

Lionel Martins do Vale

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Intrografia Gastrointestinal dos AINEs” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Sara Margarida Barroso, da Dra. Cristina Marques Ramalho de Azevedo e do Professor Doutor Carlos Alves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Lionel Martins do Vale

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Introgenia Gastrointestinal dos AINEs" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Sara Margarida Barroso, da Dra. Cristina Marques Ramalho de Azevedo e do Professor Doutor Carlos Alves apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Lionel Martins do Vale, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014184209, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Intoxicação Gastrointestinal dos AINEs” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 13 de julho de 2018.

Lionel Martins do Vale

AGRADECIMENTOS

Com uma das principais etapas da minha vida a chegar ao fim, é de todo o meu interesse manifestar o meu agradecimento a todos aqueles que, direta ou indiretamente, fizeram parte deste meu percurso académico de modo a tornar-se uma das melhores fases da minha vida.

Ao Dr. Carlos Alves, com todo o apoio dado ao longo da construção da minha Monografia fornecendo com prontidão, profissionalismo e paciência todas as informações necessárias de forma a ser uma elaboração rápida e eficiente, os meus melhores agradecimentos.

À Dra. Sara Barroso, um grande obrigado por todo o empenho e preocupação a tornar o estágio hospitalar, o melhor estágio possível e aprender quais os valores para ser um bom profissional de saúde.

À Dra. Cristina de Azevedo, agradeço toda a disponibilidade em me receber na sua farmácia onde fiz parte integrante de uma excelente equipa e onde aprendi imenso, seja em conhecimento científico, seja nos valores da relação interpessoal.

A todos os colegas que fui encontrando ao longo do estágio, agradeço por me fazerem sentir importante e por me lembrarem que nunca se é tarde para marcar a diferença e seguir os sonhos, porque se não formos nós faze-lo, ninguém os faz.

À UCinova, projeto estimado desta minha fase final do curso, que pude ter oportunidade de erguer e ver crescer, sabendo que deixo um legado a seguir, o meu obrigado.

Aos meus amigos que me ajudaram e acompanharam durante todo o meu percurso académico e que sempre acreditaram em mim e me ergueram quando parecia estar a cair, o meu muito obrigado.

Ao meu primo que, estando longe, ajuda-me sempre e está lá para o que der e vier, o meu maior obrigado.

A Coimbra, cidade dos universitários, que me recebeu e acolheu e que me vê partir com sentimento de conquista e concretização, muito obrigado.

Aos meus pais e irmão, que sem eles nada disto era possível. Mostraram que tudo se faz acreditando-se e fizeram de tudo para não me faltasse nada. São os meus ídolos e nada chegará a ser suficiente para poder agradecer por tudo.

Obrigado a vocês todos! Levo-vos comigo para a vida!

“O único sítio onde o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário.”

Albert Einstein

INDICE GERAL

PARTE I – ANÁLISE SWOT EM HOSPITALAR - HOSPITAL DE BRAGA.....	I
LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
INTRODUÇÃO.....	3
ANÁLISE SWOT.....	4
Pontos Fortes (Strengths)	4
Plano de estudos MICF.....	4
Apresentação oral.....	4
Companheirismo entre estagiários.....	5
Plano de estágio.....	5
Manipulados estéreis e não estéreis/ galénica.....	6
Colaboração com toda a equipa dos SF.....	6
Contacto com medicamentos de exclusivo uso hospitalar.....	7
Pontos Fracos (Weaknesses)	7
Estágio com carácter observacional.....	7
Cronograma e distribuição do estágio.....	8
Plano de estudos MICF.....	8
Conhecimentos em Excel®.....	9
Oportunidades (Opportunities)	9
Formação sobre Gestão de Risco.....	9
Revisão do Manual de Qualidade e do Armazém Geral dos SF.....	9
Softwares informáticos.....	10
Perspetiva hospitalar central.....	10
Serviços do HB.....	11
Ameaças (Threats)	11
Elevado trabalho administrativo do farmacêutico hospitalar.....	11
Farmacêutico versus Técnico de Farmácia.....	12
Carreira do Farmacêutico Hospitalar.....	12
CONCLUSÃO.....	13
PARTE II – ANÁLISE SWOT EM COMUNITÁRIA - FARMÁCIA MARQUES RAMALHO.....	14
LISTA DE ABREVIATURAS.....	15
INTRODUÇÃO.....	16
ANÁLISE SWOT.....	17
Pontos Fortes (Strengths)	17
Localização e espaço da Farmácia Marques Ramalho (FMR).....	17
Farmácia Piloto para o novo programa de atendimento do SIFARMA®.....	18
Autonomia em <i>Back office</i> : Receção de Encomendas, Reclamações, Devoluções e Controlo de Prazos de Validade.....	18
Equipa de trabalho.....	19
Atendimento ao balcão.....	19
Preparação dos Sistemas de Dispensação Semanal da Medicação.....	20
Formações internas e externas.....	20
Relação entre farmácias.....	22
Pontos Fracos (Weaknesses)	22
Baixa confiança.....	22
Organização e estrutura do estágio curricular.....	22
Dermofarmácia e Cosmética.....	23

Oportunidades (Opportunities)	24
Medicamentos manipulados.....	24
Ações de prestação de serviços e campanhas ao público	24
Grupo de compras – <i>FirstPharma</i>	25
Ameaças (Threats)	26
Concorrência das grandes superfícies comerciais	26
Farmacêuticos versus Técnicos de Farmácia.....	26
Medicamentos esgotados ou rateados.....	27
CONCLUSÃO	28
PARTE III – MONOGRAFIA “IATROGENIA GASTROINTESTINAL DOS AINES”	29
LISTA DE ABREVIATURAS.....	30
RESUMO	32
ABSTRACT	32
INTRODUÇÃO.....	33
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES.....	37
CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA.....	37
MECANISMO DE AÇÃO.....	38
TABELA-RESUMO	41
IATROGENIA GASTROINTESTINAL	42
FATORES DE RISCO.....	43
IMPLICAÇÕES DOS AINES NO EVENTO ADVERSO GASTROINTESTINAL.....	44
MINIMIZAÇÃO DE RISCO DOS AINES	46
A INVESTIGAÇÃO NOS AINES	48
REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS – NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS DOS AINES NOS ÚLTIMOS 5 ANOS.....	49
OBJETIVO.....	49
MÉTODOS.....	49
RESULTADOS	50
DISCUSSÃO.....	51
CONCLUSÃO	54
BIBLIOGRAFIA	56
ANEXO I	61
ANEXO 2	63

PARTE I – ANÁLISE SWOT EM HOSPITALAR -
HOSPITAL DE BRAGA

LISTA DE ABREVIATURAS

AUE – Autorização de Utilização Especial;

CCA – Centro Clínico Académico;

HB – Hospital de Braga;

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas;

RAM – Reação Adversa Medicamentosa;

SF – Serviços Farmacêuticos;

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Humana;

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats.*

INTRODUÇÃO

A farmácia hospitalar é por definição “o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber.”¹ Por conseguinte, constitui os serviços farmacêuticos como um serviço com “autonomia técnica, sem prejuízo de estarem sujeitos à orientação geral dos órgãos da administração, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício.”¹

O HB, localizado na cidade de Braga, é um hospital distrital que se integra no Sistema Nacional de Saúde de forma peculiar no sentido de estar integrado como parceria Público-Privada de acordo com o estabelecido pela Administração Regional de Saúde Norte pelo Ministério da Saúde. Trata-se de um hospital renovado desde 2011 com internamento para 705 camas conciliando prestação médica com a investigação e ensino universitário.

No que se refere ao meu estágio hospitalar, sob supervisão da minha orientadora, Dra. Sara Barroso, foi distribuído, dentro do espaço de tempo disponível, pelos setores de atuação farmacêutica que o HB integra e que decorreu nos meses de janeiro e fevereiro de 2018. Assim sendo, os setores por onde tive oportunidade de observar e experienciar foram:

- Seleção, Aquisição, Receção e Armazenamento;
- Distribuição de medicamentos:
 - Reposição por níveis;
 - Distribuição Individual em Dose Unitária;
 - Distribuição Clássica;
 - Intervenção Farmacêutica em internamento.
- Distribuição de medicamentos em regime de internamento – Circuitos especiais:
 - Gases Medicinais;
 - Hemoderivados;
 - Psicotrópicos e Estupefacientes.
- Produção de Medicamentos Estéreis;
 - Unidade de Produção de Citotóxicos.
- Produção de medicamentos estéreis não oncológicos;
 - Unidade de Produção de estéreis.

- Galénica;
- Ensaio Clínicos/ Grupos de trabalho/ Comissões técnicas.

De acordo com o preconizado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, é norma a criação deste relatório em formato de análise SWOT, o que corresponde a uma reflexão crítica dos pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) que pude evidenciar durante a minha fase de estágio hospitalar e que, direta ou indiretamente, afetaram, positiva ou negativamente, a minha aprendizagem.

ANÁLISE SWOT

Pontos Fortes (*Strengths*)

Plano de estudos MICF

Os conhecimentos adquiridos ao longo da nossa formação académica são fulcrais para serem aplicados no ambiente profissional como o de hospitalar. Assim sendo, o saber retido ao longo dos anos na instituição de ensino, permitiu-me que houvesse conforto em meio hospitalar de forma que a minha integração no Hospital fosse mais bem-sucedida. Acho que as matérias, no que refere às hospitalares, podem ser mais minudenciadas para que determinados obstáculos não sejam colocados em ambiente de estágio/ trabalho. No entanto, o plano de estudos há determinadas áreas, como a farmacologia, farmácia hospitalar, farmacovigilância, galénica, farmacoterapia e farmácia clínica, que permitem uma maior facilidade em integrar o circuito do medicamento, tornando-nos uma mais valia no mercado de trabalho.

Apresentação oral

Neste estágio tive a oportunidade de apresentar um caso clínico relativo a uma RAM ocorrida no HB durante o meu período de estágio e sobre a qual explorei o plano de ação a nível da farmacovigilância (ANEXO I). É uma oportunidade de se destacar no meio hospitalar perante os profissionais de saúde uma vez que permite que melhorem a nossa postura, comunicação e interligação com outros profissionais de saúde, da mesma área ou

não, e gera uma alternativa para mostrar os nossos conhecimentos perante terceiros de forma que o nosso valor e rigor é da melhor forma apresentado.

Companheirismo entre estagiários

As boas relações de equipa, estabelecidas entre estagiários durante o meu estágio, foram, sem dúvida, um ponto forte. Contribuíram para um estágio cooperativo e saudável, de forma a que houvesse sempre camaradagem entre os estudantes estagiários. Isto levou à criação de laços entre colegas, à valorização de todos os intervenientes na realidade profissional com vista a que o ambiente profissional instituído seja sempre o melhor e, por conseguinte, os frutos do trabalho sejam sempre o reflexo disso.

Plano de estágio

Neste ponto enuncio algumas particularidades do meu plano de estágio. Em primeiro lugar, realçar que, apesar do curto tempo de estágio hospitalar fornecido, foi possível passar e observar por todos os setores onde os SF atuam, permitindo-me um conhecimento geral sobre o circuito do medicamento no hospital e a forma como o farmacêutico atua nestes diferentes setores o que, como estagiário, permite inferir sobre a própria carreira do farmacêutico hospitalar.

No setor de preparação de citotóxicos, houve a possibilidade de observar e testemunhar o Hospital de Dia Oncológico onde foi possível verificar qual o papel do farmacêutico no serviço na vertente de contacto com o doente, enfermeiro e médico relativo à dispensa de medicação de quimioterapia oral, à distribuição da quimioterapia intravenosa, à dispensa de antieméticos, numa articulação entre médicos e SF. Foi uma excelente oportunidade para ver como o farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, pode ter importância quando atua diretamente para o doente, permitindo responder e atuar de forma rápida e eficiente às necessidades dos outros profissionais e dos próprios doentes.

Também me foi permitido o contacto com o CCA, o qual é responsável pela gestão e execução dos ensaios clínicos onde, igualmente, os SF mantêm um papel ativo. Aqui foi possível observar o circuito do medicamento experimental e concluir sobre a importância extrema do controlo constante a que está sujeito. Esta vivência nos ensaios clínicos forneceu uma oportunidade de verificar uma área, exclusivamente farmacêutica, que pode ser explorada ainda mais, dado ao número crescente de ensaios clínicos que se têm desenvolvido. Foi-me dada a possibilidade de presenciar uma reunião de visita de uma

empresa sobre um estudo observacional a ser implementado no HB, assim como, acompanhar alguns ensaios clínicos que se encontravam no ativo, observando a receção da medicação experimental, dispensa direta ao doente, registo e avaliação de toda a documentação associada que evidenciava a importância de que tudo é necessário registar de forma a serem mantidas toda a segurança e qualidade do estudo.

Manipulados estéreis e não estéreis/ galénica

Um dos pontos altos do meu estágio foi a manipulação. Para além de ser uma área de grande interesse pessoal, a oportunidade de poder observar o método de trabalho nas unidades de preparação é de facto muito importante. Por um lado, temos a preparação de citotóxicos onde se prepara toda a quimioterapia a ser administrada no Hospital de Dia Oncológico. Aqui pude preparar os tabuleiros necessários à preparação desta medicação e ver, em primeira mão, como são preparadas, em câmara de fluxo laminar vertical, as bolsas e/ou seringas com os citotóxicos necessários nas prescrições realizadas para o efeito.

Por outro lado, também tive oportunidade de experienciar a preparação de estéreis no que toca à nutrição parentérica, onde se preparam as bolsas e/ou seringas que são entregues para administração no domicílio ou para o internamento, de acordo com a necessidade. Este último tem importância uma vez que, sendo uma unidade de preparação relativamente recente (iniciada oficialmente em 2017), permite constatar a adaptação dos SF a nível de competências face à necessidade de haver nutrição parentérica individualizada para os doentes, contribuindo para um maior sucesso clínico.

Em ambas as áreas de manipulação tenho de realçar a importância do farmacêutico na libertação de lotes, pois tudo o que é preparado tem de ser verificado de forma a minimizar erros e onde este profissional tem um papel importante no circuito desde a prescrição até à cedência da medicação.

Colaboração com toda a equipa dos SF

É um grande agrado poder constatar como são desenvolvidos os diferentes métodos de trabalho dos profissionais de saúde no local de estágio de forma a poder inferir como podemos melhorar a nossa postura, metodologia e juízo crítico e aplicá-los da melhor forma. Assim, a possibilidade de poder aprender com todos os farmacêuticos nos diferentes setores do SF do HB foi de facto um grande ponto forte. Permitiu criar uma ligação farmacêutico-estagiário mais forte conseguindo melhorar a nossa capacidade de convivência com colegas

de trabalho e, conseqüentemente, munir de capacidades que permita a nossa integração em equipas de trabalho de uma forma mais eficiente e produtiva. Para tal, tenho de agradecer a todos os farmacêuticos que disponibilizaram o seu tempo de trabalho para poderem explicar, como todo o processo do trabalho é desempenhado, como podemos ser mais interventivos e críticos no nosso meio de atuação e dedicarem-se a nós, estagiários.

Contacto com medicamentos de exclusivo uso hospitalar

É do nosso conhecimento, enquanto estudantes, que existe medicação que é utilizada apenas em âmbito hospitalar não sendo, por isso, encontrada em farmácia comunitária e o que torna a farmácia hospitalar ainda mais peculiar. Esta característica é verificada em inúmeros setores (como a oncologia e o circuito dos hemoderivados), mas um dos setores onde mais este facto se verificou foi no ambulatório, onde se pode observar a dispensa de medicação para doenças crónicas, como a SIDA, Hepatite B, Hepatite C, Esclerose Múltipla, Esclerose Lateral Amiotrófica e Artrite Reumatóide. Neste setor podemos verificar como todo o processo de dispensa direta ao doente é feita e que informações este deve reter para fazer cumprir, com maior rigor possível, todas as medidas de conservação e segurança dos medicamentos. Foi verificado, em inúmeras situações, a indiferença por parte do doente em lidar com esta medicação sendo que, muitas vezes, não demonstram o melhor interesse para levar os tratamentos com a maior eficiência possível, acabando por a intervenção farmacêutica cair em frustração. Pessoalmente, achava pertinente que o preço deste tipo de medicação estivesse inscrito nos acondicionamentos secundários para que houvesse maior valorização, sensibilização e preocupação em mostrar um maior cuidado no decurso dos tratamentos dispensados.

De realçar duas curiosidades verificadas no âmbito do estágio em questão: o Dantroleno, medicamento revogado em Portugal, é ainda utilizado a nível clínico para a hipertermia provocada por anestésicos, sendo necessário um AUE para poder ser dispensado nos serviços para o efeito; a Lipofundina, utilizado como fornecimento de calorias lipídicas, também é utilizado como antídoto para intoxicação por anestésicos de forma *off-label*.

Pontos Fracos (Weaknesses)

Estágio com carácter observacional

Não posso deixar de pronunciar que este estágio foi, na sua maioria, observacional. É uma enorme gralha, enquanto estagiário, não ser dada a oportunidade em ser mais ativo no meio

hospitalar de modo a poder ter um parecer mais sólido e coerente sobre esta saída profissional do que apenas observar como todos os processos ocorrem. Na minha opinião, com supervisão, deveria ser possível reduzir este fator negativo, podendo tornar o estágio mais apelativo e desafiante e mostrar ao estudante, de forma mais prática, quais os desafios que o farmacêutico hospitalar enfrenta e como podemos arranjar soluções para otimizar esses desafios. Compreendo que dado ao elevado grau de responsabilidade, nem todos os setores são passíveis de tal ser aplicado, mas certamente que noutros setores poderia ser concretizável.

Cronograma e distribuição do estágio

Considero como um ponto fraco o facto de o estágio em ambiente hospitalar ser muito curto, mais propriamente, apenas dois meses. Isto porque não permite que haja familiarização suficiente nos setores que os SF dispõem acabando por o estagiário se auto-prejudicar, pois não consegue integrar os conceitos teóricos no meio prático do trabalho de forma consistente. Este período reduzido apenas possibilita que os setores por onde se tem oportunidade de observar sejam inteirados de forma muito generalista, não havendo capacidade de avaliar, aprofundar e experienciar determinadas tarefas de forma mais prática e fácil. Posto isto, apesar de haver a possibilidade de o estagiário passar por todos os setores do serviço, a estrutura do estágio deveria ser abordada de forma diferente, de modo a que os setores mais observacionais fossem mais curtos e os setores mais práticos fossem mais longos. Claro que, este estágio deveria ser prolongado de forma a que fosse possível tornar toda a experiência mais prática e menos observacional, pois haveria mais tempo para integrar e aplicar conceitos de forma concisa e eficiente.

Plano de estudos MICF

Dado ao mundo hospitalar onde o farmacêutico se posiciona e ao futuro dos estudantes de MICF, penso que o plano de estudos do curso em causa contém falhas no que toca à preparação do aluno para a farmácia hospitalar. Durante o estágio vamos sendo deparados com situações nas quais o curso não prepara de forma mais proveitosa, acabando por alguns conceitos saírem muito diluídos no plano de estudos. Avaliando as cadeiras curriculares aplicadas à realidade hospitalar, conclui-se que muitas matérias acabam por ser generalizadas e não aprofundadas e sentimos a dificuldade de poder responder aos desafios que nos são apresentados. Acho que MICF deveria ser mais clínico e menos investigacional, de forma a

poder munir o estudante para o universo que lhe é imposto, tanto a nível de farmácia comunitária como hospitalar.

Conhecimentos em Excel®

Acho que, neste estágio em particular, senti que foi um ponto fraco não estar completamente ciente das tecnologias que são utilizadas no ambiente hospitalar. A utilização do programa *Excel®* da *Microsoft Office®* é uma constante no HB e a incapacidade de poder analisar a forma como a informação é processada, é de facto um ponto negativo para mim, como estagiário. Da mesma forma que programas informáticos aplicados no setor farmacêutico são importantes para o conhecimento do estudante, ferramentas como o *Excel®* são cruciais para podermos, pelo menos, ter a capacidade de processar informação de forma sistemática e organizada com mais sucesso. Senti que foi uma gralha que me responsabilizo a preencher de forma a que consiga dar resposta ao máximo nível possível aquando o surgimento da necessidade dessa utilização.

Oportunidades (Opportunities)

Formação sobre Gestão de Risco

As formações sobre a Gestão do Risco são realizadas, pelo responsável atribuído, de forma periódica no sentido de alertar os profissionais de cada serviço do Hospital sobre as ocorrências de incidentes, clínicos ou não clínicos, como poder reportar esses incidentes no programa adequado para o efeito (*HER+*) e como responder de acordo com o pretendido. Foi-me dada a oportunidade de poder assistir a uma destas formações onde se abordou as situações de perigo de incêndio, mais propriamente, como atuar em resposta a tal perigo e como os SF estão dispostos para tal ocorrência (saídas de emergência e localização dos extintores).

Revisão do Manual de Qualidade e do Armazém Geral dos SF

Durante o meu estágio foram os vários momentos onde pude ler e avaliar o Manual da Qualidade dos SF do HB de forma a não só poder inteirar sobre o método de trabalho dos diversos setores, mas também para verificar quais as alterações a serem feitas no Manual com vista a manterem a versão mais atualizada possível. As alterações incidiram sobre as plantas de cada divisão do Serviço, quais os protocolos desatualizados e quais os pontos a

adicionar. Também foi uma intervenção ativa poder avaliar todos os armazéns que o serviço contém (nutrição; pensos e colírios; grandes volumes; frigoríficos e geral) e, em particular, o armazém geral onde se verificou e registou vários pontos como: Código do produto; Nome; Lote; Prazo de Validade; Quantidade e Laboratório fornecedor. Participar no melhoramento do serviço é sempre uma excelente oportunidade para o estagiário assumir um papel mais interventivo no meio de trabalho e contribuir para que todos os setores mantenham os seus métodos de acordo com o que é estipulado no Manual em causa, uma vez que é o guia orientador para o farmacêutico hospitalar desta entidade de saúde.

Softwares informáticos

São variadas as aplicações de saúde utilizadas em meio hospitalar e, não havendo uniformidade, vários hospitais acabam por adotar diferentes programas para serem utilizados na prática clínica. No que se refere ao estágio em causa, verifica-se a dificuldade de utilização destas aplicações (sendo as principais a *Glintt*[®] e *SAP*[®]), tanto a nível de navegação, que não é intuitiva, como a nível de integração da informação entre sistemas, que não é tão rápida acabando por surgir erros ou falhas no percurso do trabalho do farmacêutico aquando o correr das várias plataformas. Seria, de facto, muito proveitoso para o Serviço que houvesse a possibilidade de uniformizar as tecnologias de forma que fosse possível a utilização de um programa tecnológico único para todos os intervenientes minimizando assim os erros associados e as dificuldades apresentadas. Ações de formação de forma a capacitar todos os profissionais das tecnologias existentes e o investimento para atualizações dos próprios programas (quase obsoletos) em uso seriam abordagens interessantes de forma a que não houvesse carência para a autoaprendizagem que, nesta situação, poderia ser bastante complexa e desnecessária.

Perspetiva hospitalar central

Destacar o facto do HB ser um hospital central distrital, traduzindo-se numa oportunidade para o estagiário observar como os SF conseguem responder à dimensão do hospital, seja a nível de gestão de *stocks* como a nível de preparação e dispensa de medicação. São nestes tipos de hospitais que conseguimos averiguar todos os setores onde o farmacêutico hospitalar atua acabando por a sua prática clínica ser mais vasta em relação a hospitais mais pequenos que não têm a possibilidade de albergar tantas valências. Como estagiário, esta ótica é bastante interessante, pois permite recolher o máximo de informação

sobre a própria saída profissional que em muitos hospitais não é possível obter, acabando este estágio ser mais profícuo.

Serviços do HB

A possibilidade de poder presenciar em antemão como os serviços clínicos funcionam têm tanta importância como o próprio SF trabalha, uma vez que é dada a oportunidade de verificar quais os objetivos, metas e dificuldades que os serviços e profissionais associados passam, para que a nossa resposta seja o mais eficaz possível. Um dos exemplos, em que tal acontece, é no serviço dos Cuidados Especiais Neonatais, onde a farmacêutica responsável visita diariamente o serviço e está presente nas passagens de turno dos médicos de forma a poder passar as informações mais importantes e acabando por criar uma relação profissional proveitosa para com os médicos, enfermeiros e mesmo com os próprios doentes.

Outra grande oportunidade para o farmacêutico poder ter um papel interventivo é nas reuniões com os cuidadores, que acontecem no serviço de Medicina Interna, onde são dadas todas as informações sobre a melhor utilização e armazenamento do medicamento e esclarecidas todas as dúvidas que estes cuidadores possam ter, sendo a reunião partilhada com um nutricionista, enfermeiro e assistente social, quando necessário.

Durante o estágio, foi igualmente possível auxiliar na criação de uma unidade particular de cuidados pós-anestésico, a UCPA-2P, onde os estagiários montaram os armários necessários ao armazenamento da medicação desse serviço para que este entrasse em funcionamento.

Por fim, ainda houve oportunidade para visitar o Bloco Operatório de forma a podermos conhecer mais um serviço de forma mais próxima, tendo em atenção os protocolos de segurança necessários (utilização de farda) e observar de perto onde a medicação é armazenada.

Ameaças (*Threats*)

Elevado trabalho administrativo do farmacêutico hospitalar

Com o trabalho desenvolvido a aumentar, a burocracia associada também aumenta, o que satura as funções distribuídas pelos diversos farmacêuticos que compõem o setor, aumentando assim a quantidade de trabalho por profissional, bem como o trabalho administrativo acoplado. É um problema quando esta saturação interfere na prática clínica do farmacêutico, uma vez que se torna obrigatório desenvolver este processo administrativo, acabando por retirar tempo para as grandes decisões na prática diária e podendo mesmo

atrasar todo o processo delineado para o dia de trabalho. Sendo que, apesar de cumulativa, toda a carga burocrática é necessária, logo o aumento em recursos humanos como resposta a esta situação, de forma a que o farmacêutico nunca perca a sua componente clínica, é algo a ter em conta.

Farmacêutico versus Técnico de Farmácia

Os avanços na saúde têm sido muito grandes e, com essa evolução, a disposição de carreiras profissionais têm igualmente aumentado. No que se refere à área farmacêutica, ao longo dos anos, tem surgido uma carreira quase paralela de forma a auxiliar toda a carga de funções que a Farmácia tem tido. Com isto, têm nascido os Técnicos de Farmácia. É necessário que haja distribuição de funções para que não se torne numa competição de carreira, mas sim, numa prospetiva de crescimento da área, com a colaboração de ambos profissionais. Hoje em dia, esta colaboração está a desaparecer e a concorrência a aumentar, o que acaba por ser prejudicial não só para os próprios profissionais, mas também para os próprios doentes, que são o objetivo principal destas carreiras.

Carreira do Farmacêutico Hospitalar

É uma realidade a dificuldade de acesso dos recém-licenciados à área hospitalar devido a uma série de fatores que impedem a fluidez nas contratações, acabando por limitar o acesso à criação de carreira de farmacêutico hospitalar. Esta dificuldade reflete-se num futuro incerto por quem quer enveredar por esta área. Posto isto, a crescente necessidade de haver mais contratações e incentivos aos jovens farmacêuticos para investir nesta carreira deve ser apoiada de forma a que os problemas associados à falta de recursos humanos não ocorram e também para que haja resposta à concorrência dos dias de hoje entre farmacêuticos e técnicos de farmácia.

CONCLUSÃO

Como finalista do MICF considero que o estágio realizado no HB foi bastante importante. Ainda incerto quanto ao meu futuro profissional, manter-me atualizado das minhas possibilidades é um dos meus objetivos para que a carreira escolhida seja a mais adequada. O interesse crescente em inserir-me na área clínica, implica inferir o máximo sobre a farmácia hospitalar e comunitária, onde esta área é mais evidente. Após esta reflexão em análise SWOT, posso dizer que, de modo geral, uma carreira hospitalar é algo a considerar, uma vez que é possível marcar a diferença e que, como profissionais, somos uma peça essencial para o tratamento do doente, podendo muito ainda ser feito de forma a melhorar a nossa intervenção. É um facto que a componente administrativa por parte do farmacêutico no meio hospitalar está muito presente, mas é importante existir registo e documentação de todo o processo ocorrido como salvaguarda para os profissionais de saúde e doentes. Finalizo manifestando o meu apreço pela oportunidade de estagiar em âmbito hospitalar e que, apesar de maioritariamente observacional, capacitou-me com ferramentas para lidar com uma das saídas profissionais que corrobora a minha vontade e satisfação de enveredar e dar o meu contributo da forma mais eficaz para o contínuo melhoramento do objetivo principal que a profissão exige que é o doente.

PARTE II – ANÁLISE SWOT EM COMUNITÁRIA -
FARMÁCIA MARQUES RAMALHO

LISTA DE ABREVIATURAS

ANF – Associação Nacional de Farmácias;

FMR – Farmácia Marques Ramalho;

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas;

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica;

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica;

PCHC – Produtos Cosméticos e Higiene Corporal;

PVP – Preço de Venda ao Público;

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats.*

INTRODUÇÃO

A farmácia comunitária, apesar das inúmeras alternativas disponíveis, é uma das principais saídas profissionais do farmacêutico após a sua formação académica. O MICF mune os estudantes com as ferramentas necessárias de forma a preparar este a ser o melhor profissional possível em qualquer das áreas de interesse que vá enveredar.

A farmácia comunitária, como área obrigatória durante o estágio curricular, posiciona o estagiário em confronto com situações do dia-a-dia sendo integrado numa equipa, de modo a conseguir atingir os seus objetivos e a superar as suas dificuldades. É uma área altamente dinâmica uma vez que todos os dias são apresentados diferentes panoramas devido aos diferentes utentes da farmácia, diferentes produtos que existem no mercado e diferentes necessidades que a comunidade exige perante a farmácia comunitária, seja pelo nível de conhecimento no atendimento ao público, seja pelos serviços prestados à população de forma a responder a essas mesmas necessidades. É uma área com total controlo através da sua própria legislação, seja na abertura, desenvolvimento ou encerramento da farmácia comunitária.

Este estágio ocorreu na farmácia Marques Ramalho, localizada em Amorim na cidade da Póvoa de Varzim.

A farmácia inclui a seguinte equipa de 7 profissionais:

- 3 Farmacêuticas – Dra. Cristina Azevedo (Diretora Técnica); Dra. Ana Maia (Farmacêutica Adjunta) e Dra. Catarina Carvalho;
- 4 Técnicos de Farmácia – Bruno Aguiar; Marina Araújo; Ana Jaco e Ludgero Lourenço.

O estágio teve a duração de 4 meses orientado pela Dra. Cristina Ramalho de Azevedo, estando organizado da seguinte forma:

- *Back Office*: Gestão de Encomendas;
- Atendimento ao público;
- Preparação dos Sistemas de Dispensação Semanal da Medicação.

O presente relatório estabelece uma análise SWOT onde são apresentados duas componentes principais como estipulado previamente pelas normas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Tem-se a componente interna, relacionada diretamente com o estagiário: os Pontos Fortes (*Strengths*) e Pontos Fracos (*Weaknesses*), e tem-se a componente externa, relacionada diretamente com a farmácia: as Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*).

ANÁLISE SWOT

Pontos Fortes (*Strengths*)

Localização e espaço da Farmácia Marques Ramalho (FMR)

A FMR está localizada em Amorim, pertencente ao concelho da Póvoa de Varzim do distrito do Porto. Estando perto da nacional N205, a FMR tem a vantagem de ter uma elevada visibilidade destacando-se perante as demais. Dado que se trata de uma zona com grande afluência populacional, a existência de estacionamento contribui para o seu maior afluxo, uma vez que esta farmácia já se encontrou noutra local onde o estacionamento era uma falha sentida para o crescimento da farmácia. De referir que FMR já tem 15 anos de existência (ao cuidado da Diretora Técnica Cristina Ramalho de Azevedo, pois o alvará da farmácia já foi atribuído em 1969), o que se torna uma entidade de referência para a população local no que se refere ao atendimento personalizado e cuidados de saúde.

A FMR é uma farmácia bastante grande (com a mudança de local, passou de um espaço total de 50 m² para um espaço com cerca de 90 m² só em atendimento ao público), com dois andares, permitindo que todo o trabalho seja desenvolvido nas suas áreas respetivas e as necessidades sejam atendidas.

Neste espaço tem-se:

- No andar subterrâneo a zona de armazém para grandes quantidades de produtos farmacêuticos e não farmacêuticos (MSRM, MNSRM, PCHC, material de laboratório, Material de penso, fraldas e expositores); a zona de cacifos onde são colocados os bens pessoais dos colaboradores da FMR e a zona de preparação dos Sistemas de Dispensação da Medicação Semanal que será explanada mais a frente.
- No andar térreo, tem duas áreas. Uma corresponde à área do *back office*: zona de receção de encomendas, onde são rececionados os produtos farmacêuticos e armazém em sistema de gavetas organizadas por ordem alfabética; o gabinete da Direção Técnica; o laboratório; casa de banho e a zona de refeição. Outra área é a de atendimento ao público, com dois gabinetes para consulta personalizada (Análises; Nutrição; Consultas de acompanhamento ou promoção de marcas), com casa de banho e um espaço amplo com 5 postos de atendimento e exposição dos mais variados produtos farmacêuticos de várias linhas como a *Filorga*[®], *Caudalie*[®], *Chicco*[®], *Mustela*[®], *Uriage*[®], *Elgydium*[®], *Oral-B*[®], *Nutribén*[®], entre outros.

Farmácia Piloto para o novo programa de atendimento do SIFARMA®

A FMR é uma das farmácias piloto que está a implementar o novo sistema de atendimento do SIFARMA®. Este sistema tem por objetivo preencher as lacunas que o modelo anterior, SIFARMA 2000®, possuía. Assim, é disposto este novo sistema de atendimento de forma a que a FMR, mais precisamente os seus colaboradores, tenham a oportunidade de verificar as melhorias que este sistema pode trazer ao atendimento em balcão e, posteriormente, dar todo o *feedback* necessário à empresa competente, *Glinti*®, sobre quais as primeiras reações sobre esta atualização ao maior sistema de atendimento ao público utilizado pelas farmácias em Portugal. Apenas a modalidade de atendimento está disponível, pois é um programa em desenvolvimento, havendo, posteriormente, atualizações na gestão de *stocks*, onde se gere toda a componente dos produtos farmacêuticos e não farmacêuticos da farmácia.

Autonomia em *Back office*: Receção de Encomendas, Reclamações, Devoluções e Controlo de Prazos de Validade

Sendo um requisito obrigatório, principalmente para o estagiário, ter conhecimento de toda a estrutura e organização da farmácia, foi-me incutida, desde o primeiro dia, a tarefa de atuar nas encomendas da FMR. Aqui houve a oportunidade de rececionar as mais variadas encomendas, diárias e manuais, distribuídas maioritariamente pela COOPROFAR® e ALLIANCE HEALTHCARE®. Nestas encomendas é feito todo o processo de introdução informático no *stock* da FMR e a arrumação nos locais devidos. Muitas vezes, ocorriam erros a este nível de forma que ou existiam produtos faturados, mas não enviados ou então eram enviados produtos que não foram faturados nem encomendados. Nestas situações eram realizadas reclamações onde se contactava a Entidade em causa a explicar o sucedido e registava-se por escrito, nomeadamente, as pessoas envolvidas na reclamação. Nas situações em que eram rececionados produtos em excesso (não encomendados, não faturados, danificados, prazos de validade curtos ou expirados), procedia-se a Devoluções onde, através do sistema, se devolvia o(s) produto(s) em causa com a devida justificação para o distribuidor poder recolher esse(s) mesmo(s) produto(s).

Apesar da grande rotatividade dos produtos na FMR, como é normal, nem todos os produtos têm o mesmo nível de saída e, assim, era necessário fazer a recolha desses mesmos quando estes apresentavam prazos de validade curtos ou perto de expirar. Nesta situação, era feito um levantamento pelo sistema de todos os produtos da FMR que estavam nesta situação e a sua recolha era realizada para se proceder à devida devolução ao laboratório em questão, sempre que tal era possível.

Todas estas tarefas foram as que executei com mais frequência, tendo inicialmente sido feitas com a devida supervisão. Mais tarde, passei a executar com autonomia, acabando por fazer a receção total das encomendas (quando estas não necessitavam de revisão dos PVP), a fazer reclamações e devoluções, sempre que necessário, a controlar os prazos de validade todos os meses e até mesmo propor PVP para os produtos não marcados para posterior avaliação pelo colaborador responsável.

Equipa de trabalho

Como um bom desempenho vem com o ambiente de trabalho, um dos pontos fortes a destacar é a convivência na FMR. É uma constante o ambiente jovem e relaxado entre os colaboradores, permitindo que todo o trabalho desenvolvido fosse sempre realizado da melhor forma e com o máximo de proveito possível. Tal relação, cordial e simpática, tornou possível uma boa integração no seio da equipa e um bom acompanhamento no trabalho desempenhado por todos. Esta acessibilidade sentida permitiu ainda um conforto em pedir ajuda sempre que as dificuldades surgiam e, sem nunca sentir falta de à vontade, havia sempre a passagem clara de toda a informação para a execução das tarefas, de acordo com as melhores práticas. Algo que devo à FMR é todo o conhecimento que adquiri por parte dos colegas ao longo do estágio, mantendo-me sempre atento a possíveis erros e tratando-me como um colega de trabalho e não apenas um mero estagiário. De referir ainda que, através de uma boa relação entre equipa, foi aceite um desafio proposto pela MERCK® no sentido de criar uma campanha para promover um produto - UL-250® - e onde fiz parte deste desafio e tratei de toda a edição de um vídeo promocional para o efeito e que pode ser consultado no seguinte *link*:

<https://www.facebook.com/farmaciamarquesramalho.pt/videos/808881752592084/>

Atendimento ao balcão

Constituindo uma das principais tarefas de uma farmácia comunitária, foi-me dada a oportunidade de realizar atendimento ao público com relativa autonomia. Sempre sentindo o acompanhamento de todos os colaboradores da FMR, desempenhei esta função com alguma independência o que acho ter sido bastante motivador e desafiante. É uma tarefa onde se tem de ter em conta vários fatores, sendo o principal o utente. Aqui tem de se mostrar completa disponibilidade para este, esclarecendo todas as suas dúvidas e prestando todas as informações necessárias. A prática mais comum foi o atendimento de receitas, com

e sem papel, onde se dispensa a medicação pretendida de acordo com os procedimentos normais que o sistema permite. Houve algumas ocasiões (ANEXO 2) onde se efetuou aconselhamento ao utente, tentado sempre prestar o melhor cuidado de saúde possível. Achei de facto bastante interessante esta componente onde se depara com variadas situações, seja a nível da medicação dispensada como das necessidades do próprio utente.

Preparação dos Sistemas de Dispensação Semanal da Medicação

A preparação de medicação semanal para os centros de Amorim foi uma tarefa que tive oportunidade de realizar, acabando por me sentir mais integrado na terapêutica destes idosos. Tal como é subentendido, esta preparação é realizada semanalmente de forma a preparar toda a medicação necessária para a semana seguinte. Aquando o meu estágio, 3 centros são preparados (1 centro privado e 2 centros de Solidariedade Social que têm a seu cargo idosos e/ou crianças) todas as semanas, de forma a que sejam entregues atempadamente para os idosos iniciarem as tomas na altura certa. Esta preparação envolve a distribuição em dose unitária da medicação para todos os dias da semana (Segunda-feira a Domingo) nas diferentes partes do dia (Jejum, Pequeno-almoço, Almoço, Lanche, Jantar e/ou Deitar). Aqui é dispensada a medicação em blisters semanais com as formas farmacêuticas sólidas, podendo eventualmente, ser anexado alguma medicação à parte quando o utente faz medicação em casa ou quando é impossível colocar a medicação no blister (sistemas transdérmicos).

Esta preparação é crucial e cada vez mais importante pois a intervenção da farmácia, mais propriamente do farmacêutico preparador, permite uma extensa redução nos erros de medicação nomeadamente a nível de tomas incorretas, duplicações da medicação, insucesso da terapêutica, sobredosagem, entre outros, impedindo uma *compliance* reduzida e, consequentemente, a terapias incorretas. É necessário apostar neste tipo de preparações de forma a poder intervir mais ativamente nesta faixa etária, onde a polimedicação é persistente e, consequentemente, os erros associados são maiores. É um sinal da maior integração da farmácia no seio da comunidade como cuidado primário de saúde, mudando a imagem da farmácia, não só como um espaço de venda, mas também como um espaço de prática clínica.

Formações internas e externas

Apostar na formação contínua é uma prática que tem de ser inculcada, não só enquanto estudantes do ensino superior, mas enquanto profissionais. Como tal, é uma constante a

presença de formações para podermos continuar a fornecer os conhecimentos mais atualizados possíveis à população. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de fazer formações internas, sendo que estas se realizavam na FMR em que a delegada de informação médica expunha os vários produtos alusivos à formação em causa. Para além disso, também tive oportunidade de fazer formações externas em momentos pós-laborais onde foram realizadas, na sua grande maioria, nas instalações da ANF no Porto. Achei de facto importante estas formações porque vieram colmatar e preencher algumas lacunas que tinha, sendo uma ferramenta proveitosa para melhorar os meus conhecimentos no local de estágio e, eventualmente, no meu futuro.

As formações internas nas quais participei foram:

- Formação OLIMP LABS® (*Gingseng Vita-Complex®*, *Vita-min Plus®*; *Vita-min Plus Senior®*; *Uro-Complex®*; *Gold-Vit C 1000 Forte®*; *Arthroblock®*; *Erekton®*; *Forsen®*; *Chela-Calcium D3®*; *Chela-Mag B6®*);
- Formação PERRIGO® (*Mental Action® Estudantes*; *Mental Action® Adultos*; *Mental Action® 50+*; *Pedisilk®*; *Viterra Max®*);
- Formação ABOCA® (*Golamir 2Act®*; *Colilen IBS®*; *Libramed®*; *Lynphase®*; *Adiprox®*)
- Formação URGO® (Emplastro de Eletroterapia);
- Formação MEDINFAR® (*Nadiclox®*).

As formações externas nas quais participei foram:

- Sessão de “Ostomia” pela Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão;
- Sessão de “Psoríase: Aconselhamento e Intervenção Farmacêutica” pela Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão e Academia Leo-Pharma®;
- Formação de “Acne e Contraceção” pela Gedeon Richter®;
- Sessão de “Sarampo” pela Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão;
- Conferência “Emagreça onde mais precisa” pela Delegação Norte da Associação Nacional de Farmácias;
- Sessão “Higiene e Cuidados de Saúde Oral: o Papel da Farmácia” pela Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão e GSK®;
- Sessão “Abordagem local à ferida aguda: o impacto das queimaduras e feridas traumáticas” pela Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão e Molnlycke®;
- Formação Menarini® em Hiperplasia Benigna da Próstata.

Relação entre farmácias

Com o crescimento das exigências do mercado e com a crise ainda a fazer-se sentir no setor, há necessidade de manter sempre uma relação com outras entidades concorrentes de forma a trabalhar e colaborar para o sucesso de ambas. A FMR é uma farmácia onde senti bastante a proximidade com outras farmácias, nomeadamente nas ajudas em obter determinados produtos que se encontram esgotados ou rateados. Também, sendo uma farmácia que produz bastantes manipulados, era uma constante o contacto de forma a FMR ser uma fornecedora contínua de manipulados para os utentes das farmácias requisitantes o que aumentou mais o contacto com outras entidades, principalmente, com outros colegas de trabalho, sempre em mente que o trabalho da FMR tem valor acrescido, pois tem a possibilidade de produzir e fornecer produtos que outras farmácias não – manipulados.

Pontos Fracos (Weaknesses)

Baixa confiança

Durante o estágio, sempre fui deparado com várias situações onde era necessário arranjar soluções ou criar alternativas para os desafios do dia-a-dia, seja na própria marcação de preços de determinados produtos, seja no próprio atendimento ao balcão que se tem de fornecer resposta imediata para os problemas que são colocados. Como tal, a falta de experiência foi uma dificuldade sentida perante estas ocasiões o que é de expectar, mas contribuiu para uma baixa confiança como estagiário o que muitas vezes era refletida durante a execução das tarefas acabando por ser mais prejudicial para o meu desempenho do que apenas aceitar que tal inexperiência é algo normal e, apenas com a prática, é que tais situações são superadas com mais facilidade. Acho que podia ter sido mais ponderado na minha execução, mostrando mais calma e compreensão pela dificuldade sentida, do que apenas mostrar a frustração de tal arduidade. É algo que tem de ser superado a cabo de mostrar mais confiança para o exterior, sem nunca ter receio de perguntar quando surgem situações que não se sabe como proceder.

Organização e estrutura do estágio curricular

Sendo o estágio uma fase de aprendizagem onde o estagiário tem oportunidade de poder presenciar e intervir nas diferentes áreas de trabalho, penso que seja de todo pertinente haver um método de forma que tal seja garantido. Como tal, acho que, com a estrutura do

meu estágio, esse objetivo não foi atingido, acabando por não ser possível tirar o máximo de proveito de todas as áreas como seria perspectivado. O meu estágio passou-se muito numa das tarefas importantes da farmácia comunitária que são as encomendas, mas com o pouco tempo de estágio disponível, as outras tarefas ficaram condensadas, não sendo possível ter uma boa aprendizagem de como se processam.

Assim, apesar de poder participar de forma autónoma no atendimento, este poderia ter sido alargado por mais tempo de estágio. Igualmente, pela razão referida anteriormente, não houve oportunidade de poder estar no laboratório, acabando por observar a preparação de 3 manipulados (Pomada de diltiazem e lidocaína a 2% para as fissuras anais crónicas; Solução de Bicarbonato de Sódio para as mucosites e Creme de Betametasona, Gentamicina e Clotrimazol para afeções cutâneas). Apesar de não poder ter oportunidade de participar no fabrico destes produtos, pude ver de perto todo o processo de receção, preparação, acondicionamento e dispensa destes para os próprios utentes da FMR e para as farmácias de interesse.

De referir que também considero ser um pouco normal esta situação uma vez que, no dia-a-dia dinâmico numa farmácia comunitária como a FMR, se torna difícil antecipar com exatidão quais as melhores alturas durante o estágio para poder ter oportunidade de passar por tudo de modo significativo. Acho que com calendarizações pré-estipuladas, estas falhas poderiam ser reduzidas, no sentido de tentar garantir que o estagiário, durante um período específico e predefinido do estágio, efetue determinada tarefa e também permitir à farmácia conseguir acompanhar melhor o estagiário, no que toca à garantia de passagem por todas as fases do trabalho de forma mais adequada.

Dermofarmácia e Cosmética

Devido a uma maior procura da população pelo o seu bem-estar, o seu conhecimento e exigência na procura dos melhores produtos também cresce. Assim, é necessário que as farmácias consigam atender a essas necessidades da melhor forma e com o atendimento mais personalizado possível por parte da equipa integradora da farmácia. É o caso da Dermofarmácia e Cosmética onde a quantidade de produtos é vastíssima e, como tal, é necessário conhecer um nível considerado de produtos para abranger o máximo possível de linhas/ gamas de cosméticos. Acho que é uma área bastante interessante e que pode ainda ter muita influência no crescimento das farmácias comunitárias, mas apenas com formações especializadas e experiência de trabalho é que pode haver uma maior confortabilidade no aconselhamento destes produtos à população. Posto isto, considero-me não apto para

aconselhar nesta grande área, algo que tem de ser contrariado de forma a tornar-me uma mais valia para a farmácia, dado o crescimento que se tem sentido na procura destes produtos. Na FMR é uma farmácia pude constatar esta falha pois aporta uma elevada percentagem de cosméticos e produtos de saúde de marcas de referência como a *Filorga*[®], *Caudalie*[®] ou *Uriage*[®] e, de facto, verifica-se a necessidade de haver uma contínua formação para que se atinjam os objetivos propostos pelos próprios utentes, no que toca ao cumprimento das suas necessidades.

Oportunidades (*Opportunities*)

Medicamentos manipulados

A FMR é uma farmácia de referência quanto à produção de medicamentos manipulados. Já é prática habitual na FMR e como tal, já é do conhecimento da população e mesmo das farmácias concorrentes que, muitos manipulados podem ser obtidos a partir desta farmácia. A necessidade prende-se quando a Indústria Farmacêutica não produz determinadas formulações, acabando por ser as próprias farmácias a ter de criar os produtos galénicos para as terapêuticas instituídas, apesar de nem todas fazerem todos os manipulados. Assim, foi uma constatação ao longo do estágio, a contínua requisição e produção de manipulados para o exterior, sendo que devido à elevada necessidade, tem um profissional sempre disponível para tal, ocupando a maior parte do seu dia laboral com esta tarefa. É estipulado por lei, quais os manipulados a serem passíveis de produção e quais os requisitos mínimos que as farmácias devem respeitar para serem aplicados as Boas Práticas Laboratoriais aquando a sua produção. Acho que é de todo uma vantagem para a FMR produzir manipulados a esta escala, pois torna-se uma farmácia imprescindível para a população ao fornecer produtos que em muitos locais não são possíveis de obter, chegando mesmo a contribuir para um aumento do lucro da farmácia e do número de utentes fidelizados.

Ações de prestação de serviços e campanhas ao público

É uma constante o número de serviços e campanhas disponíveis para o público, nomeadamente, para os utentes da FMR. Durante o estágio pude constatar que a FMR aposta no bem-estar dos seus utentes, fornecendo um leque de serviços que podem usufruir de forma a completar o máximo possível os cuidados de saúde necessários. Para tal, é rotina haver consultas de Nutrição, onde uma nutricionista acompanha e aconselha neste campo a fim de garantir que os utentes consigam atingir e manter os seus objetivos, seja na perda de

peso como na sua manutenção. Igualmente é disponibilizado um serviço de Enfermagem onde os utentes podem recorrer para administrar as vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e também para administrar outros produtos injetáveis, se bem que, quando necessário, as farmacêuticas da FMR estão habilitadas e creditadas para executarem essa administração.

Para além destes serviços mais regulares, a FMR também organiza e proporciona campanhas e rastreios nas mais variadas áreas como campanhas de aconselhamento cosmético da *Caudalie*[®] e *Filorga*[®] com especialistas para o efeito e rastreios capilares e/ ou do sistema venoso, igualmente com especialistas, fornecendo os melhores conhecimentos para todos os interessados e acrescentando valor, no que toca ao cuidado e atenção na saúde destes.

Grupo de compras – *FirstPharma*

Com a crise de 2010, as farmácias tiveram que adotar novas estratégias de forma a conseguirem gerir os seus *stocks* com os melhores preços possíveis e aumentar a rentabilidade. O problema instalou-se no momento em que as farmácias não conseguiam atingir os objetivos de compra e, uma vez que o poder de compra diminuiu significativamente, alcançar determinadas quantidades de determinados produtos ficou insustentável, levando mesmo ao encerramento de várias farmácias.

A estratégia adotada é a criação de grupos de farmácias para que os objetivos nas compras sejam atingidos e assim diminuir o risco e a despesa e atingindo os preços pretendidos. Vários grupos de compras, onde integram diversas farmácias, foram criadas e a FMR teve um papel importante na fundação e estabilização de um dos maiores grupos de farmácias – a *FirstPharma* – que engloba um elevado número de farmácias por Portugal com capacidade de responder às dificuldades no que toca à compra de produtos com descontos/ *fees* através do seu armazenista de base, a *COOPROFAR*[®], e na criação do seu próprio armazém (se bem que mais pequeno quando comparado a um distribuidor grossista). Isto permitiu que as farmácias que integram neste grupo, como a FMR, consigam sobreviver à crise e continuem a ter o sucesso sem nunca perderem a sua própria identidade.

Ameaças (*Threats*)

Concorrência das grandes superfícies comerciais

O crescimento de novos Pontos de Venda de MNSRM tem um grande impacto na sustentabilidade económica das farmácias comunitárias. Tem se tornado uma preocupação constante por parte destas em tornar os seus preços mais competitivos e apelativos do que nestes locais, para que haja uma maior fidelização dos utentes e, conseqüentemente, um menor prejuízo possível. No que toca a esta componente, a FMR não é exceção. Grandes superfícies comerciais detentoras destes Pontos de Venda são concorrentes bastantes intimidantes, ao ponto que se torna um desafio a colocação de determinados PVP em produtos para que sejam competitivos e, ao mesmo tempo, lucrativos para a FMR. Penso que esta ameaça é constantemente observável no dia-a-dia da FMR, pois tem de se arranjar formas de conseguir atingir os objetivos pretendidos a nível de vendas sempre com atenção às evoluções do mercado concorrente e com novas estratégias para satisfazer o utente da melhor forma e a combater a concorrência gerada.

Farmacêuticos versus Técnicos de Farmácia

A farmácia comunitária é um espaço de saúde na qual vários colaboradores integram a equipa de trabalho. Tem-se dois grupos principais de profissionais: os farmacêuticos e os técnicos de farmácia. Ambos trabalham para o bem comum da farmácia: o utente. No entanto, as suas funções são diferentes. Ambos são encarados como parceiros, mas também como concorrentes para o mesmo mercado que, cada vez mais, caminha para a igualdade de trabalho. Apesar de ter aspetos positivos, pois há mais reconhecimento do técnico de farmácia, há também ameaças no que toca à desvalorização do farmacêutico com a diminuição das condições salariais. Se por um lado é uma ameaça haver este nível de competitividade no que toca ao mercado de trabalho, também é interessante ver o trabalho em conjunto que é reconhecido por todos como reflexo de melhores práticas de saúde a serem desempenhadas por estes profissionais. A FMR, tal como mencionado, é constituído para ambos os profissionais e, de facto, o trabalho desenvolvido encontra-se bem delineado, o que é uma vantagem e uma boa política de trabalho para cada colaborador se sentir-se útil e contribuir positivamente para o crescimento da FMR, tendo os técnicos de farmácia a responsabilidade principal de gerir as encomendas (gerar, rececionar e acondicionar as encomendas para FMR), assim como têm a responsabilidade do atendimento ao público (se bem que esta tarefa é partilhada, em parte, com os farmacêuticos), enquanto que os

farmacêuticos têm as funções da Direção Técnica pela farmacêutica Diretora Técnica de acordo com o estabelecido pela legislação, as funções do laboratório asseguradas pela farmacêutica adjunta e as funções da preparação dos Sistemas de Dispensação Semanal da Medicação, no geral.

Medicamentos esgotados ou rateados

A constante mudança de preços dos medicamentos, a exportação paralela e os atrasos nos pagamentos às Indústrias Farmacêuticas são algumas razões para que muitas vezes haja falhas nos medicamentos no mercado. Estes produtos podem estar completamente esgotados, no sentido em que a própria Indústria não consegue produzir e durante um longo período de tempo ocorrem falhas e os próprios utentes sentem essas falhas ou, então, estão no que se chama medicamentos rateados, que são aqueles cujo *stock* está limitado e as quantidades encomendadas não são respeitadas, havendo um corte abrupto na entrega desses mesmos. É algo que muitas vezes se torna insustentável, mas que tem sido contrariado de forma a que estas dificuldades não comprometam a terapêutica dos próprios doentes. Apesar disso, tentar passar a mensagem ao utente não é fácil e muitas vezes há recusa em alterar para outro laboratório o medicamento que já tem vindo a tomar há bastantes anos com o receio de poder interferir com a sua medicação ou apenas esquecer, pois trata-se de um medicamento, que apesar de similar, apresenta-se com cor ou forma diferente, sendo suficiente para criar confusão ao utente, muitas vezes idoso. Penso que seja necessário criar estratégias de prevenção do esgotamento de medicamentos com a dispensa mais restrita destes à população e, quando necessário, haver um aconselhamento atencioso na alteração para outro laboratório com a premissa de que os medicamentos são similares.

CONCLUSÃO

Este estágio permitiu-me ampliar os meus conhecimentos e pô-los em prática da forma mais eficaz possível. É uma área que me interessa muito, tanto pela dinâmica que exige, como pela contínua procura dos melhores serviços possíveis a prestar à comunidade. É necessário, cada vez mais, enaltecer a importância do papel do farmacêutico como prestador de serviços e/nos cuidados primários de saúde e que muitas vezes é desvalorizado. Este profissional assume-se como uma referência e é preciso educar a comunidade para que o veja como facilitador na inclusão da terapêutica e não apenas como dispensador da medicação. Penso que tal mentalidade está a mudar, mas ainda muito há a fazer para tal deixar de ser uma realidade.

Esta análise SWOT permitiu-me adotar uma perspetiva mais crítica, o que pode ser bastante interessante, uma vez que passarei a profissional de saúde que está pronto para exercer em uma das diversas áreas que o curso permite e cada vez mais vejo potencialidade na farmácia comunitária como uma das carreiras profissionais a seguir. Quero agradecer a oportunidade de estagiar na FMR e poder fazer parte desta equipa por 4 meses observando e experienciando diferentes métodos de trabalho com um único propósito que é servir o doente.

**PARTE III – MONOGRAFIA “IATROGENIA
GASTROINTESTINAL DOS AINEs”**

LISTA DE ABREVIATURAS

- AA – Ácido Araquidónico;
- AIM – Autorização de Introdução no Mercado;
- AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteroides;
- AHRQ – *Agency for Health-care Research and Quality*;
- ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*;
- CONDOR – *Celecoxib versus Omeprazole and Diclofenac in Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis*;
- COXIBs – Inibidores Seletivos da COX-2;
- COX – Ciclooxigenase;
- COX-1 – Ciclooxigenase 1;
- COX-2 – Ciclooxigenase 2;
- COX-3 – Ciclooxigenase 3;
- H₂S-AINEs – AINEs libertadores de Sulfureto de Hidrogénio;
- IBP – Inibidor da Bomba de Protões;
- ICAM-1 – Aderência Intercelular da Molécula 1;
- IL-1 – Interleucina-1;
- IL-6 – Interleucina-6;
- LFA-1 – Antígeno 1 Associado aos Linfócitos;
- LTB – Leucotrieno B;
- LTC – Leucotrieno C;
- LTD – Leucotrieno D;
- LOX – Lipoxigenase;
- MEDAL – *Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*;
- MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities*;
- NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*;
- NE – Notificação Espontânea;
- mPGES-1 – Inibidores da Prostaglandina E sintase-1 Microsomal;
- NO – Óxido Nítrico;
- NO-AINES – AINEs libertadores de óxido nítrico;
- OMS – Organização Mundial de Saúde;
- OTC – *Over The Counter*;
- PGG – Prostaglandina G;
- PGI – Prostaglandina I;

PGE – Prostaglandina E;
PGF – Prostaglandina F;
PGH – Prostaglandina H;
PGHS – Endoperóxido da Prostaglandina H Sintase;
PT – *Preferred Term*;
RAM – Reação Adversa ao Medicamento;
RCM – Resumo das Características do Medicamento;
SNF – Sistema Nacional de Farmacovigilância;
SOC – *System Organ Class*;
TXA₂ – Tromboxano A₂;
URF – Unidades Regionais de Farmacovigilância.

Resumo

Os AINEs são dos fármacos mais utilizados por todo o mundo e associado ao seu uso extensivo, surgem efeitos adversos relevantes. A inibição deste grupo de fármacos sobre as isoenzimas COX-1 e COX-2 permite não só uma ação anti-inflamatória eficiente, mas também origina reações gastrointestinais significativas. Caracterizou-se as notificações espontâneas relativas aos efeitos gastrointestinais dos AINEs que foram admitidas pela Unidade Regional de Farmacovigilância de Coimbra nos últimos cinco anos. Para tal, estas foram codificadas pelo sistema MedDRA e filtradas de forma a serem conhecidas apenas aquelas que correspondem aos critérios aplicados que são a classificação de efeito adverso gastrointestinal. Posteriormente caracterizou-se a gravidade, conhecimento prévio e causalidade verificando-se que, de facto, o número de notificações existente é muito baixo e tal deve ser revertido. O trabalho desenvolvido tem como propósito elucidar sobre a potencialidade desta classe de fármacos de forma a melhorar a compreensão geral da população e evidenciar a importância de manter os alertas em constante fluxo de forma a termos os conhecimentos mais atualizados possíveis acerca da segurança do medicamento.

Palavras-chave: AINEs, COXIBs, efeitos adversos, COX-1, COX-2, prostaglandinas, gastrointestinal.

Abstract

NSAIDs are one the most used medicines all over the world and, due to its extensive use, there are relevant side effects. These drugs' inhibition on the isoenzymes COX-1 and COX-2 not only allows an efficient anti-inflammatory action but also creates major gastrointestinal reactions. There were characterized spontaneous notifications regarding NSAIDs gastrointestinal effects admitted at the Regional Department of Pharmacovigilance of Coimbra in the last five years. For that, these notifications were codified by the MedDRA system and filtered so only those that had the gastrointestinal effect criteria were considered applied. Afterwards, it was classified according with danger, previous knowledge and causality verifying that, in fact, the number of notifications reported are too low and that should be reversed. This work is developed to teach about NSAIDs potentiality so it improves the population knowledge and to highlight the importance of keeping the alerts flowing so we have the most updated knowledge about drug safety.

Keywords: NSAIDs, COXIBs, side effects, COX-1, COX-2, prostaglandins, gastrointestinal.

INTRODUÇÃO

As primeiras utilizações conhecidas dos AINEs remontam há milénios atrás com Hipócrates e outros médicos que prescreviam a casca do salgueiro para uma série de condições patológicas. Após investigações, descobriu-se a salicina e, de seguida, o ácido acetilsalicílico introduzido pela empresa *Bayer*[®].² Os AINEs são os fármacos mais consumidos mundialmente, seja por prescrição ou como OTC, e são utilizados vulgarmente para o tratamento da febre, dor e inflamação em doenças como a artrite reumatóide, espondilite anquilosante ou osteoartrite, nomeadamente, na população geriátrica.³⁻⁶ São medicamentos eficazes, em que o seu mecanismo de ação para o controlo da dor e inflamação foi estabelecido por *Vane* e seus colegas em 1971.⁷⁻⁹ Estes medicamentos inibem a enzima COX, impedindo a síntese de prostaglandinas, como as prostaglandina G₂ (PGG₂) e H₂ (PGH₂). A PGH₂ é, conseqüentemente, metabolizada por sintases terminais em outros eicosanóides biologicamente ativos.^{2,8,10-12}

Hoje em dia existem os inibidores seletivos da ciclooxygenase 2, também conhecidos por COXIBs – desenvolvidos na década de 90 – para a dor e inflamação sendo particularmente eficazes na dor ortopédica aguda ou crónica e na dor pós-cirúrgica.^{2,13-15} A iatrogenia gastrointestinal decorrente do uso de AINEs é conhecida e inclui eventos adversos graves como úlceras endoscópicas e hemorragias, que podem ser fatais.^{16,17} A presença de fatores de risco como idade avançada, elevadas doses de AINEs e tratamento prolongado podem aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal. A utilização de agentes gastroprotetores pode reduzir a morbidade e mortalidade associada ao uso prolongado de AINEs. No Reino Unido, a NICE aconselha que se deve utilizar estes agentes juntamente com AINEs quando não há fatores de risco, como a idade avançada.^{13,17-19} Indivíduos portadores de doenças crónicas têm maior probabilidade de tomar AINEs a longo prazo, e com alguma frequência ou não, estes indivíduos são afetados por mais que uma doença. É o caso da artrite reumatóide, obesidade e diabetes que podem aumentar a suscetibilidade do indivíduo a problemas gastrointestinais induzidos pelos AINEs. Para além disso, estes doentes são polimedicados o que altera a suscetibilidade dos AINEs em induzir lesões ulcerosas e hemorragias.²⁰

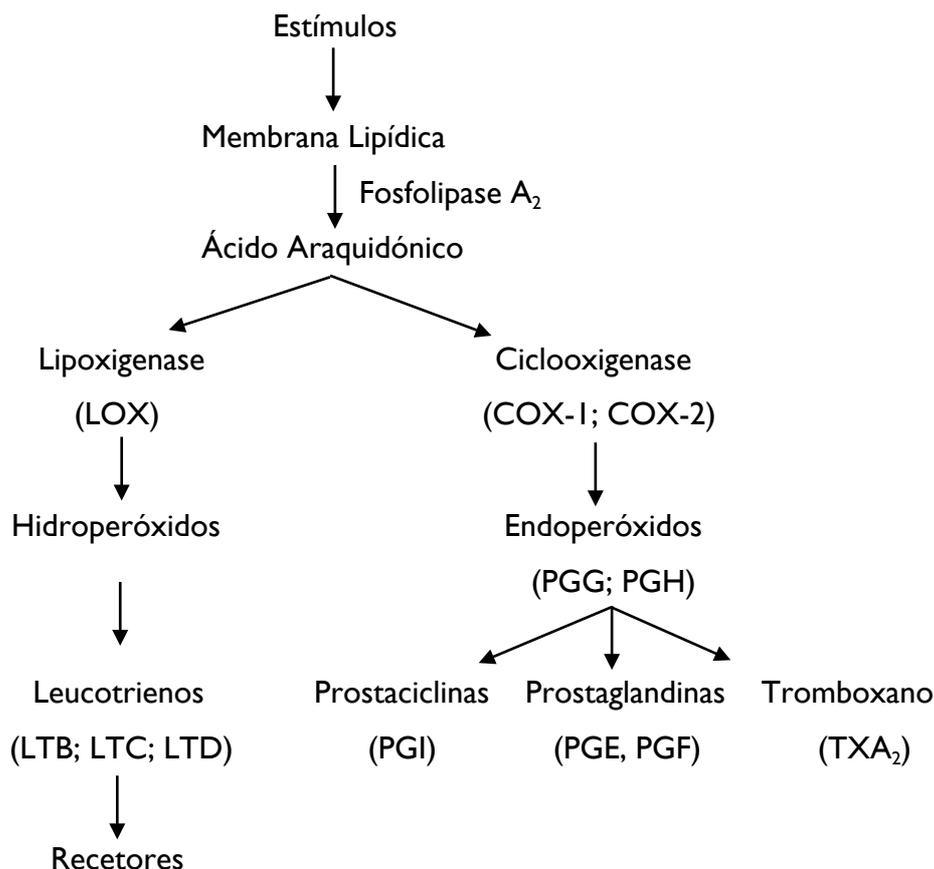
Os principais subgrupos eicosanóides são os leucotrienos, prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano (Esquema 1). Os leucotrienos mantêm a configuração linear da cadeia inicial que é o AA. Os eicosanóides são sintetizados em resposta a vários estímulos (por exemplo lesões físicas, reações imunes, etc.). Estes estímulos vão ativar as fosfolipases na membrana celular ou citoplasmática, libertando o AA. O AA é metabolizado por várias enzimas. As

duas enzimas mais importantes são a lipoxigenase (LOX) que produz os leucotrienos e a ciclooxigenase (COX), ou também chamada de endoperóxido da protaglandina H sintase (PGHS), que produz compostos cíclicos como as prostaciclina, prostaglandinas ou tromboxano, descoberta nos anos 80.^{2,21,22}

A COX-1, ou PGHS-1, está localizada no cromossoma 9 e funciona como gene regulador de inúmeros processos celulares incluindo séries de processos responsáveis pela proteção da mucosa gastrointestinal à ulceração. A COX-1 é, constitutivamente, expressa na maioria dos tecidos e os eicosanóides produzidos por esta isoforma medeiam as funções de manutenção como a citoproteção da mucosa gástrica, regulação do fluxo renal, ou agregação plaquetária, podendo ser induzida durante a diferenciação celular e angiogénese. A COX-1 é a única isoforma expressa nas plaquetas.^{2,10,23,24}

A COX-2, ou PGHS-2, localiza-se no cromossoma 1, tratando-se de um gene *'immediate early'* que é rapidamente desregulado em resposta a variadas citocinas inflamatórias e lesões. Esta é uma enzima altamente indutível, apesar de ser constitutivamente expressa em tecidos como o cérebro, espinal medula e rins. A sua expressão é altamente restrita em condições basais, mas aumentada em locais de inflamação em resposta às citocinas (Interferão γ , TNF $_{\alpha}$, IL-1, etc.). Há referências de que existe uma terceira isoforma da ciclooxigenase – a COX-3 – que corresponde a uma variante da COX-1, na qual o intrão 1 fica retido no RNA mensageiro. No entanto, é pouco provável que esta isoforma tenha atividade de síntese de prostaglandinas em tecidos humanos. Nos testes feitos em ratos com a COX-3, foi encontrado alguma atividade de ciclooxigenase.^{8,10,24,25}

A maioria dos eicosanóides induzem efeitos pela ativação dos recetores na superfície das células que estão acopladas pela proteína G à adenilciclase (AMPc) ou à cascata da fosfatidilinositol.



Esquema I: Mecanismo de ação da inflamação.

O AA é libertado da membrana lipídica pela fosfolipase A₂ e convertida em derivados de cadeia linear pela LOX ou em derivados de cadeia cíclica pela COX. Pelo facto da maioria dos efeitos produzidos por estes produtos serem patogénicos, há fármacos que conseguem inibir a síntese ou prevenir as ações dos produtos como será explanado mais a frente. A prostaglandina E₂ e a prostaciclina atuam como vasodilatadores endógenos. A prostaglandina E₁ e seus derivados têm uma proteção significativa na mucosa gástrica. Ambas prostaglandinas relaxam o músculo liso o que interfere na filtração glomerular do rim, sendo que fármacos inibidores destas prostaglandinas (sejam os AINEs) podem reduzir a eficácia de fármacos diuréticos. De referir que a prostaglandina E₂ e Fα são libertadas em grandes quantidades durante a menstruação, podendo levar a dismenorria. A inflamação é uma resposta complexa ao dano celular que ocorre, principalmente, no tecido conjuntivo vascularizado e, muitas vezes, envolve uma resposta imunitária. Os mediadores inflamatórios eliminam a causa do dano celular e preparam a reparação do tecido. Infelizmente, a inflamação provoca dor e, nos casos em que a causa do dano celular não esteja a ser eliminado, pode resultar em condições de dor crónica e dano tecidual.^{8,21,22,24}

As COXIBs apesar de reduzirem as complicações gastrointestinais, os resultados de ensaios clínicos indicam um aumento significativo no risco cardiovascular. Há um alerta com os COXIBs quando administrados em pacientes com um risco cardiovascular aumentado como enfarte do miocárdio. Em suma, o risco aumentado de trombose arterial é devido aos inibidores da COX-2 inibirem mais a formação da prostaciclina endotelial (PGI₂) que o TXA₂ nas plaquetas tendo estas substâncias efeitos opostos.^{7,10,26,27}

Os AINEs também têm associado a toxicidade renal. As prostaglandinas estão envolvidas no controlo da libertação de renina, na regulação do tónus vascular e na função tubular. As prostaglandinas produzidas pela COX-1 afetam a homeostasia renal e aumentam a perfusão renal pela promoção da dilatação do leito vascular e diminuição da resistência vascular, enquanto que pela COX-2, as prostaglandinas têm efeitos natriuréticos e diuréticos.¹⁰

Pacientes que desenvolvem complicações no trato gastrointestinal têm um risco mortal acrescido. Os autores concluem que a redução observada na mortalidade associada a hospitalizações devido aos eventos do trato gastrointestinal deve-se à habilidade de prevenir essas complicações.¹⁹

A iatrogenia é qualquer efeito adverso resultante da intervenção de um médico ou profissional de saúde. Apesar dos erros médicos e/ ou consequências da negligência aos pacientes, este conceito agrupa causas como as infeções hospitalares, reações adversas ou outras.²⁸

É um objetivo da farmacovigilância a deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos, ou denominadas como RAMs, em período de pós-comercialização. Estas RAMs são, por definição, “qualquer reação nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou recuperação, correção ou modificação de funções fisiológicas”.²⁹ As NE são métodos que a farmacovigilância possui para identificar, documentar e avaliar suspeitas de RAMs constituindo vantagem pois abrange todos os medicamentos que estão no mercado atualmente, abrange todos os indivíduos, deteta RAMs raras, fatores de risco e constitui um método barato.³⁰

Neste momento, em Portugal, o INFARMED I.P., correspondente à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde é a responsável pelo SNF.³¹ Este SNF já foi criado em 1992, sendo posteriormente descentralizado em 2000 com a criação das URF. Atualmente existem 7 URF que são as de Guimarães, Porto, Coimbra, Beira Interior, Lisboa, Santarém e Algarve e Alentejo. No caso dos Açores e Madeira, estes são processados pelo próprio INFARMED I.P. As URF têm como uma das funções permitir um maior contacto entre os indivíduos notificadores de forma a aumentar o conhecimento relativo ao SNF.³²

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

Os AINEs são um grupo de agentes terapêuticos com perfis farmacodinâmicos e estruturais diversificados, mas com um mecanismo de ação bastante similar (Esquema 2). No entanto, estes medicamentos interatuam de forma diferente com a ciclooxigenase. Quimicamente, os AINEs podem ser agrupados da seguinte forma:^{2,15,23,33}

CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA

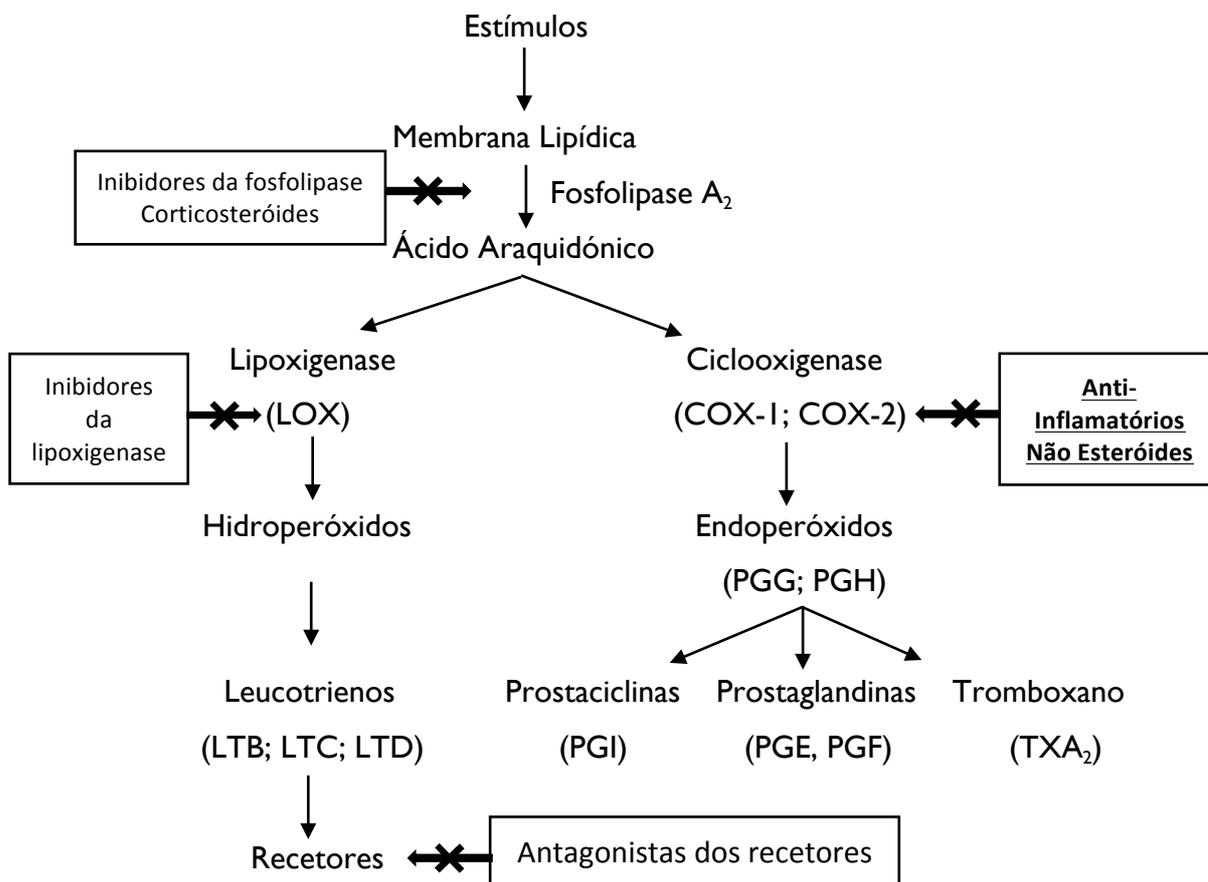
Tabela 1: Estrutura química dos AINEs.

DERIVADO QUÍMICO	AINEs
Inibidores não seletivos da COX	
Ácido salicílico	Ácido Acetilsalicílico (Aspirina);
Para-aminofenol	Paracetamol (acetaminofeno);
Indol e indeno	Indometacina; Acemetacina; Etodolac;
Ácido heteroarilacético	Diclofenac; Aceclofenac;
Ácido propiónico	Ibuprofeno; Cetoprofeno; Dexcetoprofeno; Dexibuprofeno; Flurbiprofeno; Naproxeno;
Ácido antranílico (fenamatos)	Etofenamato; Ácido mefenâmico;
Ácido enólico (oxicam)	Piroxicam; Tenoxicam; Meloxicam; Lornoxicam;
Ácido sulfanilamídico	Nimesulida;
Alcanonas	Nabumetona;
Pirazolidinedionas	Fenilbutazona;
Inibidores seletivos COX-2	
Diarilheterociclicos	Celecoxib; Etoricoxib; Parecoxib;

Os AINEs são quimicamente similares apesar de terem farmacocinéticas diferentes. A maioria destes medicamentos é absorvida completamente e ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas com pequenos volumes de distribuição. Relativamente ao seu metabolismo, estes fármacos sofrem metabolização hepática pelos citocromos CYP3A e CYP2C e/ ou glucuronidação. Os tempos de semi-vida também variam e podem ser subdivididos em AINEs de ação curta (inferior a 6 horas) e AINEs ação prolongada (superior a 6 horas). Em

20 ensaios controlados randomizados e revisões sistemáticas realizadas pela agência americana AHRQ e revisões sistemáticas de ensaios controlados randomizados pelo sistema nacional de saúde britânico (*National Health System*) concluiu-se que a eficácia dos inibidores seletivos da COX-2 é comparável à eficácia dos AINEs não seletivos da COX.^{8,22,24}

MECANISMO DE AÇÃO



Esquema 2: Mecanismo de ação da inflamação e seus inibidores.

O ácido araquidónico, libertado em resposta a uma série de estímulos, é convertido pela via da ciclooxygenase e lipoxigenase, em mediadores lipídicos. A primeira reação da COX é converter o ácido araquidónico em prostaglandina G₂ (PGG₂) e, de seguida, pela peroxidase, reduzida a prostaglandina H₂ (PGH₂), na qual é convertida por isomerasas e sintases específicas de várias células nos seguintes eicosanóides: PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ e TXA₂. Estes produtos agem como mensageiros secundários interagindo com a proteína G acoplada a recetores.^{2,10,22}

Apesar da sua diversidade estrutural, todos os AINEs inibem a ciclooxygenase. As prostaglandinas são os produtos do metabolismo dos ácidos gordos pela via da ciclooxygenase. Estas atuam como mediadores fisiológicos e patológicos e da inflamação, dor, piroxia, cancro e doenças neurológicas. O ácido araquidónico é um ácido gordo insaturado de 20 carbonos presente nas células membranares, que é o precursor da síntese das prostaglandinas. O local catalítico da COX-1 é um canal hidrofóbico estreito e longo que abrange o domínio de ligação à membrana até ao núcleo da enzima. O limite do canal é constituído por grupos como a Arg120 e a Glu524. Os AINEs ligam-se na porção superior deste canal, especificamente, na região perto da Tyr385 e Arg120.^{2,8,22}

Os AINES inibem a COX-1 e COX-2 e os seus mecanismos de inibição podem ser divididos em três categorias, apesar de exceções.

Categoria 1: inibição reversível, competitiva e rápida de ambas as COX (por exemplo o ibuprofeno, piroxicam, ácido mefenâmico);

Categoria 2: inibição rápida da COX, mas com baixa afinidade (por exemplo o diclofenac, flurbiprofeno, indometacina);

Categoria 3: inibição rápida e com modificação covalente da COX-1 e COX-2 (o caso da aspirina).^{8,34}

Os AINEs não seletivos inibem ambas isoformas da COX e, como tal, diminuem a síntese de prostaglandinas e tromboxano no organismo. A libertação de prostaglandinas necessárias para as funções homeostáticas é interrompida, assim como a libertação de prostaglandinas envolvidas na inflamação. Os COXIBs têm efeitos inferiores nas prostaglandinas envolvidas nas funções homeostáticas, particularmente, no trato gastrointestinal. Estes agentes não têm o grupo carboxilo e a ligação destes fármacos é diferente não havendo interação com a ArgI20, logo bloqueiam o canal da COX-2 de forma tempo-dependente.^{2,3,8,10,15,22,27} A aspirina tem a capacidade de inibir a atividade da COX-1 (ou PGHS-1) pela acetilação de um resíduo de serina na posição 529 desta isoenzima. Esta inibição provoca um bloqueio no acesso do ácido araquidónico ao canal hidrofóbico da COX-1. Assim, provoca um impedimento na formação dos produtos da enzima, entre eles, o TXA₂ que é um agonista plaquetário e vasoconstritor. A inibição da COX-1, bloqueia a agregação dependente do TXA₂ nas plaquetas aumentando o tempo de sangramento. Esta inibição é atingida com doses baixas de aspirina, nomeadamente de 30 a 100mg, uma vez que há supressão suficiente e completa da biossíntese do TXA₂ de forma rápida (mesmo antes de atingir a circulação sistémica). Como as plaquetas são células anucleadas, faltam-lhe a maquinaria necessária para poderem sintetizar proteínas novas sendo que o efeito antiplaquetário só desaparece com o *turn over* das plaquetas (cerca de 7 a 10 dias) e, dado ao efeito cumulativo da aspirina, a administração diária de baixas doses suprime a biossíntese do TXA₂ durante 7 a 10 dias. A aspirina é muito menos potente na inibição da COX-2 que os restantes AINEs, sendo necessárias doses superiores para a supressão desta isoenzima e, conseqüentemente, adquirir ação anti-inflamatória significativa.^{35,36}

Na periferia, os mediadores ativam a nociceção em resposta a estímulos físicos, químicos ou elétricos. As prostaglandinas atuam sinergicamente com outros mediadores para sensibilizar os nociceptores. Alguns AINEs têm exibido efeitos analgésicos devido à disrupção da síntese das prostaglandinas e outros moduladores na via da nociceção. Os AINEs estão documentados por terem efeitos supressores no fator nuclear NF-kb, um fator de

transcrição para proteínas pró-inflamatórias como as quimocinas, moléculas de adesão e citocinas. Estes agentes também exibem alguma estabilização da membrana e inibição da produção de espécies reativas de oxigénio. Na febre, quando exposto a pirogénios externos, as células do sistema inato respondem libertando pirogénios endógenos para induzir pirexia. Mediadores como a IL-1, IL-6 e TNF α chegam ao cérebro e induzem a síntese de prostaglandinas pela via da COX no hipotálamo. A prostaglandina E₂ (PGE₂) liga-se ao recetor EP-3 do endotélio do hipotálamo para alterar a termorregulação. Os AINEs perturbam este processo pela inibição da COX e, assim, provam-se úteis na prevenção dos efeitos negativos de temperaturas altas e persistentes. No entanto, é importante referir que estes medicamentos não têm efeito na temperatura normal ou na elevação atípica desta em situações como a hipertermia maligna e na insolação pois estes têm mecanismos independentes da via da COX/ prostaglandinas.^{2,8,10,37}

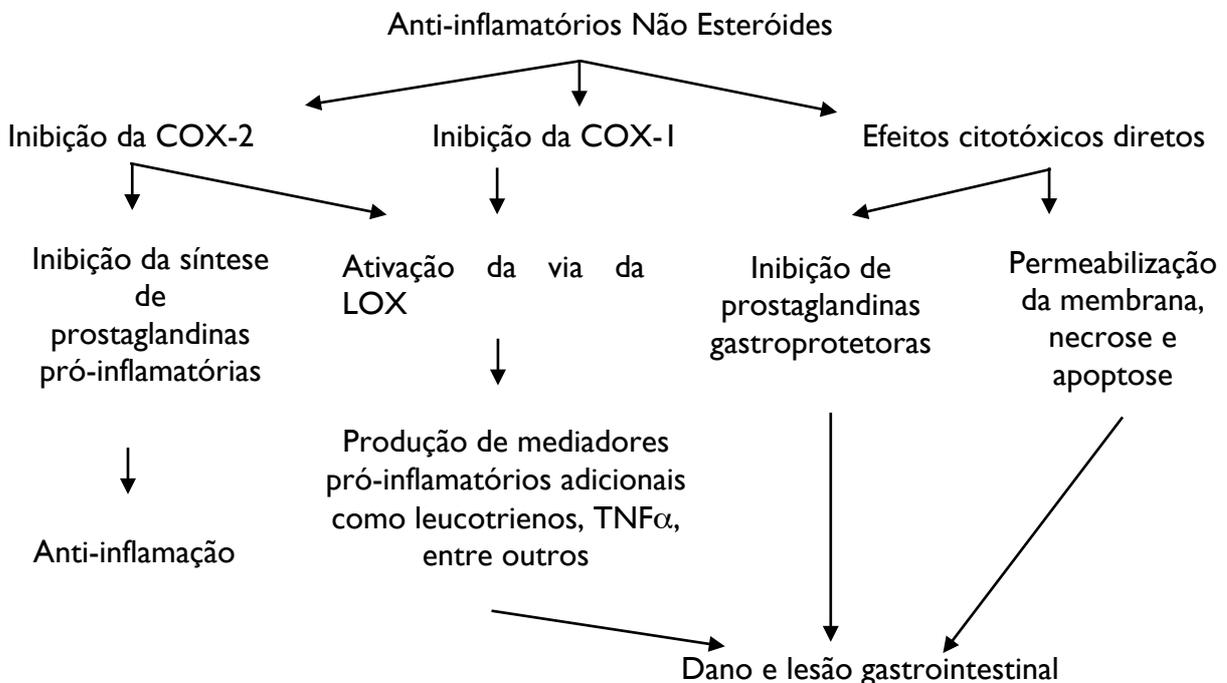
TABELA-RESUMO

Tabela 2: Diferentes características farmacológicas dos AINEs não seletivos, COXIBs e Aspirina.

Classe	Especificidade de ação	Efeito / Aplicação terapêutica	Farmacocinética	Toxicidade/ Interação
AINEs não seletivos ^{3,10,22,25,34}	Inibição reversível da COX-1 e COX-2 diminuindo a síntese de prostaglandinas.	Analgésico, antipirético, anti-inflamatório. Efeito antitrombótico no caso da aspirina. Utilizado no tratamento de dor ligeira a moderada, especialmente a dor inflamatória músculo-esquelética sendo alargado para a dismenorrea e cefaleia.	Bem absorvidos por via oral. Metabolização rápida pelo citocromo e/ ou glucoronidação. Excreção renal.	Toxicidade gastrointestinal, nefrotoxicidade e hipersensibilidade (aumento de leucotrienos). No caso da aspirina há aumento do tempo de sangramento e desenvolvimento do Síndrome de Reye em crianças com infeções virais pois ocorre degeneração rápida do fígado e encefalopatia.
	Aspirina: Inibição relativamente seletiva e irreversível (acetilação) da COX-1 e pouco seletiva da COX-2	Analgésico, antipirético, anti-inflamatório. Utilizados na dor inflamatória, ortopédica e músculo-esquelética.	Absorção oral rápida. Metabolismo hepático pelo CYP3A e CYP2C. Excreção pela via renal.	Nefrotoxicidade, hipersensibilidade devido ao aumento de leucotrienos e maior risco de trombose arterial que os AINEs não seletivos. No caso dos inibidores seletivos da COX-2, o risco gastrointestinal é diminuído. No entanto, o risco de lesão renal continua o mesmo que os não seletivos, possivelmente, devido à COX-2 contribuir para os efeitos de homeostasia renal.
COXIBs ^{7,9,10}	Inibição seletiva e reversível da COX-2 diminuindo a síntese de prostaglandinas.	Analgésico, antipirético, anti-inflamatório. Utilizados na dor inflamatória, ortopédica e músculo-esquelética.	Absorção oral rápida. Metabolismo hepático pelo CYP3A e CYP2C. Excreção pela via renal.	Nefrotoxicidade, hipersensibilidade devido ao aumento de leucotrienos e maior risco de trombose arterial que os AINEs não seletivos. No caso dos inibidores seletivos da COX-2, o risco gastrointestinal é diminuído. No entanto, o risco de lesão renal continua o mesmo que os não seletivos, possivelmente, devido à COX-2 contribuir para os efeitos de homeostasia renal.

IATROGENIA GASTROINTESTINAL

A associação entre AINEs e erosões ou úlceras gastrointestinais está bem estabelecida.³⁸ Todos os AINEs têm a capacidade de suprimir a síntese de prostaglandinas correlacionando com a sua incidência em provocar efeitos adversos gastrointestinais (Esquema 3).



Esquema 3: Dano gastrointestinal.¹⁵

Todos os componentes da defesa da mucosa gástrica são mediados, em alguma extensão, por prostaglandinas: secreção de muco e bicarbonato, fluxo sanguíneo, replicação celular epitelial e função imunológica de reparação. Assim, a inibição da síntese de prostaglandinas, aumenta consideravelmente, a suscetibilidade da mucosa gástrica ao ataque ácido, da pepsina ou outros irritantes luminiais. Os AINEs têm um efeito tóxico direto na mucosa celular epitelial causando lesões dependentes ou independentes da atividade inibitória da COX. A inibição da síntese de prostaglandinas pelos AINEs, leva a um aumento da via da lipoxigenase, aumentando os leucotrienos que causam inflamação e isquémia nos tecidos.^{12,15,39-41}

Os AINEs acumulam-se nas células parietais do estômago. Esta acumulação pode ser importante para os efeitos gastrointestinais destes fármacos e, mesmo com administração intravenosa ou retal, ainda pode haver algum efeito tóxico, apesar de inferior à via oral. As células parietais são relativamente alcalinas pois secretam iões hidrogénio e, consequentemente, os AINEs acumulam-se nestas células mesmo quando não são administradas por via oral.⁷ A inibição das prostaglandinas leva a uma série de efeitos adversos incluindo complicações gastrointestinais, eventos cardiovasculares, toxicidade renal, exacerbação da hipertensão e retenção de fluídos.^{10,15} O perigo nos AINEs é um problema para condições como a osteoartrite devido ao uso prolongado no tratamento

desta doença.¹⁸ Os efeitos laterais a nível do trato gastrointestinal superior incluem sintomas bastante problemáticos com ou sem dano na mucosa e complicações sérias como a morte. Cerca de 30% a 50% dos utilizadores de AINEs apresentam lesões endoscópicas (hemorragias sub-epiteliais, erosões e ulcerações), maioritariamente localizadas no antro gástrico e muitas vezes sem manifestações clínicas.¹⁹ Geralmente, estas lesões não têm significado clínico e tendem a ser reduzidas ou até mesmo desvanecidas com o uso crónico, provavelmente porque a mucosa adapta-se à agressão. No entanto, cerca de 40% dos utilizadores de AINEs têm como sintomas mais frequentes no sistema gastrointestinal superior o refluxo gastroesofágico (regurgitação e/ ou azia) e sintomas dispépticos (desconforto epigástrico, inchaço, náusea pós-prandial, eructação e saciedade precoce). Estes sintomas variam com o tipo de AINEs presentes.^{18,19,38}

Os COXIBs estão associados um menor risco de iatrogenia gastrointestinal comparativamente aos AINEs não seletivos para a COX-2. A adição de IBP reduz os efeitos adversos gastrointestinais decorrentes dos AINEs.¹⁸

O tratamento a longo termo com ambas as classes de AINEs pode, igualmente, provocar hemorragia e possível obstrução do intestino delgado além do duodeno, mesmo com um IBP associado. Existe evidência que ambas as classes de AINEs exacerbam as colites ulcerativas e a doença de *Crohn* podendo afetar o intestino grosso.^{12,18,42} Está bem estabelecido que os AINEs causam lesões e as prescrições destes fármacos são acompanhados com um risco de sérias complicações como hemorragias ou perfurações do trato gastrointestinal.^{3,16} Para além disso, está reportado que as úlceras hemorrágicas provocadas pelos AINEs, muitas vezes necessitam de tratamento endoscópico adicional o que se torna mais difícil a sua resolução. A utilização de COXIBs, que podem diminuir a toxicidade gastrointestinal associada aos AINEs não seletivos, são uma alternativa à utilização de medicamentos gastroprotetores para indivíduos com risco de iatrogenia gastrointestinal elevado.^{13,20}

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco relacionados com as complicações gastrointestinais dos AINEs são:^{9,13,15,16,18,19,38,42}

- Risco Elevado:
 - Antecedentes de úlceras complicada;
 - Antecedentes de úlcera péptica;
 - Portador de 2 ou mais fatores de risco.

- Risco Moderado:
 - Uso concomitante de outros AINEs;
 - Idade avançada (acima dos 65 anos de idade);
 - Antecedentes de úlceras não complicadas;
 - Uso concomitante de aspirina, outros antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, corticosteróides e inibidores seletivos da recaptação de serotonina;
 - Uso de tabaco e álcool.
- Infecção por *Helicobacter pylori* é um fator independente que deve ser tratado de imediato e, em casos de tratamento com AINEs a nível crónico, os testes de presença desta bactéria devem de ser realizados.

IMPLICAÇÕES DOS AINES NO EVENTO ADVERSO GASTROINTESTINAL

Os AINEs não seletivos são considerados os AINEs mais prejudiciais. O dano é dose dependente e tanto formulações de libertação prolongada como fármacos com semi-vidas longas são os que têm maior toxicidade. Os AINEs não seletivos levam a um maior risco devido ao facto de inibirem não só a COX-2 como também a COX-1 que está envolvida em manter a integridade da mucosa gástrica. A sua inibição pode ser a causa principal de maior incidência de ulcerações gastrointestinais e potenciais perfurações e sangramentos graves na parte superior do trato gastrointestinal.^{10,19,37,42} A expressão da isoenzima COX-2 pode ser induzido por mediadores inflamatórios em múltiplos tecidos e pode ter um papel importante na mediação da dor, inflamação e febre. Os inibidores seletivos inibem esta enzima, mas mantêm a produção de prostaglandinas pela COX-1 que está envolvida na manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal. Como resultado, estes fármacos devem ser, teoricamente, mais seguros que os tradicionais no desenvolvimento de complicações do trato gastrointestinal superior, apesar da inibição da COX-1 não ser o único mecanismo envolvido neste tipo de toxicidade.¹⁹ Segundo o estudo MEDAL apesar da incidência dos eventos no trato gastrointestinal inferior ser superior comparativamente à incidência dos eventos no trato gastrointestinal superior (os pacientes foram avisados para utilizar IBP caso manifestassem fatores de risco), verificou-se que não houve vantagem do etoricoxib face ao diclofenac quando analisado a sua incidência de complicações do trato gastrointestinal inferior. Um outro estudo realizado, estudo CONDOR, descobriu que o risco de eventos clinicamente significativos por todo o trato gastrointestinal foi inferior em pacientes com

tratados celecoxib de 200 miligramas duas vezes ao dia em comparação com diclofenac de 75 miligramas com libertação prolongada duas vezes ao dia em associação com omeprazol de 20 miligramas por dia. Os autores concluíram a necessidade de rever as estratégias preventivas para os utilizadores crónicos de AINEs.^{19,24,42}

O desenvolvimento da permeabilidade intestinal aumentada e a inflamação da mucosa são anomalias muito frequentes dos utilizadores de AINEs.¹⁹ Sendo ácidos, a sua acumulação na forma ionizada provoca captura de iões podendo incitar a permeabilização de membrana perturbando a barreira.¹⁵ Esta permeabilidade pode ser observada 12 horas depois da ingestão de doses únicas da maioria dos AINEs, mas não é observável em AINEs sem recirculação enterohepática. Os inibidores seletivos têm mostrado que estes fármacos não aumentam a permeabilidade intestinal.¹⁹

Quando um AINE é prescrito ou aconselhado e há risco de um aumento de dano gastrointestinal, alguma proteção deve ser considerada.¹⁷ Se um AINE consegue ser eficaz sem causar iatrogenia, então é um fármaco ideal para o paciente, não havendo necessidade de prescrever medicação concomitante. No entanto, é frequente associar AINEs a medicamentos protetores gástricos quando os tratamentos se prolongam ou existe risco elevado de iatrogenia gastrointestinal, como por exemplo, o naproxeno e o esomeprazol ou o cetoprofeno com omeprazol.

MINIMIZAÇÃO DE RISCO DOS AINES

Deve-se manter uma discussão com os pacientes para verificar os sucessos e fracassos de tratamentos prévios com AINEs para o futuro.^{9,12,13,15,17,18,37,42-44}

Tabela 3: Estratégias de prevenção e minimização de risco gastrointestinal.

SITUAÇÃO DE RISCO.	ESTRATÉGIA PREVENTIVA:
AINEs orais	Para a osteoartrite e dor de costas, usar o paracetamol e AINEs tópicos antes de considerar AINEs orais, particularmente, para tratamentos longos uma vez que as formulações orais são fármacos de 2ª linha.
Pacientes idosos	Com idade superior a 65 anos, aconselhar a utilização de AINEs tópicos em vez de orais, sempre que possível.
AINEs concomitantes	Os pacientes devem ser avisados de evitar associações de AINEs administrados por via oral uma vez que o risco de efeitos adversos também é superior face à monoterapia, devendo optar por formulações tópicas. Os efeitos adversos podem ocorrer a nível gastrointestinal, mas não só, como por exemplo, a nível renal com alterações hidro-eletrólíticas, insuficiência renal aguda ou síndrome nefrótica ou mesmo a nível hepático com hepatites, colestases ou lesões hepáticas crónicas.
Portador de fator de risco	<p>Os IBP reduzem a secreção de ácido gástrico, mas podem aumentar o risco de hipomagnesemia ou pneumonia. É uma prática muito utilizada para reduzir o dano endoscópico e controlar os sintomas dispépticos.</p> <p>O misoprostol (uma prostaglandina sintética para contrariar os efeitos inibitórios dos AINEs) reduz os efeitos adversos, mas não é muito tolerado devido a eventos de diarreias e não podem ser usado em grávidas.</p> <p>O sucralfato é um sal de alumínio que forma complexos e protege a úlcera de mais danos promovendo a sua reparação.</p> <p>Os antagonistas do recetor H₂ modulam o pH gástrico pela inibição competitiva da histamina nos recetores H₂ das células parietais. Têm a desvantagem de mascarar problemas como sintomas dispépticos e são menos eficazes que os IBP.</p>
Elevado risco de eventos cardiovasculares	Caso o paracetamol e AINEs tópicos não sejam suficientes, continuar com aspirina e baixas doses de COXIBs com IBP. De referir que o naproxeno bloqueia significativamente o efeito antiagregante plaquetar da aspirina.
Asma	Evitar os AINEs não seletivos. Os COXIBs podem ser alternativos, se bem que a primeira dose deve estar sob supervisão do médico.
Gravidez	Evitar todos os AINEs o mais rápido possível. Quando os AINEs são essenciais, limitar a dose durante a gravidez devido ao risco de parto atrasado e aumento de perda de sangue.
Lactação	Os bebés podem ser amamentados independentemente do AINEs utilizados, uma vez que os níveis de celecoxib e ibuprofeno são muito baixos no leite materno.

Tabela 3: Estratégias de prevenção e minimização de risco gastrointestinal. (Continuação)

Risco elevado de efeitos adversos gastrointestinais	Monitorizar os níveis de hemoglobina durante 1 a 4 semanas após o tratamento. Durante todo o tempo, medir a hemoglobina se houver sintomas ou sinais de hemorragia gastrointestinal e considerar AINE com IBP. Reforçar a ideia de tomar o AINE com alimentos. Combinações de fármacos, incluindo, diclofenac com misoprostol, naproxeno comesomeprazol, ibuprofeno comesomeprazol, naproxeno comesomeprazol são exemplos de estratégias a serem desenvolvidas.
Hipertensão	Verificar aumentos na pressão arterial dentro de 1 a 4 semanas caso comece um tratamento a longo prazo com qualquer AINEs em pacientes idosos ou pacientes com hipertensão.
Função renal	Verificar por aumentos da creatinina plasmática e diminuição da filtração glomerular 1 a 2 semanas depois de começar o tratamento e, de seguida, intermitentemente, especialmente em pacientes idosos ou com problemas cardíacos.
Resposta inadequada	Verificar os níveis de exercício e perda de peso. Utilizar AINEs tópicos para a osteoartrrose, aumentar a dose de AINEs ou alterar o AINE. Estas formulações permitem que, a nível sistémico, as concentrações sejam diminuídas tendo bons resultados nos tecidos locais. No entanto, para dores generalizadas e sistémicas, esta alternativa não é eficiente.
Educação dos médicos	Investir em métodos de monitorização e acompanhamento para prevenir episódios de efeitos adversos, pois muitas vezes estes profissionais estão dispostos a correr o risco de efeitos gastrointestinais face a melhorias muitas vezes insignificantes sendo o risco superior ao benefício.
Educação nos pacientes	Podem não querer tomar medicação de proteção gástrica ou por esquecimento ou por, principalmente, quando nenhum sintoma se manifeste tornando assim necessário haver intervenção nesta vertente. Também há barreiras significantes em descrever o benefício-risco de forma perceptível em ambiente clínico aos pacientes, aceitando muitas vezes elevados riscos para obter terapêuticas eficazes.

A INVESTIGAÇÃO NOS AINES

Fármacos como os NO-AINEs, H₂S-AINEs, inibidores duais da COX/ LOX e inibidores da mPGES-I têm sido alvo de pesquisa e investigação.

O óxido nítrico e o sulfureto de hidrogénio são vasodilatadores potentes e aumentam a proteção da mucosa. Isto levou ao conceito de acoplar um AINE a moléculas de óxido nítrico ou de sulfureto de hidrogénio podendo resolver alguns efeitos adversos produzidos pela inibição das prostaglandinas, sem nunca comprometer a atividade de inibir a ciclooxigenase para não perder a atividade anti-inflamatória e analgésica. Algumas alterações têm-se verificado nos últimos anos podendo-se dever a vários fatores: uso de doses mais baixas de AINEs, utilização de AINEs menos tóxicos, uso de IBP e diminuição da prevalência da infeção por *Helicobacter pylori*.^{15,19,24,37,40,45}

A ideia de desenvolver NO-AINEs é baseada nos efeitos protetores do NO na mucosa gástrica. Tal como as prostaglandinas, o NO (mediador crítico das defesas da mucosa gastrointestinal) aumenta as defesas mucosas pelo aumento dos fatores protetores como a secreção de muco e de bicarbonato, proliferação epitelial, angiogénese e diminuição dos fatores agressivos como o ácido gástrico, aderência leucocitária ao endotélio e produção de citocinas. Os NO-AINEs aceleram a cura ulcerativa e têm definitivamente uma melhor tolerabilidade que os inibidores seletivos da COX-2.^{10,15,39,40,45}

Os AINEs conseguem estimular a aderência dos leucócitos ao endotélio vascular na circulação mesentérica e são fortemente associados com o dano gástrico induzido por estes fármacos. Os doadores de H₂S, teoricamente, conseguem suprimir a aderência dos leucócitos e, assim, é expectável que os AINEs libertadores de H₂S não irão induzir a aderência leucocitária e reduz a propriedade de dano gástrico dos AINEs. Foi desenvolvido um estudo de um derivado do diclofenac com um H₂S – ATB-337 – e verificado a aderência leucocitária e a integridade da mucosa gástrica em murganhos. O derivado não estimulava a aderência e não elevava o LFA-I ou a ICAM-I, não provocando dano gástrico.^{10,39,46} Os derivados dos AINEs com libertação do H₂S têm, igualmente, estabelecido como redutores na infiltração de leucócitos nos modelos da inflamação.^{2,10}

Os inibidores seletivos da COX-2 quimicamente modificados com um grupo dador de NO têm sido recentemente sintetizados com a atividade terapêutica da inibição da COX e com efeitos protetores do NO. Têm causado efeito tóxico gastrointestinal mínimo em animais experimentais e não aumentaram o efeito nocivo da aspirina. Para além disso, teoricamente, estes agentes devem compensar os riscos cardiovasculares associados à inibição da COX-2 como resultado da inibição dependente do NO na agregação plaquetária

e vasodilatação. O *Naproxinod* foi o primeiro agente (seguro) a ser utilizado em ensaios clínicos, nos quais melhorou a tolerabilidade gastrointestinal em comparação com o naproxeno.^{10,15,37} Estudos descrevem o *design*, síntese e avaliação de NO-AINEs que têm um ligante dissulfureto dador de NO. A absorção destes pró-fármacos é promissora, com atividade anti-inflamatória e propriedades do NO protegendo do dano gástrico. Assim, esta classe de AINEs pode ser uma nova representação para o tratamento da dor artrítica e inflamação.^{10,15,45,47}

Leucotrienos são extremamente vasoativos e constituem a segunda família de produtos do ácido araquidónico devido à ação da lipoxigenase podendo ser mais inflamatório que as prostaglandinas. Tanto pode-se dever à produção de leucotrieno B₄ devido a sua ação inflamatória e ativação/ atração de neutrófilos.⁷ Isto sugere que a inibição dual dos COX/LOX pode levar a uma atividade anti-inflamatória aumentada e, dado aos efeitos adversos dos leucotrienos sobre a mucosa gástrica, pode melhorar o perfil gastrointestinal dos AINEs.^{10,15}

REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS – NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS DOS AINES NOS ÚLTIMOS 5 ANOS

OBJETIVO

Caracterização das notificações espontâneas (NE) de iatrogenia gastrointestinal associada aos AINEs enviadas à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra entre 2013 a 2018.

MÉTODOS

O estudo analisou e caracterizou as NE de iatrogenia gastrointestinal associada aos AINEs enviadas à UFC entre dezembro de 2013 e fevereiro de 2018. As NE eram incluídas se verificassem critérios primários (medicamento suspeito, acontecimento adverso e notificador identificado e doente identificável) e secundários (causalidade imputada, conhecimento prévio e gravidade). Cada NE pode incluir uma ou mais RAM e um ou mais medicamentos suspeitos. Os medicamentos foram classificados segundo a Classificação ATC.⁴⁸

As RAMs foram codificadas de acordo com o dicionário MedDRA, que harmoniza a terminologia médica e que foi padronizado pela ICH de forma a que a informação possa ser

partilhada nas mesmas condições pelas autoridades reguladoras, pelos titulares de AIM e pelos profissionais de saúde de todo o mundo.⁴⁹

A relação de causalidade entre a RAM e os AINEs foi imputada pelo método da introspeção global da OMS. Os níveis de causalidade aplicáveis são definitivo, provável, possível, condicional ou não classificável.⁵⁰ A introspeção global é um método simples, facilmente aplicável, ficando o diagnóstico dependente da experiência clínica dos peritos avaliadores sendo a base da análise os critérios de *Bradford Hill* (força, consistência, especificidade, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade, coerência, evidência experimental e analogia).⁵¹ A gravidade das RAM foi avaliada de acordo com os critérios da OMS. As RAM poderiam ser classificadas como não graves ou graves. As RAM são classificadas como graves se causarem a “morte”, “colocarem a vida em risco”, “provocarem a hospitalização”, “gerarem incapacitante temporária ou definitivamente”, “forem clinicamente relevantes” e provocarem “anomalia congénita”. O conhecimento das RAMs foi estabelecido de acordo com a descrição ou não da RAM no RCM suspeito.⁵² Para o tratamento dos dados, foi utilizado o programa *Microsoft Office Excel*® 2018.

RESULTADOS

Entre dezembro de 2013 e fevereiro de 2018, a UFC recebeu 88 NE aos AINEs. Destas, apenas 10 NE são relativas a efeitos adversos gastrointestinais. Estas notificações referem-se a indivíduos com um intervalo de idades entre os 15 e 68 anos, correspondendo a uma média de 45 anos.

Constatam-se que 50% das notificações são relativas a doentes do sexo feminino e 50% do sexo masculino. Neste estudo verificou-se que apenas os médicos e farmacêuticos foram os notificadores. Segundo a tabela 4, constata-se que os medicamentos suspeitos foram ambos AINEs não seletivos da COX (meloxicam, diclofenac, ibuprofeno, etodolac e indometacina) e AINEs seletivos da COX-2 (etoricoxib). A maioria dos casos diz respeito a formas farmacêuticas orais, os comprimidos. Foram reportados dois casos não graves. Dos 10 casos apresentados (100%), 40% tiveram imputação de causalidade classificada como definitiva, 50% provável e 10% possível. A partir dos mesmos casos, 2 foram considerados como não descritos correspondendo um ao meloxicam e outro ao ibuprofeno, o que subentende que não estão descritos no RCM os efeitos ocorridos. Os 5 casos, cada um relativo ao diclofenac, etodolac, ibuprofeno, etoricoxib e indometacina, foram classificados com conhecimento prévio subentendendo que os efeitos estão descritos no RCM. Pela análise dos respetivos RCM (considerando o RCM dos medicamentos de referência para

aqueles que apenas descrevem a dose do medicamento causador) constata-se que pelo menos um efeito adverso não é descrito no RCM, excetuando 3 casos (2 com ibuprofeno e 1 com etoricoxib) que não mencionam a dose do medicamento em específico para concluir sobre o seu conhecimento prévio.

Pela Tabela 5 identifica-se como o *System Organ Class* (SOC) principal as Doenças Gastrointestinais com 8 *Preferred Terms* (PT), passando para o SOC das Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos com 5 PT e o SOC das Doenças do sistema nervoso com 3 PT. Os SOC das Perturbações gerais e alterações no local de administração e Afeções oculares apresentam 3 PT cada, tendo nos restantes SOC (Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino; Infeções e infestações; Doenças do metabolismo e da nutrição; Exames complementares e de diagnóstico e Doenças do sangue e do sistema linfático) a presença de 1 PT cada.

DISCUSSÃO

Notificar é um ato que tem de ser implementado o máximo possível nos profissionais de saúde, dado as vantagens que traz. A NE é um método simples e barato que permite identificar iatrogenia medicamentosa grave e desconhecida.⁵³ É, igualmente, a partir deste método que muitas retiradas de mercado ocorrem ou relatórios de segurança são emitidos pelas autoridades competentes podendo definir o futuro dos medicamentos suspeitos.⁵⁴

Verifica-se neste estudo que nem todas as NE tiveram como SOC causador da NE, as doenças gastrointestinais. Para além disso, nenhum dos casos apresenta como efeitos adversos principais e causadores da notificação a erosão gástrica ou úlceras gástricas, expectáveis na iatrogenia dos AINEs. Tal pode acontecer devido à subnotificação, situação na qual não há notificações suficientes devido ao pouco tempo disponível, baixa prioridade em reportar e baixa consciencialização sobre a importância do processo de reportar.⁵⁵ Uma outra possível justificação pode-se dever à adaptação da própria mucosa gástrica às alterações dos AINEs, podendo assim diminuir as situações de risco.¹⁹ Também outras RAM pertencentes a outros SOC, como as Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (urticária), Infeções e infestações (meningite asséptica) e Doenças do sangue e do sistema linfático (anemia microcítica), foram notificadas à autoridade reguladora como as responsáveis da NE. Assim, verificam-se casos em que os PT descritos não pertencentes ao SOC das Doenças Gastrointestinais foram os responsáveis pela classificação de gravidade nos casos em questão. Partindo da premissa que apenas é necessária uma reação adversa não constar no RCM do medicamento para ser classificado “sem conhecimento prévio”,

verifica-se incoerência nesta classificação pois a maior parte dos casos foram classificados “com conhecimento prévio” quando, pelo menos, uma reação não era constada no seu RCM.

O número NE que verificou critérios de inclusão neste estudo é bastante reduzido. É necessário apostar nos profissionais de saúde, munindo-os com as devidas formações (idealmente durante o seu percurso académico) de forma a demonstrar a simplicidade e importância do processo de notificação pois só assim será possível contrariar os resultados apresentados. O papel dos profissionais é fulcral para reverter estes resultados e ações devem ser feitas para tal pois a subnotificação acontece e não só a falta de consciência e apetência em reconhecer a ligação entre o evento adverso e a utilização do medicamento, mas também mais informações sobre o SNF, o processamento das NE e o contributo destas para o ciclo do medicamento pode ajudar a contrariar estes resultados e começar a haver mais contributo por parte dos profissionais a aumentar o conhecimento para a avaliação da segurança dos medicamentos, até porque notificar RAM é um dever profissional que deve ser levado a sério.^{50,56}

Tabela 4: Caracterização das NE dos AINEs nos últimos 5 anos – Critérios de inclusão primários e secundários

Medicamento (DCI)	Indicação do medicamento	Forma farmacêutica	Gravidade	Critério de gravidade	Conhecimento prévio	Critérios de causalidade
Meloxicam	Dor de costas	Comprimidos	Sim	Clinicamente importante	Não	Provável
Diclofenac	Dor	--	Sim	Hospitalização	Sim	Definitiva
Ibuprofeno ^{a)} ; Ibuprofeno ^{a)}	Dor; Dor	Comprimidos	Sim	Hospitalização	Não	Provável; Definitiva
Etodolac	Dor no joelho	Comprimidos	Não	--	Sim	Possível
Etoricoxib	Dor lombar	--	Sim	Clinicamente importante	Sim	Provável
Etoricoxib	Dor costal	Comprimidos	Não	--	Sim	Provável
Ibuprofeno	Infeção respiratória	Comprimidos	Sim	Hospitalização	Sim	Definitiva
Indometacina	Dor no pé	Cápsulas	Sim	Clinicamente importante	Sim	Definitiva
Etoricoxib	Dor músculo-esquelética	Comprimidos	Sim	Hospitalização; Incapacidade; Clinicamente importante	--	--
Ibuprofeno	Dor	--	Sim	Clinicamente importante	Não	Provável

a) Caso que envolveu medicamento genérico e de marca

Tabela 5: Análise das NE dos AINEs nos últimos 5 anos – apresentação por SOC e respetivos PTs.

SOC	Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Doenças do sistema nervoso	Perturbações gerais e alterações no local de administração	Afeções oculares	Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Infeções e infestações	Doenças do metabolismo e da nutrição	Exames complementares e de diagnóstico	Doenças do sangue e do sistema linfático
Es	Vómito; Edema do lábio; Dor abdominal superior; Diarreia; Desconforto oral; Edema da língua; Edema do palato; Disfagia.	Náuseas; Tonturas; Cefaleias.	Pirexia; Mal-estar	Visão turva; Hiperemia conjuntival	Dispneia	Meningite asséptica	Diminuição do apetite	Aumento do ritmo cardíaco	Anemia microcítica

CONCLUSÃO

A importância terapêutica dos AINEs na gestão da dor crónica ou aguda e na inflamação não pode deixar de ser enfatizada.^{2,12}

A primeira evidência da toxicidade dos AINEs são as complicações gastrointestinais. Reduzir o risco das complicações por uma melhor gestão da utilização de AINEs, requer um entendimento profundo das complicações potenciais e dos fatores de risco predisponentes o que é uma consideração importante dado que muitos indivíduos desenvolvem complicações sem sinais e sintomas. Esta é a razão principal para dizer que as terapias preventivas devem ser implementadas baseada nos fatores de risco e não depois da ocorrência dos sintomas dispépticos.^{19,38,43} Existem várias estratégias e formulações de AINEs que podem reduzir o risco gastrointestinal, mas não há terapia que forneça uma redução da dor eficaz com redução de risco para todos.⁴² A eficácia dos fármacos gastroprotetores têm sido considerados bons aliados como estratégias preventivas para a toma segura de AINEs.^{5,13,15}

A razão principal pelo desenvolvimento de inibidores seletivos da COX-2, igualmente denominados por COXIBs, seria para manter os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos sem alterar as funções homeostáticas da COX-1. No entanto, estudos clínicos e laboratoriais mostraram que a hipótese inicial de dualismo entre a isoforma indutível (COX-2) e a constitutiva (COX-1) não é totalmente verdadeira para além do que os COXIBs interagem com os sistemas gastrointestinal e cardiovascular. Estes novos fármacos reduziram, mas não eliminaram os efeitos adversos gastrointestinais e ainda se revelou que os efeitos adversos cardiovasculares foram a razão de alguns COXIBs terem sido retirados do mercado. Apesar de tudo, há novos tipos de agentes anti-inflamatórios que estão a ser desenvolvidos com vantagem significativa sobre os AINEs não seletivos e seletivos à COX-2. A utilização de COXIBs é uma boa alternativa dado aos efeitos redutores destes fármacos a nível gastrointestinal, o que é o caso do etoricoxib, um agente apropriado para pacientes, maioritariamente idosos, com dificuldades em tolerar a toxicidade gastrointestinal dos restantes AINEs, nomeadamente, os não seletivos.²⁴

Agentes como NO-AINEs, H₂S-AINEs, inibidores duais da COX/LOX e inibidores da mPGE-1 apresentam menos efeitos adversos severos e posicionam-se como promissores na terapia anti-inflamatória. O design e desenvolvimento de AINEs seguros, continuam a ser os desafios maiores da investigação.^{10,15,37} O desenvolvimento de novas terapias e melhorias nos pacientes no que toca à sua educação na adesão à terapêutica são medidas necessárias para melhorar os resultados. É necessário consciencializar sobre os riscos gastrointestinais dos

AINEs a curto e a longo prazo, incluindo o excesso de uso destes no dia a dia ou então recorrer a alternativas vantajosas quando aplicável.⁴²

Como profissionais de saúde, os farmacêuticos desempenham um papel fundamental na previsão destes eventos adversos, num mundo em que os AINEs são importantes, controlando a cedência destes fármacos e fazendo as devidas revisões da terapêutica, por exemplo na faixa etária idosa onde a polimedicação é maior e estes eventos ocorrem com mais frequência.⁴⁴ Para além disso, deve-se apostar na notificação de RAMs uma vez que, como dever profissional, tem de haver uma contribuição mais forte para o avanço do conhecimento principalmente a nível da segurança na utilização do medicamento. Tem de se contrariar os valores baixos das notificações e tornar este método uma prática rotineira de forma a reduzir riscos desnecessários para os doentes e melhorar a saúde pública.

BIBLIOGRAFIA

1. DIÁRIO DA REPÚBLICA. **Regulamento geral da Farmácia hospitalar.** *Infarmed* (1962). 7
2. OSAFO, N., AGYARE, C., OBIRI, D. D. & ANTWI, A. O. **Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs.** in *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (InTechOpen, 2017). 15 doi:10.5772/65207
3. IWAMOTO, J., SAITO, Y., HONDA, A. & MATSUZAKI, Y. **Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy.** *World J. Gastroenterol.* 19, (2013) 1673–1682
4. COUTO, G., MACEDO, G. & RIBEIRO, F. **Hemorragia digestiva alta associada ao consumo de ácido acetilsalicílico e de anti-inflamatórios não-esteróides em Portugal Resultados do estudo PARAINES Upper gastrointestinal bleeding associated with acetylsalicylic acid Results from PARAINES study.** *J. Port. Gastreterologia* 17, (2010) 200–206
5. CASTELLSAGUE, J. et al. **Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: A systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS Project).** *Drug Saf.* 35, (2012) 1127–1146
6. ANGIOLILLO, D. J. & WEISMAN, S. M. **Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen.** *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 17, (2017) 97–107
7. DAY, R. O., GRAHAM, G. G., WILLIAMS, K. M., CHAMPION, D. G. & JAGER, J. D. **The pharmacological effects of NSAIDs are established rapidly once plasma concentrations have reached steady state. Maximal effects occur within a few days for NSAIDs with short half-lives** (*Aarons. Pharmac Ther* 33, (1987) 383–433
8. KNIGHTS, K. M., MANGONI, A. A. & MINERS, J. O. **Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs: Implications for understanding toxicity.** *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 3, (2010) 769–776
9. MOORE, R. A., DERRY, S., PHILLIPS, C. J. & MCQUAY, H. J. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase-2 selective inhibitors (coxibs) and gastrointestinal harm: Review of clinical trials and clinical practice.** *BMC Musculoskelet. Disord.* 7, (2006)

10. BACCHI, S., PALUMBO, P., SPONTA, A. & COPPOLINO, M. F. **Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review.** *Anti-inflamm. Anti-Allergy Agents Med. Chem.* 11, (2012) 52–64
11. KOFFEMAN, A. R. et al. **High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: A population-based cross-sectional study.** *Br. J. Gen. Pract.* 64, (2014) 191–198
12. BOELSTERLI, U. A., REDINBO, M. R. & SAITTA, K. S. **Multiple NSAID-induced hits injure the small intestine: Underlying mechanisms and novel strategies.** *Toxicol. Sci.* 131, (2013) 654–667
13. FUJITA, T., KUTSUMI, H., SANUKI, T., HAYAKUMO, T. & AZUMA, T. **Adherence to the preventive strategies for nonsteroidal anti-inflammatory drug- or low-dose aspirin-induced gastrointestinal injuries.** *J. Gastroenterol.* 48, (2013) 559–573
14. COLLABORATION, C. AND TRADITIONAL N. T. (CNT). **Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials.** *Lancet* 382, (2013) 769–779
15. SINHA, M. et al. **Current perspectives in NSAID-induced gastropathy.** *Mediators Inflamm.* 2013, (2013)
16. LANAS, A., POLO-TOMÁS, M., RONCALES, P., GONZALEZ, M. A. & ZAPARDIEL, J. **Prescription of and adherence to non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents in at-risk gastrointestinal patients.** *Am. J. Gastroenterol.* 107, (2012) 707–714
17. MOORE, R. A. et al. **Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs , Gastroprotection , and Benefit – Risk.** *Pain Pract.* 14, (2014) 378–395
18. DAY, R. O. & GRAHAM, G. G. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).** *BMJ* 346, (2013) 1–7
19. SOSTRES, C., GARGALLO, C. J. & LANAS, A. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage.** *Arthritis Res. Ther.* 15, (2013) S3
20. WALLACE, J. L. **Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy.** *World J. Gastroenterol.* 19, (2013) 1861–1876
21. MEEK, I. L., VAN DE LAAR, M. A. F. J. & VONKEMAN, H. E. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs: An overview of cardiovascular risks.** *Pharmaceuticals* 3, (2010) 2146–2162

22. TREVOR, A. J., KATZUNG, B. G. & KRUIDERING-HALL, M. **Pharmacology: Examination & Board Review**. 11th ed., (LANGE, 2015).
23. DEREUITER, J. **Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)**. *Principals of Drug Action 2* (2002) 1–26 Available at: <https://pt.scribd.com/document/208784763/NSAIDs-Jack-DeRuiter-Principles-of-Drug-Action-2-Fall-2002>. (Accessed: 17th June 2018)
24. ESCUDERO-CONTRERAS, A., CERVANTES, J. V. M. & COLLANTES-ESTEVEZ, E. **Update on the clinical pharmacology of etoricoxib, a potent cyclooxygenase-2 inhibitor**. *Fut. Rheumatol.* 2, (2007) 545–565
25. VANE, J. R. & BOTTING, R. M. **The mechanism of action of aspirin**. *Thromb. Res.* 110, (2003) 255–258
26. YEOMANS, N. D. **Consensus about managing gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs?** *BMC Med.* 13, (2015) 1–3
27. WEBERSCHOCK, T. B., MÜLLER, S. M., BOEHNCKE, S. & BOEHNCKE, W. H. **Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A systematic structured review of the literature**. *Arch. Dermatol. Res.* 299, (2007) 169–175
28. LINDQUIST, M. **The need for definitions in pharmacovigilance**. *Drug Saf.* 30, (2007) 825–830
29. INFARMED I.P. **Decreto Lei n.º. 176/2016, de 30 de agosto**. (2006). 1–250
30. BATEL-MARQUES, F. et al. **Farmacovigilância em Portugal: Atividade da Unidade Regional do Centro**. *Acta Med. Port.* 28, (2015) 222–232
31. MINISTÉRIO DA SAÚDE. LISBOA. **Decreto-Lei n.o 242/2002, de 5 de Novembro**. *Diário da República* 1ª Série, (2002). 7086–7091
32. IP, I. **Farmacovigilância - INFARMED, I.P.** Available at: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia. (Accessed: 17th May 2018)
33. IP, I. **Prontuário Terapêutico online**. Available at: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/lb.php>. (Accessed: 17th May 2018)
34. BUSHRA, R. & ASLAM, N. **An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen**. *Oman Med. J.* 25, (2010) 155–1661
35. PATRONO, C. **Aspirin as an Antiplatelet Drug**. *N Eng J Med* 330, (1994) 1287–1294

36. UNDA, A., BRUMMEL-ZIEDINS, K. E. & MANN, K. G. **Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: Beyond strictly antiplatelet actions.** *Blood* 109, (2007) 2285–2292
37. WALLACE, J. L. **NSAID gastropathy and enteropathy: Distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies.** *Br. J. Pharmacol.* 165, (2012) 67–74
38. PEURA, D. A. & GOLDKIND, L. **Balancing the gastrointestinal benefits and risks of nonselective NSAIDs.** *Arthritis Res. Ther.* 7, (2005) 7–13
39. PARK, S. C., CHUN, H. J., KANG, C. D. & SUL, D. **Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury.** *World J. Gastroenterol.* 17, (2011) 4647–4653
40. WALLACE, J. L. & SOLDATO, P. D. **The therapeutic potential of NO-NSAIDs.** *Fundam. Clin. Pharmacol.* 17, (2003) 11–20
41. TAKEUCHI, K. **Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility.** *World J. Gastroenterol.* 18, (2012) 2147–2160
42. GOLDSTEIN, J. & CRYER, B. **Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies.** *Drug. Healthc. Patient Saf.* (2015) 31 doi:10.2147/DHPS.S71976
43. SCHEIMAN, J. M. & FENDRICK, A. M. **Practical approaches to minimizing gastrointestinal and cardiovascular safety concerns with COX-2 inhibitors and NSAIDs.** *Arthritis Res. Ther.* 7, (2005) 23–29
44. CASTEL-BRANCO, M. M. et al. **As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs.** *Acta Farm. Port.* 2, (2013) 19–27
45. LANAS, A. **Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract.** *Arthritis Res. Ther.* 10, (2008) S4
46. LI, L. et al. **Anti-inflammatory and gastrointestinal effects of a novel diclofenac derivative.** *Free Radic. Biol. Med.* 42, (2007) 706–719
47. BORHADE, N. et al. **NO-NSAIDs. Part 3: Nitric Oxide-Releasing Prodrugs of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs.** 60, (2012) 465–481
48. WHO, C. C. FOR D. S. M. **WHO Collaborating Centre - ATC/DDD Index 2018.** Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. (Accessed: 17th May 2018)
49. ICH, I. C. FOR H. OF T. R. FOR P. FOR H. U. **ICH harmonization for better health: MedDRA.** Available at: <http://www.ich.org/products/meddra.html>. (Accessed: 17th May 2018)

50. MENDES, D., ALVES, C. & BATEL-MARQUES, F. **Intoxicação grave desconhecida, notificações e notificadores: resultados da Unidade de Farmacovigilância do Centro.** *Rev. Port. Med. Fam. e Geral* 28, (2012) 34–40
51. HILL, A. B. **The Environment and Disease: Association or Causation?** *Proc. R. Soc. Med.* 58, (1965) 295–300
52. WHO, W. H. O. **Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre: GLOSSARY.** Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e/14.html>. (Accessed: 17th May 2018)
53. LOKE, Y. K. & DERRY, S. **Reporting of adverse drug reactions in randomised controlled trials - a systematic survey.** *BMC Clin. Pharmacol.* 1, (2001) 3
54. MCNAUGHTON, R., HUET, G. & SHAKIR, S. **An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making.** *BMJ Open* 4, (2014) 1–6
55. HAZELL, L. & SHAKIR, S. A. W. **Under-Reporting of Adverse: A Systematic Review.** *Drug Saf.* 29, (2006) 385–396
56. GONZÁLEZ-RUBIO, F. et al. **Underreporting of recognized adverse drug reactions by primary care physicians: an exploratory study.** *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 20, (2011) 1287–1294

ANEXO I

Hospital Braga U C FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Farmacovigilância – Reações Adversas ao Medicamento

Caso Clínico

LIONEL DO VALE
ESTÁGIO HOSPITALAR JANEIRO/FEVEREIRO 2018



Farmacovigilância

“Conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das Reações Adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexo de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos.”

*OMS 1966 (Guidance 425)



Métodos usados em Farmacovigilância

Geradores de hipóteses (sinais):	<ul style="list-style-type: none"> • Notificação Espontânea; • Publicação de casos (“case reports/ case series”).
Geradores e verificadores de hipóteses	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorização de prescrição-evento.
Verificadores de hipóteses	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos de Caso-controlo; • Estudos de Coortes; • Ensaios Clínicos Controlados e Aleatorizados.

Reação Adversa a Medicamentos (RAM)

“Reação nociva e não intencional a um medicamento.”

Devido a:

- Uso off-label;
- Sobredosagem;
- Mau uso;
- Abuso;
- Erros de medicação;
- Exposição ocupacional.

Tipo A (Augmented): Efeito farmacológico aumentado;
Tipo B (Bizarre): Efeitos idiossincráticos;
Tipo C (Chronic): Efeitos crónicos;
Tipo D (Delayed): Efeitos de longa latência;
Tipo E (End of use): Efeitos de supressão;
Tipo F (Failure of therapy): Ausência de efeito terapêutico.

*Diretiva 2010/84/EU



Fatores de Risco

Polimedicação	Número aumentado de fármacos
Idade	Extremos mais suscetíveis
Género	Mulheres > Homens
Doença Subjacente	IR, IH, IC
Raça e Polimorfismo Genético	Hereditabilidade: enzimas, receptores e transportadores.



Caso Clínico

L. B. A.;
Data de nascimento: 07-05-2005 (12 anos); Data da Notificação: 29-01-2018;
Declarante: Médico; Medicamento: Ceftriaxona;

Reação Adversa Medicamento:

- Anemia hemolítica grave, Hb: 1,7 g/dl (11.5-16.0)*;
- Coombs direto positivo;
- 7ª administração de ceftriaxona (pneumonia) com queixas de cefaleia, seguida de dores lombares, palidez cutânea e evolução para choque com anemia grave.

Tratamento:

- Volémização com soro fisiológico colóide, transfusão de glóbulos rubros, plasma, fibrinogénio, bicarbonato (correção de acidose), suporte inotrópico com dopamina e adrenalina, hidrocortisona, ventilação mecânica invasiva.

Histórico da medicação:

- Vancomicina 500mg IV;
- Metamizol 2g/5ml;
- Paracetamol 1g/100ml;
- Fez 3 dias de azitromicina (23-24-25 de janeiro).

*Norma DGS 063/2011



Ceftriaxona*

Grupo Farmacoterapêutico

1.1.2.3. Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Cefalosporinas de 3ª geração.

Indicações Terapêuticas

Infecções bacterianas do trato urinário (infecção aguda e crónica da bexiga, infecção aguda e crónica da uretra, infecção aguda e crónica da ureterite); Infecções das vias respiratórias, particularmente pneumonias; Infecções do ouvido, nariz e garganta; Infecções ginecológicas; Infecção gonorréica.

*RCM Ceftriaxona Fresenius®



Posologia

Adultos e crianças com mais de 12 anos: 1-2g/24 horas de ceftriaxona. Em casos graves ou infeções causadas por microrganismos moderadamente sensíveis, a dose pode ser elevada até 4 g/24 horas por via intravenosa.

Efeitos Indesejáveis

Doenças do sangue e do sistema linfático (cerca de 2%): Eosinofilia, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia, anemia hemolítica e trombocitopenia. Doenças do sistema nervoso (raros): Cefaleia, tonturas e tremores.

*RCM Ceftriaxona Fresenius®



Vancomicina*

Grupo Farmacoterapêutico
1.1.11 - Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Outros anti-bacterianos.

Indicações Terapêuticas
Indicada, essencialmente, **para** tratar, com bactericida, infeções de tecido mole em doentes que não respondam a tratamento com penicilina ou cefalosporina ou que tenham a causa bacteriana isolada.

Efeitos adversos
Administração IV - Infeções graves possivelmente com risco de vida, causadas por microorganismos Gram-positivos de alto poderem ser tratados com outros antibióticos eficazes e menos tóxicos, tais como as penicilinas e **cefalosporinas**.

Observações
Reações e reações pseudo-alérgicas, durante ou após uma perfusão rápida de vancomicina. Pode provocar o "Síndrome do homem vermelho". Raramente provoca agranulocitose, eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia que são **reversíveis ao suspender o tratamento**.

Não está descrito em RCM interação entre a vancomicina e a ceftriaxona.
Iniciou no mesmo dia que teve a reação.

*RCM Vancomicina Labesfal®

Plano de ação - O que acontece à informação sobre Reações Adversas?

► "Após receção e validação, a Informação é avaliada por uma equipa de farmacêuticos e médicos especialistas em segurança de medicamentos. A informação do caso, totalmente anonimizada, é enviada para as bases de dados europeia (**Eudravigilance**) e mundial da OMS (**Vigibase**) para efeito de uma avaliação permanente mais abrangente do perfil de segurança do medicamento."

Métodos de avaliação da causalidade:

- Algoritmos estruturados
- Métodos probabilísticos Bayesianos
- Avaliação clínica não-restritiva ou introspeção global

www.infarmed.pt



Obrigado pela atenção!

ANEXO 2

CASO PRÁTICO 1

Uma senhora com cerca de 40 anos dirige-se à farmácia com queixas nas mãos. Apresentava manchas castanhas pequenas em volta das unhas. Uma das unhas da mão apresentava uma pequena fissura que, segunda a senhora, estava a aumentar. Diz que apresenta aquele problema há uns dias e que a fissura não parecia fechar e resolver. Pergunta o que se pode fazer uma vez que acha que as unhas estão a ficar frágeis.

ACONSELHAMENTO PRESTADO

A senhora apresenta sinais de onicomicose nas unhas da mão, apesar de não ser muito evidente. Foi questionada se esteve em algum ambiente potenciador deste tipo de lesões como balneários públicos ou se teve em contacto com alguém que tivesse esta patologia. Responde que não. Também é questionada se tem mais algum fator de risco como Diabetes *Mellitus*, psoríase, histórico com onicomicoses ou mesmo se toma fármacos imunossupressores ao qual responde que não. Assim é aconselhado fazer um tratamento para a onicomicose mencionando a importância da limpeza das unhas com o uso de limas e de mante-las sempre curtas. Como tratamento é indicado o *Locetar EF*[®] e explicado que, após a limpeza da unha, deve colocar o verniz no local afetado 1 a 2 vezes por semana. Foi aconselhado manter um registo sobre a evolução da onicomicose e fazer profilaxia nas unhas adjacentes de forma a estas não desenvolverem a micose. Também foi alertada para a duração do tratamento uma vez que é bastante demorado podendo mesmo ir até 6 meses para ser resolvido na totalidade.

CASO PRÁTICO 2

Um senhor vai à farmácia com o filho de cerca de 9 anos com queixas de tosse. Diz que está assim há 1 dia e que está a perturbar bastante o filho. Pergunta se existe uma solução para a idade que apresenta ou se tem de se dirigir ao médico.

ACONSELHAMENTO PRESTADO

É perguntado ao pai e filho se a tosse que apresenta é seca ou produtiva (apresenta muco), no qual respondem que apesar de ter muco não é em grande quantidade, sendo que algumas vezes tem a sensação de “arranhar” na garganta. É perguntado se apresenta algum problema de saúde grave que possa comprometer a toma de algum medicamento, ao qual responde que não. Assim é indicado o *GrinTuss Pediatric*[®] xarope para resolver a situação uma vez que, como é um dispositivo médico devido à película protetora que forma e ao mel presente, é indicado para ambos os tipos de tosse. É aconselhado 10ml (duas colheres doseadoras) 2 a 4 vezes por dia. É aconselhado que, se o problema não se resolver dentro de 2 ou 3 dias, para se dirigir ao médico uma vez que pode estar presente uma situação mais complicada, como uma infeção.

CASO PRÁTICO 3

Uma senhora vem à farmácia a desabafar que tem uma sobrinha que está com tosse seca noturna há 15 dias e que já usou um xarope para a tosse que não resolveu o problema. Acha que é do xarope que não é suficientemente eficaz para resolver a questão e pede um outro xarope para utilizar na criança de 8 anos.

ACONSELHAMENTO PRESTADO

É aconselhado à senhora a levar a criança ao hospital, uma vez que a tosse se prolonga há muitos dias e que, sendo a tosse um mecanismo de reflexo, poderá estar, provavelmente, a mascarar uma situação mais grave, não sendo um problema de falta de eficácia do xarope anteriormente utilizado. É explanado a anormalidade da situação e, como precaução e mais conforto, o aconselhável é ir ao médico para se fazerem os exames necessários de despiste.

CASO PRÁTICO 4

Um senhor vem a farmácia e menciona que a sua filha de 13 anos começa a apresentar problemas de pele no rosto. Diz que apresenta uma espécie de borbulhas na face com vermelhidão e que estão a afetar a sua autoestima. Diz que tem uma pele brilhante e que usa muitas vezes a base da mãe para disfarçar as imperfeições. Pergunta se tem alguma solução para melhorar o problema que a filha apresenta.

ACONSELHAMENTO PRESTADO

A filha não esteve presente o que foi um pouco mais complicado avaliar a situação. Pela discrição do pai, a filha apresenta uma pele bastante oleosa com sinais típicos da puberdade. É questionado se a filha utiliza algum tipo de produto de limpeza, ao qual diz que não. Assim é aconselhado um produto da marca *Uriage*[®] da linha da *Hyséac*[®] própria para peles mistas a oleosas. O produto aconselhado é o *Hyséac*[®] *3-Regul* no qual favorece a eliminação de imperfeições como borbulhas e brilho dado às suas propriedades matificantes podendo ser usado de manhã e/ ou noite na pele limpa. Para além disso é aconselhado *Hyséac*[®] *Nettoyant* que deve ser feito para limpar as impurezas e excesso de sebo complementando o tratamento do produto anterior. É aconselhado usar o *Nettoyant* antes do *3-Regul* para uma maior eficiência de tratamento.