



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Isabel dos Santos Pereira

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Isabel dos Santos Pereira

Farmácia Lemos

Janeiro - Maio

Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes, Vila Real

Julho - Agosto

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

Orientador: Professora Doutora Maria Lúcia Marques Ferreira de Sousa Saraiva

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Almerinda Alves

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Maria Idília Gomes Alves de Oliveira

Outubro 2025

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 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, 12 de outubro de 2025

Ana Isabel dos Santos Pereira

Resumo

O presente relatório de estágio espelha o trabalho desenvolvido durante o meu Estágio Curricular de seis meses, repartidos entre farmácia comunitária, na Farmácia Lemos, de janeiro a maio, e em farmácia hospitalar na Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes (ULSTMAD), em Vila Real, de julho a agosto.

Assim, o relatório encontra-se organizado em duas partes, a primeira, relativa ao estágio em farmácia comunitária e a farmácia hospitalar, na qual, em ambas as secções, é apresentada inicialmente uma breve descrição do local de estágio, seguida do respetivo cronograma de atividades desenvolvidas, complementado por projetos que se revelaram essenciais para o meu percurso, e a segunda, focada no desenvolvimento científico de duas temáticas relevantes para a profissão do farmacêutico comunitário.

Desta forma, relativamente a farmácia comunitária, tive oportunidade de desenvolver atividades, sendo estas: “O Papel da Gabapentina na Saúde Veterinária”; “Modafinil como Potenciador Cognitivo – Risco de Utilização”; “Caso de Interação Medicamentosa entre Claritromicina e Atorvastatina”.

No âmbito da farmácia hospitalar, foram desenvolvidas as atividades “Elaboração de uma Autorização de Utilização Excecional para o Vorasidenib”; “Adesão de um Utente na Dispensa em Proximidade” e “Protocolo de Intervenção – Extravasamento de Paclitaxel”, as quais me permitiram compreender, na prática, as competências que um farmacêutico hospitalar deve possuir no desempenho das suas funções.

Por fim, na segunda parte deste relatório encontram-se desenvolvidos dois temas, ambos despoletados por dúvidas levantadas por utentes, ao longo de inúmeros episódios de atendimento, e que me motivaram a elaborar pesquisas científicas, de modo tomar uma posição mais cuidadosa no aconselhamento farmacêutico.

Nesta perspetiva, os temas desenvolvidos foram “Fotossensibilidade induzida por Fármacos”, explorando os mecanismos através dos quais diferentes classes de medicamentos podem desencadear reações cutâneas, bem como as suas manifestações clínicas e possíveis abordagens terapêuticas, de forma a permitir a deteção precoce e a resolução destes eventos adversos, e “Valvulopatias – Implicação Indireta do uso de AINEs para a patologia”, temática que me permitiu aprofundar o conhecimento sobre esta doença, desde a sua etiologia até a sintomas associados, como também perceber o impacto que os Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) podem ter para a progressão da patologia, e que alternativas existem para combate à dor.

Agradecimentos

Nunca foi uma ambição, mas tornou-se a minha maior conquista... até agora! Se estava triste e contrariada quando entrei na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, hoje saio feliz e orgulhosa do que fiz e vou fazer.

Hoje, tenho orgulho em dizer que sou Farmacêutica!

Mas isto só foi possível graças àqueles que serão para sempre o meu refúgio, a minha família. Em especial à minha Mãe, ao meu Pai, e ao meu Irmão João! Vocês são a minha força, a minha paz, a minha casa. Graças aos vossos esforços, à vossa paciência e ao vosso amor, posso dizer que vivi uma das fases mais felizes da minha vida, tudo graças a vocês.

Obrigada! Um dia espero poder retribuir tudo o que me deram!

Viver cinco anos nesta Faculdade foi, sem dúvida, a força motriz para quem eu sou hoje! Todos os momentos que passei.... Que saudade.... Só me resta agradecer!

Agradecer àqueles que sempre estiveram de braços abertos para me receber, mesmo quando eu procurava abrigo em outro lugar.

Agradecer àqueles que foram as minhas bengalas para me amparar, e as minhas escadas para subir sempre mais alto.

Agradecer àqueles que me viram rir até chorar, e ao me ver chorar, fizeram-me rir.

Agradecer àqueles que compartilharam comigo aventuras e gargalhadas até doer a barriga!

Agradecer em especial a vocês, aos meus amigos do coração, Sofia, Gonçalo, Mariana, Laura, Sara, Margarida e Filipa. Vocês que viveram isto comigo, não desde o início, mas até ao fim!

Por fim, mas não menos importante, agradecer a todos que contribuíram e ajudaram a que a elaboração deste relatório fosse possível.

À Professora Doutora Lúcia Saraiva pela orientação e disponibilidade!

A toda à equipa da Farmácia Lemos, pelo conhecimento, boa disposição e encorajamento!

A toda à equipa da ULSTMAD pelo acolhimento, dedicação e partilha de experiência.

Devo isto a todos que cruzaram o meu caminho! Obrigada.

Ana, Conseguiu!

Índice geral

Declaração de Integridade.....	iii
Resumo	iv
Índice de Figuras / Tabelas / Anexos	vii
Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1-Contextualização do estágio curricular.....	1
2-Cronograma e sua explicação	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 1: O papel da Gabapentina na saúde veterinária.....	4
Atividade 2: Modafinil como Potenciador Cognitivo – Risco de Utilização.....	6
Atividade 3: Caso de Interação Medicamentosa entre Claritromicina e Atorvastatina.....	9
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	11
1-Contextualização do estágio curricular.....	11
2-Cronograma e sua explicação	12
3-Exemplo de atividades desenvolvidas.....	14
Atividade 1: Elaboração de Autorização de Utilização Excecional para Vorasidenib.....	14
Atividade 2: Adesão de um Utente na Dispensa em Proximidade.....	16
Atividade 3: Protocolo de intervenção – Extravasamento de Paclitaxel.....	18
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento.....	22
Tema 1 – Fotossensibilidade induzida por Fármacos.....	22
Tema 2 – Valvulopatias – Implicação Indireta do Uso de AINEs para a Patologia.....	31
Conclusão global.....	42
Bibliografia	43
Anexos	56

Índice de Figuras / Tabelas / Anexos

Índice de Figuras:

Figura 1: Mecanismos de Fotossensibilidade: Fototoxicidade e Fotoalergia.....	25
Figura 2: Representação do Coração e das válvulas.....	32
Figura 3: Biossíntese dos eicosanóides e local de ação dos AINEs.....	37
Figura 4: Proposta mais recente do mecanismo de ação do paracetamol.....	40

Índice de Tabelas:

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio na Farmácia Lemos.....	2
Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio na ULSTMAD.....	12
Tabela 3: Classificação das Fotodermatoses.....	22
Tabela 4: Principais Classes Farmacológicas Fotossensibilizantes.....	25
Tabela 5: Principais diferenças entre Fototoxicidade e Fotoalergia.....	27
Tabela 6: Classificação de Valvulopatias.....	33
Tabela 7: Principais vias de Sinalização afetadas por Mutações.....	34
Tabela 8: Principais diferenças entre COX-1 e COX-2.....	37

Índice de Anexos:

Anexo 1: Modelo nº1804 da INCM - Requisição de Medicamentos Hemoderivados.....	56
Anexo 2: Registo de Distribuição de Hemoderivados.....	57
Anexo 3: Formulário de Acompanhamento Terapêutico – Consulta Farmacêutica.....	58
Anexo 4: Declaração de opção do utente de adesão ao regime de dispensa de medicamento.....	59
Anexo 5: Rótulo para preparação de Paclitaxel.....	60
Anexo 6: Protocolo de Utilização de Hialuronidase 150UI para extravasamento.....	60
Anexo 7: Formação Interna – Valvulopatias: Implicação Indireta do Uso de AINEs na Patologia.....	61

Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

2-HG: 2-Hidroxioglutarato

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

AINEs: Anti-Inflamatórios Não Esteróides

AUE: Autorização de Utilização Excecional

CA: Conselho de Administração

CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica

COX: Cicloxigenase

DCV: Doença Cardiovascular

EMT: Transformação Endotelial para Mesenquimal

FDA: Food and Drug Administration

GABA: Ácido- gama-aminobutírico

GHAF: Gestão Hospitalar Armazém e Farmácia

GMP: Certificados de Boas Práticas de Fabrico

IDH: Isocitrato Desidrogenase

INCM: Imprensa Nacional da Casa da Moeda

LDL: *Low Density Lipoprotein*

LOX: Lipoxigenase

OMS: Organização Mundial de Saúde

PGG₂: Prostaglandina G₂

PGH₂: Prostaglandina H₂

PLA₂: Fosfolipase A₂

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SCV: Sistema Cardiovascular

SFH: Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SIATS: Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologia de Saúde

SNC: Sistema Nervoso Central

SUCH: Serviço de Utilização Comum dos Hospitais

TXA₂: Tromboxano A₂

UCPC: Unidade Centralizada de Preparação de Cistostáticos

ULSTMAD: Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes.

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Lemos, entre 16 de janeiro e 16 de maio de 2025. Situada na Praça Carlos Alberto, no coração do Porto, a sua localização central permite o contacto com uma diversidade de utentes, desde residentes da zona, muitos dos quais idosos com patologias crónicas, até jovens estudantes universitários e turistas à procura de medicamentos e produtos de primeira necessidade. A equipa da farmácia é composta por um grupo de profissionais experientes e dedicados, incluindo farmacêuticos, técnicos de farmácia e auxiliares, estando a direção técnica sob responsabilidade da Dra. Maria Idília Gomes Alves de Oliveira, apoiada pelo Dr. Pedro Oliveira, farmacêutico adjunto.

A Farmácia Lemos encontra-se organizada em 3 grandes secções: farmácia, ortopedia e perfumaria, funcionando de forma integrada para responder de forma eficaz às necessidades dos utentes.

A secção de farmácia é o núcleo central onde, para além ter a área de atendimento ao balcão, aconselhamento farmacêutico, determinação de parâmetros bioquímicos, inclui também a zona de *backoffice* destinada à receção de encomendas, e ainda laboratório, onde são preparados manipulados em diversas formas farmacêuticas, quer para utentes da farmácia, como para hospitais. A Farmácia Lemos ainda oferece o serviço de Preparação Individualizada da Medicação, onde, depois de ser feita o empacotamento em saquetas, deteção de erros através de um software e correção dos mesmos, é enviado ao destino, especialmente direcionada a lares.

Já a secção de ortopedia disponibiliza uma variedade de artigos de apoio de mobilidade recuperação e conforto, destinados tanto a situações temporárias como a necessidades crónicas. Por fim a secção de perfumaria apresenta uma seleção de produtos de cosmética, higiene e bem-estar.

Durante o meu estágio, que decorreu das 09:30H às 18:30H, estive sob a orientação de vários farmacêuticos competentes, que acompanharam de perto o desenvolvimento das atividades e proporcionaram-me uma formação enriquecedora, conforme os padrões de qualidade e ética profissional.

2-Cronograma e sua explicação

A Tabela 1 reúne as principais atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia Lemos pelas várias secções, sendo elas: Laboratório, Backoffice, Preparação Individualizada da Medicação e Atendimento.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio, na Farmácia Lemos

Atividades	Período								
	janeiro	fevereiro		março		abril		maio	
	16 - 31	3 - 14	17 - 28	3 - 14	17 - 28	1 - 11	14 - 30	1 - 9	12 - 16
Manipulação de medicamentos	x								
Rotulagem e embalagem	x								
Receção e conferência de encomendas		x							
Armazenamento e reposição de stock		x	x	x	x	x	x	x	x
Reorganização de lineares		x	x	x	x	x	x	x	x
Separação e faturação de medicação enviada para lares e instituições		x	x	x	x	x	x	x	x
Auxílio na preparação individualizada da medicação			x						
Atendimento com supervisão				x	x				
Atendimento autónomo						x	x	x	x
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos				x	x	x	x	x	x
Aconselhamento Farmacêutico				x	x	x	x	x	x
Formações ao balcão				x	x	x	x	x	x

Nas primeiras duas semanas iniciei o meu estágio no Laboratório, onde, com liberdade supervisionada, tive a oportunidade de preparar diversos medicamentos manipulados em várias formas farmacêuticas, seja xaropes, cremes, pastas, óvulos, supositórios e, em destaque, cápsulas, essencialmente de minoxidil. Paralelamente, participei noutras etapas essenciais do circuito de manipulação, como a receção e rotulagem de matérias primas, a receção de pedidos de utentes e instituições, elaboração de fichas técnicas, rotulagem da embalagem e definição do preço final, com recurso ao programa *Pharma LM*.

No Backoffice colaborei na receção e conferência de encomendas, armazenamento e reposição de stock e reorganização de lineares, com base nas técnicas de venda e validade dos produtos. Estas tarefas revelaram-se fundamentais para o funcionamento e organização da farmácia e facilitaram a minha familiarização com a localização dos produtos, promovendo um atendimento mais fluído e informado.

Nesta fase iniciei também a separação e faturação de medicação envidada para lares e instituições, uma tarefa de grande responsabilidade e impacto direto na saúde dos utentes. Além disso, aprendi a fazer encomendas diárias, manuais e instantâneas, sendo estas últimas essenciais para responder aos pedidos e necessidades de última hora dos utentes.

A farmácia disponibiliza o serviço de Preparação Individualizada da Medicação, destinado sobretudo a utentes institucionalizados, como os que residem em lares, mas também a utentes polimedicados não residentes.

Este serviço consiste no reempacotamento seguro da medicação em formato de saquetas identificadas com o nome do utente, o número e descrição dos comprimidos e o horário da toma. Tive oportunidade de participar ativamente em todo o processo, que se inicia pela receção do pedido da medicação, ou, se aplicável alterações terapêuticas. De seguida, há a introdução dos pedidos no software, para o robot fazer a separação correta dos comprimidos, utilizando canisters previamente carregados. Simultaneamente, os medicamentos incompatíveis com o robot são colocados manualmente, através de tabuleiros. Por último o rolo das saquetas passa por uma verificação automatizada, na qual uma máquina fotográfica cada saqueta e deteta possíveis erros, como comprimidos em falta, trocados ou duplicados, sendo estas falhas corrigidas pelo farmacêutico responsável antes da entrega.

No atendimento, primeiro supervisionado e depois autonomamente, tive oportunidade de pôr em prática os meus conhecimentos em situações reais do quotidiano, com o apoio do Sifarma 2000 e no programa Novo Módulo de Atendimento do Sifarma. Esta experiência permitiu-me aprimorar competências essenciais de um farmacêutico, como a comunicação eficaz com os utentes, de modo a garantir um atendimento de qualidade e personalizado para cada pessoa, mas também familiarizar-me com novas terapêuticas disponíveis no mercado.

Além disso, observei diversos momentos de aconselhamentos farmacêuticos, os quais fundamentais para, mais tarde, conseguir responder de forma adequada às questões e dúvidas dos utentes.

Ainda nesta secção, contribui para uma melhor literacia à saúde no que toca aos parâmetros bioquímicos e fisiológicos, através da medição dos mesmo, desde a pressão arterial, até à ao colesterol total, e glicemia capilar.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: O papel da Gabapentina na saúde veterinária.

Contextualização:

No âmbito do atendimento, fui confrontada com diversas prescrições veterinárias de gabapentina, um medicamento que, em Portugal, apresenta Autorização de Introdução do Mercado (AIM) apenas para uso humano. Face à tamanha procura deste fármaco, aprovado em Portugal apenas para uso humano mas frequentemente prescrito para uso veterinário, instigada sobre este tema, decidi procurar evidências que sustentassem essa prescrição.

Desenvolvimento:

A gabapentina é um análogo estrutural do ácido-gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório fundamental para a atividade cerebral, cujo desequilíbrio pode resultar em hiperexcitabilidade neuronal e crises convulsivas [1,4]. Na síntese da gabapentina, foi introduzido um grupo ciclohexil na estrutura do GABA, o que aumentou a sua lipofilia, facilitando a passagem através da barreira hematoencefálica, aumentando a sua biodisponibilidade em relação ao GABA [1]. Desta forma, surge a gabapentina, identificada como um anticonvulsivante potente, utilizada no tratamento da epilepsia [1,2].

Embora o mecanismo de ação da gabapentina ainda não se encontre totalmente esclarecido sabe-se que, apesar da sua similaridade estrutural com o GABA, esta não se liga diretamente aos recetores deste neurotransmissor, nem interfere na sua síntese, captação e metabolismo [1]. Ao invés, a gabapentina apresenta elevada afinidade pela subunidade $\alpha 2\delta$ -1 dos canais de cálcio dependentes de voltagem, responsáveis por desempenharem um papel relevante na modulação da dor [1,2].

Contudo, apesar dessa afinidade, não existe evidência que sustente que a inibição direta e constante das correntes de cálcio se encontre na base da atenuação da excitabilidade pós-sináptica [1,2,3].

Outros mecanismos têm sido propostos para justificar este efeito, tais como a inibição de acumulação de $\alpha 2\delta$ -1 nos terminais pré-sinápticos (níveis elevados estão associados ao desenvolvimento da dor neuropática), resultando numa diminuição da libertação de neurotransmissores excitatórios, por exemplo do glutamato e o bloqueio da trombospondina, que impede a formação de novas sinapses excitatórias [1]. Assim, a gabapentina demonstrou ser bastante eficaz no controlo da dor neuropática, através do alívio da sintomatologia [3].

Em Portugal, a gabapentina é comercializada sob a forma de cápsulas (100,300 e 400mg), e de comprimidos revestidos por película (600 e 800mg). O INFARMED aprovou a sua utilização em medicina humana, no tratamento da epilepsia, em crises parciais, com

ou sem generalização secundária, como terapêutica adjuvante em adultos e crianças ≥ 6 anos, ou em monoterapia em adultos e adolescentes ≥ 12 anos. Está igualmente indicada no tratamento da dor neuropática periférica em adultos, nomeadamente na neuropatia diabética dolorosa, ou neuralgia pós-herpética [4].

No entanto, tem-se verificado um crescente interesse na aplicação deste fármaco em medicina veterinária, para indicações semelhantes [5].

Segundo o artigo 48º do Decreto-Lei nº 314/2009, de 28 de Outubro do Diário da República, na ausência de um medicamento veterinário autorizado para tratar uma patologia, ou para uma finalidade específica em animais de companhia ou em espécies animais não produtoras de géneros alimentícios, o médico veterinário pode, sob a sua responsabilidade, prescrever um tratamento com o objetivo de prevenir o sofrimento inaceitável com um medicamento autorizado para uso humano, como é o caso da gabapentina [6].

De acordo com a Base de dados de medicamentos de uso veterinário, apesar de existir medicamentos aprovados para uso veterinário para prevenção de convulsões derivadas da epilepsia generalizada, como o caso do fenobarbital e brometo de potássio, estes não estão indicados para o controlo da dor neuropática, contexto para o qual é necessário encontrar terapêutica, apostando por isso na utilização da gabapentina [7].

O mecanismo de ação da gabapentina em animais é semelhante ao descrito em seres humanos, variando em termos farmacocinéticos, sendo os principais contextos da utilização do fármaco em medicina veterinária o tratamento de convulsões, o controlo da dor neuropática, analgesia, bem como a gestão da ansiedade [5]:

- Em cães, demonstrou benefícios na terapia adjuvante para o controlo de convulsões, especialmente em casos de epilepsia idiopática refratária e crises psicomotoras resistentes ao tratamento convencional. Mostrou ainda eficácia no alívio da dor crónica, neuropática e pós operatória (por exemplo, tratamento da dor relacionada com osteoartrite, em combinação com canabidiol, anti-inflamatórios e amitriptilina), ou na ansiedade, reduzindo sintomas relacionados com exames clínicos veterinários.
- Em gatos revelou eficácia em dor pós operatória, em combinação com opioides, por exemplo no pós-ovariohisterectomia, na dor crónica e neuropática, igualmente relacionada com a osteoartrite, na gestão da ansiedade, eficaz na atenuação das respostas de medo antes de exames, e evidenciou ainda um efeito estimulante do apetite.

Em termos de posologia, esta vai variar consoante a indicação médica, sendo que para [8]:

- O cão, na terapia adjuvante a convulsões refratária a dose varia entre 10-30mg/kg a cada 6-8-12h; como analgésico 3 mg/kg uma vez por dia ou 2.5-10mg/kg 1-3 vezes por dia;
- O gato, na terapia adjuvante a convulsões refratária a dose varia entre 5-10-30mg/kg a cada 8-12h; como analgésico 3 mg/kg uma vez por dia ou 1.25-10mg/kg uma vez por dia.

De forma a garantir a posologia prescrita, o fármaco deve ser manipulado consoante o peso do animal.

Conclusão:

A saúde animal tem vindo a ocupar um lugar de destaque na farmácia comunitária, o que se reflete no aumento da procura de produtos destinados a animais, mas também no número de questões levantadas pelos utentes. A utilização de medicamentos destinados a uso humanos em animais constitui uma prática frequente, que pode gerar diversas incertezas e receios aos seus cuidadores, que optam, muitas vezes, pela automedicação, sem a devida supervisão. No caso da gabapentina, fármaco que tem ganho cada vez mais popularidade no contexto veterinário, torna-se imperativo que o farmacêutico se encontre devidamente atualizado quanto os seus potenciais benefícios e indicações a nível veterinário.

Atividade 2: Modafinil como Potenciador Cognitivo – Risco de Utilização.

Contextualização:

No contexto do atendimento, fui alertada por colegas para o crescente interesse no modafinil enquanto potenciador cognitivo, contexto não abrangido nas suas indicações terapêuticas aprovadas. Assim, de modo a adotar uma postura mais vigilante aquando a dispensa deste fármaco, sobretudo no que diz respeito à finalidade da sua utilização, considerei pertinente aprofundar o meu conhecimento sobre a substância.

Desenvolvimento:

O modafinil é um agente promotor do estado de vigília, indicado para o tratamento da sonolência excessiva associada à narcolepsia, com ou sem cataplexia (perda súbita e breve do tônus muscular, geralmente desencadeado por emoções) [9,10].

A narcolepsia define-se como sendo uma doença crónica do Sistema Nervoso Central (SNC), provocada por uma modificação nos mecanismos cerebrais que controlam os períodos em que estamos a dormir e aqueles em que estamos despertos [11]. Apesar dos mecanismos que levam ao aparecimento desta patologia não se encontrarem totalmente estabelecidos, observa-se uma diminuição dos neurónios do SNC que produzem a orexina (neurotransmissor excitatório responsável pela vigília) [11,12].

Assim, o modafinil é recomendado para situações em que o doente apresente dificuldade em manter-se em estado de vigília ou ainda, quando existe a probabilidade de adormecer em contextos inadequados [9].

Embora o mecanismo de ação do modafinil não seja totalmente compreendido, diversos estudos demonstraram a interação do modafinil com vários sistemas de neurotransmissores no cérebro, com consequente promoção da vigília. Entre os efeitos observados, estão o aumento da atividade da dopamina, noradrenalina, glutamato, histamina e serotonina, associada à inibição do GABA [13,14,15,16].

Porém, as propriedades do modafinil, inicialmente exploradas exclusivamente em contexto clínico, têm vindo a ser utilizadas de forma recreativa, como potenciador cognitivo [13].

Os potenciadores cognitivos, conhecidos como *smart drugs* ou fármacos nootrópicos, incluem um grupo heterogéneo de substâncias químicas, como o modafinil, mas também o metilfenidato e sais de anfetaminas. Estes têm vindo a ganhar popularidade pelo seu suposto potencial de melhorar as funções cognitivas, nomeadamente a atenção, aprendizagem, a motivação, memória e estado de alerta por parte de indivíduos saudáveis, tais como, estudantes universitários, trabalhadores noturnos ou profissionais, que ambicionam praticar uma atividade de forma mais rápida, melhorando o seu desempenho [13,17,18].

Efetivamente, o modafinil tem estado em destaque, comparativamente aos outros estimulantes, por apresentar um perfil de segurança relativamente mais favorável, com um suposto potencial de abuso e toxicidade mais baixos, mas não ausentes, bem como um risco reduzido de efeitos cardiovasculares adversos [14,16]. Vários estudos indicam que o modafinil possui uma possível capacidade para reduzir a fadiga e promover melhorias na memória e no planeamento de decisões em tarefas de elevada complexidade [13,15,19,20].

Contudo, o uso ilícito do modafinil, seja com uma finalidade recreativa ou como estimulador cognitivo, tem vindo a afirmar-se como uma problemática crescente, pois, apesar dos benefícios mencionados, não está isento de riscos e limitações associados:

- **Efeitos secundários**[13,14,18]:

Os mais comuns incluem dores de cabeça e náuseas, afetando mais de 35% dos pacientes; outros efeitos incluem congestão nasal, dores de costas, diarreia, boca seca, ansiedade, nervosismo, insónia, tonturas, irritabilidade, agitação, confusão, tremores, palpitações e dor no peito. Em casos raros, com predisposição genética, pode levar ao desenvolvimento de perturbações cutâneas e da mucosa graves, como a síndrome de Stevens-Johnson.

- **Potencial de abuso, dependência e desenvolvimento de tolerância[14,16,17]:**

Modafinil aumenta os níveis extracelulares de dopamina, através da inibição do seu transportador do neurotransmissor. Apesar de apresentar uma menor afinidade por este transportador, comparativamente com o metilfenidato e anfetaminas, estudos recentes reportam que o risco de abuso e dependência pode ser semelhante ao observado com os restantes estimulantes. Existem ainda evidências de desenvolvimento de tolerância com o uso a longo prazo, principalmente por parte de indivíduos com histórico de dependência. Este facto pode levar à utilização de doses diárias mais elevadas, de forma a alcançar os seus objetivos mais rapidamente, sendo essas doses responsáveis pela indução de psicose e discinesia.

- **Inconsistência na melhoria cognitiva em indivíduos saudáveis[16,17,20,21]:**

A sua utilização pode induzir uma perceção subjetiva da melhoria do desempenho cognitivo, onde os efeitos são mais notáveis em indivíduos com um desempenho mais baixo ou expostos a condições desfavoráveis, como privação de sono. Assim, atua essencialmente na restauração do nível cognitivo basal, não aprimorando o desempenho num indivíduo totalmente desperto.

- **Interações medicamentosas[14]:**

O modafinil é um indutor do CYP3A4, acelerando a metabolização dos fármacos processados por esta via e, consequentemente, reduzindo a sua eficácia, como ocorre com o etinilestradiol (componente comum de contraceptivos orais) e com o triazolam.

Paralelamente, inibe o CYP2C19, levando ao aumento do níveis plasmáticos dos fármacos metabolizados por esta via, como o diazepam, propranolol e fenitoína.

Conclusão:

Apesar do modafinil demonstrar benefícios clínicos no controlo da narcolepsia e em determinadas condições de fadiga excessiva, o consumo prolongado destes potenciadores tem constituído uma aposta crescente, motivada pela ilusão de que estão a aumentar a sua produtividade quando, na verdade, esta prática expõe os indivíduos a riscos e consequências associados ao uso indevido do fármaco.

O farmacêutico comunitário assume, portanto, um papel crucial, não só na verificação da legitimidade das prescrições, mas também na adoção de uma postura de monitorização responsável da dispensa e promoção do uso racional do modafinil, atenuando as consequências negativas associadas a uma utilização imprudente.

Atividade 3: Caso de Interação Medicamentosa entre Claritromicina e Atorvastatina

Contextualização:

Durante um atendimento, deparei-me com uma prescrição médica contendo claritromicina 500mg. Tratando-se de um antibiótico macrólido, efetuei algumas recomendações face ao adequado modo de administração, consoante o esquema terapêutico, como também dar a conhecer possíveis efeitos indesejáveis que podem estar associados à toma deste medicamento. No momento da dispensa, o sistema emitiu um alerta relativo a uma possível interação grave entre a claritromicina e atorvastatina 20mg, medicação habitual do utente, pelo que foi necessário averiguar a situação e proceder ao devido aconselhamento farmacêutico.

Desenvolvimento:

A claritromicina é amplamente utilizada no tratamento de diversas infeções bacterianas, nomeadamente do trato respiratório superior e inferior, infeções da pele e tecidos moles, profilaxia da infeção disseminada pelo Complexo *Mycobacterium avium* em doentes infetados pelo HIV, bem como na erradicação da *Helicobacter pylori*, em associação com amoxicilina e Inibidores da Bomba de Protões. [22,23] Sendo este um macrólido, o seu mecanismo de ação baseia-se na sua capacidade de inibir a síntese de proteínas bacterianas [24].

A claritromicina é metabolizada pela isoenzima microsomal hepática CYP3A4, originando o 14-OH-claritromicina, metabolito ativo maioritário, que contribui significativamente para o seu efeito antimicrobiano. Este metabolito penetra na parede celular bacteriana para se ligar reversivelmente ao domínio V do RNA ribossómico 23S da subunidade 50S, impedindo a tradução do RNA mensageiro (mRNA) e a adição do aminoácido subsequente [24,25,26].

Contudo, a claritromicina exerce um duplo efeito sobre a CYP3A4, uma vez que, para além de funcionar como um substrato de forma a ser metabolizada, atua também como um inibidor [25,26,27,28]. Durante o ciclo metabólico, o CYP3A4 além de metabolizar a claritromicina por hidroxilação na posição 14 [26], pode seguir também uma via alternativa, a N-desmetilação, gerando um intermediário reativo que se liga irreversivelmente à enzima, inativando-a [29]. Desta forma, o restauro da atividade enzimática requer a formação de novas CYP3A4.

A atorvastatina, estatina da classe dos antilipídicos, é amplamente prescrita para combate a níveis elevados de colesterol, quando a alteração da dieta ou adoção de outras medidas não farmacológicas são insuficientes, revelando igualmente benefícios na

diminuição da morbidade/mortalidade relacionadas com as doenças cardiovasculares [30]. A ação terapêutica da atorvastatina resulta da inibição seletiva e competitiva da HMG-CoA redutase, enzima responsável pela conversão da 3-hidroxi3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) a mevalonato, precursor do colesterol. Paralelamente, a atorvastatina vai aumentar os níveis de recetores de LDL (*Low Density Lipoprotein*) na superfície das células hepáticas de forma a aumentar a captação e o catabolismo das LDL [30,31].

Relativamente à metabolização, a atorvastatina partilha com a claritromicina a via da CYP3A4 como principal isoenzima responsável pela sua biotransformação [32]. Desta forma, com uso simultâneo de atorvastatina com um inibidor da CYP3A4, é expectável o aumento dos níveis séricos da estatina, levando ao surgimento de efeitos adversos inesperados [33,34]. É de salientar ainda, que a atorvastatina funciona igualmente como um substrato para o OATPB1 e OATPB3, transportadores de captação hepática. No entanto, estes mesmos transportadores são também alvo de inibição por parte da claritromicina, o que limita a captação hepática, potenciando o aumento da concentração de atorvastatina no sangue [34,35].

Do ponto de vista clínico, o aumento da concentração plasmática de atorvastatina pode resultar então no aparecimento de reações adversas musculares, desde mialgias/miopatias leves, até casos mais graves de rabdomiólise [30,33,35,36]. Segundo estudos, a doses de atorvastatina entre 10 – 40 mg raramente atingem concentrações plasmáticas associadas ao desenvolvimento de reações adversas clinicamente relevantes [35], pelo que, se a administração concomitante for indispensável, dever-se-á optar por uma dose mais baixa, mas eficaz (máximo 20mg/dia) ou ponderar a suspensão temporária durante a antibioterapia [34].

Assim, perante a situação de interação medicamentosa e o perfil clínico do utente, este foi alertado de que, caso apresente dores musculares atípicas ou outros sintomas associados à miopatia, como fraqueza, sensibilidade dolorosa ou urina escura, deve suspender a medicação e procurar uma avaliação médica para que lhe seja prescrito um tratamento alternativo[34,37].

Conclusão:

A coadministração de claritromicina 500mg e atorvastatina 20mg compromete a eficácia e segurança de ambas as terapêuticas, devido às interações que estas podem ter na metabolização. Esta atividade demonstrou a importância do farmacêutico na análise cuidadosa de novas prescrições, de modo a garantir que a medicação recorrente não apresenta interações com tratamentos temporários.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar decorreu durante os meses de julho e agosto, na Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes (ULSTMAD), criada em janeiro de 2024 pela fusão de três unidades hospitalares:

- Hospital de S.Pedro, em Vila Real, onde se encontra localizada a sede social;
- Hospital Distrital de Chaves, em Chaves.
- Hospital de Proximidade de Lamego, em Lamego
- Três Agrupamentos de Centro de Saúde da região, nomeadamente o Agrupamento de Centros de Saúde Trás-os-Montes – Alto Tâmega e Barroso; o Agrupamento de Centros de Saúde Douro I – Marão e Douro Norte; o Agrupamento de Centros de Saúde Douro II – Douro Sul.

A ULSTMAD tem uma área de abrangência de 5500km², servindo 21 concelhos na região. Trata-se de uma região envelhecida, em que 38% dos residentes nos concelhos de referência têm mais de 50 anos e 20% igual ou superior a 65 anos,

A Farmácia Hospitalar, sob orientação da Dra. Almerinda Alves, Diretora dos Serviços Farmacêuticos, conta com uma equipa organizada, com um total de 41 colaboradores, e com um horário de funcionamento das 09:00H às 19:00H nos dias úteis, existindo a partir dessa hora e aos fins-de-semana, um farmacêutico de prevenção, via telefónica.

Localizada no edifício F, piso 1, os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) são constituídos por uma área de armazém, uma zona de preparação unitária da medicação, sala de atendimento ambulatorio, diversos gabinetes de técnicos, farmacêuticos e administrativos, sala de reuniões, sala de armazenamento de benzodiazepinas e psicotrópicos, sala de reembalagem e preparação de manipulados, sala de armazenamento de hemoderivados e ensaios clínicos.

Para complementar os serviços na Farmácia Central, existe ainda, no edifício H, uma farmácia de ambulatorio exclusiva para a distribuição de medicação aos doentes oncológicos, como também a Unidade Centralizada de Preparação de Cistostáticos (UCPC), responsável pela preparação dos medicamentos usados para tratamento de quimioterapia, destinados não só para o Hospital de Vila Real, mas também ao Hospital de Chaves e à Unidade Hospitalar de Macedo de Cavaleiros.

2-Cronograma e sua explicação

A Tabela 2 apresenta as principais atividades que desenvolvi, de forma autónoma ou com supervisão, durante o estágio em Farmácia Hospitalar.

Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio no ULSTMAD

Atividades	Período							
	Julho				Agosto			
	01-05	08-12	15-19	22-31	01-08	11-15	18-22	25-29
Reposição de Stock nos Pyxis	X	X	X	X				X
Distribuição Individualizada	X	X	X	X				X
Validação para distribuição unitária			X	X				
Ambulatório na Farmácia Central					X			
Ambulatório na Farmácia de Oncologia						X		
Preparação de Citostáticos							X	

Durante as primeiras duas semanas de estágio, acompanhada por uma farmacêutica residente, realizei a gestão dos stocks nos diversos serviços das unidades da ULSTMAD, das classes de medicamentos exclusivamente da responsabilidade dos farmacêuticos, por requererem um maior controlo, sendo eles psicotrópicos, estupefacientes, extra-formulário, uso restrito e variável.

Em todos os setores, a distribuição da medicação é feita pelo *Pyxis*, sistema de fornecimento automatizado da medicação mais utilizada no serviço e, que permite aos SFH aceder ao stock de cada unidade sempre que ocorre uma rutura, sem necessidade de se deslocar até ao serviço. O *Pyxis* está dividido por gavetas e *cubies*, cada um referente a uma medicação específica, sendo que, quando é feita a reposição da mesma, esta deve estar devidamente rotulada com a data de validade e o lote, de modo a garantir a rastreabilidade por parte dos restantes profissionais de saúde, caso por exemplo, o medicamento ultrapasse a validade ou seja preciso reportar qual lote responsável numa situação de reação adversa.

A distribuição individualizada envolve a validação e entrega da medicação que está sob responsabilidade do farmacêutico, incluindo antibióticos, hemoderivados. Destaco a preparação dos estimulantes de eritropoiese, tarefa que foi responsabilidade minha durante praticamente todo o estágio, sendo a sua preparação realizada consoante uma lista com os nomes dos utentes, a dose prescrita, e o dia da administração, para posteriormente serem transportadas até ao centro de diálise do ULSTMAD. Depois da preparação, é necessário realizar o débito na plataforma Gestão Hospitalar Armazém e Farmácia (GHAF), para atualização de stocks. Realço ainda a dispensa dos hemoderivados que, sempre sob a supervisão de um farmacêutico, tive oportunidade de realizar, na qual, conforme o Despacho

conjunto nº1051/2000, é necessário que o Modelo nº1804 do INCM (Imprensa Nacional da Casa da Moeda) (Anexo 1) venha preenchido pelo médico prescriptor com a “requisição/justificação clínica”, para posterior validação e preenchimento por parte do farmacêutico do “registo de distribuição”. É necessário ainda o registo das informações relativas ao doente e do hemoderivado dispensado (Anexo 2), de modo a haver um controlo e rastreio dos lotes.

Relativamente à validação, esta atividade é de extrema importância, de forma a ser possível realizar a distribuição unitária da medicação, ou seja, separação da medicação por gavetas destinadas para cada doente internado, de forma a serem depois transportadas para os repetivos serviços. Cabe ao farmacêutico analisar as prescrições, tendo em conta a posologia, interações medicamentosas e indicação terapêutica, de forma a garantir segurança e eficácia.

No que toca à dispensa em ambulatório, pude observar vários atendimentos prestados pelos farmacêuticos, a forma como aconselharam os utentes, quer no modo de administração, o modo de armazenamento, até à adesão dos doentes no projeto de Dispensa em Proximidade. Nesta secção, tive essencialmente contacto com medicamentos biológicos para gastroenterologia, dermatologia e reumatologia, medicação para doentes transplantados a nível renal, anti-retrovirais para HIV e hepatites, fármacos para tratamento de doenças neurológicas e oncológicas. À semelhança na farmácia central, observei também atendimentos na farmácia da unidade de oncologia, sendo a existência desta um recurso fundamental para os doentes oncológicos, uma vez que evita desnecessárias deslocações à farmácia central, como também assegurar um atendimento mais direcionado e com maior privacidade.

Por fim, na UCPC, é da responsabilidade dos farmacêuticos validar as prescrições médicas, efetuar os cálculos da dose necessária de fármaco para a preparação do citotóxico, que diluente utilizar, imprimir os rótulos, com todas as informações pertinentes (desde os dados do doente, dose do fármaco em questão e onde o reconstituir), como também preparar os tabuleiros com todo o material necessário para a preparação do citotóxico, dentro da câmara de fluxo laminar. A preparação é realizada pelos Técnicos Superior de Diagnóstico e Terapêutica, e depois de feito, há uma dupla verificação por parte do farmacêutico para garantir que foi preparado o que foi prescrito. Foi minha função a preparação dos tabuleiros, como também transferir os recipientes já rotulados para sacos próprios selados, para serem, de forma segura, transportados para os outros hospitais.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Elaboração de Autorização de Utilização Excecional para Vorasidenib **Contextualização:**

Durante o meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar, foi solicitado o Vorasidenib, medicamento que não dispõe de AIM em Portugal. Desta forma, para que possa ser utilizado em contexto nacional, é necessário realizar uma Autorização de Utilização Excecional (AUE) de importação para doente específico às autoridades competentes.

Desenvolvimento:

Os gliomas constituem um grupo de tumores cerebrais, caracterizados pela infiltração difusa no cérebro de células malignas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica estes tumores em diferentes subtipos e graus, com base numa combinação de características histológicas e moleculares [38,39].

Destaco o oligodendroglioma cujo diagnóstico exige obrigatoriamente a presença de uma mutação no gene isocitrato desidrogenase (IDH) (IDH1 ou IDH2), e uma codeleção *1p/9q* [40,41]. Clinicamente estes tumores podem manifestar-se através de convulsões focais, ou serem detetados acidentalmente em exames de imagem [41].

Em condições fisiológicas normais, as enzimas da IDH1 e IDH2 catalisam, por meio de uma reação de descarboxilação oxidativa, a conversão do isocitrato em α -cetoglutarato (α KG) [42]. No entanto, as mutações nos genes ID1 e ID2 conferem uma função neomórfica às respetivas enzimas, que passam a converter o NADPH e α KG a NADP⁺ e 2-hidroxioglutarato (2-HG), respetivamente, metabolito estruturalmente semelhante ao α KG que atua como um inibidor competitivo fraco das dioxigenases dependentes de α KG, levando à hipermetilação das histonas e DNA, bem como ao bloqueio da diferenciação celular [38,42,43].

Com base neste mecanismo patogénico, surgiram terapêuticas alvo, nomeadamente inibidores seletivos das enzimas IDH mutadas, como o vorasidenib [39].

O vorasidenib é um inibidor duplo, penetrante da barreira hematoencefálica, das IDH1 e IDH2 mutadas, indicado, em monoterapia, no tratamento de astrocitoma, ou oligodendroglioma predominantemente sem realce após a captação de contraste, com mutação R132 da IDH1 ou mutação R172 da IDH2, em doentes adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade, após intervenção cirúrgica [38,44,45,46].

Este fármaco demonstrou ter a capacidade de reduzir significativamente os níveis de 2-HG, reverter as alterações epigenéticas, impedindo o bloqueio da diferenciação celular exercida pelo metabolito, e levar à redução do crescimento e invasão do tumor, de forma a

melhorar potencialmente os resultados para o utente. É de realçar que foi verificado um redução nos níveis de 2-HG em 92.6% dos doentes tratados com 50mg/dia de vorasidenib num estudo perioperatório. [38,46,47]

Apesar do seu potencial clínico e aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de gliomas com mutações no IDH, o vorasidenib ainda não dispõe de AIM em Portugal.

Assim, perante a ausência de alternativa terapêutica no mercado nacional, para a utilização de vorasidenib em contexto hospitalar, foi necessário a submissão de um pedido de AUE, concedida pelo INFARMED, segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, no artigo 92.º, para cedência do medicamento a um doente específico [48].

Desta forma, a Diretora dos SFH recebeu uma prescrição com um pedido de utilização de vorasidenib por AUE, acompanhada por uma a justificação clínica detalhada, que fundamentava a imprescindibilidade do tratamento e a inexistência de alternativas em Portugal.

Após a verificação da justificação, competiu o SFH criar o pedido no portal do Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologia de Saúde (SIATS), processo no qual participei ativamente, seguindo os seguintes passos:

- Caracterização do Doente: Identificação codificada (sigla com as três primeiras consoantes do último nome e as duas primeiras do primeiro), data de nascimento e género.
- Caracterização do Pedido: a duração prevista do tratamento (sempre 12 meses, fora exceções); indicação terapêutica proposta; justificação da imprescindibilidade do medicamento e ausência de alternativas terapêuticas; estratégia terapêutica (posologia); historial do doente.
- Caracterização do Fármaco: como vorasidenib não tem AIM em Portugal, fo necessário selecionar a opção de importação. O sistema apresentou uma lista de formas farmacêuticas autorizadas para importação, tendo sido selecionada a proveniente de França. As restantes características foram preenchidas automaticamente pela INFARMED.
- Anexar documentos obrigatórios: Resumo das Características do Medicamento (RCM); provas preliminares de benefício clínico; Certificados de Boas Práticas de Fabrico (GMP); Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT).

Depois da aprovação por parte da CFT, cabe Conselho de Administração (CA) e por fim ao INFARMED validar o AUE requisitado.

Assim que se obteve a validação por parte da INFARMED, foi emitido um número de AUE específico para a doente, que permitiu à médica prescritora realizar a encomenda diretamente ao laboratório, que neste caso foi da França.

Conclusão:

Apesar de determinados medicamentos não disporem de AIM em Portugal, é possível em situações de ausência de alternativas terapêuticas assegurar o acesso a fármacos considerados imprescindíveis.

A participação no processo de submissão do pedido de AUE para o vorasidenib permitiu-me compreender, de forma prática, como se articula a vertente clínica, regulamentar e logística no acesso a medicamentos inovadores.

Atividade 2: Adesão de um Utente na Dispensa em Proximidade

Contextualização:

A Dispensa em Proximidade, regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 138/2023, de 29 de dezembro [49], estabelece o regime que visa facilitar o acesso dos medicamentos e outros produtos de saúde ao utente, em pontos próximos da sua área de residência, representando uma alternativa à dispensa presencial nos SFH. Durante a minha passagem pelo ambulatório na farmácia central, tive oportunidade de acompanhar e participar no processo de adesão de um utente a este projeto, motivado pelo desvio significativo que este necessitava de realizar para proceder ao levantamento da sua medicação.

Desenvolvimento:

A Dispensa em Proximidade constitui um marco relevante na evolução dos cuidados farmacêuticos, com particular importância em contexto hospitalar, na medida em que contribui para a minimização de constrangimentos económicos e de mobilidade enfrentados pelos utentes, o que favorece a adesão à terapêutica e os resultados em saúde, garantindo sempre a intervenção e acompanhamento farmacêutico.

Segundo a Norma Geral da Dispensa de Medicamentos e Produtos de Saúde em Proximidade (09-NGE-01-001-01) [50], desenvolvida pela Ordem dos Farmacêuticos, com orientações profissionais que auxiliam no processo de dispensa, um utente é considerado elegível para dispensa quando demonstra, de forma livre e informada, interesse em aderir ao projeto, reunindo as condições para cumprir, pelo seu cuidador ou de forma autónoma, o esquema terapêutico definido, devendo ainda apresentar um quadro clínico e terapêutica estabilizados [51].

Aquando do atendimento em ambulatório, após verificados os critérios de elegibilidade do utente e confirmada a inclusão da terapêutica na lista aprovada pelo Despacho n.º 10110/2024, o passo seguinte consiste na realização de uma consulta farmacêutica [52].

A consulta farmacêutica tem como objetivo validar a prescrição e o regime posológico, dar a conhecer ao utente o protocolo terapêutico em vigor e o modo de utilização e armazenamento dos medicamentos, prestar informações sobre a doença, prevenir reações adversas e interações medicamentosas, salvaguardando ainda a transmissão de informação relativa aos direitos e deveres do doente aderente ao projeto.

Desta forma, a primeira dispensa é obrigatoriamente realizada nos SFH, de forma a garantir o cumprimento dos objetivos, a prestação da informação necessária à adequada utilização do medicamento, bem como a análise da medicação habitual do utente, fora contexto hospitalar, que deverá ser anotada no formulário de acompanhamento terapêutico (Anexo 3). Isto garante o despiste de possíveis interações medicamentosas, além de permitir que, em futuras consultas, seja possível dar a continuidade à monitorização do doente e verificar o surgimento de possíveis alterações.

O utente deve assinar uma declaração na qual afirma que pretende que a sua medicação seja dispensada noutro local que não os SFH (Anexo 4).

Os locais de dispensa podem abranger farmácias comunitárias que estão aderentes ao projeto e registadas no INFARMED, ou outros estabelecimentos e serviços do SNS que garantam um cuidado hospitalar ou de saúde primários, desde que seja assegurada a presença de um farmacêutico com a competência e formação complementar específica.

Após a seleção do local mais vantajoso, é emitido um guia de tratamento semelhante aos encontrados em farmácia comunitária, que permite aos farmacêuticos que irão realizar a dispensa em proximidade noutro local que não os SFH, ter acesso à medicação. Para além disso, é fornecido ao utente uma lista com as datas em que deve proceder ao levantamento da medicação, sendo que cada dispensa deve assegurar o tratamento para um período de 2 meses.

Assim, na primeira dispensa realizada em contexto hospitalar, o utente leva consigo medicação correspondente a um período de tratamento de 2 meses, acompanhada de um cronograma de levantamento, que permitirá dar continuidade à terapêutica com dispensas subsequentes de igual duração, até perfazer um total de 12 meses. Terminado este período temporal, deve voltar aos SFH para nova consulta farmacêutica, de modo a atualizar a guia.

É de realçar que, sempre que se verificarem atualizações nas prescrições, condizentes com potenciais interações medicamentosas e/ou perda de eficácia da terapêutica, o utente deve dirigir-se novamente aos SFH e ser alvo de uma nova consulta.

A rastreabilidade do circuito do medicamento, desde a Farmácia Hospitalar até ao local da dispensa em proximidade, é garantida através de um sistema informático de gestão integrado que destacam os pontos-chaves ao longo da cadeia de distribuição.

A dispensa no outro local, quando efetuada, é comunicada aos SFH através de um sistema de informação integrado, que assegura uma comunicação contínua entre a SFH e o farmacêutico no local de dispensa em proximidade, para centralizar o bem-estar e segurança do utente, de modo a reportar questões de farmacovigilância.

Os medicamentos destinados ao projeto são armazenados num Armazém Central, disponibilizado pelo Serviço de Utilização Comum dos Hospitais (SUCH), responsável pela correta gestão de stock, atualização do respetivo sistema de informação e comunicação com as distribuidoras farmacêuticas para fazer chegar o medicamento ao local da dispensa.

Conclusão:

A implementação da Dispensa em Proximidade é um avanço relevante no acesso aos cuidados farmacêuticos, permitindo reduzir as barreiras geográficas e económicas que frequentemente comprometem a adesão à terapêutica. Este projeto assegura portanto a continuidade e qualidade do acompanhamento clínico, ao mesmo tempo que proporciona uma maior comodidade ao utente, sem comprometer a segurança e rastreabilidade do processo da dispensa. Durante o estágio, o contacto direto com este modelo de dispensa, foi determinante para a compreensão do papel central do farmacêutico na otimização dos resultados terapêuticos.

Atividade 3: Protocolo de intervenção – Extravasamento de Paclitaxel.

Contextualização:

Durante o meu período na UCPC, foi reportado, um caso de extravasamento de paclitaxel aquando a sua administração. Face a esta ocorrência, e acompanhada pela equipa de farmacêuticos, desenvolvemos um protocolo de intervenção, de forma a padronizar a resposta perante futuros extravasamentos de paclitaxel, promovendo uma resposta imediata e eficaz, de modo a reduzir potenciais complicações para o doente.

Desenvolvimento:

Atualmente, existem múltiplas opções terapêuticas para o tratamento da doença oncológica, mais especificamente, o cancro da mama, cuja escolha depende do prognóstico, estadiamento e/ou reincidência da patologia, bem como das comorbilidades e da idade do

doente. Apesar da cirurgia ser o tratamento mais comum no cancro da mama, a quimioterapia constitui uma alternativa importante, baseada na administração de fármacos citotóxicos, direcionados para retardar ou bloquear o crescimento das células tumorais, por vias apoptóticas ou pela inibição da divisão celular [53,54].

Entre os agentes quimioterápicos utilizados no tratamento do cancro da mama, destaco o paclitaxel [55], pertencente à classe dos taxanos, derivado da planta medicinal *Taxus brevifolia* [56]. Este fármaco é um agente antimicrotubular, que promove a morte celular pela sua capacidade de induzir a agregação e estabilização dos microtúbulos, o que irá impedir a normal reorganização da rede microtubular, processo essencial para as funções celulares vitais mitóticas e da interfase, culminando no bloqueio do ciclo celular e indução da apoptose [56,57,58]. O paclitaxel está aprovado em Portugal como terapêutica contra o cancro da mama (tratamento inicial ou adjuvante, consoante a dimensão e características do carcinoma), mas também contra o cancro do ovário, o carcinoma avançado das células não pequenas do pulmão, e ainda Sarcoma de Kaposi, associado à SIDA [57].

Na preparação da solução para perfusão, (Anexo 5) utilizou-se 23mL do fármaco citostático e 250mL de solução glucosada 5%, de forma a obter uma solução final com a dose prescrita pelo médico. Esta preparação requer igualmente um sistema com filtro de partículas, a fim de reduzir o risco de contaminação.

O extravasamento, evento adverso associado à administração por via endovenosa, é definido, em contexto oncológico, como uma fuga accidental de terapias anticancerígenas sistémicas nos tecidos subdérmicos/subcutâneos, em redor do local de administração [59].

Consoante o potencial para causar danos nos tecidos quando extravasados, podemos classificar os agentes antineoplásicos em três categorias [60]: não vesicantes, irritantes e os vesicantes. Os irritantes, como a carboplatina, cisplatina, fluorouracil, oxaliplatina, são capazes de causar inflamação, irritação ou dor no local de extravasamento, e, em volumes consideravelmente elevados, ulceração, sem originar necrose tecidual. Os não vesicantes, como a ciclofosfamida e gentacitabina, são considerados compostos neutros, que podem provocar dor no local na injeção e ao longo da veia, sem induzir inflamação, nem danos. Por fim, os vesicantes, responsáveis pelas reações mais graves no local do extravasamento, são capazes de induzir dor intensa, inflamação e formação de bolhas na pele e nas estruturas subjacentes. Na ausência de tratamento, as reações podem evoluir para necrose tecidual, comprometendo a viabilidade do tecido afetado.

Os vesicantes são ainda subdivididos com base no seu mecanismo de ação, importante para a escolha da estratégia de intervenção após o extravasamento: com ligação ao DNA,

como a doxorrubicina e mitomicina, e sem ligação ao DNA, como é o caso do paclitaxel, mas também do docetaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina.

Devido ao extravasamento reportado com o paclitaxel, foi necessário realizar um protocolo de intervenção (Anexo 6), onde, segundo as guidelines [60,61], o tratamento envolve a aplicação de calor e administração subcutânea de hialuronidase, dentro da primeira hora da ocorrência do extravasamento.

A hialuronidase é uma enzima, cujo mecanismo de ação reside na capacidade de degradar o ácido hialurónico, componente fundamental da matriz extracelular, aumentando a permeabilidade das membranas, de modo a facilitar a dispersão e diluição de fármacos nos tecidos perivasculares. Desta forma, esta enzima cria uma superfície mais ampla para a diluição e aspiração do agente extravasado, de forma a, no caso do paclitaxel, minimizar a lesão tecidual [62,63,64,65,66,67].

Em Portugal, a hialuronidase está aprovada para utilização exclusiva em contexto hospitalar, apresentando-se na forma farmacêutica de pó para solução injetável, nas doses de 150 UI e 1500 UI [68]. No hospital, de momento, encontra-se apenas disponível a dose de 150 UI pelo que foi realizado os cálculos para essa dose.

Na elaboração do protocolo (Anexo 6) foram incluídas as informações, desde como reconstituir a apresentação de 150UI, ao modo de administração, como também outras indicações pertinentes para os prestadores de cuidados de saúde.

Segundo a literatura, a quantidade de hialuronidase a administrar perante uma situação de extravasamento varia entre 150 – 1500 UI, via subcutânea, ao redor da área afetada, sendo que cada administração não deve ultrapassar os 0.5mL [60,69,71].

Face à dimensão da área afetada pelo extravasamento de paclitaxel, apesar de não haver guidelines específicas que indiquem a relação volumétrica entre a quantidade de hialuronidase a administrar consoante o paclitaxel extravasado, em consenso com o médico, optou por se administrar a dose máxima suportada pelo ser humano, 1500 UI.

Desta forma, foram utilizadas 10 ampolas de Hialuronidase de 150 UI, de modo a atingir 1500UI. Caso a dose inicial não traduzisse uma melhoria clínica suficiente, este processo poderia ser repetido, ao fim de 3-4 horas [69].

Conclusão:

Embora a ocorrência de extravasamento de antineoplásicos seja rara, com uma incidência entre 0,01% e 7% [70], esta situação é considerada uma emergência oncológica que requer uma intervenção imediata, dado que pode originar consequências irreversíveis e, em casos extremos, fatais para o doente oncológico a fazer tratamento.

Neste contexto, o farmacêutico desempenha um papel central, na atualização ou elaboração de protocolos, permitindo que os restantes prestadores de cuidados de saúde saibam como atuar em situações excecionais como esta.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Fotossensibilidade induzida por Fármacos

1. Contextualização.

A fotossensibilidade refere-se a reações cutâneas causadas ou exacerbadas pela exposição concomitante de agentes exógenos/endógenos e radiações UV, originando manifestações anormais da pele, denominadas de fotodermatoses. [72]

As fotodermatoses podem ser classificadas em diferentes categorias, com base na sua etiologia e mecanismos subjacentes (Tabela 3) [72,73,74]:

Tabela 3: Classificação das fotodermatoses (Adaptado de [72,73,74])

Secundárias a agentes exógenos	Fototoxicidade; Fotoalergia.
Secundárias a agentes endógenos	Porfírias cutâneas; Pelagra.
Idiopáticas	EPL; Urticária solar; Dermatite actínica crónica; Prurigo actínico; Hidroa vaciniforme
Dermatoses fotoexacerbadas	Lúpus; Dermatomiositose; Doença de Darier; Pênfigos; Penfigoíde bolhoso.
Genodermatoses	Xeroderma pigmentoso; Síndrome de Bloom; Síndrome de Cockayne; Síndrome de Kindler; Síndrome de Rothmund-Thomson; Tricotiodistrofia.

A patogenicidade da fotossensibilidade tem por base, direta ou indiretamente, a presença de cromóforos anormais, ou normais mas em quantidades excessivas, capazes de absorver a energia de radiação, podendo ser classificados como endógenos ou exógenos [73].

Dentro dos cromóforos endógenos, estão incluídos os ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, melanina e 7-deidrocolesterol (precursor da vitamina D), componentes habituais da pele, que na exposição não controlada de radiação solar podem levar à exacerbação ou génese de fragilidades cutâneas. Neste grupo temos também porfirina, produzida no fígado, que funciona como um intermediário para a biossíntese do heme, cuja acumulação na pele e subsequente exposição à radiação, causa hipersensibilidade e dor intensa [73,76,75,77].

Por sua vez, os cromóforos exógenos são substâncias químicas ou fármacos, que atingem a pele sistemicamente ou por aplicação tópica, que em combinação com a radiação, desencadeiam reações de fotossensibilidade. Entre os diversos fatores que podem desencadear fotodermatoses, a terapêutica farmacológica assume particular destaque, dado que muitos utentes, por falta de literacia em saúde, desconhecem a fotossensibilização como

potencial efeito adverso, e permanecem inadvertidamente expostos à radiação solar durante o tratamento [72,78].

Porém, apesar de um fármaco ser considerado potencialmente fotossensíveis, é fulcral compreender o mecanismo que este segue de forma a para causar o dano celular, de modo a melhor facilitar a avaliação clínica ao balcão, assim como orientar o utente quando às medidas de prevenção e tratamento. Deste modo, esta pesquisa demonstrou-se deveras essencial para o farmacêutico, permitindo uma identificação precoce de sinais de alerta, como também aconselhar adequadamente, contribuindo para a segurança e eficácia da terapêutica.

2. Mecanismos de fotossensibilidade – Fototoxicidade e Fotoalergia

A fotossensibilidade induzida por fármacos pode ocorrer por dois mecanismos, fototoxicidade ou fotoalergia (Figura 1) [78].

A fototoxicidade, mecanismo mais frequente nas reações de fotossensibilidade induzidas por fármacos, corresponde a uma resposta inflamatória exagerada ao sol, através de uma via não imunológica. Neste processo, um cromóforo exógeno, como um fármaco ou um metabolito, absorve energia da radiação e consequentemente, os eletrões do agente fotossensibilizante passam para o seu estado excitatório. À medida que as moléculas instáveis retornam ao seu estado fundamental, existe transferência de energia para as estruturas subjacentes, levando ao dano celular [73,74,75,76,78,79].

Os danos nestes componentes celulares dependem da quantidade de fármaco presente na pele, sendo esta concentração dependente quer da via de administração, como das características de absorção, distribuição e metabolismo de cada indivíduo. Desta forma, os compostos administrados sistemicamente tendem a provocar um dano superior a nível da derme (sobretudo nos mastócitos e células endoteliais), enquanto os aplicados topicamente danificam maioritariamente os queratinócitos na epiderme[76].

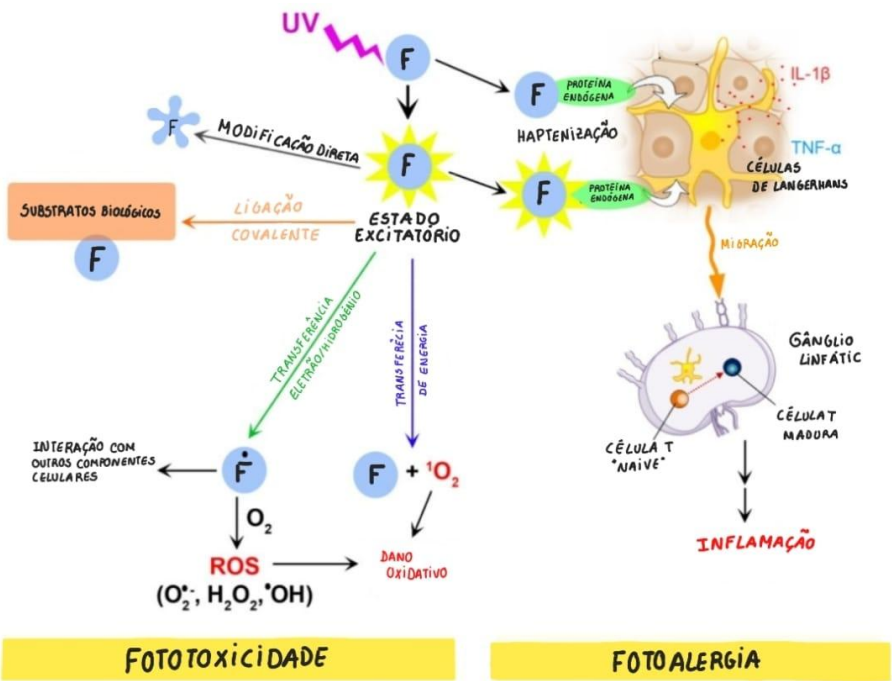
Os mecanismos que levam à fototoxicidade podem ser não dependentes de oxigénio, ou dependentes, sendo estas últimas mais frequentes. Desta forma, os mecanismos dependentes de oxigénio podem se subdividir em dois tipos de reações, reação tipo I, caracterizadas pela formação de radicais livres, ou reação tipo II, que envolvem a formação de um oxigénio *singlet* [76,78,80,81]. Nas reações tipo I, o fotossensibilizador, no seu estado excitatório, reage com biomoléculas (lípidos, proteínas ou DNA), transferindo-lhe um eletrão ou um átomo de hidrogénio que, como consequência, leva à formação de radicais

livres. Esses radicais livres podem atacar diretamente as biomoléculas, danificando-as, ou reagir com o oxigénio presente, levando à formação de radicais altamente reativos, como o radical peróxido ou o radical hidróxido. Paralelamente, nas reações tipo II, o fotossensibilizador, no seu estado excitatório, transfere energia para o oxigénio no estado fundamental, produzindo um oxigénio *singlet*. O oxigénio *singlet* vai ser um potente agente para oxidar os componentes celulares como os lípidos, provocando a peroxidação lipídica, proteínas, especificamente através das suas cadeias laterais de aminoácidos, e o Ácido Desoxirribonucleico (DNA) [80].

Por outro lado, os mecanismos não dependentes de oxigénio podem ser pela modificação direta do fármaco, levando a produção de fotoprodutos estáveis que por si só são tóxicos para a célula, mas também pela ligação covalente entre substratos biológicos e fotoprodutos [76,78].

Já a fotoalergia, mecanismo de fotossensibilidade menos frequente, é uma reação mediada pelo sistema imunitário, mais concretamente de hipersensibilidade do tipo IV, ou seja, mediadas por células T [77]. Assim, a fotoalergia inicia-se quando um agente exógeno, neste caso os fármacos, são bioativados pela radiação UV, e consequentemente, ligam-se covalentemente às proteínas endógenas, num processo chamado de haptização, dando origem a um complexo que será reconhecido como um corpo estranho. É de destacar que um fotossensibilizante pode se comportar como um hapteno ou um pró-hapteno logo, neste contexto, quando a radiação atinge o fármaco, se este se comportar com hapteno, irá ligar-se diretamente nas proteínas endógenas, porém, se se tratar de um fármaco que se comporta como um pró-hapteno (situação mais frequente), a radiação promove primeiro a sua transformação num hapteno, e, subsequentemente, a sua ligação a proteínas endógenas, desencadeando igualmente a formação do fotoalérgico[73]. Posteriormente este fotoantígeno é processado pelas células de Langerhans, levando ao aumento de produção de IL-1 β e TNF- α , citocinas que atuam como “sinais de perigo”, promovendo a resposta imunológica. As células de Langerhans migram até aos gânglios linfáticos dando início à fase de sensibilização, onde os linfócitos T *naive* irão de diferenciar para produzir linfócitos T de memória, específicos para o fotoalérgico. Devido a este facto, a resposta fotoalérgica tem um início tardio, e apenas em exposições subsequentes é que se desencadeia a fase efetora, ou seja, a manifestação clínica propriamente dita [79].

Figura 1: Esquema dos mecanismos de Fotossensibilidade: Fototoxicidade e Fotoalergia (Adaptado de [82])



3. Classes Farmacológicas Fotossensíveis.

Segundo a literatura, as substâncias capazes de induzir a fotossensibilidade abrangem uma ampla e crescente lista, envolvendo diversas classes farmacológicas, desde antimicrobianos, anti-hipertensores, anti-inflamatórios, psicotrópicos, entre outros.

Assim, apresento na Tabela 4 um compilado dos fármacos mais mencionados na literatura como fotossensíveis, sendo que os que se encontram com assinalados com *...* são os associados a reações fotoalérgicas, os sublinhados referentes a reações fototóxicas, e os a **negrito** corresponde a reações mistas. Os que não se encontram assinalados, não há evidências concretas do tipo de fotossensibilidade que provocam.

Tabela 4: Principais Classes Farmacológicas fotossensíveis (Adaptado de [73,75,78,79,83])

Antibacterianos	Cefalosporinas: Cefotaxima; ceftazidima.
	Fluoroquinolonas: <u>Ciprofloxacina</u> ; Levofloxacina; Ofloxacina ; Lomefloxacina ; Enoxacina; Sparfloxacina; Perifloxacina
	Tetraciclinas: <u>Minociclina</u> ; Doxíciclina; Demeciclina; Tetraciclina; <u>Limeciclina</u> ; Dimetilclotetraciclina.
	Outros: *Dapsona*, Isoniazida; Pirazinamida; Sulfonamidas; Trimetoprim.
Antifúngicos	Cetoconazol; Itraconazol ; <u>Voriconazol</u> ; Terbinafina; <u>Griseofulvina</u> .
Antimaláricos	Atovaquona/Proguanilo; Cloroquina; Hidroxicloroquina; Quinina.
Antirretrovíricos	Efavirenz ; Tenofovir.
Antidepressores	Antidepressores tricíclicos: Clomopramina; Imipramina.

	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: Fluoxetina; Fluvoxamina; Paroxetina; Sertralina.
Antipsicóticos	Cloropromazina ; Clozapina.
Ansiolíticos	Alprazolam.
Antiarrítmicos	<u>Amidarona</u> ; Quinidina.
Antiagregantes plaquetários	Clopidogrel; Triflusal.
Antidislipídicos	Estatinas: Atorvastatina; Sinvastatina; Fenofibrato
Antiácidos e antiulcerosos	Esomeprazol; Pantoprazol; Ranitidina
Anti-Hipertensores	Diuréticos: <u>Furosemda</u> , Hidroclorotiazida , <u>Triamtereno</u> .
	IECAS: Enalapril; Ramipril.
	ARA: Candesartan; Irbersatan; Losartan; Olmesartan; Valsartan
	Antagonistas dos canais de cálcio: Amlodipina; <u>Dialtiazem</u> ; <u>Nifedipina</u>
Antidiabéticos	Sulfonilureias: Glibenclamida Metformina
AINEs	*Benzidamina*; Celecoxib ; *Cetoprofeno*; Diclofenac; Etofenamato; <u>Ibuprofeno</u> ; <u>Naproxeno</u> ; *Piroxicam*
Fármacos usados em afeções cutâneas	Ácido aminolevulínico e aminolevulinato de metilo; Cloro-hexidina; Composto de alcatrão; Psoralenos; Retinoides
Antineoplásicos	Antimetabolitos: Capecitabina; <u>Fluorouracilo</u> ; <u>Metotrexato</u> .
	Alquilantes: <u>Dacarbazina</u> ; Hidroxicarbamida.
	Antimicrotúbulos: Docetaxel; *Paclitaxel*; Vinblastina.
	Inibidores da tirosinases: Crizotinib; Dabrafenib; Erlotinib; Imatinib; Vandetanib; <u>Vemurafenib</u> .
	Antiandrogénios: Bicalutamida; Flutamida.
Fármacos diversos	Carmazepina; Difenidramina; Pirfenidona; Contracetivos hormonais (Etinilestradiol)
Outros	Hiperico

4. Manifestações Clínicas.

A fotossensibilidade induzida por fármacos pode apresentar manifestações clínicas bastante variadas, dependendo se o mecanismo subjacente é a fototoxicidade ou a fotoalergia (Tabela 5) [78].

A fototoxicidade, por se tratar de uma reação inflamatória cutânea não imunológica, manifesta-se rapidamente, geralmente 30 minutos a 24 horas após a exposição do agente fotossensibilizante à radiação UV [84], incluindo após a primeira dose. As lesões cutâneas clássicas associadas à fototoxicidade correspondem a um dano direto nos queratinócitos [78], tipicamente restritas zona da pele exposta ao sol, com uma demarcação nítida da área

afetada, apresentando-se como um eritema ardente e doloroso, mimetizando uma queimadura solar, em associação com sintomas como edema, prurido ou vesiculação, e ainda necrose celular e infiltração neutrofílica e linfocítica na derme em exames histológicos [78,84]. Após a resolução da reação é expectável que, nas áreas afetadas, haja uma hiperpigmentação residual, podendo permanecer por vários meses [76].

Em contrapartida, a fotoalergia envolve um mecanismo imunológico, pelo que requer uma sensibilização prévia do agente fotossensibilizante, o que implica que o tempo de início da reação seja tardio (24 a 48 horas após a exposição em indivíduos previamente sensibilizados)[83,84]. Todavia, vale realçar que pode haver a manifestação de reações fotoalérgicas na primeira exposição, por reações cruzadas entre moléculas estruturalmente semelhantes [83]. Clinicamente apresenta-se como um eczema agudo ou subagudo pruriginoso, caracterizado por lesões eritematosas, vericulopapulares, com formação de crostas e espongiose epidérmica [76] ou, em casos raros, bolhosas, podendo estender-se, ao contrário da fototoxicidade, para áreas não expostas à radiação[83].

Tabela 5: Quadro com principais diferenças entre fototoxicidade e fotoalergia (Adaptado de [83,85])

	Fototoxicidade	Fotoalergia
Mecanismo patológico	Não Imunológico Radicais livres de oxigénio com lesão direta	Imunológico Hipersensibilidade tipo IV
Incidência	Alta	Baixa
Sensibilização	Não	Sim
Dose de UV	Alta	Baixa
Reações cruzadas	Não	Sim
Morfologia das lesões	Queimadura solar	Eczema
Histologia	Queratinócitos apoptóticos	Dermatite espongiiforme
Limites bem definidos	Sim	Não
Áreas não expostas	Não envolvidas	Podem estar envolvidas
Resolução	Rápida	Pode recorrer
Hiperpigmentação residual	Sim	Não

5. Diagnóstico.

No diagnóstico de um utente com uma erupção cutânea potencialmente induzida por um fármaco, a primeira abordagem foca-se na recolha detalhada de informação, desde a medicação recentemente administrada e o modo de administração, a cronologia relativamente ao início do tratamento e a exposição à radiação o histórico de reações

cutâneas/alergias, bem como os antecedentes familiares, de modo a facilitar a correlação entre os dados recolhidos com a possível presença de um fármaco fotossensibilizante. Os dois últimos pontos são essencialmente importantes para diagnóstico da fotoalergia. [73]

Uma vez suspeitada a fotossensibilidade induzida por um fármaco, o passo seguinte consiste em determinar qual a etiologia da lesão, avaliando as principais diferenças entre a fototoxicidade e a fotoalergia, sumariadas na tabela 5 [76]. No entanto, uma vez que a fotossensibilidade induzida por alguns fármacos pode ter mais do que uma etiologia, a confirmação definitiva do diagnóstico passa por fototestes e biópsia [76].

Relativamente aos fototestes, podem ser distinguidos entre *Phototesting* e *Photopatch* [76,78,79,85]. O *Phototesting*, procedimento mais útil para diagnóstico de reações fototóxicas, consiste em determinar a Dose Eritematosa Mínima (DEM), caracterizada como sendo a quantidade mínima de radiação necessária para levar a um eritema uniforme na área específica exposta à radiação ultravioleta A, B ou luz visível. Ao fim de 24 horas é avaliado a fotossensibilidade do fármaco, sendo que quanto mais baixo for o DEM, maior a fototoxicidade induzida pelo fármaco.

Paralelamente, o *Photopatch*, é amplamente utilizado nas reações fotoalérgicas, baseando-se num processo imunológico específico, que visa identificar fotoalergénios específicos que causam uma reação de hipersensibilidade tardia do tipo IV [79]. Para tal, segue-se um protocolo baseado na aplicação, em duplicado, de doses não irritantes do fármaco ou do agente suspeito sobre a pele, em formato adesivo. Passadas a 24 a 48 horas, um dos adesivos é removido, expondo-o à radiação, sendo os resultados lidos duas vezes, uma 20 minutos após a radiação, e outra 48 horas depois [73]. Assim, considera-se um resultado positivo para a fotoalergia na ausência de reação no local não irradiado e existência de reação no local irradiado, garantindo que da primeira para a segunda leitura, houve uma persistência ou exacerbação da reação [73]. Realço ainda, que no caso de dermatite de contacto alérgica, a reação manifesta-se antes de qualquer exposição à radiação no local onde o adesivo foi colocado enquanto que, para o diagnóstico de fotoalergia de contacto, este só é confirmado quando a reação se verifica exclusivamente na área irradiada, ou quando a intensidade da reação no local irradiado é superior à observada no local não irradiado [73].

A biópsia constitui uma ferramenta complementar, importante no diagnóstico e na distinção entre fototoxicidade e fotoalergia, como também na exclusão de outras patologias quando, sintomatologicamente, são semelhantes [76]. No que diz respeito à fototoxicidade,

os achados histológicos confirmarão a lesão celular direta que esta causa, devido à presença de queratinócitos necróticos como também um infiltrado inflamatório [76,85]. Para confirmação da fotoalergia, apesar das características histológicas serem semelhantes à dermatite de contacto alérgica, a presença de queratinócitos necróticos é sugestivo de fotoalergia [73].

6. Tratamento e prevenção dos efeitos adversos.

A gestão dos efeitos adversos associados à fotossensibilidade assenta em dois eixos fundamentais, a resolução das manifestações cutâneas e a prevenção de novos episódios. Desta forma, a primeira abordagem do farmacêutico para com o utente deve-se reger por uma dispensa informada sobre as características fotossensíveis do medicamento, os potenciais efeitos que advém de uma exposição inconsciente à radiação, como também que medidas preventivas deve adotar.

A medida inicial a considerar recai na remoção do agente agressor, seja do fármaco fotossensibilizante ou da exposição exacerbada de radiação, uma vez que a sua continuidade poderá perpetuar ou agravar as manifestações cutâneas [76]. Caso a terapêutica seja indispensável, perante uma reação fototóxica, a redução da dose irá mitigar os efeitos fototóxicos, já que a reação é dependente da dose enquanto que, para uma reação fotoalérgica, o ajuste posológico não é viável como estratégia de resolução, já que se trata de um processo imunológico [81]. Paralelamente à gestão farmacológica, torna-se igualmente crucial implementar medidas de fotoproteção, evitando a exposição solar direta, ao usar um vestuário que impeça o contacto direto entre o fármaco fotossensibilizante e a radiação UV, como também o uso adequado de protetores solares.

Perante um episódio inflamatório, de forma a aliviar os sintomas associados, são recomendadas intervenções não farmacológicas, aplicando compressas húmidas, frias e suaves, mas também farmacológicas, seja uma terapia anti-inflamatória, com uso de corticosteroides tópicos ou em casos graves, corticosteroides sistémicos, seja agentes antipruriginosos sistémicos [76].

Relativamente à fototoxicidade, se ocorrer hiperpigmentação residual, esta pode ser tratada com uma combinação de ácido retinoico/hidroquinona/hidrocortisona, formulação com efeitos despigmentantes, ou em caso de persistência, terapia a laser [74].

7. Considerações Finais

A fotossensibilidade induzida por fármacos representa um desafio clínico e farmacêutico, devido à ampla variedade de reações cutâneas que pode desencadear e à complexidade inerente ao seu diagnóstico. Esta variabilidade clínica, aliada à semelhança com outras patologias dermatológicas, dificulta a identificação precoce do agente fotossensibilizante, exigindo uma avaliação cuidadosa do histórico de utilização de medicamentos, da cronologia de exposição à radiação UV e do contexto clínico do utente.

Assim, o conhecimento dos mecanismos subjacentes à fotossensibilidade confere ao farmacêutico uma base sólida para compreender como os fármacos interagem com a pele sob a exposição solar, permitindo não apenas identificar situações de maior risco, como também propor um diagnóstico segundo as diferenças entre a fototoxicidade e a fotoalergia.

Além disso, o farmacêutico desempenha um papel central na prevenção e gestão das reações cutâneas, ao fornecer informações detalhadas sobre o fármaco em si, como também orientar o utente, de modo a precaver os efeitos adversos, desde fotoproteção, ajuste de doses quando possível, e acompanhamento clínico.

Desta forma, a compreensão deste tema fortalece a segurança do utente, mitigando os riscos de complicações cutâneas, como também capacitar o farmacêutico, a identificar, intervir, e aconselhar de forma eficaz perante um caso de fotossensibilidade.

Tema 2 – Valvulopatias – Implicação Indireta do Uso de AINEs para a Patologia

1. Contextualização

As Doenças Cardiovasculares (DCV), uma das principais causas de morte no mundo [85], constituem um conjunto de patologias que afetam o sistema circulatório, ou seja, o coração e os vasos sanguíneos, tendo repercussões diretas e indiretas em todos os outros sistemas do organismo.

Os fatores de risco que mais contribuem para o desenvolvimento de DCV são hipertensão arterial, colesterol elevado, diabetes, tabagismo, pré-obesidade/obesidade, sedentarismo, dieta inadequada, considerados estes fatores modificáveis, mas também podem advir de fatores não modificáveis, como o género, idade e património genético [86,87].

A maioria das DCV apresentam uma base aterosclerótica, processo inflamatório caracterizado pela acumulação de lípidos e células inflamatórias na camada mais interna da parede das artérias. O impacto da aterosclerose afeta predominantemente as artérias cerebrais (Doença Cerebrovascular), cardíacas (Doença Coronária) e circulação periférica (Doença Arterial Periférica). No entanto, para além desta causa, as DCV podem resultar de alterações do miocárdio, das válvulas, arritmias ou anomalias congénitas [86,87,88]. Efetivamente, as DCV são um grupo heterogénio de perturbações, mas profundamente interligadas entre si, uma vez que a sintomatologia ou complicações de umas podem desencadear ou agravar outras.

Entre as DCV, destaco as doenças valvulares cardíacas, conhecidas também como valvulopatias, patologia que tem vindo a ganhar lugar nas DCV mais comuns [89,90,91,92], caracterizada como aflições numa ou em mais válvulas cardíacas, cuja origem pode ser congénita ou adquirida [93].

Independentemente da sua origem, as valvulopatias, se não controladas, podem comprometer significativamente a hemodinâmica cardíaca, sendo que a exposição inconsciente do utente a fatores de risco adicionais aumentam a probabilidade de ocorrência de complicações mais severas. Dentro desses fatores, está incluída a automedicação, prática comum na população, que pode assumir particular gravidade em doentes com valvulopatias.

A utilização de medicamentos sem orientação profissional, nomeadamente Anti-inflamatórios Não Esteroídes (AINEs), pode agravar a condição clínica ou até interagir com a terapêutica instituída, comprometendo o controlo da patologia, como também aumentar o risco de eventos adversos.

Desta forma, neste presente trabalho, pretendo debruçar-me sobre as valvulopatias, explorando a sua etiologia, sintomatologia, os tratamentos disponíveis para atenuar sintomas/combater a patologia, bem como analisar a influência dos AINEs no contexto desta doença.

2. Valvulopatias

O coração (Figura 2) é um órgão torácico de configuração prismática, constituído por quatro cavidades: duas aurículas, que funcionam como câmaras recetoras do sangue, e dois ventrículos, responsáveis pela ejeção do sangue, através das artérias, para os demais órgãos [94]. Cada aurícula comunica com o respetivo ventrículo por intermédio de uma válvula cardíaca, que funciona como uma “porta” unidirecional, permitindo que haja fluxo do sangue, sem retorno.

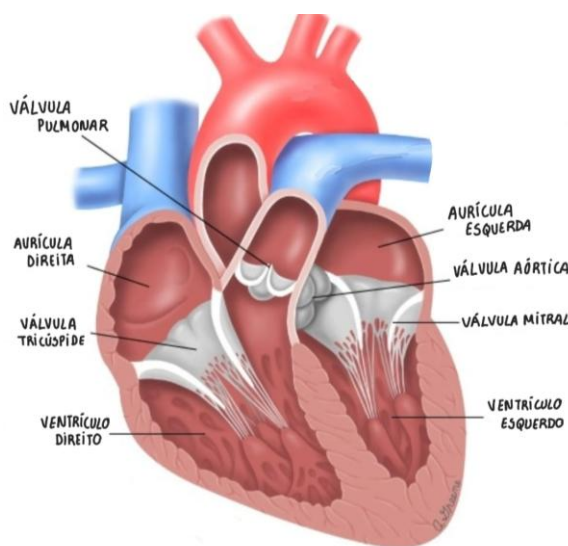


Figura 2 – Representação do Coração e das válvulas (Adaptado de [94])

Desta forma, as válvulas cardíacas irão se abrir e fechar consoante o ciclo cardíaco, que se divide em duas fases, a diástole cardíaca, relacionada com o relaxamento e enchimento, e a sístole cardíaca, relacionada com a contração e ejeção [95]:

- **Diástole cardíaca:** os ventrículos encontram-se relaxados, permitindo a abertura das válvulas mitral e tricúspide, através das quais o sangue flui das aurículas para os ventrículos. Simultaneamente, as válvulas aórtica e pulmonar permanecem fechadas, evitando o refluxo sanguíneo.
- **Sístole Cardíaca:** os ventrículos contraem-se, promovendo a abertura das válvulas aórtica e pulmonar, possibilitando o escoamento do sangue do ventrículo esquerdo para a aorta, e do ventrículo direito para a artéria pulmonar. Neste momento, as válvulas mitral e tricúspide encerram-se, prevenindo o retorno do sangue para as aurículas.

Assim, a integridade estrutural e funcional destas válvulas é indispensável para o adequado seguimento do ciclo cardíaco, sendo que qualquer alteração ou fator que o possa comprometer, poderá repercutir-se tanto na dinâmica cardíaca, como para a homeostasia global do organismo.

A essas alterações estruturais e funcionais das válvulas são designadas de Valvulopatias.

Segundo a literatura, a classificação das valvulopatias baseia-se na associação entre a válvula afetada, e o tipo de comprometimento funcional, conforme ilustrado na Tabela 6 [90,92,96,97].

Tabela 6 – Classificação das Valvulopatias. (Adaptado [90,92,96,97]).

Disfunção	Definição	Valvulopatia
Estenose	Incapacidade de abertura adequada das válvulas para permitir que o sangue flua corretamente.	Estenose Aórtica
		Estenose Mitral
		Estenose Tricúspide
		Estenose Pulmonar
Regurgitação/ Insuficiência	Incapacidade das válvulas se fecharem corretamente e, por consequência causar um refluxo significativo do sangue.	Regurgitação / Insuficiência Aórtica
		Regurgitação / Insuficiência Mitral
		Regurgitação / Insuficiência Tricúspide
		Regurgitação / Insuficiência Pulmonar

Das mencionadas, as mais comuns e mais estudadas pela comunidade científica são a Estenose Aórtica e Insuficiência/Regurgitação Mitral [87,92].

Uma outra condição igualmente relevante das válvulas cardíacas é o prolapso valvular, mais frequente na válvula mitral, porém pode ocorrer nas restantes também, caracterizado pelo deslocamento anormal de uma ou todas as cúspides durante a sístole. Este movimento pode impedir o fecho completo da válvula, podendo resultar de uma regurgitação, embora nem todos os casos tenham repercursões hemodinâmicas significativas [97].

2.1 Etiologia e Patogénese da Valvulopatias.

A etiologia da valvulopatia é multifatorial, abrangendo tanto condições congénitas como adquiridas, e, embora os mecanismos subjacentes não estejam totalmente esclarecidos, a patogénese é geralmente atribuída a uma complexa interação de influências genéticas e ambientais [98]. Relativamente às valvulopatias congénitas, estas resultam de perturbações dos genes que regulam o desenvolvimento normal das válvulas cardíacas, um processo altamente coordenado, com a formação das almofadas endocárdicas [98]. Este processo é designado de Transformação Endotelial para Mesenquimal (EMT), onde inicialmente as células endocárdicas (células endoteliais que revestem o endocárdio) perdem as suas

características de junção intercelular, adquirindo um fenótipo mesenquimal, e migram para o tecido subjacente, formando as almofadas endocárdicas, que mais tarde darão origem às válvulas cardíacas [98]. A EMT é assim, regulada por uma rede complexa de vias de sinalização, onde as mutações/perturbações nessas vias constituem a base da etiologia congénita [98]. Na Tabela 7 estão representadas as principais vias de sinalização afetadas pelas mutações, detetadas em estudo feito a ratos [98].

Tabela 7: Principais vias de Sinalização afetadas por mutações (Adaptado de [98]).

Via de Sinalização	Função	Patologia
Tgf- β	Fator de crescimento transformador β – Essencial para a iniciação da EMT e migração celular.	Almofadas endocárdicas hipoplásticas.
Notch	Regula a atividade transcricional, ativando a EMT, predominantemente através de Notch 1 .	Almofadas endocárdicas defeituosas, que carecem de células mesenquimais.
Wnt/ β -catenina	Indução da EMT mediada por Tgf- β	Inibição da EMT
VEGF	Regula o balanço EMT/Proliferação	Pouco VEGF atenua a proliferação das células.

No que toca à etiologia da patologia adquirida, esta não deve ser compreendida apenas como um processo degenerativo, mas sim como um fenómeno que envolve a reativação de vias moleculares e genes críticos, conduzindo à transformação progressiva de uma válvula inicialmente normal em uma estrutura alterada [98]. A exposição a fatores de risco como hipercolesterolemia, hipertensão, tabaco, todos modificáveis, contribuem para o desenvolvimento das Valvulopatias adquiridas, assim como causas específicas diretas, como infeções bacterianas por *Streptococcus Pyogenes*, responsáveis pela febre reumática [98].

Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento de Valvulopatias adquiridas é a calcificação das válvulas, processo que envolve quer a exposição do utente a fatores de risco, semelhantes ao da aterosclerose, como também influências genéticas onde, segundo a literatura, há expressão de genes de desenvolvimento ósseo nas válvulas [98].

2.2 Sintomatologia

A sintomatologia das valvulopatias manifesta-se de forma variável, dependendo do tipo de válvula afetada, da gravidade da lesão e da capacidade de adaptação hemodinâmica do coração. É importante salientar que o coração, em geral, consegue tolerar quantidades significativas de estenose e regurgitação, pelo que os sintomas clínicos tendem a se revelar apenas numa fase já avançada da doença [99]. No entanto, à medida que a sobrecarga

hemodinâmica se intensifica, seja por aumento da pressão (nas estenoses), ou por excesso de volume (nas insuficiências), a capacidade adaptativa do ventrículo é ultrapassada, originando aumento da pressão diastólica e declínio da função sistólica, culminando em insuficiência cardíaca. Desta forma, dos sintomas mais frequentes, destaca-se a fadiga, dispneia aos esforços, palpitações, angina, fraqueza, refletindo o comprometimento da função cardíaca e a sobrecarga progressiva das câmaras cardíacas.

2.3 Tratamento

O tratamento das valvulopatias é um processo complexo e individualizado, que deve ser adaptado consoante a etiologia da doença, a gravidade da lesão, a presença de sintomatologia e as comorbilidades do utente. De acordo com as guidelines, a terapêutica recomendada enquadra-se em duas categorias principais: terapêutica medicamentosa, destinada a aliviar a sintomatologia, ou intervenção cirúrgica/percutânea, com o objetivo de reparar ou substituir a válvula afetada [100].

Relativamente à terapêutica medicamentosa, uma vez que tem como finalidade gerir e atenuar a sintomatologia, otimizando as condições do paciente, esta não exerce um impacto direto na progressão da doença valvular, e desta forma, não substitui a intervenção cirúrgica quando é necessária. Deste modo, segundo as guidelines, a terapêutica medicamentosa aconselhada passa por diuréticos, Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina, Bloqueadores de Angiotensinas, Antagonistas dos Recetores Mineralocorticoides, Inibidores de Cotransportador 2 de Sódio-Glicose, que constituem a Terapia Médica Otimizada Guiada por Diretrizes para insuficiência cardíaca, frequentemente desenvolvida como consequência da doença valvular [100].

No que diz respeito à intervenção cirúrgica, considerada o tratamento definitivo da doença valvular cardíaca, esta é fortemente recomendada quando a valvulopatia atinge uma severidade clínica ou hemodinâmica que compromete o prognóstico do doente, seja pela presença de sintomas associados a valvulopatias graves, ou em doentes assintomáticos, pela existência de dano cardíaco, como disfunção ventricular esquerda ou dilatação significativa das câmaras cardíacas [100].

As modalidades cirúrgicas centrais dividem-se em reparação valvular ou substituição valvular cirúrgica. A substituição valvular cirúrgica implica a remoção da válvula nativa e a sua substituição por uma prótese, sendo que esta pode ser biológica, derivada de tecido animal tratado (porco, vaca), com uma durabilidade de 10 a 20 anos, com a recomendação

da toma de anticoagulantes como Antagonistas da Vitamina K ou Ácido Acetilsalicílico 100mg, até 3 meses da implantação da prótese, ou mecânica, feitas com materiais sintéticos (titânio, carbono pirolítico ou aço inoxidável), com uma durabilidade mais prolongada, de 20 a 30 anos, mas com a desvantagem de requerem tratamento anticoagulante vitalício para prevenir tromboemólicas [100].

Quando a intervenção cirúrgica aberta é considerada alto risco, as técnicas de transcater tornam-se a alternativa de primeira linha, dado ao seu carácter minimamente invasivo. O procedimento realizado através de cateteres, que são inseridos por vias de acesso vascular periféricas, com o propósito de reparar ou substituir válvulas cardíacas afetadas [100].

3. Utilização de AINEs no Mundo

Os AINEs, uma das classes farmacológicas mais prescritas e amplamente utilizadas a nível mundial, apresentam aplicações terapêuticas em diversas condições clínicas, graças às suas propriedades antipiréticas, analgésicas e anti-inflamatórias, que se manifestam, respetivamente, à medida que a dose aumenta [101]. Recomendado pela OMS, esta classe farmacológica destaca-se como primeira abordagem terapêutica quando existe uma dor ligeira [102]. No entanto, esta ampla extensão terapêutica contribui para que as situações de automedicação sejam muito frequentes, expondo o utente a riscos e efeitos adversos evitáveis, caso houvesse o devido aconselhamento clínico e farmacêutico. É importante realçar que estes riscos são ainda mais preocupantes em indivíduos com patologias crónicas, ou com alterações fisiológicas que comprometem a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, seja a nível gastrointestinal, renal ou, neste caso, cardiovascular, mais concretamente, nas valvulopatias [102].

4. Anti-Inflamatórios Não Esteroides

Os AINEs podem ser classificados segundo diferentes critérios, nomeadamente com a sua estrutura química ou com a seletividade para as isoformas da ciclo-oxigenase (COX) [103]. Essa seletividade para as diferentes isoformas da COX constitui o fundamento principal do mecanismo de ação dos AINEs, uma vez que estes exercem a sua atividade terapêutica através da inibição desta enzima, podendo atuar de forma seletiva para a COX-2, ou de modo não seletivo, inibindo simultaneamente a COX-1 e a COX-2.[103].

Perante um estímulo inflamatório ou lesão tecidual, a fosfolipase A₂ (PLA₂) é ativada e promove a libertação do ácido araquidónico a partir dos fosfolípidos da membrana celular.

Este ácido gordo polinsaturado funciona como o substrato para as duas vias enzimáticas principais, lipo-oxigenase (LOX) e COX [104]. As COX são enzimas catalisadoras da síntese de eicosanóides e desempenham um papel crucial na mediação da inflamação, estando descritas 3 isoformas, COX-1, COX-2 (Tabela 8) e COX-3, cuja relevância farmacológica da última ainda se encontra em investigação [105,106].

Tabela 8: Principais diferenças entre COX-1 e COX-2 (Adaptado de [103,105,106])

COX-1	COX-2
Constitutiva - Estômago, rim, vasos sanguíneos, plaquetas	Indutiva, mas também pode estar presente na ausência de inflamação (cérebro, pulmão, intestino, zona medular do rim e timo)
Regula funções fisiológicas essenciais, como o modulação de respostas imunes e alérgicas, como também manutenção da homeostasia vascular.	Aumenta a taxa de formação de prostanglandinas após a lesão tecidual

Assim, tanto a COX-1 como a COX-2 catalisam a conversão do ácido araquidónico em prostaglandina G_2 (PGG_2), um intermediário inicial que é rapidamente convertido a prostaglandina H_2 (PGH_2), precursor comum para a síntese de diversas prostanglandinas, (entre elas PGE_2 prostaciclina (PGI_2)) e do tromboxano A_2 (TXA_2), mediadores que desempenham funções imprescindíveis tanto para processos fisiológicos, como na inflamação (Figura 3) [105,106,107,108,109]. Desta forma, a inibição destas enzimas pelos AINEs, seja seletivo ou não, reduz a formação do PGH_2 , e consequentemente a síntese das prostanglandinas, incluindo a prostaciclina e tromboxanos, traduzindo-se numa redução dos sintomas indicativos do processo inflamatório como edema, febre e dor [106,107,108].

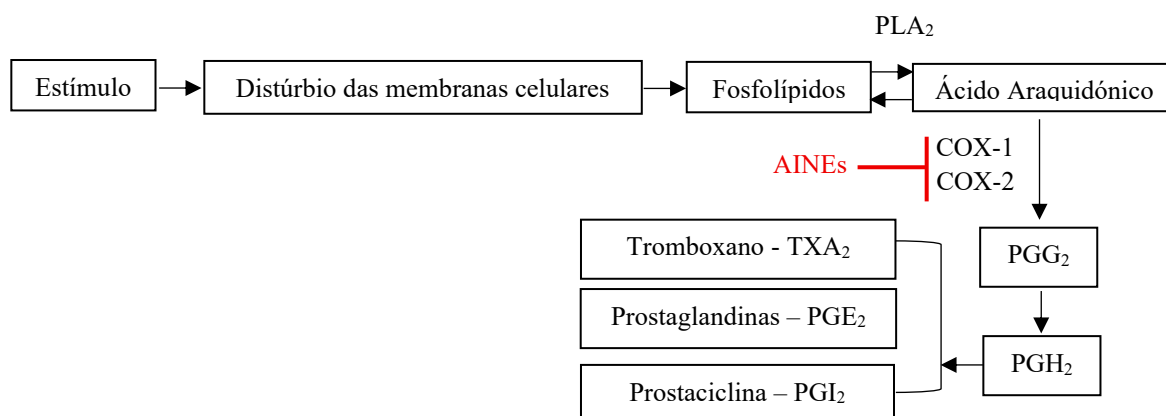


Figura 3: Biossíntese dos eicosanóides e local de ação dos AINEs (Adaptado de [106,107,108])

5. Impacto indireto dos AINEs para as Valvulopatias

Embora as COX desempenhem um papel importante na mediação de respostas inflamatórias, a sua inibição pelos AINEs não se limita apenas aos seus efeitos anti-inflamatórios. De acordo com a literatura, a supressão da atividade das COX, pode conferir efeitos cardioprotetores, como é o caso do ácido acetilsalicílico 100mg, enquanto que os restantes, dependendo da sua seletividade para a COX-1 ou COX-2, da dose e da duração do tratamento, estão associada a um aumento do Risco Cardiovasculares (RCV) [106,110], piorando o prognóstico de indivíduos com valvulopatias.

O impacto dos AINEs relativamente ao Sistema Cardiovascular (SCV) reside principalmente na sua influência sobre a síntese de prostanóides, mais especificamente da TXA₂, PGI₂ e PGE₂ [108].

Relativamente à COX-1, esta apresenta um papel importante na proteção do SCV, exercendo funções anti-trombóticas ou pró-trombóticas, consoante o local de expressão [106]. Nas plaquetas, a COX-1 acopla-se à tromboxano sintase, produzindo predominantemente TXA₂, uma enzima pró-trombótica, que estimula a agregação plaquetária, promove a acumulação de colesterol e a proliferação de células do musculo liso vascular, acelerando a aterogénese, e consequentemente, aumentar a pressão arterial [106,110,111]. Por outro lado, nas células endoteliais, a COX-1 vai acoplar-se à prostaciclina sintase, promovendo a produção de PGI₂, que atua como um potente inibidor de agregação plaquetária e vasodilatador [106,110].

Neste sentido, a PGI₂ e TXA₂ atuam de forma coordenada, fundamental para a homeostasia cardiovascular, exercendo efeitos opostos que permitem manter um fluxo sanguíneo adequado em condições fisiológicas, como também desencadear uma resposta hemostática eficaz em caso de hemorragia, respetivamente. Em indivíduos saudáveis, a atividade de PGI₂ deve sobrepor-se à de TXA₂, de forma a controlar a ativação plaquetária, contribuindo para a manutenção da integridade do SCV [106]. Em situações de ativação plaquetária elevada, a inibição da COX-1 pelo ácido acetilsalicílico 100mg, terá um efeito cardioprotetor, uma vez que irá ligar-se irreversivelmente à COX-1, bloqueando a síntese de TXA₂ nas plaquetas, que por serem anucleadas, não podem produzir mais COX-1, conferindo uma proteção vascular duradoura [112].

A COX-2, apesar de ser considerada uma enzima indutiva, pode ser expressa constitutivamente em certos tecidos, como no endotélio vascular, levando à produção de

PGI₂, mas também no rim, cujo efeito sobre o sistema renal terá implicações indiretas no SCV.

No rim, a COX-2 vai regular a natriurese e a diurese através da produção de prostanoídes vasodilatadores, especialmente PGI₂, que relaxa as arteríolas renais, aumenta o fluxo sanguíneo e facilita a excreção de sódio e água, prevenindo a retenção hídrica e hipertensão. No rim podemos igualmente contar com a intervenção de uma outra prostaglandina, PGE₂, que também intervém na manutenção do fluxo sanguíneo e da taxa de filtração glomerular, na inibição da reabsorção tubular de sódio, mas também no antagonismo da ação da hormona antidiurética e na mediação da secreção de renina nas células justaglomerulares [110,111,113,114].

A inibição da COX-2 e consequente retenção do sódio leva assim à desregulação da pressão arterial e ao desequilíbrio dos fluidos, provocando edema e hipertensão. Todos estes factos vão ter implicações indiretas na progressão das valvulopatias, uma vez que, a sobrecarga de volume e alterações hemodinâmicas aumentam a suscetibilidade do coração já comprometido, favorecendo a progressão para insuficiência cardíaca [115,116].

6. Classes de AINEs Associadas ao Risco Cardiovascular

Diversos AINEs têm demonstrado, em estudos clínicos, um impacto significativo no sistema cardiovascular, sendo a identificação e compreensão destes efeitos essenciais para uma dispensa segura e um aconselhamento adequado ao quadro clínico do utente, de modo a minimizar os eventos adversos em doentes de risco, ou com patologias cardiovasculares preexistentes.

Segundo a literatura disponível, a classe que mais suscitou preocupações relativamente à segurança cardiovascular foi os Inibidores seletivos da COX-2, os Coxibs, sendo que os dados apontam para cerca de 3 casos de episódios aterotrombóticos por cada 1000 doentes/ano em tratamento, cujo risco parece aumentar com a dose, e em doentes com antecedentes de doenças cardiovasculares [118]. Assim, entre os fármacos desta classe, os que apresentaram maior risco cardiovascular foram Rofecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib e Celecoxib, demonstrando um aumento na incidência de Enfarte do Miocárdio [108,117,118].

No entanto para além dos coxibs, os AINEs não seletivos também foram associados a um RCV aumentado, especialmente quando utilizados em doses altas ou por períodos prolongados. O diclofenac, por exemplo, em doses diárias de 150mg apresentou efeitos comparáveis aos de alguns inibidores da COX-2, sendo considerado um dos AINEs

tradicionais com maior propensão para provocar eventos cardiovasculares. Por outro lado, entres os AINEs tradicionais, o naproxeno revelou ser o AINE com um menor risco cardiovascular, sendo por isso considerado o mais seguro nesta perspetiva [108,117,118].

7. Alternativas Terapêuticas

As valvulopatias constituem um grupo de doenças cardíacas de elevada relevância clínica, cujo prognóstico tende a piorar consoante outras comorbilidades cardiovasculares, desencadeadas com a idade, ou com fatores externos, como a administração de AINEs, que, em diferentes graus, estão associados ao aumento do RCV.

Desta forma, cabe ao farmacêutico estar instruído das alternativas terapêuticas que existem para combate da dor, sobretudo quando o utente apresenta patologias que possam ser agravadas pela toma de certos fármacos, garantindo assim uma intervenção segura e individualizada, que previna complicações e promova o uso racional do medicamento.

No aconselhamento farmacêutico, deve se considerar a natureza da dor, por exemplo, no caso de uma dor orofaríngea, poderão ser recomendadas opções tópicas, como sprays ou pastilhas, com anestésicos locais (exemplo Benzocaína e lidocaína), ou até medidas não farmacológicas, como bochechar água morna com sal, que alivam um possível inflamação, sem absorção sistémica significativa. Já perante uma dor muscular, a aplicação tópica de gel anti-inflamatórios (como o Diclofenac) auxilia no combate de dores musculares localizadas, pelo que a absorção sistémica é minina, logo não haverá risco de atingir a corrente sanguínea e poder provocar danos, ou, aplicação de frio e calor no local dorido.

Para ambos os casos, a primeira abordagem terapêutica poderá passar pela utilização do paracetamol, um analgésico e antipirético, que apesar do seu mecanismo de ação ser complexo, e ainda tema de debates, a visão mais recente propõe que o paracetamol funciona como um pró-fármaco, sendo que após a desacetilação hepática do paracetamol a p-aminofenol, este é metabolizado no cérebro pela enzima amida hidrólase de ácidos gordos (FAAH) para formar AM404, análogo de canabinóides endógenos, e responsável pelo efeito analgésico e antipirético [119].

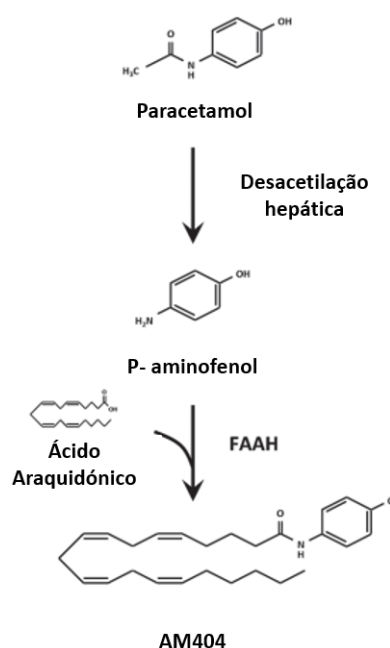


Figura 4: Proposta mais recente do mecanismo de ação do paracetamol (Adaptado de [119]).

O facto de não inibir a COX periférica de forma significativa, faz com que não haja uma alteração na relação de $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$, sendo desta forma mais seguro para indivíduos com RCV.

8. Considerações Finais

As valvulopatias são patologias de elevada relevância clínica, cuja evolução depende da gravidade da lesão valvular, da capacidade de adaptação hemodinâmica do coração e da presença de comorbilidades vasculares.

Fatores externos, como a automedicação ou o uso inadequado de AINEs, podem agravar a condição do doente, contribuindo para a progressão da doença, e aumentando o risco de complicações, como a insuficiência cardíaca.

A gestão da patologia nestes utentes exige uma abordagem individualizada e multidisciplinar, com ênfase na segurança cardiovascular, sendo que o controlo rigoroso da pressão arterial, da função renal e do equilíbrio hídrico é determinante para retardar a progressão da doença e de prevenir complicações.

Desta forma, cabe ao farmacêutico comunitário conhecer as implicações da toma de AINEs para o o SCV, analisando as prescrições de forma consciente, estar atento aos riscos e orientar o utente na escolha de alternativas seguras, quer farmacológicas como não farmacológicas.

Conclusão global

O Estágio Curricular constitui uma das fases mais importantes para um estudante do MICEF, onde podemos constatar que, apesar da ampla carga científica que o curso acarreta, ser farmacêutico significa muito mais do que dominar a teoria. Esta profissão envolve aplicar os conhecimentos científicos na prática clínica diária, avaliar de forma crítica o estado de saúde dos utentes, tomando decisões seguras e personalizadas, de forma a prestar um aconselhamento responsável sobre a utilização de medicamentos e terapêuticas complementares.

O meu estágio em farmácia comunitária reforçou a minha motivação e entusiasmo pela área, permitindo-me aplicar na prática, os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos, com contacto direto com os utentes. Esta experiência contribuiu não só para o meu desenvolvimento científico, mas também humano, nomeadamente no aprimoramento das competências comunicativas, e na adaptação da abordagem científica, consoante as necessidade, expectativas e contexto de cada utente. Para além do mais, o estágio na Farmácia Lemos permitiu-me contactar com outras áreas imprescindíveis para a comunidade, como a Preparação Individualizada de Medicamentos, garantindo a correta administração terapêutica, mas também Manipulação, respondendo a necessidades específicas, quando a proposta terapêutica não se encontra pré-disponível.

Por outro lado, o meu estágio na farmácia hospitalar proporcionou-me uma realidade diferente da farmácia comunitária, evidenciando a importância dos SFH, que apesar de não tão próximo do utente, revela igual relevância para a gestão e segurança da terapêutica dos doentes, bem como papel do farmacêutico na monitorização clínica, prevenção de erros nas prescrições, exercendo um apoio interdisciplinar às restantes equipas de saúde.

Desta forma, o meu estágio curricular permitiu-me compreender que ser farmacêutico representa, para muitos, a principal porta de acesso à saúde, daí a relevância de estarmos sempre atualizados cientificamente, de modo a saber o mínimo de tudo, para poder aconselhar ao máximo.

Bibliografia

- [1]:Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. British Journal of Pain. 2020 Mar 13;14(2):104–14. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7265598/>.
- [2]:Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R, editors. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018, pp.326-335
- [3]:Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2\delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. Pharmacology Research & Perspectives [Internet]. 2016 Feb 27;4(2):e00205. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4804325/>.
- [4]: Infomed ALTER, S.A. Gabaapentina 100 mg, 300 mg, 400 mg, cápsulas: Anexo I - Resumo das Características do Medicamento, aprovado a 22 de dezembro de 2023 [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [5]:Federica Di Cesare, Negro V, Giuliano Ravasio, Roberto Edoardo Villa, Draghi S, P. Cagnardi. Gabapentin: Clinical Use and Pharmacokinetics in Dogs, Cats, and Horses. Animals [Internet]. 2023 Jun 20;13(12):2045–5. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10295034/>.
- [6]:Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro. Artigo 78º. Diário da República, 1º série, nº209.
- [7]: Home | Medvet [Internet]. Divisão de Gestão e Autorização de Medicamentos Veterinários (DGAMV). Disponível em: <https://medvet.dgav.pt/>
- [8]: Plumb D. Plumb's veterinary drug handbook. 7th ed. Stockholm, Wis.: Distributed By Wiley; 2011. pp.561-564
- [9]: Infomed, Generis Farmacêutica, S.A. Modafinil 100mg. Comprimido: Anexo I – Resumo das Características do Medicamento, aprovado a 29 de março de 2023 [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [10]:Modafinil [Internet]. go.drugbank.com. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00745>
- [11]: APSONO. Narcolepsia [folheto informativo na Internet]. 2024 Disponível: <https://apsono.com/files/Narcolepsia.pdf>
- [12]: Afonso P. Antagonistas duplos recetores da orexina: uma nova classe terapêutica para o tratamento da insónia. RPPSM [Internet]. 1 de Junho de 2017.1(2):30-2. Disponível em: <https://www.revistapsiquiatria.pt/index.php/sppsm/article/view/56>

- [13]:Teodorini RD, Rycroft N, Smith-Spark JH. The off-prescription use of modafinil: An online survey of perceived risks and benefits. Hashimoto K, editor. PLOS ONE. 2020 Feb 5;15(2):e0227818. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023288/>
- [14]:Hashemian SM, Farhadi T. A review on modafinil: the characteristics, function, and use in critical care. Journal of Drug Assessment. 2020 Jan 1;9(1):82–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21556660.2020.1745209>
- [15]:Kim D. Practical Use and Risk of Modafinil, a Novel Waking Drug. Environmental Health and Toxicology [Internet]. 2012 Feb 22;27. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3286657/>
- [16]:Roberts C, Jones A, Sumnall H, Gage S, Montgomery C. How effective are pharmaceuticals for cognitive enhancement in healthy adults? A series of meta-analyses of cognitive performance during acute administration of modafinil, methylphenidate and d-amphetamine. European Neuropsychopharmacology [Internet]. 2020 Jul 21 38. Disponível em: <https://researchonline.ljmu.ac.uk/id/eprint/13268/>
- [17]:Sharif, S., Guirguis, A., Fergus, S., & Schifano, F. (2021). The Use and Impact of Cognitive Enhancers among University Students: A Systematic Review. Brain sciences, 11(3), 355. Disponível em <https://doi.org/10.3390/brainsci11030355>.
- [18]:Schifano, F., Catalani, V., Sharif, S., Napoletano, F., Corkery, J. M., Arillotta, D., Fergus, S., Vento, A., & Guirguis, A. (2022). Benefits and Harms of 'Smart Drugs' (Nootropics) in Healthy Individuals. Drugs, 82(6), 633–647. Disponível em <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01701-7>.
- [19]:Nowak K, Agnieszka Chłopaś-Konowalek, Paweł Szpot, Zawadzki M. The Issue of “Smart Drugs” on the Example of Modafinil: Toxicological Analysis of Evidences and Biological Samples. Journal of Xenobiotics. 2025 Jan 17;15(1):15–5. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jox15010015>.
- [20]:Müller U, Rowe JB, Rittman T, Lewis C, Robbins TW, Sahakian BJ. Effects of modafinil on non-verbal cognition, task enjoyment and creative thinking in healthy volunteers. Neuropharmacology [Internet]. 2013 Jan;64:490–5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3485563/> .
- [21]:Fernández A, Mascayano F, Lips W, Painel A, Norambuena J, Madrid E. Effects of modafinil on attention performance, short-term memory and executive function in university students: a randomized trial. Medwave. 2015 Jun 30;15(05):e6166–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135067/>

- [22]: Infomed, ALTER, S.A. Claritromicina, 500mg Comprimido revestido; Anexo I – Resumo das Características do Medicamento, aprovado a 24 de setembro de 2024 [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [23]: Drugbank. Clarithromycin [Internet]. go.drugbank.com. 2005. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01211>
- [24]: Patel PH, Hashmi MF. Macrolides [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551495/>
- [25]: Quinney SK, Zhang X, Lucksi A, Gorski JC, Li L, Hall SD. Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Mechanism-Based Inhibition of CYP3A by Clarithromycin. Drug Metabolism and Disposition. 2009 Nov 2;38(2):241–8. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2812061/>
- [26]: Abduljalil K, Kinzig M, Bulitta J, Horkovics-Kovats S, Sörgel F, Rodamer M, et al. Modeling the Autoinhibition of Clarithromycin Metabolism during Repeated Oral Administration. Antimicrobial Agents and Chemotherapy [Internet]. 2009 Jul;53(7):2892–901. Disponível em: <https://aac.asm.org/content/aac/53/7/2892.full.pdf>
- [27]: Westphal JF. Macrolide - induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. British Journal of Clinical Pharmacology [Internet]. 2001 Dec 24;50(4):285–95. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046%2Fj.1365-2125.2000.00261.x>
- [28]: Akiyoshi T, Ito M, Murase S, Miyazaki M, Peter Guengerich F, Nakamura K, et al. Mechanism-based Inhibition Profiles of Erythromycin and Clarithromycin with Cytochrome P450 3A4 Genetic Variants. Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2013;28(5):411–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23514827/>
- [29]: Deodhar M, Al Rihani SB, Arwood MJ, Darakjian L, Dow P, Turgeon J, et al. Mechanisms of CYP450 Inhibition: Understanding Drug-Drug Interactions Due to Mechanism-Based Inhibition in Clinical Practice. Pharmaceutics [Internet]. 2020 Sep 1;12(9):846. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7557591/>
- [30]: Infomed, Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A., Atorvastatina, Comprimidos revestidos por película Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [31]: McIver LA, Siddique MS. Atorvastatin [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430779/>
- [32]: DrugBank. Atorvastatin [Internet]. go.drugbank.com. 2025.

Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01076>

[33]:Specialist Pharmacy Service. Managing interactions between macrolides and statins [Internet]. SPS - Specialist Pharmacy Service. 2023. Disponível em: <https://www.sps.nhs.uk/articles/managing-interactions-between-macrolides-and-statins/>

[34]:Como gerir as interações entre as estatinas e os macrólidos? [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2025 Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/como-gerir-as-interacoes-entre-as-estatinas-e-os-macrolidos/>

[35]:Abu Mellal A, Hussain N, Said A. The clinical significance of statins-macrolides interaction: comprehensive review of in vivo studies, case reports, and population studies. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2019 Jul;Volume 15:921–36.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413581/>

[36]:Spanakis M, Alon-Ellenbogen D, Ioannou P, Spervovasilis N. Antibiotics and Lipid-Modifying Agents: Potential Drug–Drug Interactions and Their Clinical Implications. Pharmacy [Internet]. 2023 Aug 1,11(4):130. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2226-4787/11/4/130>

[37]:Recomendações da ESC/EAS para a abordagem clínica das dislipidemias. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2013 Jan;32(1):81.e1–50. Disponível em: <https://www.revportcardiol.org/pt-recomendacoes-da-esc-eas-abordagem-clinica-articulo-S0870255112003307>

[38]:Bombino A, Magnani M, Conti A. A Promising Breakthrough: The Potential of VORASIDENIB in the Treatment of Low-grade Glioma. Current Molecular Pharmacology [Internet]. 2024 Feb 29 [cited 2024 Apr 30]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38425121/>

[39]:Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, Burris HA, Maher EA, Janku F, et al. Vorasidenib, a dual inhibitor of mutant IDH1/2, in recurrent or progressive glioma; Results of a first-in-human Phase I trial. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research [Internet]. 2021 Aug 15;27(16):4491–9.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8364866/>

[40]:Mellinghoff IK, Martin, Blumenthal DT, Mehdi Touat, Peters KB, Clarke J, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. The New England Journal of Medicine. 2023 Jun 4;389(7). Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2304194>

[41]:Pan Z, Bao J, Wei S. Vorasidenib for IDH-mutant grade 2 gliomas: clinical advances and future directions. Frontiers in Oncology. 2025 Jun 27;15.

Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12245911/>

[42]: de Botton S, Mondesir J, Willekens C, Touat M. IDH1 and IDH2 mutations as novel therapeutic targets: current perspectives. Journal of Blood Medicine [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Nov 25]; Volume 7:171–80.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015873/>

[43]: Yang H, Ye D, Guan KL., Xiong Y. IDH1 and IDH2 Mutations in Tumorigenesis: Mechanistic Insights and Clinical Perspectives. Clinical Cancer Research. 2012 Oct 14;18(20):5562–71.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23071358/>

[44]: Konteatis Z, Artin E, Nicolay B, Straley K, Padyana AK, Jin L, et al. Vorasidenib (AG-881): A First-in-Class, Brain-Penetrant Dual Inhibitor of Mutant IDH1 and 2 for Treatment of Glioma. ACS Medicinal Chemistry Letters. 2020 Jan 22;11(2):101–7.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071674/>

[45]: Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. New England Journal of Medicine. 2009 Feb 19;360(8):765–73.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19228619/>

[46]: Voranigo | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2025 Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voranigo>

[47]: Center. FDA approves vorasidenib for Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2024.

Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-vorasidenib-grade-2-astrocytoma-or-oligodendroglioma-susceptible-idh1-or-idh2-mutation>

[48]: Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, Estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano [no artigo 92.º], Diário da República, Série I-A n.º 167:6297-6383.

[49]: Decreto-Lei n.º 138/2023, de 29 de dezembro, Estabelece o regime de dispensa de medicamentos em proximidade, Série I n.º 250:330-336.

[50]: Dispensa Proximidade [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2024

Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/dispensa-proximidade/>

[51]: Portaria n.º 106/2024/1, de 14 de março, Regulamenta o regime de dispensa em proximidade de medicamentos prescritos para ambulatório hospitalar Diário da República. 2024 mar 14; Série I n.º 53: artigo único.

[52]: Despacho n.º 10110/2024, de 29 de agosto. Diário da República, 2.ª série, n.º 167

[53]: Cancro LPC o. Métodos de Tratamento - Cancro da Mama : Liga Portuguesa Contra o Cancro [Internet]. Disponível:<https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama-metodos-de-tratamento/>

[54]: Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa. Onco.News. Suplemento ON46: Trabalhos de Boas Práticas Clínicas & Investigação. Porto: AEOP; 2023. Disponível em: https://www.aeop.pt/ficheiros/ON46_Suplemento.pdf

[55]: Sociedade Portuguesa de Oncologia. Manual de Oncologia SPO: Abordagem e tratamento do cancro da mama. 1ª ed. Lisboa: edit.on.lab.; 2020. Disponível em: https://www.sponcologia.pt/download/manual_oncologia_spo.pdf

[56]: Sharifi-Rad J, Quispe C, Patra JK, Singh YD, Panda MK, Das G, et al. Paclitaxel: Application in Modern Oncology and Nanomedicine-Based Cancer Therapy. Oxidative Medicine and Cellular Longevity [Internet]. 2021 Oct 18;2021:3687700.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8545549/>

[57] : Infomed, Generis Farmacêutica S.A., Paclitaxel 6mg/L Concentrado para solução para perfusão- Anexo I: Resumo das Características do medicamento , Aprovado a 9 de dezembro de 2020 [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

[58]: Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT) - West Midlands Cancer Alliance [Internet]. Wmcanceralliance.nhs.uk. 2024. Disponível em: <https://wmcanceralliance.nhs.uk/professionals-area/expert-advisory-groups/systemic-anti-cancer-therapy-sact>

[59]: Manual de Qualidade de Farmácia de Oncologia – Serviços Farmacêuticos Hospitalares, ULSTMAD

[60]: West Midlands Cancer Alliance Guideline for the Management of Extravasation of a Systemic Anticancer Therapy including Cytotoxic Agents
Disponível em: <https://wmcanceralliance.nhs.uk/professionals-area/expert-advisory-groups/systemic-anti-cancer-therapy-sact>

[61]: 1.Extravasation (Paravasation) of Chemotherapy Drugs – Recommendations for Standard Care in the Czech Republic based on Consolutions between Representatives of the Supportive Care Group of the Czech Society for Oncology, Oncology Section of the Czech» Klinicka onkologie Journal» Linkos.cz [Internet]. Linkos.cz. 2019

Disponível em: <https://www.linkos.cz/english-summary/klinicka-onkologie-journal/2019-12-15-6-en/extravazace-paravazace-cytostatik-doporuceni-pro-standardni-peci-v-ramci-ceske-r-1/>

[62]: Buhren BA, Schrumpf H, Hoff NP, Bölke E, Hilton S, Gerber PA. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. European Journal of Medical Research. 2016 Feb 13;21(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873038/>

[63]: Girish KS, Kemparaju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: A biological overview. Life Sciences. 2007 May;80(21):1921–43.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002432050700210X>

[64]: What is Hyaluronidase used for? [Internet]. Patsnap.com. 2024 [cited 2025 Sep 23].
<https://synapse.patsnap.com/article/what-is-hyaluronidase-used-for?>

[65]: Al-Benna S, O’Boyle C, Holley J. Extravasation Injuries in Adults. ISRN Dermatology [Internet]. 2013 May 8;2013.
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664495/>

[66]: Esteve Pharmaceuticals GmbH. Hyaluronidase 150 I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [Gebrauchsinformation]. Berlim: Esteve Pharmaceuticals GmbH; 2021 Nov

[67]: Perez Fidalgo JA, Garcia Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 2012 Sep 20;23(suppl 7):vii167–73.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997449/>

[68]: INFARMED, I.P. Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM) [Internet]. Disponível em: [CHNM - INFARMED, I.P.](#)

[69]: Rui Maria, Machado Sara, Carlos Carla, Castro Ana, Rede de Oncologia APFH – Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares Disponível em: https://www.apfh.pt/xFiles/file/1174__APFH_CARTAZ_v6_AF.pdf

[70]: Pham TD, Taichiro Tsunoyama. Exploring Extravasation in Cancer Patients. Cancers. 2024 Jun 24;16(13):2308–8. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11240416/>

[71]: What are current recommendations for treatment of drug extravasation? | Drug Information Group | University of Illinois Chicago [Internet]. Uic.edu. 2021.

Disponível em: <https://dig.pharmacy.uic.edu/faqs/2021-2/february-2021-faqs/what-are-current-recommendations-for-treatment-of-drug-extravasation/>

[72]: UpToDate, Photosensitivity Disorders, Photodermatoses Clinical Manifestations Diagnosis and Treatment [Internet].

Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/photosensitivity-disorders-photodermatoses-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>

[73]: Salgado Marta, Reis Rute, Vinhas António, Tomaz Elza, Dydenko Irina, Ferrão Andreia, Ferreira Fátima, Inácio Filipe. Fotoalergia. Revista Portuguesa de Imunoalergologia 2010; 18 (6): 493-538 [Online]: Disponível em: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/fotoalergia.pdf

[74]: Lehmann P, Schwarz T. Photodermatoses. Deutsches Aerzteblatt Online. 2011 Mar 4;108(9). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3063367/>

[75]: Serra, David FOTOSSENSIBILIDADE EXÓGENA – ASPECTOS CLÍNICOS E PRINCIPAIS AGENTES – Hospitais da Universidade de Coimbra – Serviços de Dermatologia e Venereologia

[76]: Gould JE, Mary Gail Mercurio, Elmetts CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. Journal of The American Academy of Dermatology. 1995 Oct 1;33(4):551–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7673488/>

[77]: Babes A, Sauer SK, Moparthy L, Kichko TI, Neacsu C, Namer B, et al. Photosensitization in Porphyrins and Photodynamic Therapy Involves TRPA1 and TRPV1. The Journal of Neuroscience. 2016 May 11;36(19):5264–78.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170124/>

[78]: Lozzi F, Di Raimondo C, Lanna C, Diluvio L, Mazzilli S, Garofalo V, et al. Latest Evidence Regarding the Effects of Photosensitive Drugs on the Skin: Pathogenetic Mechanisms and Clinical Manifestations. Pharmaceutics. 2020 Nov 17;12(11):1104.

Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7698592/>

[79]: Guan LL, Lim HW, Mohammad TF. Recognizing photoallergy, phototoxicity, and immune mediated photodermatoses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Apr;149(4):1206–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35396082/>

[80]: Kowalska J, Rok J, Rzepka Z, Wrześniok D. Drug-Induced Photosensitivity—From Light and Chemistry to Biological Reactions and Clinical Symptoms. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2021 Aug 1;14(8):723. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/8/723>

[81]: Hofmann GA, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2021 Jan;19(1):19–29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33491908/>

[82]: Kowalska J, Rok J, Rzepka Z, Wrześniok D. Drug-Induced Photosensitivity—From Light and Chemistry to Biological Reactions and Clinical Symptoms. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2021 Aug 1;14(8):723. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/8/723>

[83]: Serra David, Santiago Felicidade, Gonçalo Margarida, Figueiredo Américo Fotossensibilidade exógena – aspectos clínicos e principais agentes, *Educação Médica Continúa*. 2011;69(2):171–188

[84]: Di Bartolomeo L, Irrera N, Campo GM, Borgia F, Motolese A, Vaccaro F, et al. Drug-Induced Photosensitivity: Clinical Types of Phototoxicity and Photoallergy and Pathogenetic Mechanisms. *Frontiers in Allergy*. 2022 Jun 20;3.

Disponível em: [Frontiers | Drug-Induced Photosensitivity: Clinical Types of Phototoxicity and Photoallergy and Pathogenetic Mechanisms](#)

[85]: Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA, et al. The Heart of the World. *Global Heart* [Internet]. 2024 Jan 25;19(1). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10809869/>

[86]: Thiriet M. Cardiovascular Disease: An Introduction. *Biomathematical and Biomechanical Modeling of the Circulatory and Ventilatory Systems* [Internet]. 2019;8(PMC7123129):1–90.

Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7123129/pdf/978-3-319-89315-0_Chapter_1.pdf

[87]: Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Kit do Cidadão, “De que falamos quando falamos de coração.” Março 2025 Disponível em: <https://spc.pt/wp-content/uploads/2025/03/KitCidadaoinfografia.pdf>

[88]: Doença cardíaca [Internet]. Healthy-Heart.org. Disponível em: <https://www.healthy-heart.org/pt/o-seu-coracao/o-que-e-a-doenca-cardiaca/>

[89]:Gavina C. Epidemiologia da doença valvular em Portugal: chegou o tempo da Valvular Heart Unit. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2018 Dec;37(12):999–1000.

Disponível em: [Epidemiologia da doença valvular em Portugal: chegou o tempo da Valvular Heart Unit - ScienceDirect](#)

[90]: Nishimura RA, Ommen SR, Dearani JA, Schaff HV. Valvular Heart Disease—A New Evolving Paradigm. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 2025 Feb;100(2):358–79. Disponível em: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(24\)00548-2/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(24)00548-2/fulltext)

[91]: Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. Medical Sciences [Internet]. 2022 Jun 15;10(2):32.

Disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9228968/>

[92]: Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular Heart Disease: Diagnosis and Management. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 2010 May;85(5):483–500.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861980/>

[93]: National Heart, Lung, and Blood Institute. Heart Valve Diseases - What Are Heart Valve Diseases? | NHLBI, NIH [Internet]. www.nhlbi.nih.gov. 2022. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/heart-valve-diseases>

[94]:Seeley RR, Stephens TD, Tate P. Anatomia & Fisiologia. 1º Edição. Lusodidacta, editor. 1997.

[95]: Pollock JD, Makaryus AN. Physiology, Cardiac Cycle [Internet]. National Library of Medicine. 2022. Disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459327/>

[96]: Harvard Health Publishing. Heart Valve Problems - Harvard Health [Internet]. Harvard Health. Harvard Health; 2019.

Disponível em: https://www.health.harvard.edu/a_to_z/heart-valve-problems-a-to-z

[97]: National Heart, Lung, and Blood Institute. Heart Valve Diseases - Types | NHLBI, NIH [Internet]. Nih.gov. 2022. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/heart-valve-diseases/types>

[98]: Lincoln J, Garg V. Etiology of Valvular Heart Disease. Circulation Journal. 2014;78(8):1801–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24998280/>

[99]: Masic Z, Hopkins SP, Antevil JL, Mullenix PS. Valvular Heart Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice [Internet]. 2018 Mar;45(1):81–94. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S009545431730129X?via%3Dihub>

[100]: 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [Internet]. Escardio.org. 2025. Disponível em: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Valvular-Heart-Disease>

[101]: Prontuário Terapêutico online [Internet]. Infarmed.pt. 2025. Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiraono.php?letra=I&flag=1>

[102]: Centro de Informação do Medicamento, Boletim. Abril-Junho 2023 Revisão sobre a Utilização de Anti-Inflamatórios Não Esteroides [Internet]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletim_abr_jun_2023_108215684264bfe3d89c5d9.pdf

[103]: Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>

[104]: S H, W A, F J. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications [Internet]. Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24393558/>

[105]: Jara-Gutiérrez Á, Baladrón V. The Role of Prostaglandins in Different Types of Cancer. Cells. 2021 Jun 13;10(6):1487. Disponível em: [The Role of Prostaglandins in Different Types of Cancer - PMC](#)

[106]: Mitchell JA, Kirkby NS, Ahmetaj-Shala B, Armstrong PC, Crescente M, Ferreira P, et al. Cyclooxygenases and the cardiovascular system. Pharmacology & Therapeutics. 2021 Jan;217:107624. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640277/>

[107]: Cabral Ana, Lavrador Marta, Revisão Sobre a Utilização de Anti-Inflamatórios Não Esteroides, CIM

[108]: Abbas AK, Lichtman AH, Shiv Pillai. Basic immunology : functions and disorders of the immune system. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016.

[109]: Allaj V, Guo C, Nie D. Non-steroid anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and cancer. Cell & Bioscience. 2013;3(1):8. Disponível em: [Non-steroid anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and cancer - PubMed](#)

[110]: Mitchell JA, Kirkby NS. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. British Journal of Pharmacology. 2018 Apr 14;176(8):1038–50. Disponível em: [Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system - PubMed](#)

[111]: Fries S, Grosser T. The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. Hematology. 2005 Jan 1;2005(1):445–51. Disponível em: [The cardiovascular pharmacology of COX-2 inhibition - PubMed](#)

[112]: Santilli F, Davì G, Basili S, Lattanzio S, Cavoni A, Guizzardi G, et al. Thromboxane and prostacyclin biosynthesis in heart failure of ischemic origin: effects of disease severity and aspirin treatment. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH [Internet]. 2010 May;8(5):914–22. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20180823/>

[113]: Patrono C. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective. British journal of clinical pharmacology [Internet]. 2016;82(4):957–64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317138>

[114]: Stichtenoth DO, Marhauer V, Dimitrios Tsikas, Frank-Mathias Gutzki, Frölich JC. Effects of specific COX-2-inhibition on renin release and renal and systemic prostanoid synthesis in healthy volunteers. Kidney International. 2005 Nov 1;68(5):2197–207.

Disponível em: Effects of specific COX-2-inhibition on renin release and renal and systemic prostanoid synthesis in healthy volunteers - PubMed

[115]: Research suggests high blood pressure is major cause of heart valve disease | NIHR Oxford Biomedical Research Centre [Internet]. oxfordbrc.nihr.ac.uk. 2019.

Disponível em: <https://oxfordbrc.nihr.ac.uk/research-suggests-high-blood-pressure-is-major-cause-of-heart-valve-disease/>

[116]: Nazarzadeh M, Pinho-Gomes AC, Smith Byrne K, Canoy D, Raimondi F, Ayala Solares JR, et al. Systolic Blood Pressure and Risk of Valvular Heart Disease. JAMA Cardiology [Internet]. 2019 Aug 1;4(8):788.

Disponível em: : <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2737872>

[117]: Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ [Internet]. 2011 Jan 11;342(jan11 1):c7086–6. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/342/bmj.c7086>

[118]: Centro de Informação do Medicamento Março/Abril 2011 Segurança dos Anti-Inflamatórios Não Esteroides. Risco Cardiovascular [Internet]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.97_seguranca_anti_inflamatorios_nao_esteroides_risco_cardiovascular_celulas_estaminais_pluripotentes_induzidas_105813705a12f2882c40e.pdf

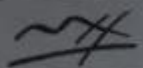
[119]: [PDF] Paracetamol: Update on its Analgesic Mechanism of Action | Semantic Scholar [Internet]. www.semanticscholar.org. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/reader/d7d11679177f52101d3e1584767516b00fc7eeb1>

Anexos

Anexo 1: Modelo nº1804 da INCM - Requisição de Medicamentos Hemoderivados.

[illegible]

Anexo 2: Registo de Distribuição de Hemoderivados.

 CENTRO HOSPITALAR TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, EPE
SERVIÇOS FARMACÉUTICOS

 CHTMAS EPE
SERVIÇOS
FARMACÊUTICOS

RÉGISTO DE DISTRIBUIÇÃO DE HEMODERIVADOS

Unidade: _____ Ano: _____

Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Quant: Lote:	Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Quant: Lote:
Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Quant: Lote:	Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Quant: Lote:
Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Quant: Lote:	Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Quant: Lote:
Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Quant: Lote:	Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Quant: Lote:
Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Quant: Lote:	Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Quant: Lote:
Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Quant: Lote:	Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Quant: Lote:

RG 02 PR 07 01

OTMMS

Anexo 3: Formulário de Acompanhamento Terapêutico – Consulta Farmacêutica.

Formulário de Acompanhamento Terapêutico - Consulta Farmacêutica									UNIDADE LOCAL DE SAÚDE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO
Doente:									
Processo:									Contato
Medicamento	Dose	Forma Farmacêutica	Jejum	PA	Almoço	Lanche	Jantar	Deitar	Observações

Anexo 4: Declaração de opção do utente de adesão ao regime de dispensa de medicamento.**Declaração de opção do utente de adesão ao regime de dispensa de medicamento**

Eu, _____, com o número de utente _____, telefone _____, e-mail _____, pretendo que a minha medicação, habitualmente dispensada nos serviços farmacêuticos hospitalares da Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro – Vila Real, passe a ser dispensada no seguinte local - _____.

Para o efeito, confirmo que tomei conhecimento de toda a informação relacionada com o acesso ao regime de dispensa em proximidade nomeadamente:

- a) Objetivos da consulta farmacêutica;
- b) Informação sobre a minha medicação, bem como os cuidados a ter (farmacovigilância e segurança do medicamento, transporte, armazenamento e eliminação do medicamento);
- c) Informação sobre os meus direitos e deveres;
- d) Informação sobre o tratamento de dados pessoais imprescindíveis ao serviço de dispensa em proximidade;
- e) A possibilidade de solicitar, a todo o tempo, junto dos serviços farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro – Vila Real a cessação da dispensa em proximidade, estando assegurado o retorno à dispensa presencial nos serviços farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro – Vila Real;
- f) A possibilidade de solicitar a alteração do local de dispensa junto dos serviços farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro – Vila Real, produzindo a comunicação efeito no máximo até 30 dias depois da data em que foi realizada.

Caso tenha dúvidas ou outras questões relacionadas com o seu tratamento, os contactos do Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro – Vila Real para efeitos de dispensa em proximidade, são os seguintes:

- a) E-mail: _____
- b) Telefone: _____

Os contactos do **Local de dispensa selecionado** são os seguintes:

- a) E-mail: _____
- b) Telefone: _____

Data e assinatura do utente/ representante legal/cuidador

A presente declaração é arquivada no processo do utente, sendo-lhe entregue uma cópia da mesma.

Anexo 5: Rótulo para preparação de Paclitaxel.

Processo:		
Localização: VREAL HDIA ONCOLOGIA		
Sala/Cama:		
Paclitaxel 138 mg 23 mL Glucose 5% 250 mL Volume total: 273 mL Obs: *Sistema com Filtro de Partículas*		
Dose Unica Duração: 1h00	Hora(Prep): Veloc: 273 ml/h	Via: IV
Cons.: 7 dias à T(°C) ambiente (proteger da luz) Estab.: ULSTMAD		
Tratamento: Ciclo: Dia:		

Anexo 6: Protocolo de Utilização de Hialuronidase 150UI para extravasamento.

Protocolo de utilização de hialuronidase 150 UI para extravasamento:

Administrar dentro **da primeira hora da ocorrência** de extravasamento.

Reconstituir a apresentação de 150 UI com **1 mL de cloreto de sódio 0.9%**.

Administrar por via subcutânea **ao redor da área afetada** (nunca diretamente na área afetada), no sentido horário, recorrendo a anestesia local:

- Administrações de 0.2-0.5mL - Geralmente **5-6 administrações**.

Dose máxima 1500 UI | Dose habitual: 150-400 UI

Mecanismo de ação: Permitir a difusão e solubilização do fármaco nos tecidos subcutâneos de modo a minimizar a sua concentração local.

Se necessário, este procedimento pode ser repetido no intervalo de 3 a 4 horas.

Anexo 7: Formação Interna – Valvulopatias: Implicação Indireta do Uso de AINEs na Patologia.

 U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Valvulopatias

Implicação dos AINES na doença

Trabalho realizado por Ana Isabel dos Santos Pereira
no âmbito do Estágio Curricular na Farmácia Comunitária

1

Contextualização

Doenças cardiovasculares

cardio = coração vasculares = vasos sanguíneos

Tipos de

- Doença coronária
- Acidente vascular cerebral;
- Hipertensão arterial;
- Insuficiência Cardíaca;
- Arritmias Cardíacas;
- **Valvulopatias.**

Definição

As valvulopatias cardíacas correspondem a alterações estruturais ou funcionais das válvulas cardíacas, levando a estenose, insuficiência, ou ambas, e podem resultar em disfunção hemodinâmica significativa

2

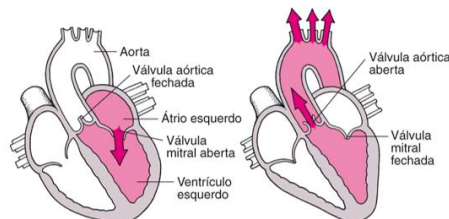
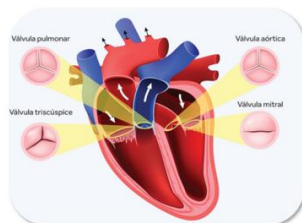
Desenvolvimento

Valvulopatias

Sintomatologia

[Sem título]

- Dor no peito;
- Falta de ar;
- Inchaço nas pernas, tornozelos ou pés;
- Cansaço excessivo e constante;
- Fraqueza;
- Tonturas;
- Palpitações cardíacas;
- Inchaço excessivo na barriga;
- Falta de ar durante esforço físico ou quando deitado;
- Sensação de barulho no coração.



A incapacidade da válvula abrir o suficiente para o sangue fluir corretamente

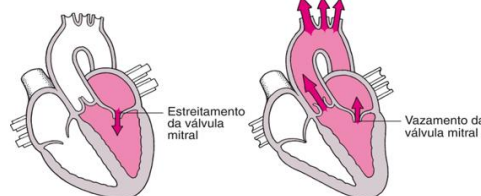
obstrução do fluxo sanguíneo

Estenose mitral

A incapacidade de fecharem de forma correta para impedirem refluxo de sangue

refluxo de sangue

Regurgitação mitral



2

Desenvolvimento

Valvulopatias

Causas

1. Doença reumática cardíaca → Febre reumática

Complicação de infecções por estreptococos (ex.: amigdalite estreptocócica) não tratadas.

Febre reumática: O sistema imunitário confunde proteínas das válvulas cardíacas com as bactérias e ataca o próprio organismo, podendo causar inflamação, especialmente nas válvulas cardíacas.

2. Degeneração relacionada com a idade → estenose aórtica senil. Espessamento e rigidez das válvulas, comuns em idosos

Calcificação progressiva da válvula aórtica (há uma resposta inflamatória local havendo a libertação de interleucinas e fatores de crescimento que promovem alterações celulares na válvula → células intersticiais valvulares começam a diferenciar-se em células semelhantes a osteoblastos que produzem fosfato de cálcio, acumulando-se na válvula, tornando-as rijas e espessas).

3. Prolapso da válvula mitral

As cúspides da válvula mitral fecham de forma anómala, podendo originar **insuficiência mitral**.

Pode ser idiopático ou associado a doenças do tecido conjuntivo.

5. Doenças cardíacas congénitas

Exemplo: válvula aórtica bicúspide (em vez de tricúspide) → predisposição para estenose precoce, podendo afetar qualquer válvula.

6. Doenças autoimunes ou inflamatórias

Patologias como o lúpus eritematoso sistémico ou a artrite reumatóide podem comprometer a função valvular.

7. Radioterapia torácica

Utilizada em certos cânceros, pode provocar lesões fibrosantes nas válvulas cardíacas a longo prazo

2

Desenvolvimento

Tratamento para Valvulopatias

Farmacológico

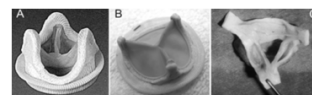
ALIVIAR OS SINTOMAS E PREVENIR COMPLICAÇÕES

- **Diuréticos → Furosemida**
Eliminam excesso de líquidos através da urina, reduzindo sintomas como edema e dispneia, frequentemente associados à congestão pulmonar.
- **Antiarrítmicos → Digoxina**
Podem ser utilizados para restaurar o ritmo sinusal normal, controlando arritmias cardíacas como a fibrilação auricular, comum em doentes com Valvulopatias.
- **Betabloqueadores → Bisoprolol**
Abrandam a frequência cardíaca e reduzem a força de contração do coração, podendo ser usados em caso de estenose aórtica ligeira a moderada, ajudando a aliviar sintomas de esforço.
- **Vasodilatadores → Dinitrato de isossorbido**
Dilatam os vasos sanguíneos, facilitando a saída do sangue do coração e diminuindo a carga de trabalho cardíaco.
- **Anticoagulantes → Varfarina**
Previnem a formação de coágulos no coração, que podem provocar acidentes vasculares cerebrais.

Cirúrgico

CORREÇÃO DA VÁLVULA

- **Válvulas Biológicas:**
 - Derivadas de **tecido animal tratado (porco, vaca)**
 - 10-20 anos
 - **Válvulas Mecânicas:**
 - Feitas de **materiais sintéticos** como titânio, carbono pirolítico ou aço inoxidável
 - 20 – 30 anos;
- PONTO NEGATIVO:**
Requerem anticoagulação vitalícia (**ex: varfarina**)
→ prevenir formação de coágulos



2

Desenvolvimento

Em caso de dor ...O QUE FAZER?



PRIMEIRO, AVALIAR O TIPO DE VÁLVULA PORQUE...

Quem tem uma válvula mecânica, tem de tomar anticoagulantes durante a vida toda

AINES como o ibuprofeno, naproxeno e diclofenac têm um **efeito antiagregante plaquetário parcial** (embora mais fraco do que a aspirina). Já os anticoagulantes orais, como a varfarina, rivaroxabano e apixabano atuam noutra via de coagulação (dependentes da vitamina K e fator Xa). Combinar estes dois **fármacos vai aumentar a hemorragia de forma aditiva ou sinérgica** porque vai interferir em múltiplas etapas da cascata de coagulação.

Ainda pode provocar **hemorragias digestivas graves**, uma vez que os AINES provocam erosão na mucosa do estômago e duodeno, podendo causar úlceras, e a toma combinada de AINES e anticoagulantes pode causar uma grande hemorragia, mesmo a partir de uma pequena erosão

LOGO, SE TIVER UMA VÁLVULA MECÂNICA, NUNCA TOMAR AINES.

2

Desenvolvimento

Inflamação e AINES – Mecanismo de Ação

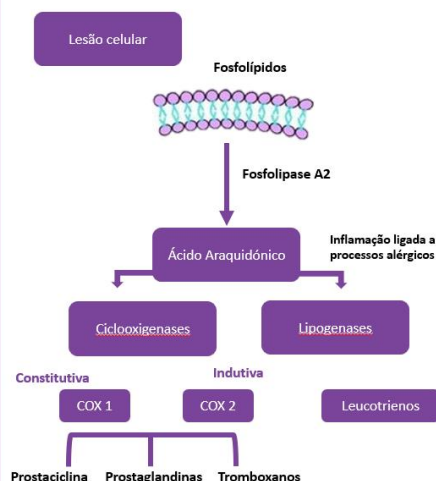


TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS E CLÍNICAS DOS AINES

AIINE	Farmacocinética	Via/Dose	Observações
Salicilatos	Ativo anti-inflamatório T _{1/2} 2-3h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal	Oral 100-3000 mg cada 4-6h	Inibição irreversível da COX-1
Catárols	T _{1/2} 4-6h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal	Oral 10 mg cada 4-6h 10 ou 100-200 mg 6/8h (USFARMACIA)	Analgésico potente, anti-inflamatório (potente) Não possui mais benefício para > 10 anos / Não usar < 5 dias
Indometacina	T _{1/2} 2-3h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal 30% e fecal	Oral e retal 25-50 mg 2-3x/dia	Tratamento da gota e febre de origem reológica e efeitos secundários: náuseas, alterações gastrointestinais, neuropatia, transaminasemia
Derivados de ácido acético	Acetaminofeno T _{1/2} 3h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal 50% e fecal	Oral 650 mg 3-4x/dia	Ótimo para indometacina, 2x mais potente e com menor incidência de efeitos secundários
Etidolol	T _{1/2} 7h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal 70% e fecal	Oral 200-400 mg 4-6x/dia	Alguns efeitos para a COX-2 / Grande eficácia para o tratamento inflamatório nos degenerativos crónicos
Derivados de ácido carboxílico	Ibuprofeno T _{1/2} 2-3h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal 30% e fecal	Oral 100-300 mg 3-4x/dia (USFARMACIA) Oral 100-300 mg 3-4x/dia (USFARMACIA)	Alguns efeitos para a COX-2 / Pode causar hepatotoxicidade
Derivados de ácido propiônico	Flurbiprofeno T _{1/2} 3h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal	Oral 100-300 mg 3-4x/dia (USFARMACIA) Oral 100-300 mg 3-4x/dia (USFARMACIA)	Ótimo para a COX-2 / Pode causar hepatotoxicidade
Derivados de ácido propiônico	Carprofeno T _{1/2} 3h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal	IM e tópicos	Ótimo para a COX-2 / Pode causar hepatotoxicidade
Derivados de ácido propiônico	Desacetaminofeno T _{1/2} 3h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal	Oral 25 mg 4-6h / 1h	Ótimo para a COX-2 / Pode causar hepatotoxicidade
Derivados de ácido propiônico	Naproxeno T _{1/2} 14h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal	Oral 250-500 mg 8/12h Oral 250-500 mg 8/12h	Menor toxicidade cardiovascular em relação a outros AINEs
Derivados de ácido propiônico	Lidocaina T _{1/2} 2-3h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal	Oral/retal 1000-2000 mg/dia	Ótimo para a COX-2 / Pode causar hepatotoxicidade
Inibidores seletivos da COX-2	Etoricoxib T _{1/2} 2-3h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal 70% e fecal	Oral 30-120 mg/dia	Substituto da COX-2
Derivados de ácido propiônico	Celecoxib T _{1/2} 8-12h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal 30% e fecal	Oral 100 mg 1-2x/dia Oral 100 mg 1-2x/dia	Substituto da COX-2, inibidor da COX-2 / Menor efeito gastrointestinal / Efeitos secundários cardiovasculares importantes
Derivados de ácido propiônico	Piroxicam T _{1/2} 18-20h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal	Oral 20 mg 1x/dia 1h e 12h	Indica a atividade de neurofibras
Derivados de ácido propiônico	Meloxicam T _{1/2} 18-20h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal e intestinal	Oral 15-75 mg/dia	Alguns efeitos para a COX-2
Derivados de ácido propiônico	Valdecoxib T _{1/2} 10h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal	Oral 100 mg 2x/dia	Indica a atividade de neurofibras. Efeitos (de produção de citocinas / Modulação da COX-2) / Efeitos secundários vasculares
Derivados de ácido propiônico	Metaxolol T _{1/2} 3h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal	Oral 15 mg 4x/dia 1h	Ação espinhal, dor tumoral, febre reativa / Efeitos de agitação
Outros	Paracetamol T _{1/2} 2-3h Ligação plasmática 90-95% Eliminação renal	Oral 1000 mg 4-6h Oral 1000 mg 4-6h	Com efeito anti-inflamatório / Não altera a função plaquetária / Ineficaz

2

Desenvolvimento

Impacto dos AINES

1. Desequilíbrio entre prostaglandinas vasodilatadoras e tromboxanos vasoconstritor

- Os AINES inibem as enzimas COX 1 e COX 2;
- A inibição da COX2 reduz a prostaciclina (**vasodilatadora e antiagregante plaquetária**)
- Já a COX1, que produz tromboxano A2 (vasoconstritor e pró-trombótico), pode continuar ativa (especialmente os AINES seletivos da COX 2) levando a **maior risco de trombose**.

2. Retenção de sódio e água

- Os AINES reduzem a função renal, provocando **retenção de líquidos e sódio**.
- Isto pode levar ao aumento da pressão arterial, edema periférico e agravamento da insuficiência cardíaca.

3. Diminuição do efeito de medicamentos anti hipertensores

- AINES podem reduzir a eficácia de fármacos como os IECA, ARA e diuréticos, dificultando o controlo da hipertensão arterial.

COMO?

ESSENCIALMENTE POR AFETAREM A PRODUÇÃO DE PROSTAGLANDINAS

- As prostaglandinas renais promovem a vasodilatação das arteríolas renais, mantendo o fluxo sanguíneo renal adequado, especialmente em situações de baixa perfusão.
- Os IECA e os ARA II reduzem a pressão intraglomerular, o que pode diminuir a taxa de filtração glomerular.
- Quando o rim depende das prostaglandinas para manter o fluxo, a inibição por AINES contraria a vasodilatação, causando a vasoconstrição renal e retenção de sódio e água.

3

Conclusão

O que fazer como Farmacêuticos (Caso Clínico #1)

Opção terapêutica	Observações
Paracetamol	Analgésico e antipirético seguro, sem efeitos significativos na coagulação Utilização: 500–1000 mg, 4 em 4 a 6 horas, até máximo 4 g/dia.
Spray ou pastilhas com anestésicos locais (ex. benzocaínas, lidocaína)	Medicamentos tópicos que anestesiam localmente a mucosa da garganta, proporcionando alívio rápido da dor sem absorção sistémica significativa .
Não farmacológico Bochechar com água morna e sal	Vai ajudar a reduzir o inchaço, limpar a mucosa inflamada e até pode aliviar temporariamente a dor ATENÇÃO: Caso o utente mostre medo de usar sal porque este influencia a tensão arterial, devemos descansar a pessoa pois a quantidade de sal usada não é absorvida pelo organismo de forma significativa, ou seja deve bochechar e cuspir a solução de seguida. Caso alguma pequena quantidade seja acidentalmente engolida, o impacto na tensão é negligenciável comparando com o sal da alimentação diária

Em caso de outro tipo de inflamação, por exemplo, dores musculares

Opção terapêutica	Observações
	Paracetamol
<u>Naproxeno</u> (PRECAUÇÃO)	Entre os AINEs, o naproxeno parece ter o perfil cardiovascular menos adverso . Pode ser considerado em curta duração e baixa dose, apenas se paracetamol for ineficaz, e sem anticoagulantes em uso .
Gel com anti-inflamatório (diclofenac)	A aplicação tópica tem absorção sistémica mínima, por isso não tem risco de atingir a corrente sanguínea e provocar danos. Bastante útil para dores musculares localizadas.
Não farmacológico Aplicação de gelo ou calor	Podendo fazer ambos. Gelo nos primeiros 24-48h → o gelo provoca vasoconstrição, diminuindo o afluxo de sangue para o local da lesão, para além de diminuir a velocidade da condução nervosa, o que leva a uma redução da percepção da dor. A crioterapia reduz o metabolismo celular no local da lesão, o que protege os tecidos circundantes de dano induzido por inflamação. O calor a partir do 3º dia para aliviar a rigidez e melhorar a circulação.

Obrigada





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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