratamento é a fraca adesão à terapêutica por parte dos doentes.<sup>[119]</sup>

Quando a gravidade do caso o implica, pode ser usada uma técnica designada *Wet-Wrap Therapy* (WWT). Esta acalma e alivia os sintomas de

possíveis recidivas. Existem duas formas distintas de proceder: a primeira é através da aplicação de uma camada de corticosteroide tópico e de uma compressa embebida com água morna. A segunda é através da aplicação direta de uma compressa embebida com o corticosteroide diluído. Em ambos os métodos, o local é depois coberto por uma camada seca, nomeadamente ligaduras ou vestuário de algodão. O tempo máximo de duração deste tratamento é de duas semanas, sendo que o período de atuação dura entre 8 e 24 horas.<sup>[120]</sup>

Outra terapêutica tópica possível passa pelo uso de inibidores da calcineurina. Dentro desta classe, estão aprovados dois fármacos, tacrolímus e pimecrolímus. Como o nome indica, inibem a atividade da calcineurina, uma proteína que ativa o fator nuclear ativador de células T, através de uma desfosforilação. Sendo assim, não existindo ativação deste fator, nem consequente translocação para o núcleo, está também inibida a expressão de citocinas inflamatórias.<sup>[118]</sup> Ambos os fármacos podem ser usados em crianças ou adultos, estando indicados como tratamento de segunda linha quando os corticosteroides não apresentam resultados ou quando existe alguma contraindicação. Em termos de comparação, estes possuem menos efeitos adversos associados que os corticosteroides tópicos.<sup>[116]</sup>

Como mencionado acima, o distúrbio que a DA causa na barreira epidérmica conduz a uma maior probabilidade de infeções bacterianas. Por este motivo, podem ser usados banhos com antissépticos diluídos ou mupirocina intranasal, em casos de superinfecção. De outra forma, os antibacterianos tópicos não são aconselhados, uma vez que não existe evidência que sustente vantagem no seu uso.<sup>[98]</sup>

Dentro dos tratamentos sistémicos, usados quando não existe uma resposta à terapêutica tópica, existem os imunossuppressores, anticorpos monoclonais e inibidores das *Janus Associated Kinases* (JAK).

Do grupo dos agentes imunomoduladores, fazem parte os corticosteroides sistémicos, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetil e a azatioprina.

Apesar do seu efeito estar comprovado na melhoria de sintomas, o uso de corticosteroides sistémicos é desaconselhado, uma vez que o risco não compensa o benefício.<sup>[121]</sup> Possuem vários efeitos adversos graves, como síndrome de Cushing, miopatia, glaucoma e atraso no crescimento, no caso das crianças.<sup>[122]</sup>

A ciclosporina, caracterizada pela sua atividade imunossupressora inibidora da ativação de linfócitos T<sup>[121]</sup>, está aprovada em Portugal para o tratamento de

formas graves de DA no adulto, com indicação para tratamento apenas durante um ano.<sup>[123]</sup> Esta terapêutica, tal como as restantes, possuem alguns efeitos indesejáveis, nomeadamente nefrotoxicidade, hipertensão arterial, hipertricose e hiperplasia gengival.<sup>[124]</sup> Antes de iniciar a terapêutica, é sempre aconselhável verificar a possibilidade de interações medicamentosas com outros fármacos.<sup>[122]</sup>

Outro fármaco imunossupressor é a azatioprina, um análogo de purina que, ao ser clivado em 6-mercaptopurina, inibe a síntese de DNA, afetando preferencialmente nas células em constante proliferação, como os linfócitos T e B.<sup>[124]</sup> Os principais efeitos adversos incluem distúrbios gastrointestinais, dores de cabeça, reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade e supressão da medula óssea, com aumento do risco de cancro da pele não melanoma e linfoma não-Hodgkin.<sup>[121]</sup> Este fármaco é geralmente usado quando existe alguma contraindicação à ciclosporina ou quando a terapêutica com esta é ineficiente.

O metotrexato é um antifolato que suprime a síntese de DNA através da inibição da enzima di-hidrofolato redutase e consequente inibição da síntese de purinas.<sup>[122]</sup> Este fármaco é usado em formato off-label, tal como a azatioprina e o metotrexato, para o tratamento sistémico da DA.<sup>[125]</sup> É considerado seguro tanto para adultos como para crianças.<sup>[122]</sup> Um estudo de 2020, realizado na Coreia do Sul, que abrangeu 102 doentes de várias faixas etárias, concluiu que 61% destes mostraram uma resposta positiva à terapêutica e que houve uma diminuição das recidivas em cerca de 50% numa quantidade apreciável de doentes. Para além disso, o tratamento com metotrexato foi bem tolerado, caracterizando-se por um fármaco relativamente seguro para terapêuticas a longo prazo dos casos mais severos desta patologia.<sup>[126]</sup> Os efeitos indesejáveis associados incluem perturbações gastrointestinais, quando o fármaco é administrado por via oral e, em casos mais graves, hepatotoxicidade, fibrose pulmonar e supressão da medula óssea.<sup>[124]</sup>

O micofenolato de mofetil é outro fármaco do grupo dos imunossupressores. O seu mecanismo de ação passa pela inibição da inosina monofosfato desidrogenase e consequentemente da inibição da síntese de purinas que constituem as cadeias de DNA. Apresenta maior seletividade para os linfócitos T e B.<sup>[121]</sup> Este medicamento é bastante bem tolerado, sendo que os efeitos colaterais mais reportados são náuseas e vômitos, que são minimizados pela divisão da dose do fármaco em várias tomas diárias. Da mesma forma que os fármacos



mencionados acima, há o risco do desenvolvimento de tumores, embora esteja descrito que o micofenolato de mofetil apresente um menor potencial que os restantes fármacos. [124]

Os agentes biológicos são fármacos mais dirigidos para a fisiopatologia da doença, uma vez que envolvem mecanismos que contrariam as citocinas inflamatórias.[127] Os dois fármacos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para este efeito são o dupilumab, aprovado e comercializado em Portugal, e o tralocinumab, também comercializado em Portugal, sendo apenas utilizado em idades superiores a 12 anos.

Dado ao facto da DA estar intimamente ligada com uma resposta Th2, surgiu a necessidade de fármacos que inibissem as citocinas que advêm deste tipo de resposta.[127] Assim, surgiu o dupilumab, um anticorpo monoclonal humanizado que inibe a subunidade  $\alpha$  do recetor da IL-4, inibindo a sinalização tanto da IL-4 como da IL-13. Para além disso, mostrou aumentar os níveis lipídicos da barreira epidérmica, bem como os das proteínas filagrina e loricrina.[128] Num estudo coorte de 2020, com o objetivo de aferir a evolução da doença e a qualidade de vida dos doentes, foram recrutados 699 doentes para pormenorizar a sua experiência com a terapêutica dupilumab durante 12 meses. A grande parte dos participantes notou melhorias logo ao fim do primeiro mês, com diminuição de prurido e melhoria na qualidade do sono.[129] Dores de cabeça, dor no local da injeção, uma vez que é de administração subcutânea, conjuntivite e nasofaringite são os efeitos indesejáveis mais relacionados com este fármaco.[122]

O tralocinumab caracteriza-se por ser também um anticorpo monoclonal, que anula a atividade da IL-13, bloqueando a sua ligação aos recetores IL-4 $\alpha$ , IL-13 $\alpha$ 1 e IL-13 $\alpha$ 2[127]. Este fármaco demonstrou, em estudos de fase III, superioridade em relação ao placebo, diminuindo o SCORAD e a sensação de prurido. Para além disso, e coerente com o observado em estudos de fase II, este fármaco diminuiu a colonização por *Staphylococcus aureus*, demonstrando capacidade para melhorar a integridade da barreira cutânea. Os efeitos secundários mais frequentes são infeções do trato respiratório superior, conjuntivite, infeção no local de injeção e eosinofilia.[127]

Dada a patogénese da DA ser bastante complexa, a necessidade de descobrir novas terapêuticas para atenuar as crises é constante. Assim sendo, surgiram os inibidores JAK/STAT.

A via JAK/STAT é uma via que envolve citocinas, fatores de crescimento e outras moléculas que têm a função de fazer a ponte entre a membrana celular e o núcleo das células.<sup>[131]</sup> Esta via é constituída por recetores, proteínas JAK intracelulares e proteínas STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*). As proteínas JAK englobam a JAK1, JAK2, JAK3, and TYK2 e as proteínas STAT incluem a STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, e STAT6.<sup>[132]</sup>

A ativação desta via de sinalização começa pela ligação de citocinas, hormonas ou fatores de crescimento ao seu respetivo recetor. Isto faz com que haja uma dimerização do recetor, recrutamento e ativação das proteínas JAK correspondentes que promovem fosforilação do resíduo de tirosina do recetor. Depois desta fosforilação, cria-se um *docking site*, isto é, um local de ancoragem para as proteínas STAT, que sofrem dimerização e se translocam para o núcleo, tendo capacidade para se ligar ao DNA e promover a transcrição de genes.<sup>[131]</sup>

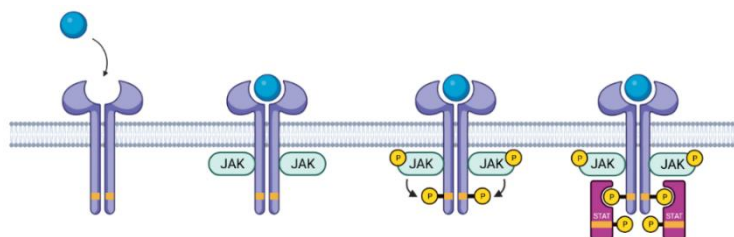


Figura 4: Ativação da via de sinalização JAK/STAT. Adaptado de [132]

Este eixo JAK/STAT é muito relevante na sinalização intracelular, o que faz com que a desregulação desta via esteja diretamente relacionada com o aparecimento de determinadas patologias.<sup>[133]</sup>

No que se refere à fase aguda da DA, tal como referido acima, esta está intrinsecamente ligada com uma resposta Th2, que pode ser desencadeada pela via JAK/STAT.<sup>[132]</sup> As citocinas envolvidas no processo de patogénese e aparecimento de sintomas da DA, como a IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, TSLP, são mediadas por esta via.<sup>[134]</sup> Em relação à IL-4, uma das citocinas mais mencionadas quando se trata da dermatite atópica, exerce a sua função pela ligação ao seu recetor IL-4 (IL-4R). O recetor do tipo I contém 2 subtipos, IL-4R $\alpha$  e IL-4R $\gamma$ , e o recetor do tipo II também 2 subtipos, IL-4R $\alpha$  e IL-13R $\gamma$ . A via JAK/STAT está desde cedo envolvida, uma vez que as proteínas JAK1, JAK3 e TYK2 se ligam a estes recetores. Quando há a ligação da IL-4 ao recetor do tipo I, há a ativação e

fosforilação das proteínas JAK1 e JAK3, e consequente fosforilação do recetor e ativação das STAT3 e STAT6. Quando a ligação é feita pela IL-4 ou IL-13 ao recetor do tipo II as proteínas JAK ativadas são a JAK1 e TYK2, com ativação da STAT3 e STAT6.<sup>[135]</sup> A nível do núcleo, isto provoca uma desregulação do gene da filagrina e um aumento da expressão de IL-25, IL-33 e TSLP que, como mencionadas acima, exacerbam a resposta Th2, agravando o estado clínico da patologia. A TSLP está bastante associada à IL-7, fazendo uso do seu recetor, IL-7R $\alpha$  e do recetor da TSLP. Estes estão relacionados com a JAK1 e JAK2 que, após serem fosforiladas, ativam as STAT3 e STAT5.<sup>[135]</sup> A IL-5, também desencadeada pela resposta Th2, liga-se ao seu recetor que possui uma cadeia  $\alpha$ , ao qual se liga de forma específica, e uma cadeia  $\beta$ , à qual também se pode ligar a IL-3. Isto despoleta a fosforilação das JAK1 e JAK2 e consequente ativação das STAT1, STAT3 e STAT5. Da mesma forma, a IL-31, envolvida no prurido característico da dermatite atópica, ao interagir com o seu recetor, que consiste num heterodímero composto pela cadeia  $\alpha$  do recetor da IL-31 (IL-31R) e pela cadeia  $\beta$  do recetor da oncostatina-M (OSMR $\beta$ ), promove a ativação e fosforilação das JAK1 e JAK2, o que permite a ação das STAT1, STAT3 e STAT5.<sup>[134]</sup>

Numa fase crónica da doença, como descrito acima, a IL-22, relacionada com a fibrose cutânea como a IL-17, liga-se a um recetor com duas subunidades, IL-22R1 e IL-10R2, fosforilando a JAK1 e TYK2, com resultante ativação das STAT1, STAT3 e STAT5. Também o fenótipo Th1 está presente nesta fase, onde há aumento de IL-12 e INF- $\gamma$ . O INF- $\gamma$  provoca a fosforilação da JAK1 e JAK2, com ativação da STAT1.<sup>[135]</sup>

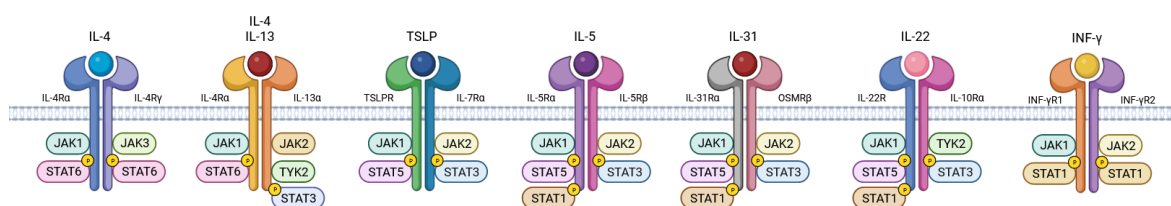


Figura 5: Via de sinalização JAK/STAT, principais citocinas e respetivos recetores. Adaptado de [135]

Dado que existe uma proximidade tão grande entre a via de sinalização JAK/STAT e o aparecimento da DA, pensou-se que seria benéfica a aplicabilidade não tópica de inibidores JAK para aumentar o arsenal terapêutico e conseguir melhores resultados e mais rápido.

O Baricitinib é um inibidor JAK1 e JAK2 seletivo e não reversível, comercializado em Portugal, que apresenta como indicação terapêutica os casos de DA moderada a grave em adultos que não respondem ou que estão impossibilitados da toma de imunossupressores sistémicos.<sup>[136]</sup> Pelo facto de inibirem a JAK1 e JAK2, este suprime citocinas relacionadas com a resposta Th2, tais como IL-4, IL-5 e IL-13 e outras como IL-22 e IL-31, todas elas envolvidas na fisiopatologia da dermatite atópica.<sup>[137]</sup>

Um estudo de fase II (NCT02576938), iniciado em 2016, avaliou quer a segurança quer a eficácia do baricitinib. Todos os participantes descontinuaram qualquer terapêutica anteriormente prescrita 4 semanas antes do início do estudo, à exceção de um corticosteroide tópico. Incluiu 124 indivíduos que, aleatoriamente, receberam uma de três terapêuticas possíveis: corticosteroide tópico + placebo; corticosteroide tópico + baricitinib 2mg; corticosteroide tópico + baricitinib 4 mg, uma vez por dia. O primeiro *endpoint* caracterizou-se pela percentagem de doentes a atingir uma redução de pelo menos 50% do EASI à décima sexta semana. Este foi alcançado por uma grande percentagem de participantes tratados com corticosteroide tópico + baricitinib 4mg, cerca de 60%, quando comparado com as outras duas terapêuticas. Para além disso houve uma considerável redução na percentagem do SCORAD pelo conjunto corticosteroide tópico + baricitinib 4mg em cerca de 41% dos doentes. Para este fármaco, foi também descrita diminuição da intensidade dos sintomas, como prurido e dificuldades no sono. Os efeitos indesejáveis mais relatados foram nasofaringite, dor de cabeça e aumento da creatina cinase no sangue. Durante as 16 semanas, 11 participantes desistiram do estudo, sendo que as principais causas foram neutropenia, linfopenia e eczema.<sup>[138]</sup>

Além de estudos de fase II, foram também realizados oito estudos de fase III. Dentro destes, os estudos denominados BREEZE-AD1 (NCT03334396) e BREEZE-AD2 (NCT03334422), com o objetivo de avaliar a eficácia deste fármaco em formato de monoterapia durante 16 semanas, concluíram que para as doses de baricitinib 2mg e 4mg, o *endpoint* proposto é atingido por maior quantidade de participantes quando comparado com o placebo. A qualidade de sono e consequentemente da vida dos doentes melhorou de imediato na primeira semana para as duas doses. Para além disso, o prurido diminui significativamente na primeira semana para a dose mais elevada e na segunda semana para a dose de 2mg. Os efeitos secundários mais descritos são bastante equiparáveis com os

estudos de fase II, incluindo nasofaringite, dor de cabeça, aumento da creatina cinase e infecção do trato respiratório superior.<sup>[139]</sup>

Outro fármaco pertencente a esta classe é o Upadacitinib, também comercializado em Portugal. Este é um inibidor seletivo da JAK1, utilizado em casos de DA moderada a grave em indivíduos com idades superiores a 12 anos. Este mecanismo provoca uma inibição da ativação das proteínas STAT correspondentes, impedindo a ação das citocinas pró-inflamatórias.<sup>[140]</sup> Foram realizados estudos de fase III, para avaliar a eficácia a longo prazo (52 semanas) deste fármaco. Os participantes receberam, de forma aleatória, upadacitinib 15mg, upadacitinib 30mg ou placebo uma vez ao dia, durante todos os dias do estudo. À chegada da última semana, o EASI-75, isto é, a redução em 75% do índice de área e gravidade do eczema foi alcançada por cerca de 81% dos pacientes que receberam a dose de 15 mg, e 84% dos pacientes que receberam a dose de 30 mg. Tanto uma como outra dose foram bem toleradas pelos participantes, sendo que os efeitos indesejáveis mais reportados foram nasofaringite, acne, aumento da creatina cinase no sangue, dor de cabeça e infecção do trato respiratório superior.<sup>[141]</sup>

O Abrocitinib é outro fármaco pertencente a esta classe, utilizado somente em adultos, com indicação terapêutica para casos severos de DA e comercializado em Portugal, tendo autorização para introdução no mercado desde 2021.<sup>[142]</sup> É um inibidor seletivo da JAK1, proteína que medeia a sinalização de citocinas relacionadas com a génese da patologia em estudo.<sup>[143]</sup> Dos vários estudos de fase III realizados, um deles (JADE MONO-1) analisou a eficácia e segurança deste fármaco em 387 participantes, durante 12 semanas, os quais receberam de forma totalmente aleatória abrocitinib 200mg, abrocitinib 100mg ou placebo. Os primeiros *endpoints* desta análise incluíram o EASI-75, bem como valores de IGA entre 0 e 1, ou a descida de mais do que 2 valores tendo em conta o valor inicial. A percentagem de participantes que atingiu ambos foi superior para as duas doses de fármaco. Desde cedo, nos primeiros dois dias de estudo, houve relatos de diminuição no prurido bem como melhorias na qualidade de vida dos participantes que receberam abrocitinib, em comparação com o placebo. Dos efeitos secundários descritos, a presença de efeitos adversos graves foi bastante baixa. No entanto, surgiram alguns efeitos adversos no grupo alocado ao fármaco, como nasofaringite e náusea.<sup>[144]</sup>

Por forma a perceber qual a melhor estratégia terapêutica, foram realizados estudos de comparação entre fármacos inibidores JAK (abrocitinib e upadacitinib) e o dupilumab, anticorpo monoclonal, mencionado acima. Foram incluídos, numa revisão sistemática e meta-análise, três estudos com cerca de 2256 participantes no total. Os valores IGA estipulados, bem como o EASY-75 e a redução do prurido foram atingidos primeiramente pelos doentes tratados com abrocitinib e upadacitinib às duas semanas de estudo. Apesar de estudos com uma duração relativamente curta (16 a 24 semanas) e outras terapias tópicas serem permitidas, estes revelaram superioridade a nível de eficácia dos inibidores JAK em relação ao dupilumab, anticorpo de primeira linha no tratamento da dermatite atópica.<sup>[145]</sup>

Ainda em termos de comparação, os inibidores JAK possuem um início de ação mais rápido que os anticorpos e são administrados de forma oral, enquanto o dupilumab e o tralocinumab são de administração subcutânea, o que pode ser um entrave à adesão à terapêutica.<sup>[146]</sup>

Até ao momento, os inibidores JAK não são fármacos de primeira linha para o tratamento da DA e são apenas utilizados num grupo restrito de doentes com idade superior a 65 anos, fumadores ou ex-fumadores, com risco cardiovascular grave ou risco de desenvolvimento de cancro.<sup>[147]</sup> Isto acontece devido a estudos realizados sobre o Tofacitinib, outro inibidor desta classe, que relatou efeitos secundários graves como surgimento de coágulos, infeções, doenças cardiovasculares e cancro.<sup>[148]</sup>

No entanto, a via JAK/STAT é crucial para o surgimento de uma patologia como a DA. Por este motivo, apesar de todos os casos necessitarem de ser analisados de perto, é fundamental continuar a apostar neste eixo como alvo para a terapêutica.

## **Conclusão global**

Findado o meu estágio curricular, apercebo-me que foi uma experiência inteiramente desafiante, mas ainda mais enriquecedora. A possibilidade de estar presente em Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar fez-me entender a singularidade da profissão farmacêutica.

Durante o período do estágio em Farmácia Comunitária tive o privilégio de contactar de perto com todos os utentes, sentindo sempre, por parte destes, o depositar da confiança e o reconhecimento profissional suficiente para prestar o melhor aconselhamento possível. E este passa pela individualização e personalização de cada atendimento, para que os utentes se sintam ouvidos, entendidos e satisfeitos. Isto porque o papel do farmacêutico não se cinge apenas à dispensa dos medicamentos, mas também à recomendação de outros produtos de saúde e ao esclarecimento de possíveis dúvidas por parte dos utentes, seja sobre a medicação habitual ou outras questões relacionadas com a própria saúde. Das atividades que desenvolvi, todas elas nasceram de atendimentos. Atendimentos esses aos quais entreguei a minha completa atenção e conhecimento, uma vez que a Farmácia Comunitária é também um espaço de promoção de informação sobre saúde.

Para além das atividades, ao longo do estágio, desenvolvi dois temas de projeto com maior nível de pormenor, sobre assuntos que achei relevantes para a prática farmacêutica no dia-a-dia, que me fizeram aprofundar o conhecimento sobre as temáticas escolhidas e consequentemente conseguir aconselhamentos mais completos e mais informados.

Já na Farmácia Hospitalar, acompanhei todo o ciclo do medicamento e todas as frentes onde o farmacêutico hospitalar deve estar incluído. Aqui, o farmacêutico garante a medicação certa, na dose e posologia certas para cada doente, através da validação que antecede à distribuição dos medicamentos. Para além disso, é crucial na preparação e manipulação de alguns medicamentos, nomeadamente quimioterápicos, o que acarreta uma responsabilidade acrescida.

Apesar da valorização da profissão farmacêutica estar longe de ser a ideal, termino este estágio com a certeza absoluta de que o farmacêutico é um profissional de saúde diversificado, com atuação em diversas áreas, sempre com o principal objetivo de servir a comunidade.

Por fim, termino também com uma vontade imensa de embarcar nesta aventura e contribuir para o desenvolvimento da profissão farmacêutica.



## Bibliografia

- [1] BGP Products, Unipessoal, Lda. Resumo das Características do Medicamento - Brufen Sem Açúcar. Lisboa, 2023.
- [2] Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong L, et al. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(2):96-106. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25502615/>
- [3] Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009;17(6):275-342. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19949916/>
- [4] Jamali F, Brocks D. The Pharmacokinetics of Ibuprofen in Humans and Animals. *Ibuprofen*. 2015;81-131. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9781118743614.ch4>
- [5] Paul IM, Walson PD. Acetaminophen and ibuprofen in the treatment of pediatric fever: a narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(8):1363-1375. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33966545/>
- [6] World Health Organization. Emergency Contraception. 2021. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception>
- [7] European Consortium for Emergency Contraception. Emergency contraception: A guideline for service provision in Europe. 2013. [Online] Disponível em: [https://www.ec-ec.org/wp-content/uploads/2014/03/ECEC\\_-EC-A-guideline-for-service-provision-in-Europe\\_Feb2014.pdf](https://www.ec-ec.org/wp-content/uploads/2014/03/ECEC_-EC-A-guideline-for-service-provision-in-Europe_Feb2014.pdf)
- [8] Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. Ordem dos Farmacêuticos. 2015. [Online] Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_especifica\\_sobre\\_a\\_intervencao\\_farmaceutica\\_na\\_contracecao\\_de\\_emergencia\\_7929677925ab147ce85c39.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf)
- [9] Recomendações sobre Contraceção de Emergência. Sociedade Portuguesa de Contraceção. 2015. [Online] Disponível em: [https://www.spdc.pt/files/14\\_Recomendacoes\\_CE.pdf](https://www.spdc.pt/files/14_Recomendacoes_CE.pdf)
- [10] Mittal S. Emergency contraception - potential for women's health. *Indian J Med Res*. 2014;140 Suppl(Suppl 1):S45-S52. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345752/>

- [11] Sandler RS, Peery AF. Rethinking What We Know About Hemorrhoids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):8-15. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29601902/>
- [12] Sanchez C, Chinn BT. Hemorrhoids. *Clin Colon Rectal Surg*. 2011;24(1):5-13. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22379400/>
- [13] Mayo Clinic. Hemorrhoidal disease: Diagnosis and management. 2016. [Online] Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/digestive-diseases/news/hemorrhoidal-disease-diagnosis-and-management/mac-20430067>
- [14] Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol*. 2015;21(31):9245-9252. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26309351/>
- [15] Ratto C, Orefice R, Tiso D, Martinisi GB, Pietroletti R. Management of hemorrhoidal disease: new generation of oral and topical treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(18):9645-9649. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015808/>
- [16] Khan MA, Chowdri NA, Parray FQ, Wani RA, Mehraj A, Baba A, Laway M. “PNR-Bleed” classification and Hemorrhoid Severity Score—a novel attempt at classifying the hemorrhoids. *Journal of Coloproctology*. 2020;40(4):398-403. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2020.05.012>
- [17] Gravina AG, Pellegrino R, Facchiano A, Palladino G, Loguercio C, Federico A. Evaluation of the Efficacy and Safety of a Compound of Micronized Flavonoids in Combination With Vitamin C and Extracts of *Centella asiatica*, *Vaccinium myrtillus*, and *Vitis vinifera* for the Reduction of Hemorrhoidal Symptoms in Patients With Grade II and III Hemorrhoidal Disease: A Retrospective Real-Life Study. *Front Pharmacol*. 2021;12:773320. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34970145/>
- [18] Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(1):117-125. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126890/>
- [19] Coello PA, Zhou Q, Martinez-Zapata MJ, Mills E, Heels-Ansdell D, Johanson JF, Guyatt G. Meta-analysis of flavonoids for the treatment of haemorrhoids. *British*

- Journal of Surgery*. 2006. 93(8):909-920. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736537/>
- [20] Aziz Z, Huin WK, Badrul Hisham MD, Tang WL, Yaacob S. Efficacy and tolerability of micronized purified flavonoid fractions (MPFF) for haemorrhoids: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2018;39:49-55. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012392/>
- [21] Sheikh P, Lohsiriwat V, Shelygin Y. Micronized Purified Flavonoid Fraction in Hemorrhoid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2020;37(6):2792-2812. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399811/>
- [22] Ouerdane Y, Zaazouee MS, Mohamed MEA, et al. Mitomycin C application after photorefractive keratectomy in high, moderate, or low myopia: Systematic review and meta-analysis. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(12):3421-3431. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8837284/>
- [23] Crespo MA, Rapuano CJ, Syed ZA. Applications of Mitomycin C in Cornea and External Disease. *Turk J Ophthalmol*. 2023;53(3):175-182. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10286844/>
- [24] Spadea L, Giovannetti F. Main Complications of Photorefractive Keratectomy and their Management. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:2305-2315. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885542/>
- [25] Carlos de Oliveira R, Wilson SE. Biological effects of mitomycin C on late corneal haze stromal fibrosis following PRK. *Exp Eye Res*. 2020;200:108218. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905844/>
- [26] Arranz-Marquez E, Katsanos A, Kozobolis VP, Konstas AGP, Teus MA. A Critical Overview of the Biological Effects of Mitomycin C Application on the Cornea Following Refractive Surgery. *Adv Ther*. 2019;36(4):786-797. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30859502/>
- [27] Kaiserman I, Sadi N, Mimouni M, Sela T, Munzer G, Levartovsky S. Corneal Breakthrough Haze After Photorefractive Keratectomy With Mitomycin C: Incidence and Risk Factors. *Cornea*. 2017;36(8):961-966. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28542088/>
- [28] Netto MV, Mohan RR, Sinha S, Sharma A, Dupps W, Wilson SE. Stromal haze, myofibroblasts, and surface irregularity after PRK. *Exp Eye Res*.

- 2006;82(5):788-797. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16303127/>
- [29] Marino GK, Santhiago MR, Torricelli AA, Santhanam A, Wilson SE. Corneal Molecular and Cellular Biology for the Refractive Surgeon: The Critical Role of the Epithelial Basement Membrane. *J Refract Surg.* 2016;32(2):118-125. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26856429/>
- [30] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Resumo das Características do Medicamento - Mitomicina medac. Alemanha, 2016.
- [31] Infarmed, Circular Informativa Nº184/CD, de 12/11/2010. Utilização de medicamentos off-label. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1151579/8668342.PDF/10cc8dad-2d7d-4a63-8cc5-c4445f6a44af?version=1.0>
- [32] Gaio S, Caldeira S, Charepe Z, Lourenço M, Nunes E. Estratégias para prevenir o erro na administração da terapêutica em unidade de cuidados intensivos neonatais: a scoping review. *Cadernos de Saúde.* 2020;(12): 77-78. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.34632/cadernosdesaude.2020.10271>
- [33] Direção Geral de Saúde, Norma Nº014/205, de 06/08/2015. Medicamentos de alerta máximo. 2015. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0142015-de-06082015.aspx> (acedido a 27 de agosto)
- [34] Schepel L, Lehtonen L, Airaksinen M, Lapatto-Reiniluoto O. How to Identify Organizational High-Alert Medications. *J Patient Saf.* 2021;17(8):e1358-e1363. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29994819/>
- [35] Direção Geral de Saúde, Norma Nº014/205, de 06/08/2015. Medicamentos de alerta máximo. 2015. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2015/08/06/medicamentos-de-alerta-maximo/> (acedido a 27 de agosto)
- [36] Esfahani AK, Varzaneh FR, Changiz T. The effect of clinical supervision model on high alert medication safety in intensive care units nurses. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2016;21(5):482-486. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27904631/>
- [37] Bryan R, Aronson JK, Williams A, Jordan S. The problem of look-alike, sound-alike name errors: Drivers and solutions. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(2):386-394. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198938/>

- [38] Food and Drug Administration. FDA Name Differentiation Project. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/medication-errors-related-cder-regulated-drug-products/fda-name-differentiation-project> (acedido a 3 de setembro)
- [39] World Health Organization. WHO Global Patient Safety Challenge. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm> (acedido a 31 de agosto)
- [40] Serviço Nacional de Saúde. Medicação sem danos. 2022. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2022/09/19/medicacao-sem-danos/> (acedido a 3 de setembro)
- [41] Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2569. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35626173/>
- [42] Liga Portuguesa contra o Cancro. Cancro da mama. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama/> (acedido a 5 de setembro)
- [43] Lukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4287. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503097/>
- [44] Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J Breast Health*. 2015;11(2):59-66. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28331693/>
- [45] Inic Z, Zegarac M, Inic M, et al. Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:107-111. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25249766/>
- [46] Freitas-Junior R, de Oliveira VM, Frasson AL, et al. Management of early-stage triple-negative breast cancer: recommendations of a panel of experts from the

- Brazilian Society of Mastology. BMC Cancer. 2022;22(1):1201. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36419031/>
- [47] Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Preparação de Citotóxicos. 2013. [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/publicacoes/manuais/manual-de-preparacao-de-citotoxicos/> (acedido a 8 de setembro)
- [48] BC Cancer. BC Cancer Protocol Summary for Palliative Therapy for Metastatic Breast Cancer using PERTuzumab, Trastuzumab, and PACLitaxel as First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer. 2017. [Online] Disponível em: [http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Breast/BRAVPTRAT\\_Protocol.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Breast/BRAVPTRAT_Protocol.pdf) (acedido a 8 de setembro)
- [49] National Patient Safety Agency. Rapid Response Report. Preventing fatalities from medication loading doses: Guidance for primary care. 2010. [Online] Disponível em: <https://www.hey.nhs.uk/wp/wp-content/uploads/2016/03/loadingDosesPrimaryCare.pdf> (acedido a 8 de setembro de 2023)
- [50] B. Braun Medical. Tevadaptor. [Online] Disponível em: [https://www.bbraun.pt/pt/produtos-e-terapias/terapia-de-infusao/tevadaptor1.html#divider\\_copy](https://www.bbraun.pt/pt/produtos-e-terapias/terapia-de-infusao/tevadaptor1.html#divider_copy) (acedido a 8 de setembro de 2023)
- [51] Dupuis LL, Boodhan S, Sung L, et al. Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(2):191-198. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21465637/>
- [52] Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18014. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29565029/>
- [53] Santos AJ, Gil AP, Kislaya I, Antunes L, Barreto M, Namorado S, Gaio V, Nunes B, Dias CM. 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): relatório metodológico. 2016. [Online] Disponível em: [http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/3832/3/1\\_INSEF\\_relatorio\\_metodologico.pdf](http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/3832/3/1_INSEF_relatorio_metodologico.pdf) (acedido a 10 de junho de 2023)
- [54] Lee JH, Kim KI, Cho MC. Current status and therapeutic considerations of hypertension in the elderly. *Korean J Intern Med*. 2019;34(4):687-695. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272140/>



- [55] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/>
- [56] Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(33-34):557-568. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30189978/>
- [57] Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology. 12th edition. McGraw-Hill, 2012, p.170.
- [58] Centers for Disease Control and Prevention. High Blood Pressure Symptoms and Causes. 2021. [Online] Disponível em: <https://www.cdc.gov/bloodpressure/about.htm> (acedido a 4 de setembro)
- [59] Reutersberg B, Pelisek J, Ouda A, de Rougemont O, Rössler F, Zimmermann A. Baroreceptors in the Aortic Arch and Their Potential Role in Aortic Dissection and Aneurysms. *J Clin Med*. 2022;11(5):1161. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8911340/>
- [60] Kougias P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit*. 2010;16(1):RA1-RA8. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20037502/>
- [61] Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 2001;322(7291):912-916. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11302910/>
- [62] Giestas A, Palma I, Ramos M. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e sua modulação farmacológica. *Acta Med Port*. 2010;23:677-688. [Online] Disponível em: <https://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/872/1/Renin-angiotensin-aldosterone%20system%20%28RAAS%29%20and%20its%20pharmacologic%20modulation.pdf>
- [63] Delacroix S, Chokka R, Worthley S. Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Journal of Neurology & Neurophysiology*. 2014;5:6. [Online] Disponível em: <https://www.iomcworld.org/open-access/hypertension-pathophysiology-and-treatment-46105.html>
- [64] Foëx P, Sear JW. Hypertension: pathophysiology and treatment. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2004;4(3):71-75. [Online] Disponível em: <https://academic.oup.com/bjaed/article/4/3/71/292146>

- [65] Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:798958. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35127755/>
- [66] World Health Organization. Hypertension. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (acedido a 16 de setembro)
- [67] Sarathy H, Salman LA, Lee C, Cohen JB. Evaluation and Management of Secondary Hypertension. *Med Clin North Am*. 2022;106(2):269-283. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35227430/>
- [68] Sociedade Portuguesa de Hipertensão. Hipertensão arterial (HTA): o que é? [Online] Disponível em: [https://www.sphta.org.pt/pt/base8\\_detail/24/89](https://www.sphta.org.pt/pt/base8_detail/24/89) (acedido a 16 de setembro)
- [69] Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(6):547-560. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33159664/>
- [70] Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S; Italian Society of Hypertension (SIIA). Clinical management of drug-induced hypertension: 2013 Practical Recommendations of the Italian Society of Hypertension (SIIA). *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014;21(1):77-79. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24535939/>
- [71] Camafort M, Coca A. Hypertension and Analgesic Intake: Light and Shade on an Old Problem. *Revista Española de Cardiología*. 2010;63(3):265-267. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20196986/>
- [72] Grossman E, Messerli FH. Secondary hypertension: interfering substances. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(7):556-566. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8109893/>
- [73] Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):574-584. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322101/>
- [74] Stitham J, Midgett C, Martin KA, Hwa J. Prostacyclin: an inflammatory paradox. *Front Pharmacol*. 2011;2:24. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108482/>



- [75] Kurth T, Hennekens CH, Stürmer T, et al. Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med*. 2005;165(16):1903-1909. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157836/>
- [76] Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005;165(5):490-496. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15710786/>
- [77] Krum H, Aw TJ, Liew D, Haas S. Blood pressure effects of COX-2 inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47 Suppl 1:S43-S48. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16785828/>
- [78] Masi S, Uliana M, Gesi M, Taddei S, Virdis A. Drug-induced hypertension: Know the problem to know how to deal with it. *Vascul Pharmacol*. 2019;115:84-88. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30822569/>
- [79] Liu H, Yao J, Wang W, Zhang D. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(10):1032-1041. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28612347/>
- [80] Dos Santos PA, Oliveira AM, Alves CQ, Souza Filho CF, Ladeia AMT, Petto J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Women Using Combined Oral Contraceptive: A Systematic Review. Sistema renina-angiotensina-aldosterona em mulheres usuárias de contraceptivo oral combinado: Revisão sistemática. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(7):710-718. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35724684/>
- [81] Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(5):39. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28451850/>
- [82] Kalenga CZ, Dumanski SM, Metcalfe A, et al. The effect of non-oral hormonal contraceptives on hypertension and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Rep*. 2022;10(9):e15267. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35510324/>
- [83] Cagnacci A, Zanin R, Napolitano A, Arangino S, Volpe A. Modification of 24-h ambulatory blood pressure and heart rate during contraception with the vaginal ring: a prospective study. *Contraception*. 2013;88(4):539-543. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23683580/>

- [84] Ribeiro CCM, Shimo AKK, Lopes MHB, Lamas JLT. Effects of different hormonal contraceptives in women's blood pressure values. *Rev Bras Enferm*. 2018;71(suppl 3):1453-1459. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972547/>
- [85] Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016;85(5):270-288. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27508501/>
- [86] Serviço Nacional de Saúde. Depressão. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-mental/depressao/#qual-a-incidencia-da-depressao-na-uniao-europeia-e-em-portugal> (acedido a 14 de setembro)
- [87] Breeden M, Brieler J, Salas J, Scherrer JF. Antidepressants and Incident Hypertension in Primary Care Patients. *J Am Board Fam Med*. 2018;31(1):22-28. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330236/>
- [88] Dawood T, Schlaich M, Brown A, Lambert G. Depression and blood pressure control: All antidepressants are not the same. *Hypertension*. 2009;54(1):e1-e2. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451412/>
- [89] Romańczyk M, Surma S, Kocyan B, Klos K, Strona W, Krzystanek M. The risk of a blood pressure increase during treatment with selected psychotropic drugs. *Arterial Hypertension*. 2021;25(4):135–144. [Online] Disponível em: [https://journals.viamedica.pl/arterial\\_hypertension/article/view/74398](https://journals.viamedica.pl/arterial_hypertension/article/view/74398)
- [90] Calvi A, Fischetti I, Verzicco I, et al. Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:704281. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34414219/>
- [91] Gentile D, Pleskovic N, Bartholow A, Skoner D. Allergic Rhinitis. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 2016; 210–218. [Online] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323298759000240?via%3Dihub>
- [92] Ordem dos farmacêuticos. Breves questões terapêuticas - Que precauções aconselhar para o uso correto dos descongestionantes nasais? 2022. [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/que-precaucoes-aconselhar-para-o-uso-correto-dos-descongestionantes-nasais/> (acedido a 20 de setembro)

- [93] Corboz MR, Rivelli MA, Mingo GG, et al. Mechanism of decongestant activity of alpha 2-adrenoceptor agonists. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(3):449-454. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869148/>
- [94] Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(7):1059-1066. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21744056/>
- [95] Mebrahtu TF, Morgan AW, West RM, Stewart PM, Pujades-Rodriguez M. Oral glucocorticoids and incidence of hypertension in people with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2020;192(12):E295-E301. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392512/>
- [96] Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology. 12th edition. McGraw-Hill, 2012, p.707.
- [97] Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4130. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33923629/>
- [98] Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338-351. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24290431/>
- [99] Carmo M, Andrade S, Mendes-Bastos P. Patients under atopic dermatitis treatment in Portugal: Results from a physicians' survey. 2018. [Online] Disponível em: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/isporbarcelona2018posters/november-12/patients-under-atopic-dermatitis-treatment-in-portugal.pdf> (acedido a 10 de setembro)
- [100] Kowalska-Olędzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess.* 2019;8(1):126-128. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31232396/>
- [101] Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care.* 2017;23(8 Suppl):S115-S123. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978208/>
- [102] World Allergy Organization. The Allergic March. 2007. Disponível em: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic->

[disease-resource-center/professionals/the-allergic-march](https://www.disease-resource-center/professionals/the-allergic-march) (acedido a 2 de setembro de 2023)

- [103] Reynolds M, Gorelick J, Bruno M. Atopic Dermatitis: A Review of Current Diagnostic Criteria and a Proposed Update to Management. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(3):244-248. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550689/>
- [104] Ng YT, Chew FT. A systematic review and meta-analysis of risk factors associated with atopic dermatitis in Asia. *World Allergy Organ J*. 2020;13(11):100477. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33204388/>
- [105] Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield LF. Atopic dermatitis: pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(3):100-103. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895955/>
- [106] Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):566-574. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25610977/>
- [107] Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2021;48(2):130-139. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33118662/>
- [108] De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization?. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):949-963. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22217737/>
- [109] Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S, Volz T. Regulation of T Cell Immunity in Atopic Dermatitis by Microbes: The Yin and Yang of Cutaneous Inflammation. *Front Immunol*. 2015;6:353. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26217343/>
- [110] Kim K, Kim H, Sung GY. An Interleukin-4 and Interleukin-13 Induced Atopic Dermatitis Human Skin Equivalent Model by a Skin-On-A-Chip. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2116. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35216228/>
- [111] Mu Z, Zhao Y, Liu X, Chang C, Zhang J. Molecular biology of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47(2):193-218. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24715253/>

- [112] Pappa G, Sgouros D, Theodoropoulos K, et al. The IL-4/-13 Axis and Its Blocking in the Treatment of Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2022;11(19):5633. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36233501/>
- [113] de Graaf M, Janmohamed SR, Schuttelaar MLA, et al. Systemic treatment of children and adolescents with atopic dermatitis aged  $\geq 2$  years: a Delphi consensus project mapping expert opinion in Northern Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):2153-2165. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793471/>
- [114] Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):839-846. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344071/>
- [115] Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F; Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*. 2007;214(1):61-67. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17191050/>
- [116] Ordem dos Farmacêuticos. Dermatite atópica II - Tratamento farmacológico. 2019. [Online] Disponível em: [https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim\\_e\\_publicacoes\\_dermatite\\_atopica\\_ii\\_7602724745c470c4289935.pdf](https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_dermatite_atopica_ii_7602724745c470c4289935.pdf) (acedido a 2 de setembro)
- [117] Axon E, Chalmers JR, Santer M, et al. Safety of topical corticosteroids in atopic eczema: an umbrella review. *BMJ Open*. 2021;11(7):e046476. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34233978/>
- [118] Mayba JN, Gooderham MJ. Review of Atopic Dermatitis and Topical Therapies. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(3):227-236. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28300440/>
- [119] Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr*. 2016;16:75. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27267134/>
- [120] Nicol NH, Boguniewicz M, Strand M, Klennert MD. Wet wrap therapy in children with moderate to severe atopic dermatitis in a multidisciplinary treatment

- program. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):400-406. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25017527/>
- [121] Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327-349. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813298/>
- [122] Rosa S, Sousa MJ, Pinto P. Tratamento sistémico do eczema atópico grave em idade pediátrica. *Rev Port Imunoalergologia*. 2019;27(3):205-218. [Online] Disponível em: <http://doi.org/10.32932/rpia.2019.07.016>
- [123] Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, SA. Resumo das Características do Medicamento. Sandimmun Neoral. Portugal, 2023.
- [124] Akhavan A, Rudikoff D. Atopic dermatitis: systemic immunosuppressive therapy. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(2):151-155. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18620137/>
- [125] Associação Dermatite Atópica Portugal (ADERMAP). Tratamento da Dermatite Atópica. 2018. Disponível em: <https://www.adermap.pt/dermatite-atopica/tratamento> (acedido a 11 de setembro)
- [126] Lee JH, Yun SJ, Lee JB, Lee SC. Therapeutic Efficacy and Safety of Methotrexate in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Retrospective Study of Korean Patients at Tertiary Referral Hospital. *Ann Dermatol*. 2020;32(5):402-408. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33911775/>
- [127] Chun PIF, Lehman H. Current and Future Monoclonal Antibodies in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(2):208-219. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32617839/>
- [128] Vakharia PP, Silverberg JI. Monoclonal Antibodies for Atopic Dermatitis: Progress and Potential. *BioDrugs*. 2017;31(5):409-422. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28853008/>
- [129] Strober B, Mallya UG, Yang M, et al. Treatment Outcomes Associated With Dupilumab Use in Patients With Atopic Dermatitis: 1-Year Results From the RELIEVE-AD Study. *JAMA Dermatol*. 2022;158(2):142-150. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34910086/>
- [130] Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J*



- Dermatol.* 2021;184(3):437-449. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33000465/>
- [131] Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736-744. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139263/>
- [132] Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):402. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34824210/>
- [133] Hu Q, Bian Q, Rong D, et al. JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:1110765. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36911202/>
- [134] Huang IH, Chung WH, Wu PC, Chen CB. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol.* 2022;13:1068260. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36569854/>
- [135] Munera-Campos M, Carrascosa JM. Janus Kinase Inhibitors in Atopic Dermatitis: New Perspectives. Inhibidores de JAK en dermatitis atópica, nuevas perspectivas. *Actas Dermosifiliogr.* 2023;114(8):680-707. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37105270/>
- [136] Formulário Nacional de Medicamentos. Baricitinib. 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/FichaMedicamento/Baricitinib> (acedido a 8 de setembro)
- [137] Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int.* 2022;71(1):40-46. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34815171/>
- [138] Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):913-921. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29410014/>
- [139] Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids:

- results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):242-255. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995838/>
- [140] Abbvie. Rinvoq - Upadacitinib. Disponível em: <https://www.rinvoghcp.com/atopic-dermatitis/mechanism-of-action> (acedido a 15 de setembro)
- [141] Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):404-413. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262646/>
- [142] Pfizer Europe MA EEIG. Resumo das Características do Medicamento - Cibinqo. Bélgica, 2021.
- [143] Iznardo H, Roé E, Serra-Baldrich E, Puig L. Efficacy and Safety of JAK1 Inhibitor Abrocitinib in Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics*. 2023;15(2):385. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9960033/>
- [144] Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10246):255-266. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711801/>
- [145] Gao Q, Zhao Y, Zhang J. Efficacy and safety of abrocitinib and upadacitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(6):e16704. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37332971/>
- [146] Kamata M, Tada Y. Optimal Use of Jak Inhibitors and Biologics for Atopic Dermatitis on the Basis of the Current Evidence. *JID Innov*. 2023;3(3):100195. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37180768/>
- [147] Infarmed. Circular Informativa nº 011/CD/550.20.001, de 24/01/2023. Disponível em: [https://extranet.infarmed.pt/web/fl/matedu/SEGURANCA/2023/1/60341/e0cbe17003c64a3398ff001aa5d1d87c\\_011.pdf](https://extranet.infarmed.pt/web/fl/matedu/SEGURANCA/2023/1/60341/e0cbe17003c64a3398ff001aa5d1d87c_011.pdf) (acedido a 19 de setembro)



- [148] Kragstrup TW, Glintborg B, Svensson AL, et al. Waiting for JAK inhibitor safety data. *RMD Open*. 2022;8(1):e002236. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35197363/>

## Anexos

### Anexo 1: Ficha de preparação de mitomicina 0,2mg/mL para uso oftálmico.

| Hospital Lusíadas                                                                                                                                                |                                                                            | Registo e Validação de FFE |                    |                   |                   |                |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----------------|----------------|
| Mitomicina 0,2mg/ml para uso oftálmico                                                                                                                           |                                                                            |                            |                    |                   |                   |                |                |
| Matéria-prima                                                                                                                                                    | Fornecedor                                                                 | Lote                       | Validade           |                   |                   |                |                |
| Mitomicina 40mg Medac®                                                                                                                                           | Medac                                                                      |                            |                    |                   |                   |                |                |
| Cloreto de sódio 9 mg/mL Sol inj Fr 100 mL IV                                                                                                                    | Baxter                                                                     |                            |                    |                   |                   |                |                |
| Número do lote produzido                                                                                                                                         | Dose                                                                       | Volume                     | Data de preparação | Prazo de validade | Nº de unidades    | Operador       | Supervisor     |
| MTM/20/2023                                                                                                                                                      | 1 mg                                                                       | 5 ml                       |                    |                   |                   | Ass:<br>NfMec. | Ass:<br>NfMec. |
| <b>1. Material Necessário à Preparação</b>                                                                                                                       |                                                                            |                            |                    |                   |                   |                |                |
| Material                                                                                                                                                         | Mitomicina 40mg Medac®<br>Seringa de 40 ml<br>Seringas de 5ml<br>Obturador |                            |                    |                   |                   |                |                |
| Acondicionamento                                                                                                                                                 | Embalagem Primária                                                         |                            |                    |                   | Seringa 5ml       |                |                |
|                                                                                                                                                                  | Embalagem Secundária                                                       |                            |                    |                   | Papel de alumínio |                |                |
| <b>2. Técnica de Preparação</b>                                                                                                                                  |                                                                            |                            |                    |                   |                   |                |                |
| 1. Trinta minutos antes de se iniciar a preparação, limpar e desinfetar a CFL(v) e proceder ao controlo de qualidade à limpeza efectuada.                        |                                                                            |                            |                    |                   |                   |                |                |
| 2. Imediatamente antes de se iniciar a preparação, colocar dentro da CFL(v) as placas com meio de cultura para controlo ambiental.                               |                                                                            |                            |                    |                   |                   |                |                |
| 3. No interior da CFL, reconstituir a mitomicina em pó com 40 ml de solução de cloreto de sódio 9mg/ml, de forma a obter uma solução com concentração de 1mg/ml. |                                                                            |                            |                    |                   |                   |                |                |
| 4. Em preparação asséptica, aspirar para uma seringa de 5 ml, 1 ml da solução de mitomicina preparada no passo anterior                                          |                                                                            |                            |                    |                   |                   |                |                |
| 5. Aspirar para a mesma seringa, 4 ml de solução de cloreto de sódio 9mg/ml, obtendo um volume final de 5 ml e concentração 0,2mg/ml.                            |                                                                            |                            |                    |                   |                   |                |                |
| 6. Fechar a seringa preparada com obturador.                                                                                                                     |                                                                            |                            |                    |                   |                   |                |                |
| 7. Acondicionar a seringa envolvendo-a em papel de alumínio para proteção da luz e rotular.                                                                      |                                                                            |                            |                    |                   |                   |                |                |
| 8. No fim dos trabalhos, proceder ao controlo de qualidade das luvas do operador e superfície, utilizando os meios de cultura adequados.                         |                                                                            |                            |                    |                   |                   |                |                |
| 9. Armazenar no frigorífico. Os medicamentos assim obtidos têm estabilidade de 5 dias.                                                                           |                                                                            |                            |                    |                   |                   |                |                |
| <b>3. Ensaios de verificação</b>                                                                                                                                 |                                                                            |                            |                    |                   |                   |                |                |

| Ensaio e especificação                                                             | Resultado            |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1. Organoléptico I. Coloração arroxeadas                                           |                      |
| 2. Organoléptico II. Sem partículas em suspensão                                   |                      |
| 3. Organoléptico. Sem ar                                                           |                      |
| <b>4. Controlos de Qualidade</b>                                                   |                      |
| Controlo de Qualidade                                                              | Resultado            |
| CQ Limpeza (zaragatoa)                                                             | Exame Bacteriológico |
|                                                                                    | Exame Micológico     |
| CQ Ambiental                                                                       | Exame Bacteriológico |
|                                                                                    | Exame Micológico     |
| CQ Luvas Operador                                                                  | Exame Bacteriológico |
|                                                                                    | Exame Micológico     |
| <b>5. Registo de Não Conformidades</b>                                             |                      |
| Se resultado não conforme, registar as causas e medidas correctivas implementadas. |                      |
| <b>6. Identificação dos doentes</b>                                                |                      |
|                                                                                    |                      |
| <b>7. Comprovativo de Esterilização</b>                                            |                      |
|                                                                                    |                      |
| <b>8. Rotulagem da seringa</b>                                                     |                      |
|                                                                                    |                      |

**Anexo 2:** Apresentação de apoio à formação “Hipertensão arterial induzida por fármacos”



# HIPERTENSÃO ARTERIAL

Principal causa de risco e morte cardiovascular;

$$PA = DC \times RVP$$

Força com que o sangue faz nas paredes das artérias aquando da sua passagem



- Afeta 35% da população em Portugal;
- Em 2021, 26% das mortes tiveram como causa doenças CV;

## Diagnóstico de Hipertensão



PAS  $\geq$  140mmHg e/ou PAD  $\geq$  90mmHg  
Importante: 3 medições em dias diferentes!

Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, et al. Hypertension. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18014; Santos AJ, Gil AP, Kislaya I, Antunes L, Barreto M, Namorado S, Gaio V, Nunes B, Dias CM. 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): relatório metodológico. 2016; [Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104.

3

## FISIOPATOLOGIA

### 1. Reflexo dos barorreceptores



- Falhas neste mecanismo provocam alterações bruscas nos valores de PA;

### 2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona



- Presença da angiotensina II, potente vasoconstritor;
- Libertação de aldosterona diminui natriurese e diurese;

### 3. Disfunção Endotelial



- Diminuição da produção de óxido nítrico;
- Aumento da endotelina-1, agente vasoconstritor;

### 4. Substâncias vasoativas



- Bradicina quando inibida provoca vasoconstrição;
- Falha na função do péptido natriurético atrial causa aumento da PA;

Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology. 12th edition. McGraw-Hill, 2012, p.170; Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. BMJ. 2001;322(7291):912-916. Delacroix S, Chokka R, Worthley S. Hypertension: Pathophysiology and Treatment. Journal of Neurology & Neurophysiology. 2014;5:6.

4

## CLASSIFICAÇÃO

### Etiologia

#### **Hipertensão primária**

Presente na maioria dos casos;

Origem multifatorial;

#### **Hipertensão secundária**

5% da população;

Origem identificável;

### Fisiologia

Hipertensão sistólica

VS

Hipertensão sistólica e diastólica

### Gravidade

Hipertensão grau I

Hipertensão grau II

Hipertensão grau III



Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104; Sarathy H, Salman LA, Lee C, Cohen JB. Evaluation and Management of Secondary Hypertension. Med Clin North Am. 2022;106(2):269-283.

5

## ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES



Podem aumentar em cerca de 5mmHg a pressão arterial;

### MECANISMO DE AÇÃO

**Inibição** da COX-1 e COX-2 e inibição da síntese de prostaglandinas como a prostaciclina;

### OUTROS MECANISMOS

- Aumento da produção de endotelina-1;
- Interferência com ação de fármacos antihipertensores;



**ALTERNATIVA:** antagonistas dos canais de cálcio



### INIBIDORES COX-2

- Regula taxa de filtração glomerular;
- Regula liberação de renina;
- Agente vasodilatador;

Camafort M, Coca A. Hypertension and Analgesic Intake: Light and Shade on an Old Problem. Revista Española de Cardiología. 2010;63(3):265-267; Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. Nat Rev Cardiol. 2020;17(9):574-584. Masi S, Ulliana M, Gesi M, Taddei S, Viridis A. Drug-induced hypertension: Know the problem to know how to deal with it. Vascu Pharmacol. 2019;115:84-88.

6

## CONTRACETIVOS HORMONAIS

↳ Previne gravidez indesejada, diminui dores menstruais e risco de morte por alguns cânceros;

### MECANISMO DE AÇÃO

Etinilestradiol **induz** o angiotensinogênio no fígado

- Substrato da renina;
- Estimula produção de angiotensina I e angiotensina II, que é vasoconstritora;
- Estimula produção de aldosterona;

**ALTERNATIVA:** Presença apenas de progestagênios → confere maior segurança;

↳ **Ex:** Implante subcutâneo e DIU;

Liu H, Yao J, Wang W, Zhang D. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017;19(10):1032-1041. Dos Santos PA, Oliveira AM, Alves CQ, Souza Filho CF, Ladeia AMT, Petto J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Women Using Combined Oral Contraceptive: A Systematic Review. Sistema renina-angiotensina-aldosterona em mulheres usuárias de contraceptivo oral combinado: Revisão sistemática. Rev Bras Ginecol Obstet. 2022;44(7):710-718. ; Ribeiro CCM, Shimo AKK, Lopes MHB, Lamas JLT. Effects of different hormonal contraceptives in women's blood pressure values. Rev Bras Enferm. 2018;71(suppl 3):1453-1459.

7

## ANTIDEPRESSIVOS

⚠ Depressão como 2ª causa de incapacidade a nível mundial em 2030;

Inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina

### MECANISMO DE AÇÃO

**Aumento** da sensibilidade do coração para atividade simpática com aumento da frequência cardíaca;

Antidepressivos tricíclicos

### MECANISMO DE AÇÃO

Atividade anticolinérgica; Inibição do transporte de noradrenalina e **aumento** da atividade simpática;

Inibidores da MAO

### MECANISMO DE AÇÃO

Acumulação de tiramina que liberta noradrenalina e aumenta a PA;

**ALTERNATIVA:** inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. Psychother Psychosom. 2016;85(5):270-288; Breeden M, Brieler J, Salas J, Scherrer JF. Antidepressants and Incident Hypertension in Primary Care Patients. J Am Board Fam Med. 2018;31(1):22-28; Dawood T, Schlaich M, Brown A, Lambert G. Depression and blood pressure control: All antidepressants are not the same. Hypertension. 2009;54(1):e1-e2.

8



## DESCONGESTIONANTES NASAIS

↳ Formulações orais ou tópicas (spray, gotas ou inalador);

### MECANISMO DE AÇÃO

Fármacos  
**simpaticomiméticos**



Fármacos com tendência para má utilização  
por parte do utente → Importante a  
intervenção farmacêutica!

Reproduzem efeitos das catecolaminas  
do sistema nervoso simpático;



**Vasoconstrição** da mucosa nasal  
com libertação de noradrenalina

Gentile D, Pleskovic N, Bartholow A, Skoner D. Allergic Rhinitis. Pediatric Allergy: Principles and Practice. 2016; 210-218; Ordem dos farmacêuticos. Breves questões terapêuticas - Que precauções aconselhar para o uso correto dos descongestionantes nasais? 2022; Corboz MR, Rivelli MA, Mingo GG, et al. Mechanism of decongestant activity of alpha 2-adrenoceptor agonists. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(3):449-454.

9

## DESCONGESTIONANTES NASAIS

↳ Formulações orais ou tópicas (spray, gotas ou inalador);

### MECANISMO DE AÇÃO

Fármacos  
**simpaticomiméticos**



Fármacos com tendência para má utilização  
por parte do utente → Importante a  
intervenção farmacêutica!

Reproduzem efeitos das catecolaminas  
do sistema nervoso simpático;



**Vasoconstrição** da mucosa nasal  
com libertação de noradrenalina

Gentile D, Pleskovic N, Bartholow A, Skoner D. Allergic Rhinitis. Pediatric Allergy: Principles and Practice. 2016; 210-218; Ordem dos farmacêuticos. Breves questões terapêuticas - Que precauções aconselhar para o uso correto dos descongestionantes nasais? 2022; Corboz MR, Rivelli MA, Mingo GG, et al. Mechanism of decongestant activity of alpha 2-adrenoceptor agonists. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(3):449-454.

9



# CONCLUSÃO

## Hipertensão secundária

Importante a sua deteção precoce de forma a evitar alterações irreversíveis.

Comunicação com o utente torna-se fulcral.

Sara Pereira – Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

11



# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA  
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL  
[www.ff.up.pt](http://www.ff.up.pt)