

Adriana Sofia Gomes Tomás

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária — Farmácia Cardona dos Santos; Farmácia Hospitalar — Centro Hospitalar do Porto e Monografia “As HDL e o Papel Benéfico na Prevenção da Aterosclerose: Estratégias Terapêuticas para o seu Aumento”, no contexto da Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Isabel Osório, da Dra. Teresa Almeida e da Professora Doutora Leonor Almeida, 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

Adriana Sofia Gomes Tomás

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária — Farmácia Cardona dos Santos; Farmácia Hospitalar — Centro Hospitalar do Porto e Monografia “As HDL e o Papel Benéfico na Prevenção da Aterosclerose: Estratégias Terapêuticas para o seu Aumento”, no contexto da Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Isabel Osório, da Dra. Teresa Almeida e da Professora Doutora Leonor Almeida, 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, Adriana Sofia Gomes Tomás, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013132748, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo dos Relatórios de Estágio e Monografia “**As HDL e o Papel Benéfico na Prevenção da Aterosclerose: Estratégias Terapêuticas para o seu Aumento**” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este 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, 10 de julho de 2018.

Adriana Sofia Gomes Tomás

(Adriana Sofia Gomes Tomás)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pilares essenciais nesta caminhada, que acreditaram em mim até quando eu própria duvidei se seria capaz;

Ao meu irmão, amigo e confidente. Espero que veja em mim um exemplo da força que, sem saber, me transmitiu;

À Joana, à Margarida e à Rita, amigas desde o primeiro dia, com quem partilhei absolutamente todos os momentos deste percurso e, espero, o resto da vida. Companheiras de riso, choro, decepção e vitória;

Ao Afonso, a minha força, motivação e apoio. Transmitiu-me a calma e a serenidade que nem sempre tive, e o amor de que sempre precisei;

Aos meus avós, os meus adeptos mais fervorosos, foram, sem dúvida, pais a dobrar ao longo desta caminhada;

Aos meus amigos do coração, aos quais tudo devo. Nunca me deixaram ir abaixo, e viveram este percurso, através de todas as histórias que nunca se cansaram de ouvir, e de todas as memórias que sempre me permitiram construir;

À professora Leonor Almeida, por ter aceite o desafio de estar ao meu lado. Foi a minha primeira escolha e conseguiu estar sempre acima das minhas expectativas;

À Dra. Isabel Osório, e a toda a equipa da Farmácia Cardona dos Santos, pela fantástica oportunidade que me deram, pelos ensinamentos e, sobretudo, por sempre terem puxado por mim e nunca terem permitido que me entregasse aos meus medos;

À Dra. Teresa Almeida e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Santo António, por me terem acolhido como se da equipa fizesse parte, pelo exemplo de profissionalismo e dedicação e por todos os valores transmitidos;

O meu sentido agradecimento a todos vós, de quem gosto verdadeiramente, e sem os quais nada disto teria o mesmo sabor ou faria sentido.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Resumo | 1 |
| Abstract | 2 |
| Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária | 3 |
| 1. Introdução..... | 4 |
| 2. A Farmácia Cardona Dos Santos..... | 5 |
| 3. Análise Swot..... | 5 |
| 3.1 Pontos Fortes | 5 |
| 3.1.1 Localização | 5 |
| 3.1.2 Equipa De Trabalho..... | 6 |
| 3.1.3 Diversidade De Serviços Prestados | 7 |
| 3.1.4 Sistema Informático..... | 7 |
| 3.1.5 Gestão Da Farmácia Cardona Dos Santos | 8 |
| 3.1.6 Cuidados De Saúde Prestados Na Farmácia | 10 |
| 3.1.7 Medicamentos Manipulados | 10 |
| 3.1.8 Atendimento Ao Público E Dispensa De Medicamentos | 11 |
| 3.1.9 Medicamentos Sujeitos A Receita Médica..... | 12 |
| 3.1.10 Medicamentos Não Sujeitos A Receita Médica E Outros Produtos De Saúde | 14 |
| 3.2 Pontos Fracos | 15 |
| 3.2.1 Falhas No Stock | 15 |
| 3.2.2 Dermocosmética | 15 |
| 3.2.3 Lacunas Na Formação Académica | 16 |
| 3.3 Oportunidades..... | 17 |
| 3.3.1 Desenvolvimento Da Vertente Social E Humana Da Profissão | 17 |
| 3.3.2 Formações..... | 17 |
| 3.3.3 Faixa Etária E Nível De Instrução Dos Utentes..... | 18 |
| 3.3.4 Conferência De Receituário | 19 |
| 3.4 Ameaças | 20 |
| 3.4.1 Alterações De Preços E Medicamentos Esgotados / Rutura De Stocks..... | 20 |

| | |
|---|----|
| 3.4.2 Poucos Conhecimentos Na Área De Gestão | 21 |
| 3.4.3 Faixa Etária E Nível De Instrução Dos Utentes..... | 21 |
| 4. Considerações Finais..... | 22 |
| Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar | 23 |
| 1. Introdução..... | 24 |
| 2. O Centro Hospitalar Do Porto..... | 25 |
| 2.1 Serviços Farmacêuticos Do Hsa - Chp | 25 |
| 2.2 Funções, Responsabilidades E Recursos Humanos | 25 |
| 3. Análise Swot..... | 26 |
| 3.1 Pontos Fortes | 26 |
| 3.1.1 Plano Do Estágio Curricular | 26 |
| 3.1.2 Receção Aos Estagiários | 29 |
| 3.1.3 Cedência Controlada De Estupefacientes E Psicotrópicos..... | 29 |
| 3.1.4 Ensaio Clínicos..... | 30 |
| 3.1.5 Aconselhamento Farmacêutico E Cedência Em Ambulatório..... | 30 |
| 3.1.6 Identificação Das Etiquetas E A Sua Implementação | 31 |
| 3.2 Pontos Fracos | 32 |
| 3.2.1 Recursos Financeiros | 32 |
| 3.2.2 Curta Duração Do Estágio..... | 32 |
| 3.3 Oportunidades..... | 33 |
| 3.3.1 Pyxis™ | 33 |
| 3.3.2 Contacto Com Medicamentos De Uso Exclusivo Hospitalar | 33 |
| 3.3.3 Contacto Com O Hospital De Dia | 34 |
| 3.3.4 Localização E Dimensão Do Hospital | 34 |
| 3.4 Ameaças | 34 |
| 3.4.1 Fusões..... | 34 |
| 3.4.2 Necessidade Constante Da Presença De Um Tdt..... | 35 |
| 3.4.3 Cortes No Setor Da Saúde..... | 35 |
| 4. Considerações Finais..... | 35 |

| | |
|--|----|
| Parte III – As HDL e o Papel Benéfico na Prevenção da Aterosclerose: Estratégias Terapêuticas para o Seu Aumento | 37 |
| 1. Introdução..... | 38 |
| 2. Breve Abordagem O Metabolismo Lipídico..... | 40 |
| 2.1 Metabolismo Das HDL..... | 41 |
| 3. A Aterosclerose | 41 |
| 3.1 Propriedades Anti-Aterogénicas Das HDL..... | 43 |
| 3.1.1 Transporte Reverso Do Colesterol..... | 43 |
| 3.1.2 Inibição Da Adesão Dos Monócitos..... | 43 |
| 3.1.3 Inibição Da Oxidação Das Ldl E Da Expressão De Mcp-1 | 44 |
| 3.1.4 Propriedades Anti Trombóticas Das HDL | 45 |
| 4. Abordagens Não Farmacológicas Para O Aumento Do Colesterol HDL..... | 46 |
| 5. Terapêutica Farmacológica Para O Aumento Do Colesterol HDL | 46 |
| 5.1. Terapêuticas Tradicionais | 46 |
| 5.1.1. Estatinas | 47 |
| 5.1.2. Fibratos | 47 |
| 5.1.3. Niacina | 47 |
| 5.2. Estratégias Terapêuticas Inovadoras..... | 48 |
| 5.2.1. Aumentar Diretamente A Concentração De Apolipoproteína A-I, O Principal Constituinte Proteico Das HDL..... | 48 |
| 5.2.2. Aumentar Indiretamente A Concentração De Apo A-I E De Colesterol HDL..... | 49 |
| 5.2.3. Peptídeos Miméticos Da Apo A-I | 49 |
| 5.2.4. Reforçar O Transporte Reverso Do Colesterol | 50 |
| 5.2.5. Agonista Do Recetor X Do Fígado (LXR)..... | 52 |
| 6. A Controvérsia Sobre Os Benefícios Do Aumento Do Colesterol HDL Na Prevenção Das Doenças Cardiovasculares | 52 |
| 7. Considerações Finais..... | 53 |
| Bibliografia | 54 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 Resumo do Metabolismo Lipídico..... | 40 |
| Figura 2 Principais Etapas na Fase Inicial De Aterosclerose..... | 42 |
| Figura 3 Inibição da Expressão das Moléculas de Adesão | 43 |
| Figura 4 Inibição (percentagem) da Expressão de E-Selectina..... | 44 |
| Figura 5 Correlação entre os Teores de C-HDL e a Expressão do Recetor CCR2..... | 45 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Organização do Estágio Curricular decorrido nos SF do CHP..... | 24 |
|---|----|

ABREVIATURAS

ABCAI - Transportador de cassete de ligação de ATP AI
ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde
AO – Assistente Operacional
APO - Apolipoproteína
CdM - Circuito do Medicamento
CETP - Proteína transferidora de ésteres de colesterol
CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHP - Centro Hospitalar do Porto
CNPEM – Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
CTX – Cytotóxico
DCI – Denominação Comum Internacional
DCV - Doença cardiovascular
DIDDU – Distribuição Individual em Dose Unitária
EC – Ensaio Clínico
FCS – Farmácia Cardona dos Santos
FF – Forma Farmacêutica
FH – Farmacêutico Hospitalar
FNM – Formulário Nacional de Medicamentos
HDL- Lipoproteína de alta densidade
LASA – *look alike, sound alike*
LCAT -Lecitina colesterol aciltransferase
LDL – Lipoproteína de baixa densidade
MCP-I - Proteína quimiotática de monócitos-I
MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MM – Medicamentos Manipulados
MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NP – Nutrição Parentérica
PAI-I - Inibidor do activador do plasminogéneo
PF - Produtos Farmacêuticos
SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*
TDT – Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TNF- α - Fator de necrose tumoral- α
TRC – Transporte reverso do colesterol
UFO – Unidade de Farmácia Oncológica
VLDL – Lipoproteínas de muita baixa densidade

RESUMO

O estágio curricular apresenta-se como parte integrante e fundamental do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O presente documento é composto pelo relatório referente ao meu estágio curricular em Farmácia Comunitária, que decorreu na Farmácia Cardona dos Santos, e por um segundo relatório, que diz respeito ao meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar do Porto. Ambos foram redigidos segundo uma análise SWOT, na qual se descrevem os pontos fortes e fracos, oportunidades e fraquezas, relativos à frequência dos estágios, à integração da aprendizagem teórica na prática profissional e à adequação do curso às perspetivas profissionais futuras.

Para além disso, inclui a minha monografia, intitulada, “As HDL e o papel benéfico na prevenção da aterosclerose: estratégias terapêuticas para o seu aumento”, uma revisão bibliográfica recente sobre este tema. Estudos epidemiológicos demonstram que existe uma forte relação inversa entre elevados teores de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e as doenças cardiovasculares (DCV). Assim sendo, baixos teores de HDL estão entre os principais fatores de risco, estatisticamente independentes, para o desenvolvimento de DCV. Estimou-se que um aumento de 1 mg/dL de colesterol-HDL (C-HDL) no plasma origina uma diminuição de 2 a 3% no risco de DCV. O crescente investimento, investigação e conhecimento levou à produção de uma nova geração de medicamentos sob avaliação clínica, capazes de aumentar, não só os teores do C-HDL, como também a funcionalidade das HDL e desta forma diminuir a incidência das DCV e promover a regressão da placa aterosclerótica.

Palavras – chave: aterosclerose; lipoproteínas de alta densidade; HDL; doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

The curricular internship is an integral and fundamental part of the study plan of the Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

This document is composed of a report about my curricular internship in Community Pharmacy, which took place at the Cardona dos Santos Pharmacy, and a second report, concerned with my curricular training in Hospital Pharmacy, at the Centro Hospitalar do Porto. Both have been written according to a SWOT analysis which describes strengths and weaknesses, opportunities and threats related to the frequency of internships, the integration of theoretical learning in professional practice and the adequacy of the course to future professional perspectives.

In addition, it includes a monograph, entitled "HDL and the beneficial role in preventing atherosclerosis: therapeutic strategies for increasing it", which is a review of the recent literature on this subject. Epidemiological studies have shown that there is a strong inverse relationship between high levels of high density lipoprotein (HDL) and cardiovascular disease (CVD). Thus, low levels of HDL are among the main statistically independent risk factors for the development of CVD. It has been estimated that an increase of 1 mg/dL of plasma HDL-cholesterol (HDL-C) results in a 2 to 3% decrease in the risk of CVD. Increased investment, research and knowledge have led to the production of a new generation of drugs under clinical evaluation, capable not only of increasing the levels of HDL-C and function of HDL, but also of promoting a decrease in the incidence of CVD and regression of atherosclerotic plaque.

Key – words: atherosclerosis; high density lipoproteins; HDL; cardiovascular diseases.



**PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO
EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**
FARMÁCIA CARDONA DOS SANTOS – PORTO

JANEIRO – ABRIL
2018

I. INTRODUÇÃO

O estágio curricular em farmácia comunitária apresenta-se como parte integrante e fundamental do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Atualmente, o papel do farmacêutico vai bem mais além da simples dispensa de medicamentos. É cada vez mais visto como o profissional de saúde especialista no medicamento, capaz de informar, esclarecer e orientar, não só no que respeita ao medicamento, mas também na adoção de estilos de vida saudáveis, prevenção de patologias e promoção de saúde pública. O farmacêutico, integrado na rede de farmácias comunitárias, completa de forma eficaz e imprescindível o sistema nacional de saúde, garantindo a eficácia e a qualidade da distribuição de medicamentos para uso humano e veterinário e contribui de forma evidente para a adesão à terapêutica e prevenção e controlo das reações adversas, interações medicamentosas e contraindicações.

A realização deste estágio tornou ainda mais evidente os aspetos acima referidos e revelou-se fundamental para cimentar estas noções que até então eram meramente teóricas.

O relatório aqui apresentado é referente ao meu estágio na Farmácia Cardona dos Santos (FCS), realizado entre 8 de janeiro e 27 de abril de 2018, sob a orientação da Diretora Técnica da farmácia, Dra. Isabel Osório.

De acordo com as “Normas Orientadoras do Estágio em Ciências Farmacêuticas”, o presente relatório está estruturado sob a forma de uma análise SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats) que envolve a análise dos pontos fortes e fracos e das oportunidades e ameaças relativos à frequência do estágio, à integração da aprendizagem teórica na prática profissional e à adequação do curso às perspetivas profissionais futuras.

A nível prático o meu estágio decorreu em três etapas: primeiro houve um contacto com todas as atividades que envolvem o *back office* (organização do armazém, gestão de encomendas, aprovisionamento e gestão de *stocks*) passando depois por uma fase de transição onde tive a oportunidade de assistir a atendimentos realizados por outros membros da equipa da FCS e, por último, a passagem para o atendimento ao público, onde se inclui a dispensa de medicamentos e produtos de saúde e respetivo aconselhamento farmacêutico, representando aqui uma fase de grande crescimento profissional e pessoal e a integração dos conhecimentos teóricos à realidade da prática farmacêutica. Nesta última fase, tive ainda a oportunidade de conferir e organizar receituário, e auxiliar os utentes na medição de pressão arterial e de parâmetros bioquímicos.

2. A FARMÁCIA CARDONA DOS SANTOS

A FCS localiza-se na Rua D. Manuel II, nº 90, na cidade do Porto. Está situada na zona central da cidade, a 100 metros do Hospital de Santo António, do Centro Integrado de Cirurgia Ambulatório (CICA), da Clínica de Radiodiagnóstico GINOECO, do Centro Materno Infantil do Norte (CMIN) e ainda do complexo da Universidade do Porto, FFUP-ICBAS.

A farmácia encontra-se aberta de 2^a a 6^a feira das 9h às 20h e ao sábado das 9h às 13h, salvo quando enquadrada no turno das farmácias de serviço permanente, estando, nesse caso, a funcionar ininterruptamente desde a hora de abertura até à hora de encerramento do dia seguinte e é composta por várias divisões consoante as suas diferentes funcionalidades.

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT permite efetuar a síntese da observação de um determinado objeto de estudo. É caracterizada pela identificação e descrição dos elementos chave de modo a estabelecer prioridades de ação e propor opções estratégicas.

Esta análise contempla, então, duas dimensões: a interna, constituída pelos fatores que considero fundamentais para a minha aprendizagem e que me fizeram crescer enquanto farmacêutica (pontos fortes) e pelos aspetos que de alguma forma condicionaram negativamente o meu desempenho (pontos fracos); e a externa, que engloba tudo aquilo que a FCS e a formação académica me proporcionaram de forma a tornar a minha experiência profissional diferenciada e mais completa (oportunidades) e, por fim, as limitações no decorrer do meu estágio que podem restringir a minha atuação enquanto bom profissional de saúde (ameaças).

3.1 PONTOS FORTES

3.1.1 LOCALIZAÇÃO

Devido à localização anteriormente referida, o perfil de utentes da farmácia é bastante variado e, apesar da maioria dos utentes serem idosos, tive a oportunidade de estar em contacto com todas as faixas etárias, com distintos graus de instrução e sensibilidade, incluindo estudantes, residentes e trabalhadores das redondezas, permitindo a perceção de métodos de abordagem específicos para o mesmo assunto consoante a pessoa que se encontra do outro lado do balcão. Face a estas características, a quantidade de clientes habituais é considerável, o que permite um acompanhamento muito mais completo dos

utentes e uma empatia natural com os mesmos, possibilitando um atendimento especializado e atento que, naturalmente, favorece uma fidelização à farmácia.

Devido à sua localização privilegiada, a FCS recebe também bastantes turistas, o que torna ainda mais estimulante toda a atividade farmacêutica.

Por estes motivos, tive a oportunidade de estar em contacto com uma heterogeneidade considerável de pessoas. A diversidade do público exige que o farmacêutico se adapte às exigências de cada utente, uma vez que não há dois utentes iguais, por isso, a atividade do farmacêutico deverá ser centrada no doente, o que passa pela realização de um atendimento personalizado no qual é importante que o farmacêutico adequa a sua intervenção às necessidades e características de cada pessoa.

3.1.2 EQUIPA DE TRABALHO

A FCS dispõe de um quadro farmacêutico constituído pela diretora técnica, Dr.^a Isabel Osório, as farmacêuticas adjuntas, Dr.^a Carla Mónica Cruz e Dr.^a Cristina Salgado e pela farmacêutica Dr.^a Isabel Costa, dispondo também de um quadro não farmacêutico que compreende os técnicos de farmácia Marina Durães e Jorge Azeredo. A contabilidade e escritório estão a cargo da contabilista Lurdes Santos e da escriturária Manuela Augusto. A gestão e receção de encomendas encontra-se ao cargo da funcionária Débora Oliveira. A FCS emprega também a D. Elisabete Cathou, responsável pela limpeza da farmácia.

A integração nesta equipa de trabalho apresentou-se como um ponto forte do meu estágio na medida em que me forneceram todas as ferramentas para evoluir durante o mesmo e me deram todo o apoio e confiança necessários para, tendo começado do zero, ter tido capacidades para crescer pessoalmente e profissionalmente, e atingir os objetivos que tinha definido inicialmente. A hospitalidade e disponibilidade com que me receberam fizeram com que me sentisse, desde o primeiro dia, como parte integrante da equipa, o que me permitiu estar à vontade para expor todas as dúvidas, ideias e problemas que poderiam surgir com o decorrer do estágio.

Para além disto, tive a sorte de encontrar um ambiente excelente, essencial no desenvolvimento de competências, não só profissionais, mas também no que respeita a relações humanas, indispensáveis ao farmacêutico enquanto profissional de saúde a quem se exige o cuidado do utente.

3.1.3 DIVERSIDADE DE SERVIÇOS PRESTADOS

“O principal objetivo da farmácia comunitária é a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos do uso dos medicamentos e que permitam a avaliação dos resultados clínicos dos medicamentos de modo a que possa ser reduzida a elevada morbimortalidade associada aos medicamentos”¹.

No sentido de cumprir este ponto, surge o conceito de Cuidados Farmacêuticos que, hoje em dia, se assume como “um conjunto de processos clínicos tais como a cedência, a indicação, a revisão da terapêutica, a educação para a saúde, a farmacovigilância, o seguimento farmacoterapêutico e no âmbito geral o conceito designado como o uso racional do medicamento”¹.

A diversidade de serviços prestados na farmácia comunitária constitui, deste modo, um ponto bastante positivo, realçando a abrangência do papel do farmacêutico comunitário. Merecem destaque, além da cedência de produtos de saúde, a determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia e colesterol total), a possibilidade de controlo da pressão arterial e obtenção de índice de massa corporal (IMC). A existência destes serviços possibilitou-me o contato com os mesmos e até a realização de alguns (pressão arterial, glicémia) sendo vantajoso do ponto de vista da colocação em prática, e conseqüente consolidação dos conceitos estudados no decorrer do MICF.

3.1.4 SISTEMA INFORMÁTICO

O sistema informático utilizado na FCS durante o meu estágio foi o 4Digital Care®. Mediadas por este programa, são desempenhadas as mais diversas tarefas, tais como a consulta de informação sobre os fármacos, gestão de stocks, entradas, saídas e devoluções de encomendas, atualização de preços e prazos de validade, gestão da contabilidade, consulta de movimentos financeiros e faturação de lotes. Relativamente ao atendimento ao público, o 4DCare permite, não só a concretização da venda, mas também confirmar ou mesmo obter e transmitir informação de grande utilidade para o utente, como posologia e conselhos de utilização, dispondo também de uma hiperligação para o folheto informativo e o Resumo das Características do Medicamento disponíveis no. O 4DCare permite criar uma ficha de cliente, onde consta alguma informação do mesmo, tal como o nome, data de nascimento, número de identificação fiscal e morada completa. Para além dessas informações pessoais, o sistema informático permite aceder ao histórico de vendas de cada cliente e, desta forma, conseguimos consultar os medicamentos que o cliente está a tomar no momento ou que já tomou. Esta consulta é de extrema importância, uma vez que o doente traz as receitas

médicas e muitas vezes não sabe qual a marca/laboratório de genéricos dos medicamentos que habitualmente toma. Nos casos, em que a farmácia não tem a medicação disponível em stock para o cliente, podemos encomendar via gadget ou via telefónica e reservar os medicamentos em falta. O sistema informático permite emitir o papel de reserva, que discrimina a designação do produto, a quantidade e se está pago ou não. Este papel é entregue ao cliente para que, após receção de uma mensagem telefónica a confirmar a chegada da encomenda à farmácia, possa levantar os produtos em falta.

Por todos estes motivos, considero que a utilização deste sistema informático durante todo o estágio se revelou um ponto forte uma vez que permite a realização de todas as tarefas de forma simples e organizada. Para além disso, durante a realização do meu estágio, senti que o sistema informático cumpria todas as exigências necessárias para o funcionamento correto da farmácia, facilitando todo o desempenho do farmacêutico.

Apesar de ter a clara noção que não é o sistema informático utilizado na maioria das farmácias portuguesas, continuo a considerar um ponto positivo porque tive a oportunidade de lidar com um sistema novo e adquirir mais conhecimento. Se o meu percurso profissional me levar a entrar em contacto com um outro sistema no futuro, então nessa altura irei aprender a utiliza-lo e saberei lidar com mais que um, o que para mim é um aspeto positivo a nível pessoal e profissional.

3.1.5 GESTÃO DA FARMÁCIA CARDONA DOS SANTOS

A FCS tem como principais distribuidores a COOPROFAR, a PLURAL e a Empifarma. São realizadas duas encomendas diárias à COOPROFAR, normalmente com produtos éticos, sendo que são feitas também encomendas diárias à PLURAL, geralmente com produtos NETT ou com produtos que se encontrem esgotados na COOPROFAR. A realização destas encomendas é feita pela diretora técnica da farmácia ou por uma das farmacêuticas adjuntas. Ao realizar esta tarefa é necessário ter em conta tanto a proposta de encomenda do 4DCare® (quando um produto atinge o stock mínimo estabelecido, entra automaticamente na proposta de encomenda), bem como os consumos diários e/ ou mensais, o stock atual e os stocks mínimos e máximos estabelecidos, a capacidade do armazém e ainda ofertas e bonificações. As encomendas diárias principais são realizadas via sistema informático. Contudo, sempre que haja um pedido urgente de um produto com o stock a 0, ou até mesmo um pedido especial de um produto que não haja habitualmente na farmácia faz-se uma encomenda direta via telefone ou através dos gadgets dos fornecedores instalados em todos os computadores

Portanto, de uma forma geral, todos os medicamentos ou dispositivos em *stock* são submetidos a uma análise e planeamento rigorosos, de acordo com as estatísticas mensais de venda obtidas através do programa informático, e são encomendados aos fornecedores de uma forma racional, verificando-se, muito raramente, um excedente ou défice significativos de medicamentos, de mês para mês. Todo este processo é feito sem comprometer a variedade de produtos e as necessidades e desejos da população alvo.

O contacto com esta tarefa fez-me desenvolver uma mentalidade de gestão de negócio que foi, sem dúvida, uma das áreas que maior interesse me despertou e com a qual tinha mais vontade de lidar, tendo tentado estabelecer um equilíbrio entre o acompanhamento deste processo e o atendimento ao público. Para além disso, pude adquirir uma melhor noção do mercado e das suas condicionantes, mas também, uma perceção do capital investido diariamente em produtos numa farmácia, o que faz com que as atividades de gestão sejam da máxima importância, pois delas pode depender o sucesso e a viabilidade deste espaço de saúde.

Uma das tarefas com que tive também um extenso contacto, foi o armazenamento dos produtos após receção na farmácia. O primeiro passo, sempre, é colocar os produtos de frio no frigorífico, na prateleira referente ao produto. Os restantes medicamentos, apesar de não necessitarem de temperaturas que rondem os 2-8°C, exigem condições de temperatura, humidade e luminosidade que devem ser mantidas de maneira a garantir a qualidade e segurança dos produtos. Para esse controlo existe na FCS um termómetro e um higrómetro. Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) são guardados nas gavetas ou nas prateleiras referentes por ordem alfabética. Este tipo de medicamentos deve ser acondicionado fora da vista dos utentes ou, quando não é possível, fora do seu alcance. Os excedentes são encaminhados para o armazém onde são acondicionados nas prateleiras referentes. Os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e os produtos de cosmética e de higiene corporal são dispostos nos lineares, expositores ou nas gavetas, se for o caso. Em ambos os casos, os excedentes vão igualmente para o armazém.

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, devido ao seu carácter especial, são guardados separados dos restantes medicamentos, em gavetas próprias. De uma forma geral, todos os produtos da farmácia são acondicionados segundo a regra “*first expire, first out*” (FEFO). Isto permite escoar os produtos com validade mais antiga, evitando assim desperdícios de produtos com prazo de validade expirado, diminuindo as situações de devolução por término do prazo de validade, e contribuindo para uma gestão mais rentável

da farmácia. No caso de alteração de preços de medicamentos esta regra não se aplica e são sempre escoados primeiro as embalagens com preço mais antigo.

O facto de ter iniciado o meu estágio com o armazenamento dos produtos, permitiu-me recordar a localização dos mesmos, de modo a minimizar os tempos de espera dos utentes, assim como me ajudou a conhecer os produtos que, posteriormente, poderia indicar e/ou dispensar, assegurando assim um bom aconselhamento, pois, para que tal aconteça é necessário o conhecimento dos produtos. Por outro lado, contribuiu para que conseguisse associar o princípio ativo ao nome comercial dos medicamentos, o que é de extrema importância aquando o atendimento dos utentes.

3.1.6 CUIDADOS DE SAÚDE PRESTADOS NA FARMÁCIA

Na FCS, para além da dispensa de medicamentos anteriormente referida, verifica-se também a prestação de vários serviços farmacêuticos de prevenção e promoção de saúde e bem-estar dos utentes. Por conseguinte, a FCS dispõe de um conjunto de serviços farmacêuticos para os seus utentes, como determinação de peso, altura, IMC, pressão arterial e glicémia. Na farmácia faz-se leitura de testes de gravidez e administração de primeiros socorros, bem como de medicamentos. Durante o meu estágio tive a oportunidade de fazer a determinação da glicémia, utilizando um aparelho medidor de glicémia com as respetivas tiras e fiz várias vezes a determinação da pressão arterial.

Quando existe esta oportunidade nas farmácias, todos são beneficiados. Os utentes porque dispõem de uma forma acessível para rastreamento possíveis problemas de saúde, ou para manter controlados os já existentes, com o apoio e aconselhamento de um profissional de saúde; a farmácia porque presta mais um serviço à população, além de dispor de mais um serviço útil na fidelização de clientes e, por fim, os estagiários, uma vez que estes serviços permitem uma solidificação de conhecimentos em áreas terapêuticas muito frequentes. Para além disso, a prestação destes cuidados permitiu-me que, na fase inicial ao balcão, me confiassem uma tarefa simples, mas de extrema importância para os utentes, que muitas vezes chegavam à farmácia aflitos e preocupados com a alteração de determinados valores, principalmente os da pressão arterial.

3.1.7 MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Um medicamento manipulado define-se como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial elaborado segundo indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, e dispensado

sob a responsabilidade de um farmacêutico diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”². Na FCS, grande parte dos MM preparados correspondem a fórmulas magistrais, uma vez que a sua preparação é precedida de uma receita médica.

As matérias-primas a usar devem satisfazer as exigências da monografia respetiva e devem ser adquiridas, preferencialmente, a fornecedores autorizados pelo INFARMED. Por cada preparação feita é necessário proceder ao preenchimento de uma ficha de preparação e rótulo. Entre outros dados, as fichas de preparação incluem: nome do manipulado; matérias-primas utilizadas e respetivas origens, lotes, quantidades para 100 g de preparação e quantidades calculadas e pesadas; procedimento; material, aparelhagem e embalagem utilizados; condições de preservação e prazo de validade; controlo de qualidade e cálculo do PVP. Há ainda a possibilidade de os MM serem comparticipados pelo SNS em 30% do seu preço caso constem no anexo do despacho nº 18694/2010 de 18 de novembro, e sejam prescritos com indicação da(s) substância(s) ativa(s), a sua concentração, os excipientes e forma farmacêutica³.

Ao longo do meu estágio curricular tive a oportunidade de proceder à elaboração de 4 MM diferentes, sempre com o acompanhamento da farmacêutica Dra. Isabel Costa. Ter tido esta oportunidade foi muito positivo no decorrer do estágio curricular porque eram situações de laboratório, que para mim são particularmente interessantes, e devido à confiança que a Dra. Isabel Costa depositou em mim, permitindo-me elaborar os MM e preencher fichas de preparação sozinha, tendo-se tornado essa a tarefa que me era entregue sempre com o seu supervisionamento. Penso que a manipulação de medicamentos é uma forma de valorizar e distinguir a profissão farmacêutica e senti-me privilegiada por estagiar numa farmácia que permite a execução desta prática que tem caído em desuso.

3.1.8 ATENDIMENTO AO PÚBLICO E DISPENSA DE MEDICAMENTOS

A etapa fulcral e mais marcante do meu estágio foi, sem dúvida, o atendimento ao público. Esta etapa tem uma importância extrema, pois a dispensa de medicamentos é o último contacto que o doente tem com um profissional de saúde antes de iniciar a terapêutica, sendo por isso fundamental um bom atendimento e aconselhamento ao utente, não devendo o farmacêutico limitar-se à cedência dos medicamentos ou outros produtos de saúde, tendo a responsabilidade acrescida de intervir de forma ativa na promoção do uso racional do medicamento e na adesão à terapêutica, fornecendo toda a informação necessária para o uso correto dos medicamentos e assim assegurar uma terapêutica segura e eficaz.

Numa fase inicial tive a oportunidade de assistir a atendimentos realizados por um farmacêutico da equipa de trabalho, tendo aqui a oportunidade de observar como se

processa todo o atendimento ao nível do sistema informático, como é feito o contacto com os utentes bem como a abordagem que é feita à situação em questão para um aconselhamento farmacêutico de qualidade.

A comunicação é a base para o estabelecimento de uma relação de cooperação e confiança mútua entre o farmacêutico e o utente, pelo que, é necessária uma adequação do atendimento ao nível da linguagem e da postura, em função do tipo de utente sob o qual estamos presentes e ao motivo que o traz à farmácia.

O farmacêutico deve-se, então, certificar que a informação que transmite, quer esta seja verbal ou escrita, é clara, objetiva e compreensível, de modo a que a utilização dos medicamentos e outros produtos que são cedidos seja a mais eficaz, segura e de melhor qualidade, promovendo-se como tal, o uso racional do medicamento.

Enquanto estagiário, esta atividade é uma excelente oportunidade para aplicar em contexto real de trabalho os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo da formação académica, sendo neste caso, as unidades curriculares de Farmacologia, Farmacoterapia, Farmácia Clínica e Farmacovigilância os pilares fundamentais para o exercício desta função. Este foi também um dos motivos de ter considerado a dispensa de medicamentos, e tudo o que ela envolve, um dos pontos positivos do meu estágio, visto que permite de facto colocar em prático tudo aquilo que durante anos apenas vivenciei de forma teórica, e também porque é das competências que mais me fez sentir útil e valorizada.

A verdade é que, de facto, de todas as atividades que um farmacêutico realiza numa farmácia comunitária, a dispensa de medicamentos é, sem dúvida, aquela que atinge maior visibilidade e à qual os utentes mais recorrem, sendo, por isso, a capacidade de aconselhamento ao doente que diferencia o farmacêutico de outros profissionais de saúde.

3.1.9 MEDICAMENTOS SUJEITOS A RECEITA MÉDICA

A dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica apresentou-se, inicialmente, como um desafio muito interessante. Iniciei o contacto com esta tarefa de forma insegura, mas é precisamente por este motivo que considerei um ponto forte, pois senti que no final do estágio tinha evoluído imenso, tanto a nível de confiança como de conhecimento. No momento da apresentação de uma receita médica por parte do utente, o farmacêutico tem de ter a capacidade de realizar uma rápida avaliação crítica, da mesma, em relação aos aspetos legais, farmacêuticos e clínicos, devendo assim: cumprir com a substância e dosagem prescritas, detetar possíveis interações do medicamento prescrito com alimentos e/ou com

outros medicamentos que o doente esteja a tomar, reconhecer potenciais efeitos secundários e assegurar condições de armazenamento e conservação dos produtos. De seguida, procede então à sua validação, possibilitando assim o posterior aviamento da mesma.

Uma vez validada a receita médica, é necessário reforçar a ideia do uso correto e seguro dos medicamentos, pois só assim os mesmos terão o efeito desejado, não esquecendo de apelar ao uso racional dos medicamentos. Para isso não basta haver a transmissão da informação, é também necessário garantir que o utente interpretou da forma correta toda a informação disponibilizada e que o mesmo está disposto a seguir as indicações fornecidas. Para tal, muitas vezes recorria a outras medidas para reforçar o que estava a dizer. Essas medidas passavam por escrever a posologia nas embalagens e as indicações da toma (se antes ou após a refeição ou até mesmo ao deitar), para além da duração do tratamento.

Informações adicionais, também muito importantes para a correta utilização dos medicamentos, consistiam em reforçar a finalidade do medicamento, qual o nome do medicamento de marca (se o utente optasse por um genérico) e quais as condições especiais de armazenamento. Com estas medidas adicionais procurei que o utente adotasse uma correta adesão à terapêutica, assegurando-me sempre de que o utente compreendia tudo o que fora dito.

A implementação da prescrição por denominação comum internacional (DCI) implica que cada medicamento prescrito venha acompanhado de um Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM), o que permite aos utentes exercer o seu direito de opção. O CNPEM é atribuído a um conjunto de medicamentos com a mesma DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem, dando assim ao utente a possibilidade de optar por qualquer medicamento desde que esteja englobado nesse mesmo código⁴.

Assim, na fase inicial do meu estágio tendo em conta que eram os meus primeiros atendimentos com receita médica, esta propriedade ajudou-me muito em relação à fluidez e agilidade no atendimento. Já as receitas manuais foram um grande desafio devido à caligrafia do médico que nem sempre era legível, obrigando-me a pedir ajuda aos meus colegas para decifrar qual o medicamento prescrito.

No decorrer do meu estágio tive também a oportunidade de aviar algumas receitas médicas que continham psicotrópicos e estupefacientes prescritos. Relativamente à venda de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, estes só podem ser dispensados mediante apresentação de receita médica válida. Devido à sua natureza, este tipo de medicamentos

tem um controlo mais apertado e rigoroso e por isso mesmo, no ato da dispensa é necessário o Bilhete de Identidade ou o Cartão de Cidadão do adquirente de modo a verificar a identidade do mesmo e permitir o preenchimento no 4DCare da totalidade dos seus dados. Os dados do doente e do médico prescriptor são também campos de preenchimento obrigatório.

Tal como referi anteriormente, quando iniciei os atendimentos, estes foram acompanhados por um profissional da equipa, uma vez que a falta de prática tornava complicado realizar em simultâneo todas as tarefas que este processo exige, nomeadamente, analisar criteriosamente a receita médica, prosseguir com o atendimento no 4DCare e ainda focar a atenção no utente para garantir um atendimento de qualidade, e tudo isto me trazia uma certa insegurança e receio, tal como referi anteriormente. Contudo rapidamente ganhei mais confiança e estes sentimentos foram ultrapassados, o que me permitiu uma grande evolução a nível prático de modo a efetuar o meu trabalho de forma autónoma.

3.1.10 MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA E OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE

A FCS obtém a grande maioria do seu lucro através da venda de MSRM, no entanto, foi muito frequente o aparecimento de utentes que pretendiam recorrer à automedicação, principalmente pela dispensabilidade de consulta médica e experiências positivas anteriores. Para além disso a exposição à publicidade cria uma falsa ideia de que a utilização de MNSRM não causam qualquer tipo de problema de saúde, levando a que os utentes não tenham presente a realidade que esta prática pode mascarar sintomas, dificultar ou atrasar diagnósticos e soluções terapêuticas, assim como, favorecer o aparecimento de reações adversas e interações medicamentosas. É nesta perspetiva que o farmacêutico, enquanto único profissional de saúde que contata com o utente, nestas situações, tem de intervir no sentido de evitar o uso indiscriminado e inapropriado destes medicamentos – facto que diferencia as farmácias dos demais espaços de saúde, onde o aconselhamento farmacêutico não está disponível.

Durante a realização do estágio, deparei-me com diversas situações passíveis de se resolverem com MNSRM e outros produtos de saúde, pelo que, inicialmente, tais situações mostravam-se um pouco complicadas devido à inexperiência. No entanto, mais uma vez, a equipa técnica da FCS esteve sempre disponível para me ajudar. A autonomia e confiança que me foi concedida permitiu-me o desenvolvimento de novas capacidades, pois o aconselhamento deste tipo de medicamentos exige o domínio pleno dos conhecimentos na área da Farmacologia, obrigando-me a ter sempre presentes algumas particularidades a

ponderar e correlacionar perante as múltiplas situações com as quais nos podemos deparar. Para além de já ter esta noção ainda antes da frequência do estágio, apercebi-me que, de facto, a automedicação e o recurso a MNSRM e outros produtos de saúde, (desde que sejam fornecidas informações devidamente ponderadas e esclarecedoras) constituem uma mais valia no tratamento de determinadas situações clínicas bem definidas que se encontram contempladas na lei, permitindo diminuir os custos do ato médico e libertar o sistema de saúde de uma sobrecarga de consultas.

3.2 PONTOS FRACOS

3.2.1 FALHAS NO STOCK

A FCS é uma farmácia inserida num espaço relativamente pequeno e, por este motivo, a compra de determinados medicamentos nem sempre é realizada em grandes quantidades, quer pelo risco de perda do prazo de validade, quer por falta de espaço (dá-se preferência a produtos com maior rotatividade), quer, naturalmente, por motivos financeiros. Posto isto, surgiam esporadicamente faltas numa ou outra caixa de prescrição. No entanto, a receção bi-diária de encomendas dos fornecedores facilitava a resolução destes casos, pois o utente regressava para levar a medicação em falta no próprio dia ou no dia seguinte, conforme disponibilidade.

3.2.2 DERMOCOSMÉTICA

Apesar de a FCS ter disponíveis várias marcas de dermocosméticos, a adequação da oferta ao público da farmácia é essencial aquando da compra destes produtos. Por este motivo, não existiam gamas completas de determinadas marcas, optando-se pela compra de dermocosméticos de maior rotatividade. Atendendo ao tipo de utente assíduo na FCS, certas marcas de custo mais elevado tinham gamas ainda mais reduzidas. No entanto, as existentes são de grande qualidade, abrangendo e satisfazendo devidamente as necessidades que vão surgindo. Para além disso, sempre que assim se justificava, eram feitas encomendas específicas aos fornecedores para que o utente pudesse ver a sua necessidade satisfeita.

Por outro lado, foi bastante frequente o aparecimento de utentes com as mais variadas afeções cutâneas – reações alérgicas, queimaduras, picadas de insetos, feridas variadas e acne. Vale, nestes casos, a experiência de anos de profissão dos profissionais da farmácia no reconhecimento da origem da alteração do aspeto da pele. Assumo que, raramente, terminei um aconselhamento neste ramo sem confirmar ou pedir esclarecimentos a um deles, pois é grande a diversidade de afeções cutâneas e é pouca a preparação académica para saber

soluciona-las, uma vez que os conhecimentos transmitidos no MICF se revelaram insuficientes para o aconselhamento deste tipo de produtos. A par desta dificuldade está também a enorme diversidade de linhas e produtos existentes pertencentes a esta área, o que, como é óbvio, não tem nada a ver com o ensino, cabendo a nós, estudantes e profissionais, ter curiosidade e autonomia para as conhecer.

3.2.3 LACUNAS NA FORMAÇÃO ACADÉMICA

Apesar de saber, e concordar, que todas as unidades curriculares têm a sua importância, penso que o MICF engloba programas demasiado extensos em unidades curriculares que, na minha opinião, poderiam ser fundidas ou reestruturadas, de forma a permitir uma abordagem mais aprofundada de algumas temáticas relacionadas com o processamento do receituário e faturação, pagamento de impostos, retenções e deduções, tais como Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA), Imposto sobre o Rendimento das Pessoas Coletivas (IRC) e Imposto sobre o Rendimento das Pessoas Singulares (IRS). A verdade é que a maioria das dificuldades e dúvidas que tive não foram relacionadas com farmacologia ou com o medicamento, mas sim com todo o processo de gestão, participações, seguros de saúde, parcerias e outros fatores do mesmo género que dificultavam o atendimento, acabando por ser necessário recorrer à ajuda dos meus colegas.

Importa salientar que o atual plano de estudos do MICF confere aos seus estudantes um enorme leque de saídas profissionais, porém, o crescente número de vagas e o aumento do número de instituições que ministram o curso levaram a uma saturação do mercado farmacêutico, existindo muitos profissionais de saúde iguais entre si, os quais o atual mercado não é capaz de absorver. Posto isto, considero que o ensino das Ciências Farmacêuticas no nosso país deveria ser repensado no sentido da diferenciação, isto é, os alunos do MICF iniciariam a sua formação com um percurso comum e nos últimos anos do curso teriam a oportunidade de beneficiar uma formação mais específica e diferenciada numa determinada área. Desta forma, os alunos poderiam aprofundar muito mais os conhecimentos na área em que tivessem maior interesse, tornando-se “especialistas precoces”, saindo para o mercado de trabalho muito melhor preparados. No fundo, acho importante adequar o curso à realidade e prática profissional.

3.3 OPORTUNIDADES

3.3.1 DESENVOLVIMENTO DA VERTENTE SOCIAL E HUMANA DA PROFISSÃO

A profissão de farmacêutico comunitário tem, inerente a ela, uma vertente social e humana muito forte. O contacto diário com um elevado número de pessoas, todas elas com diferentes formas de pensar, de agir e de reagir aos conselhos prestados faz com que o farmacêutico comunitário deva analisar muito bem a pessoa que tem à sua frente e agir de forma a criar uma relação de confiança com o utente. Considero esta oportunidade de lidar com inúmeros utentes diariamente, um fator que muito contribuiu para o meu desenvolvimento não só profissional, mas também humano. Além disso, acho que esta capacidade que fui trabalhando ao longo deste estágio me vai ser muito útil no meu futuro, mesmo que a carreira que eu siga não seja a de farmacêutica comunitária, isto porque a capacidade de criarmos uma relação empática com quem está perto de nós e de nos moldarmos consoante a situação ou pessoa que nos surge no caminho é muito importante, em qualquer profissão.

3.3.2 FORMAÇÕES

Frequentemente é dado ao farmacêutico comunitário a possibilidade de estar presente em formações promovidas por laboratórios farmacêuticos. Na FCS essa oportunidade é transversal aos estagiários. No entanto, durante o meu estágio, apenas tive a oportunidade de frequentar uma formação, uma vez que todas as outras vagas se encontravam preenchidas pelos profissionais da farmácia.

Estas formações são de extrema importância uma vez que todos os dias surgem novas descobertas no mundo da saúde devido ao contínuo progresso científico e tecnológico que leva a que, continuamente, sejam introduzidos no mercado novos produtos de saúde. Assim, e tendo em conta a necessária atualização permanente de conhecimentos, estas formações mantêm os farmacêuticos e técnicos de farmácia atualizados em relação aos novos produtos, permitindo também lembrar toda a gama de produtos que anteriormente já existia, o que constitui uma mais-valia para o nosso aconselhamento ao público, sendo só assim possível evoluir e prestar um serviço de qualidade aos utentes. A oportunidade formativa que tive oportunidade de frequentar foi acerca do tema “pílulas e acne”, tendo-se revelado bastante interessante, uma vez que pude lembrar conceitos já estudados ao longo do MICEF, mas também de introduzir conceitos novos acerca desta temática, que ainda é alimentada por muitas dúvidas e mitos por parte das utentes que se dirigem à farmácia. Assim sendo penso

que no meu futuro estas noções serão úteis ao nível do aconselhamento, permitindo criar também uma relação mais estreita entre médicos, farmacêuticos e utentes.

3.3.3 FAIXA ETÁRIA E NÍVEL DE INSTRUÇÃO DOS UTENTES

Tal como referi anteriormente, a maioria dos utentes da FCS é constituída por pessoas de idade avançada. No entanto, devido à localização central da farmácia, tive a oportunidade de estar em contacto com todas as faixas etárias, bem como de variados níveis de instrução.

Por um lado, a faixa etária idosa é, de uma forma geral, polimedicada e, nalguns casos, revela desconhecimento ou confusão em relação aos nomes da medicação habitual e respetivo esquema terapêutico. Posto isto, são muitos os clientes que dependem e confiam nos farmacêuticos da Farmácia para os informar e aconselhar, seguindo as indicações do médico. A nível pessoal, considero que o atendimento da população idosa é das tarefas mais exigentes da farmácia. Para além de ser necessário utilizar um discurso especialmente simples (o que é difícil sem comprometer a qualidade da informação transmitida), é também necessário um certo cuidado e amabilidade perante a fragilidade de algumas pessoas. Na minha opinião, e apesar das dificuldades que enfrentei nestas situações, considero que ter lidado com estes casos foi fulcral, visto que certamente tornará a minha experiência profissional diferenciada e mais completa.

De facto, foram múltiplas as situações em que tive de me adaptar à faixa etária dos idosos. No entanto, tive a oportunidade de poder lidar com jovens, devido à proximidade às faculdades, que acabavam por tender mais para a necessidade de aconselhamento na área dos suplementes e/ou produtos naturais. Estes utentes, muitas vezes eram desafiantes devido à sua descrença na medicação tradicional e isso exigia bastantes conhecimento e estudo prévio para poder aconselhar da melhor forma consoante os seus interesses e necessidades.

Para além disso, os níveis de instrução dos utentes da FCS são variadíssimos, sendo frequente a presença de utentes que são também profissionais de saúde (médicos e enfermeiros), devido à proximidade aos hospitais, bem como de alguns professores. Nestas situações tornava-se ainda mais importante defender a classe farmacêutica e a minha instituição de ensino através de um bom atendimento. Apesar de desafiantes, estas situações foram oportunidades preponderantes para utilizar uma linguagem mais científica, enquadrada ao utente, que me permitiu uma experiência bastante diferente daquela que vivenciava com a maioria dos utentes.

3.3.4 CONFERÊNCIA DE RECEITUÁRIO

O contacto com o receituário constituiu uma das fases do meu estágio, no entanto, esta fase foi apenas observacional. Devido às inúmeras receitas que são aviadas na FCS, é definido um profissional da equipa, por mês, que tem a responsabilidade de realizar a conferência de receituário diariamente.

Quando iniciei o contacto com o atendimento e, portanto, estava ao balcão, a farmacêutica responsável pela conferência de receituário desse mês explicou-me tudo o que estava relacionado com as receitas, nomeadamente: quais os modelos existentes, o seu conteúdo, como é feita a validação, e quais os regimes de comparticipação. Rapidamente me apercebi que a receita não é um elemento tão simples quanto aparenta ser, e que é necessário cumprir uma grande quantidade de requisitos para dispensar de forma correta os medicamentos que nela vêm prescritos.

No entanto, tal como referi no início deste ponto, esta tarefa, para mim, foi apenas observacional, apesar de que tudo me foi explicado à medida que era feito. Assim sendo, verificavam-se sempre se os medicamentos dispensados e o número de embalagens correspondiam aos prescritos na receita, se estas tinham a assinatura do médico, do utente e do farmacêutico, se tinham sido cumpridas as exceções, caso existissem, se se encontravam dentro do prazo de validade, se tinham a data da cedência, se continham o número de beneficiário do utente, se estavam carimbadas pela farmácia e, no caso da receita manual, se tinha assinalada a justificação da exceção para a prescrição manual, a vinheta do médico e do local de prescrição.

Depois de conferidas as receitas, estas são divididas por organismos de comparticipação e ordenadas em lotes de 30 receitas, seguidamente fechados com o respetivo “Verbete de Identificação do Lote” devidamente carimbado.

Considero que a Conferência do Receituário foi uma oportunidade para mim porque, devido à afluência de utentes, pelo facto de esta tarefa ser realizada ao balcão pelo farmacêutico responsável, e também devido a não ter colocado esta questão ao longo do estágio, tive a oportunidade de, posteriormente, questionar a FCS acerca do que sucede após a divisão das receitas em lotes. Assim sendo, no final de cada mês, é ainda impressa a Relação Resumo de Lotes (em duplicado) com os valores relativos a cada lote e a Fatura Mensal de Medicamentos (em triplicado) com os valores correspondentes a cada entidade. Depois de reunida toda a documentação, os lotes relativos ao SNS são entregues na ACSS (Administração Central do Sistema de Saúde), onde é conferido todo o receituário. Na

altura da entrega são devolvidas cópias da Relação Resumo de Lotes e da fatura, assinadas e carimbadas e que comprovam a entrega de receituário. A ACSS posteriormente passa a informação à ARS Norte (Administração Regional de Saúde do Norte) que faz o pagamento. As receitas referentes aos outros sistemas e subsistemas são enviadas para a AFP (Associação de Farmácias de Portugal). Sempre que seja detetado algum erro numa receita, o pagamento da comparticipação correspondente não é efetuado e a receita é devolvida juntamente com um documento indicando o motivo da devolução. No caso de ser possível correção, a receita é retificada e novamente enviada no mês seguinte.

O motivo de considerar tudo isto uma oportunidade, prende-se com o facto de me ter apercebido do quão importante é questionarmo-nos e questionar os outros, principalmente no mundo do trabalho e da saúde. Acho que esta pequena “lição” tornou a minha passagem na FCS um pouco mais rica e será preponderante no futuro. Para além disto, ter contactado com a conferência de receituário, quer ao nível observacional, quer ao nível pós-observacional, foi bastante importante para que, durante o atendimento ao público mantivesse sempre a preocupação de verificar todos os parâmetros acima mencionados em cada dispensa, de forma a minimizar erros que pudesse cometer.

3.4 AMEAÇAS

3.4.1 ALTERAÇÕES DE PREÇOS E MEDICAMENTOS ESGOTADOS / RUTURA DE STOCKS

As constantes alterações dos preços dos medicamentos, especialmente quando o preço aumenta, causam nos utentes com um sentimento de revolta, levando a que, frequentemente, optem por apenas levar a medicação que consideram “essencial”.

A realidade é que, muitas vezes, as pessoas assumem que estes aumentos são da responsabilidade da farmácia, o que cria alguns obstáculos para que o atendimento decorra de forma plena. Um outro problema com o qual me deparei foi que a acessibilidade a alguns medicamentos, por vezes, é também posta em causa. Isto acontece devido a algumas situações de incapacidade, quer da farmácia, quer dos armazenistas, de uma manutenção adequada dos seus stocks.

Durante o estágio presenciei diversas situações em que medicamentos essenciais se encontravam esgotados, pondo aqui em causa a continuidade da terapêutica farmacológica do utente. Para além disto, quando estas situações aconteciam, as pessoas queixavam-se e

culpavam a farmácia pela falta dos mesmos. Contudo, tentei sempre explicar de forma calma e clara que estas situações não eram intrínsecas à farmácia.

3.4.2 POUCOS CONHECIMENTOS NA ÁREA DE GESTÃO

Nos dias que correm, a farmácia possui uma vertente económica muito forte e assim sendo, os conhecimentos na área da saúde não são, nem de perto, suficientes para manter uma farmácia estável. No entanto, os estudantes do MICF não saem preparados para esta realidade, tendo, a sua maioria, poucos conhecimentos de gestão.

Tendo em conta que, atualmente, em quase todas as áreas, é bastante útil possuir conhecimentos de gestão, num mundo empresarial como é o farmacêutico, este saber torna-se ainda mais necessário, visto que muitos de nós vão ter que encarar algum trabalho de gestão em algum momento da sua carreira. Sendo assim, consideraria útil a existência de uma unidade curricular que fornecesse algumas noções básicas de gestão, para que o estagiário pudesse absorver melhor a dinâmica e envolvimento da gestão de uma farmácia, durante o período do seu estágio. Para além disso, a implementação desta medida seria também mais uma característica distintiva dos estudantes da FFUC para os estudantes das restantes faculdades do país.

3.4.3 FAIXA ETÁRIA E NÍVEL DE INSTRUÇÃO DOS UTENTES

A faixa etária e o nível de instrução dos utentes são dois aspetos em que senti uma dualidade de interpretação, daí que os tenha considerado também uma ameaça. Assim, em muitas situações, as faixas etárias mais idosas foram uma limitação no decorrer do meu estágio, uma vez que muitos dependem dos farmacêuticos da Farmácia para serem devidamente informados e aconselhados, de modo a garantir uma correta adesão à terapêutica.

Este facto, aparentemente inócuo, pode traduzir-se num obstáculo nas horas de maior movimento da farmácia, pois a atenção e cuidado que este tipo de clientes exige, faz com que o tempo médio de atendimento nestes casos seja superior à norma. Isto reflete-se em períodos de espera prolongados para alguns utentes, que eventualmente decidem ir a outra farmácia para obter os medicamentos que desejam.

Esta situação era frequente também para utentes menos instruídos, com os quais o tempo despendido era superior à norma, de forma a que todas as informações fossem corretamente dadas e todas as dúvidas devidamente esclarecidas.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio curricular no final do curso promove um contacto intensivo com a realidade da farmácia comunitária, permitindo a introdução aos aspetos práticos da profissão e a aquisição de competências técnicas, garantindo a compreensão das aptidões sociais necessárias para a integração no contexto da atividade profissional. No fundo, o estágio de final de curso permite a aplicação prática e direta de todo o conhecimento teórico adquirido, mas, acima de tudo, é um teste a todas as capacidades adquiridas ao longo do curso, a todas as ferramentas que nos foram transmitidas e que agora deverão ser utilizadas da melhor forma possível. Por estes motivos, penso que o estágio curricular deve ser interpretado como uma preparação para o mundo do trabalho e, para mim, nesse sentido, esta etapa foi fundamental e uma das experiências mais enriquecedoras de todo o percurso que foi o MICF.

Nesta fase de considerações finais, não posso deixar de afirmar que me senti muito afortunada por poder trabalhar numa equipa como a da FCS. É uma equipa que considero ser de excelência, por ser extremamente profissional, organizada e sempre pronta a auxiliar no meu desenvolvimento como profissional de saúde, tendo-me dado sempre o maior dos apoios nas horas de maior aflição. Além de ter sido inserida numa equipa técnica de excelência, tive o privilégio de contactar com um grupo de pessoas sempre prestáveis, com uma enorme capacidade e vontade de ensinar, que me acolheram e integraram, desde início, no seio da sua equipa. O bom ambiente sentido diariamente, ensinou-me que um local de trabalho, apesar de sério, não necessita de ser aborrecido.

Em jeito de balanço, devo dizer que, inicialmente, foram muitas as dúvidas, receios e expectativas, próprios de uma estudante que, pela primeira vez, contacta com a prática da sua futura profissão. Felizmente, ao longo do estágio, estes sentimentos foram sendo substituídos por uma crescente confiança no meu desempenho, nunca deixando de ter em conta que existia sempre uma grande margem para aprender. Essa margem ainda existe, e penso que é sábio reconhecer que existirá sempre.

As etapas pelas quais passei ao longo do estágio permitiram-me perceber que, ser farmacêutico numa farmácia comunitária, é uma profissão exigente e que requer muito de nós: muita responsabilidade, dinamismo, empreendedorismo e, sobretudo, necessidade de estar em constante aprendizagem.



**PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO
EM FARMÁCIA HOSPITALAR**
CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

MAIO - JUNHO
2018

I. INTRODUÇÃO

“O farmacêutico hospitalar integra uma vasta equipa multidisciplinar de saúde que trabalha nos hospitais, estando diretamente envolvido na aquisição e boa gestão dos medicamentos, na sua preparação e distribuição pelos blocos e enfermarias, gerando a informação de natureza clínica, científica ou financeira que o sistema carece, especialmente na avaliação da inovação terapêutica e monitorização dos ensaios clínicos. Os diretores técnicos das farmácias hospitalares são farmacêuticos especialistas pela Ordem dos Farmacêuticos, que desenvolveram competências nas várias fases do circuito de medicamento no hospital e que assumem liderança e elevada responsabilidade na terapêutica que é administrada aos doentes”⁵.

De acordo com as “Normas Orientadoras do Estágio em Ciências Farmacêuticas”, o presente relatório está estruturado sob a forma de uma análise SWOT, que envolve a análise dos pontos fortes e fracos e das oportunidades e ameaças relativos à frequência do estágio, à integração da aprendizagem teórica na prática profissional e à adequação do curso às perspetivas profissionais futuras. Pretende-se, assim, uma análise menos descritiva e mais ilustrativa e crítica do funcionamento dos Serviços Farmacêuticos de uma Unidade Hospitalar. No meu caso, o estágio decorreu no Centro Hospitalar do Porto (CHP) durante os meses de maio e junho, de 2018, sob a orientação da Doutora Teresa Almeida, e com a duração total e 270 horas. A organização do estágio foi estabelecida pela orientadora do mesmo, decorreu ao longo de 7 semanas, e encontra-se esquematizado de seguida, sendo que, a descrição mais detalhada de cada setor é feita no corpo do relatório.

| | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| Semana 1 (14/05 - 18/05) | Apresentação dos SF do CHP |
| Semana 2 (21/05 -25/05) | DIDDU |
| Semana 3 (28/05 – 01/06) | Armazém de Produtos Farmacêuticos |
| Semana 4 (04/06 – 08/06) | Unidade de Farmácia Oncológica |
| Semana 5 (11/06 – 15/06) | Farmacotecnia |
| Semana 6 (18/06 – 22/06) | Ensaio Clínicos |
| Semana 7 (25/06 – 29/06) | Ambulatório |

Tabela 1 – Organização do Estágio Curricular decorrido nos SF do CHP.

2. O CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

O Decreto-Lei nº 326/2007, de 28 de setembro criou o Centro Hospitalar do Porto, E.P.E., por fusão do Hospital Geral de Santo António, E.P.E., com o Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia e a Maternidade Júlio Dinis⁶.

Atualmente, o CHP integra o Hospital Geral de Santo António, a Maternidade Júlio Dinis, o Hospital Joaquim Urbano, integrado em 2011, e o centro Materno Infantil do Norte (CMIN), inaugurado em 2014 após o encerramento do Hospital Maria Pia em 2012.

O CHP é um hospital geral e central e detém serviços de Internamento, Hospital de Dia, Cirurgias de Ambulatório, Consultas Externas e Urgência.

2.1 SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DO HSA - CHP

Os “Serviços Farmacêuticos do Hospital de Santo António” encontram-se atualmente divididos por setores que incluem o Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF), Farmacotecnia, Unidade de Farmácia Oncológica (UFO), Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA) e Ensaio Clínicos (EC). Com exceção da UFO e do armazém de grandes volumes que estão localizados no edifício Dr. Luís de Carvalho, todos os setores estão situados no piso 0 do edifício Neoclássico. É da responsabilidade dos SF do CHP assegurar a aquisição, armazenamento e a distribuição dos Produtos Farmacêuticos (PF) para todos os utentes do hospital e, sempre que necessário, assegurar a Produção de Preparações Estéreis e Não Estéreis. Adicionalmente, participam na realização de Ensaio Clínicos (EC) e na prestação de Cuidados Farmacêuticos através da farmacovigilância.

2.2 FUNÇÕES, RESPONSABILIDADES E RECURSOS HUMANOS

O principal objetivo dos SF é assegurar a gestão, a qualidade, eficácia e segurança de todos os medicamentos e PF. É também da sua responsabilidade tudo o que está envolvido no Circuito do Medicamento (CdM), desde a sua seleção, compra, armazenamento, distribuição e dispensa ao doente, o que envolve, também, a prestação de todo o tipo de informação relativa aos medicamentos e ao uso racional dos mesmos. Estar presente no processo de prescrição também é da responsabilidade dos SF, de forma a contribuir para a diminuição de erros e problemas relacionados com os mesmos. Os SF são também responsáveis pela Produção de Produtos Estéreis, Não Estéreis, Nutrição Parentérica (NP), bem como a análise das matérias-primas respetivas e produto final acabado. A participação em comissões técnicas hospitalares e em EC e a prestação de cuidados farmacêuticos também estão

incluídas nas funções desempenhadas pelos SF. Todos estes processos são geridos tendo em conta uma boa gestão de recursos económicos, e envolvem uma constante melhoria para garantir a prestação de serviços de saúde com a maior qualidade possível. Estes serviços são assegurados por uma equipa de profissionais capacitados a exercer todas as atividades que constituem o CdM. A equipa profissional é constituída por 23 Farmacêuticos/Técnicos Superiores de Saúde (TSSs), 27 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDTs), 15 Assistentes Operacionais (AOs) e 3 Assistentes Técnicos (ATs) que trabalham em conjunto para garantir o bom funcionamento dos SF, sendo que a equipa vai sendo distribuída maioritariamente de forma rotativa pelos vários setores, existindo sempre um farmacêutico responsável por cada um deles. A direção dos SF está assegurada por um farmacêutico hospitalar, Dra. Patrocínia Rocha, conforme definido pelo Decreto-Lei n.º 44/204 de 2 de fevereiro de 1962⁷.

3. ANÁLISE SWOT

3.1 PONTOS FORTES

3.1.1 PLANO DO ESTÁGIO CURRICULAR

Apesar da curta duração do estágio, achei a organização estabelecida, por parte da Dra. Teresa Almeida, preponderante para que, ao fim de apenas dois meses, pudesse ter uma noção extensa do que é o trabalho de um farmacêutico hospitalar e de todos os setores dos serviços farmacêuticos abrangidos por esta profissão.

A segunda semana de estágio decorreu na DIDDU (Distribuição Individual Diária em Dose Unitária). Este sistema de distribuição de medicamentos é aquele que assegura a mesma a mais doentes no CHP. Define-se como a dispensa individual da terapêutica por doente, para período de 24 horas e de acordo com a prescrição médica. A utilização deste sistema de distribuição tem como objetivos: racionalizar a distribuição de medicamentos, garantir o cumprimento da prescrição, diminuir os erros relacionados com medicamentos, diminuir custos da medicação e aumentar a rapidez, segurança e eficácia da distribuição. A DIDDU permite aos farmacêuticos conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes e, assim, intervir numa fase anterior à dispensa da medicação, promovendo o correto uso do medicamento. Para além disto, na sala da distribuição encontra-se sempre, pelo menos, um farmacêutico responsável, que deve atender presencialmente, no caso dos hemoderivados. Diariamente, é também da competência do farmacêutico verificar os *stocks* dos hemoderivados, dos estupefacientes e dos psicotrópicos.

Na terceira semana de estágio, fui direcionada para o APF (armazém de produtos farmacêuticos) que é o local de armazenamento por excelência e tem como objetivo primordial, assegurar a aquisição de medicamentos, PF e consumíveis em quantidade, qualidade e no prazo solicitado pelos serviços farmacêuticos, ao menor custo. No CHP, o processo de gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos segue a filosofia *Kaizen* (do japonês “melhoria” ou “mudança para melhor”), que inclui o sistema Kanban – corresponde a um cartão com a designação do produto, quantidade a encomendar, ponto de encomenda, código de barras, localização e observações; este cartão é retirado quando se atinge o quantitativo de reposição e indica a necessidade de um pedido ao fornecedor, deste modo há um maior controlo na gestão de *stocks* de modo a que não ocorram ruturas de medicamentos imprescindíveis às necessidades dos utentes que recorram ao CHP.

A semana seguinte de estágio foi passada na produção de citotóxicos (CTX). Este setor dos SF encontra-se integrado na Unidade de Farmácia Oncológica (UFO) que está integrada no Hospital de Dia. Em termos de localização, a UFO está distante dos restantes setores dos SF, sendo que o circuito destes medicamentos proporciona uma exposição ambiental e ocupacional mais reduzida quando comparada com os outros SF. Da mesma forma, verifica-se que todos os profissionais de saúde envolvidos, desde farmacêuticos, médicos, enfermeiros, técnicos a AOs da área de Oncologia encontram-se fisicamente próximos. Estas medidas permitem minimizar o perigo inerente aos CTXs no que diz respeito à sua manipulação, transporte e, por fim, administração. A produção de CTXs encontra-se dividida em três diferentes zonas - negra (exterior), cinza (onde se procede à lavagem asséptica das mãos e se realiza o fardamento), e branca (sala de preparação de CTXs).

A quinta semana de estágio foi dedicada à farmacotecnia que diz respeito à formulação e preparação de medicamentos que não se encontram disponíveis no mercado na dose ou na forma farmacêutica (FF) adequadas às necessidades específicas de determinados doentes, tendo como objetivo principal o alcance de uma terapêutica personalizada. Este setor pretende, assim, fazer face às necessidades de doentes em regime de internamento, ambulatório, hospital de dia, neonatologia, pediatria ou ainda para reposição de *stocks* dos variados serviços clínicos. A unidade de Produção exige, por parte do farmacêutico, a responsabilidade na elaboração, manipulação e controlo das FFs, garantindo segurança e eficácia das preparações efetuadas e atuando de acordo com as normas de boas práticas de produção. No CHP, a Farmacotecnia engloba três setores distintos – Produção de Medicamentos Não Estéreis, Produção de Medicamentos Estéreis e Produção de CTX. Como a semana anterior tinha sido passada na produção de CTX, esta semana foi dedicada à produção de não estéreis, estéreis e nutrição parentérica.

A penúltima semana decorreu no setor dos ensaios clínicos (EC). Tal como foi estudado no MICEF, os EC estão divididos em quatro fases: I - Avaliação farmacocinética e perfil de segurança do ME; II - Determinação da dose e posologia adequada; III - Demonstração da segurança, eficácia e benefício da terapêutica do ME quando sujeito a comparação entre o medicamento padrão e o placebo; IV- Recolha de informação adicional, como por exemplo os efeitos adversos, sobre o comportamento do medicamento após introdução no mercado (farmacovigilância). De acordo com a Lei n.º 46/2004, 19 de agosto, entende-se por EC “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais Medicamentos Experimentais (ME) (...) a fim de apurar a respetiva segurança e eficácia”⁸. Percebe-se, assim, a importância dos EC para a introdução de novos fármacos no mercado, já que são realizados estudos em seres humanos que complementam os resultados obtidos nos testes realizados em culturas celulares e em animais.

Por fim, na última semana de estágio, fui direcionada para a farmácia de ambulatório. Este setor garante uma melhor adesão à terapêutica, uma vez que monitoriza o período de tratamento e vigia a ocorrência de efeitos adversos, promovendo a educação para a saúde. Há também um controlo das terapêuticas inerentes às patologias cujo custo para o CHP é elevado e que sejam passíveis de causar risco para a saúde pública. A dispensa de medicamentos neste setor abrange os doentes cujos tratamentos se encontrem listados no Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), em diplomas legais que constam em Diário da República ou sob deliberação específica, autorizada pelo Conselho de Administração (CA) do CHP e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Os medicamentos abrangidos pelos diplomas legais e FNM apresentam total comparticipação por parte do Estado. Para além disso, são medicamentos de uso reservado pelo seu alto custo/risco e, por isso, não se encontram acessíveis nas farmácias comunitárias. Quanto aos medicamentos sem diplomas legais, mas com deliberações específicas, autorizados pela Administração do CHP e pela CFT, os custos destes são suportados pelo CHP.

Considero que a opção da Dra. Teresa Almeida em distribuir os estagiários por todos os setores, e de forma rotativa foi, de facto, muito interessante e enriquecedora, porque permitiu ter contacto com todo o serviço farmacêutico e com os vários farmacêuticos e outros profissionais de saúde que lá se encontram empregados. Esta possibilidade de sermos também orientados por diferentes farmacêuticos foi uma mais valia, na medida em que todos se encontravam bastante dispostos a ajudar, auxiliar e esclarecer todas as dúvidas que iam surgindo. Para além disso, foi muito interessante observar diferentes métodos de trabalho

por parte dos recursos humanos, visto que se vivenciam experiências e se retiram dicas para o futuro.

3.1.2 RECEÇÃO AOS ESTAGIÁRIOS

No CHP os estagiários são, sem dúvida, muito bem recebidos. É notória a vontade de todos os profissionais em auxiliarem-nos e esclarecerem todas as dúvidas que vão surgindo. Para além disso, a vertente humana de todos os profissionais com quem tive a oportunidade de lidar foi demonstrada em todas as situações que vivi, sendo frequentes os convites para que nos juntássemos nas horas de almoço/lanche, permitindo criar uma empatia ainda maior entre todos. Foi constante a partilha de vivências e conversas que, no contexto de trabalho, não seriam possíveis, tendo sido variadíssimos os conselhos que me foram transmitidos e que pretendo levar pelo resto da minha vida pessoal e profissional.

Para mim, este é um dos pontos mais fortes que tenho a apontar, porque senti, de facto, que durante aquelas semanas fiz parte de uma equipa de excelência, que nunca descurou o papel do farmacêutico, transmitiu a importância da profissão e de ser profissional. Os alertas para que fossemos sempre o melhor que podíamos ser e que fizéssemos sempre o melhor que podíamos fazer foram uma constante e sinto-me verdadeiramente afortunada por ter sido orientada por pessoas tão ricas em valores, ações e palavras.

3.1.3 CEDÊNCIA CONTROLADA DE ESTUPEFACIENTES E PSICOTRÓPICOS

No primeiro dia da semana que decorreu no setor da DIDDU e foi-me explicado como se processa a distribuição de estupefacientes e psicotrópicos. Esta pode ser feita de duas formas distintas: aos serviços de internamento via reposição de stock, ou através da cedência específica a um doente, individualmente, por intermédio de uma requisição específica para determinado período de tempo. Obrigatoriamente, no que diz respeito a estupefacientes e psicotrópicos, todos os serviços preenchem uma requisição com destacável, onde ficam registados o nome do medicamento, a quantidade, data de consumo e identificação do doente e de quem fez a administração. O acesso restrito ao cofre e o registo de saída de medicamentos do mesmo (data, lote, serviço a que destina, nº de requisição) garantem a utilização segura destes fármacos cujas características peculiares podem torná-los alvo de tentativa de furto ou extravio. Visto que a cedência de estupefacientes e psicotrópicos é da responsabilidade da DIDDU, foi-me entregue a responsabilidade de verificar a validade dos destacáveis e das fichas, dar saída dos medicamentos através do sistema informático e fazer a sua separação no interior de cofre.

Tudo isto era de seguida devidamente verificado e/ou corrigido pelo farmacêutico responsável, que só então fazia a cedência da medicação.

Ter a oportunidade de realizar esta tarefa foi, sem dúvida, um ponto forte, visto que me permitiu estar, efetivamente, em contacto com a medicação, com os outros profissionais de saúde, e fazer parte, de forma ativa, de uma equipa de trabalho.

3.1.4 ENSAIOS CLÍNICOS

O contacto com o setor dos ensaios clínicos é a área da farmácia hospitalar acerca da qual tinha mais curiosidade, uma vez que as minhas noções eram meramente teóricas e foram pouco abordadas ao longo do MICF. A verdade é que os ensaios clínicos constituem um instrumento indispensável à avaliação e confirmação da eficácia e segurança de novos medicamentos. Os SF são os responsáveis pela manutenção destes ensaios sendo contactados pelo promotor ou monitor para a realização do mesmo. Durante a minha passagem pelos ensaios clínicos, tive a oportunidade de assistir às visitas de alguns promotores com o objetivo de monitorizar os ensaios, foi-me dada a possibilidade de aceder à documentação de determinados medicamentos em estudo, e ainda de fazer a separação da medicação para cada doente. De facto, esta foi uma das semanas em que senti que mais conhecimentos me foram acrescentados, visto que estes eram muito escassos inicialmente.

3.1.5 ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO E CEDÊNCIA EM AMBULATÓRIO

O sistema de distribuição de medicação em regime de ambulatório surge na sequência de dar continuidade aos tratamentos iniciados em meio hospitalar (e cuja manutenção em internamento acarretaria mais custos, sendo desnecessária), ou simplesmente face à resposta a patologias crónicas que exigem seguimento médico e/ou dispensa de medicamentos exclusivos da farmácia hospitalar, para que exista um controlo da sua utilização como também uma vigilância mais rigorosa do doente. Posto isto, é indispensável este controlo da dispensa de medicamentos pois, muitos deles, podem implicar efeitos secundários graves e/ou custos elevados sendo necessário acompanhar a terapêutica e garantir a adesão do doente à mesma. Surgem como exemplo de patologias mais comuns em ambulatório a síndrome da imunodeficiência adquirida, a esclerose múltipla, a esclerose lateral amiotrófica, as hepatites B e C e a insuficiência renal crónica, sendo seguidos também doentes transplantados neste setor dos SF.

A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório torna possível que os doentes realizem o tratamento em casa sem, no entanto, descurar a farmacovigilância por parte do

farmacêutico e proporcionando um maior bem-estar àqueles por ele acompanhados. A cedência de medicação em serviço de ambulatório compete, única e exclusivamente, ao Farmacêutico Hospitalar.

A dispensa, sendo realizada normalmente para um período de 30 dias (salvo se requerido para mais tempo e autorizado pelo Conselho de Administração do CHP), permite ao farmacêutico hospitalar uma ação de farmacovigilância regular e, assim, fulcral na avaliação do estado do paciente com o decorrer do tempo, permitindo uma deteção atempada de possíveis complicações subjacentes à terapêutica.

A interação doente - farmacêutico é bastante vincada durante a cedência em ambulatório, sendo frequente a consulta com o farmacêutico, estando garantida a sua privacidade, de modo a que os doentes iniciem de forma correta a terapêutica, sendo muitas vezes necessária a esquematização da mesma através de desenhos. Há ainda um extremo cuidado para garantir que os doentes polimedicados compreendem da melhor forma como devem fazer a medicação em casa, de forma a evitar erros que possam comprometer a terapêutica.

A par dos ensaios clínicos, este setor dos SF permite um contacto direto com o doente, sendo, neste caso, um contacto muito mais próximo. Tive assim a oportunidade de acompanhar as consultas e todo o aconselhamento, bem como de esclarecer algumas dúvidas dos utentes, sob a supervisão de um farmacêutico. Nos doentes que eram acompanhados há anos, era muito frequente que causasse confusão quando os laboratórios eram alterados, e tinha aí uma oportunidade de estabelecer um contacto direto com o doente, tentando ao máximo que toda essa confusão e desconfiança passasse a inexistente.

3.1.6 IDENTIFICAÇÃO DAS ETIQUETAS E A SUA IMPLEMENTAÇÃO

A Norma nº020/2010 da DGS de 30/12/2014⁹ propõe que as instituições hospitalares, através das direções clínicas, das comissões da qualidade e segurança e de todos os profissionais de saúde, implementem práticas seguras no que respeita aos medicamentos com nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhantes, conhecidos na literatura internacional por medicamentos LASA (*Look - Alike, Sound - Alike*). Os SF do CHP desenvolveram estratégias a nível do armazenamento dos medicamentos LASA nos principais armazéns de medicamentos, implementando, na rotulagem, a alteração do grafismo na denominação, aplicando o método de inserção de letras maiúsculas no meio das denominações de medicamentos ortograficamente semelhantes, para a sua diferenciação.

Considero a implementação desta estratégia uma medida bastante interessante, uma vez que, apesar de existir uma informatização constante, os SF ainda dependem muito da

presença de um operador e este sistema permite evitar bastantes erros quando o farmacêutico ou o TDT têm a responsabilidade de selecionar e manusear um medicamento.

3.2 PONTOS FRACOS

3.2.1 RECURSOS FINANCEIROS

Foi evidente, ao longo de todo o estágio, a preocupação constante com a gestão dos recursos financeiros. Atualizações constantes e análise de novas propostas de fornecedores, mais vantajosas economicamente, são recorrentes e criteriosamente analisadas pela diretora dos serviços farmacêuticos.

Para além disto, é notória a falta de recursos humanos, isto porque foram frequentes as situações em que havia um volume de trabalho superior àquele que podia ser executado pelos farmacêuticos em serviços. Na minha opinião, e falando particularmente do setor de distribuição (onde se verifica mais a escassez de recursos) o número de farmacêuticos a desempenhar tarefas não é suficiente para a carga de trabalho que um hospital deste calibre comporta. Atualmente, cada farmacêutico do centro de validação tem a seu cargo uma grande quantidade de serviços clínicos, responsabilizando-se por gerir a distribuição da medicação dos mesmos.

Foi notória, desde o primeiro dia, a vontade de toda a equipa dos SF do CHP em fazer mais e ainda melhor pelos doentes que ao hospital se dirigem como, por exemplo, implementar um serviço de consultas permanentes para acompanhamento farmacêutico e para a realização de revisões da medicação e reconciliações terapêuticas. No entanto, esta vontade não se poderá realizar enquanto não se canalizarem alguns recursos financeiros para a contratação de profissionais.

3.2.2 CURTA DURAÇÃO DO ESTÁGIO

Apesar do enorme esforço da equipa dos SF do CHP para que todos os estagiários tivessem acesso à maior quantidade de informação possível e um contacto alargado por todos os setores. É evidente que, apenas uma semana em cada um, foi muito pouco para estar em contacto com todas as tarefas pelas quais cada setor se responsabiliza, e, principalmente, para poder realizar essas tarefas. Para além disso, a escassez de recursos humanos que referi anteriormente, aliado ao período de férias de alguns profissionais, impossibilitou algumas vezes que fosse possível despender mais tempo, por parte dos farmacêuticos, a ensinar como realizar essas mesmas tarefas e permitir que o estagiário pudesse praticá-las. O que

acontecias várias vezes, era um acompanhamento meramente observacional, a par de uma explicação do que estava a ser feito.

3.3 OPORTUNIDADES

3.3.1 PYXIS™

O Pyxis™ é um sistema avançado que automatiza a distribuição, manutenção e controlo da medicação. Os elementos principais do sistema são: a estação, localizada no serviço clínico para o armazenamento e dispensa de medicamentos, constituída por gavetas de diferentes níveis de segurança (o que facilita a cedência de medicamentos controlados como os estupefacientes e psicotrópicos), colunas e frigorífico; a consola, localizada nos SF, que permite ao farmacêutico controlar todas as estações Pyxis™ existentes no hospital.

Durante os 2 meses de estágio, tive a oportunidade de contactar com este sistema de distribuição tendo visitado, inclusive, o serviço de cuidados intensivos, um dos serviços clínicos que operam com este sistema. Durante estas visitas foi-me explicado o funcionamento da estação, tendo observado no próprio local a logística de funcionamento e a interação dos enfermeiros com a mesma. Para além disso, percebi o papel importante do farmacêutico na gestão das estações pelas quais está responsável, nomeadamente no controlo de estupefacientes e psicotrópicos e na deteção de erros no armazenamento da medicação. O farmacêutico tem também a função de estabelecer os medicamentos a colocar nas estações de acordo com as necessidades do serviço bem como as quantidades mínimas e máximas, de acordo com o consumo anual e número de camas do mesmo. De acordo com a variação de consumos a estação pode ser reestruturada. Face às claras vantagens que este sistema de distribuição traz, a implementação de mais estações no CHP seria, na minha opinião, bastante benéfica para toda a logística de distribuição de medicamentos. No entanto, o preço de cada estação é bastante elevado o que constitui um obstáculo para a implementação das mesmas, pelo menos a curto prazo. Para além disso, o contacto com o Pyxis™ foi mais uma oportunidade de cimentar alguns conceitos de gestão de recursos e de segurança.

3.3.2 CONTACTO COM MEDICAMENTOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALAR

O facto de ter realizado o estágio hospitalar deu-me a oportunidade de estar em contacto com bastantes medicamentos de uso exclusivo em hospital, permitiu a familiarização com os mesmos, e associação dessa medicação às respetivas patologias. A realização deste estágio, logo após o de farmácia comunitária, permitiu que me consciencializasse acerca da

quantidade de medicamentos que existem, para lá daqueles com os quais já tinha tido contacto, e considero, convictamente, que isto poderá ser uma vantagem no futuro profissional que se avizinha.

3.3.3 CONTACTO COM O HOSPITAL DE DIA

Ao longo da minha passagem pelo setor da UFO, tive a oportunidade de estar, diariamente, no hospital de dia. Isto permitiu, não somente a observação da preparação, mas também da administração da medicação preparada pelos SF, e ainda o contacto com o doente. Nestas alturas, deixamos de ter meros nomes em rótulos de identificação dos sacos dos injetáveis e passamos a ter uma cara por detrás desse nome. Na minha opinião, isto foi uma oportunidade de consciencialização para a real problemática do cancro e para a necessidade de investir ainda mais na investigação da cura para esta doença.

O crescimento pessoal que senti ao longo destes dias foi inegável. Como acredito que, muitas vezes, os valores pessoais se sobrepõem aos académicos, esta experiência foi enriquecedora e, acima de tudo, diferenciadora.

3.3.4 LOCALIZAÇÃO E DIMENSÃO DO HOSPITAL

Tal como referido anteriormente, o CHP detém uma localização privilegiada no centro da cidade do Porto. Este fator, aliado à dimensão do hospital devido às fusões sofridas, foi preponderante na garantia de um contacto permanente com diferentes patologias e casos clínicos, com os quais até então não tinha tido qualquer tipo de contacto.

Relativamente às fusões, a da Maternidade Júlio Dinis e do CMIN, concentrou a preparação de medicação para uso pediátrico (nomeadamente a nutrição parentérica) no CHP. Como a passagem pelo setor da farmacotecnia envolveu a preparação de nutrição parentérica, foi possível observar protocolos, terapêuticas e métodos de preparação distintos, direcionados para a população pediátrica. É inegável que este contacto é diferenciador, pois permite obter noções que, de outra forma, quer num hospital de menor dimensão, quer fora de um hospital, não seriam possíveis de obter.

3.4 AMEAÇAS

3.4.1 FUSÕES

Apesar de ter considerado uma das oportunidades mais marcantes do meu estágio, devido à possibilidade de ter lidado com outros fármacos e tarefas, a fusão sofrida pelo Hospital de

Santo António, agora, CHP, também se torna uma ameaça uma vez que a fusão não se concretizou em novas contratações. Mantiveram-se os recursos humanos e foi aumentado o volume de trabalho que, além de provocar desorganização nos serviços, pode resultar em erros graves nos cuidados aplicados ao doente, uma vez que o volume de trabalho aumentado a ser realizado pelo mesmo número de profissionais, num mesmo número de horas, leva a uma aceleração de alguns processos de forma a poder suprir as necessidades de todos os doentes. Esta rapidez pode manifestar-se, naturalmente, na existência de alguns erros por parte dos operadores.

3.4.2 NECESSIDADE CONSTANTE DA PRESENÇA DE UM TDT

O setor de gestão e aprovisionamento exige a permanência, praticamente constante, de um TDT, devido à imprevisibilidade da hora de chegada de encomendas ao longo do dia. Constituirá assim uma ameaça se noutros setores for necessária a presença deste TDT. O esquema de rotatividade dos TDT entre os setores torna qualquer técnico apto para as funções distintas em cada um deles. Estes mostram, cada vez mais, funções mais relevantes em áreas que antes eram exclusivamente operadas por farmacêuticos. Assim, e num setor cujo acesso já é difícil, a concorrência está aumentada, diminuindo as probabilidades de contratação de profissionais farmacêuticos.

3.4.3 CORTES NO SETOR DA SAÚDE

Os cortes no setor da saúde por parte do estado são uma das forças externas que influenciam negativamente o funcionamento dos hospitais, constituindo um entrave a investimentos, tais como a aquisição de equipamentos vantajosos, como o Pyxis™, ou mesmo, como já foi referido, à contratação de mais recursos humanos, que iriam complementar a equipa, permitindo uma melhor distribuição de tarefas e o enfoque em áreas emergentes como os cuidados farmacêuticos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A atividade do Farmacêutico Hospitalar ultrapassa o conceito de um simples distribuidor de medicamentos, assumindo-se, efetivamente, como profissional de saúde que prima pela qualidade, eficácia e segurança do medicamento e integra as equipas de cuidados de saúde, superando-se por um acompanhamento farmacoterapêutico personalizado para cada doente.


No entanto, após este período de estágio, tornou-se também claro que o Farmacêutico Hospitalar tem um longo caminho a percorrer até à valorização e dignificação da sua profissão. Desta evolução espera-se, ainda, um maior contacto com o doente e a

participação ainda mais ativa do farmacêutico na equipa clínica. Felizmente, a equipa do CHP mostrou estar determinada a atingir este objetivo, tendo-me sido, constantemente, passada a mensagem e que os farmacêuticos hospitalares necessitam, incansavelmente de provarem ser inigualáveis no que toca ao bom uso do medicamento procurando demonstrar cada vez mais e melhor que, o circuito do medicamento se torna muito mais perigoso, menos eficaz e mais dispendioso, sem os farmacêuticos.

Acho importante salientar que a intercolaboração entre os diversos profissionais é fundamental para uma prestação de serviços cada vez melhor e que a boa gestão do medicamento por parte dos SF constitui uma mais-valia para a diminuição das despesas em saúde.

O estágio no CHP foi uma grande influência na minha formação uma vez me deu a conhecer uma nova área farmacêutica, permitiu-me desenvolver autonomia nas tarefas que pude realizar, e mostrou-me que nesta área há ainda uma enorme margem de evolução, tendo-me deixado realmente entusiasmada para o futuro. Neste estágio percebi em que mundo realmente me insiro, consciencializei-me daquilo que verdadeiramente gosto e em que áreas gostaria de consolidar o investimento que fiz ao longo da minha vida de estudante.

Tudo isto não teria sido possível sem o grande apoio e os ensinamentos preciosos de toda uma equipa de excelência.



PARTE III – AS HDL E O PAPEL
BENÉFICO NA PREVENÇÃO DA
ATEROSCLEROSE: ESTRATÉGIAS
TERAPÊUTICAS PARA O SEU
AUMENTO

2018

I. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte a nível mundial, tendo sido contabilizadas mais de 17.7 milhões de mortes em 2015, o que representa uma percentagem de 31% relativamente ao número total de mortes registadas nesse ano. As mortes provocadas pelas DCV contabilizam-se em maior número do que todas as formas de cancro e de doenças respiratórias em conjunto, sendo ainda a principal causa de morte em mulheres, após a menopausa.^{10,11}

Estas doenças caracterizam-se por afetarem não só o coração, mas também o sistema circulatório, sendo que a aterosclerose a principal causa desencadeadora do processo que origina a doença cardiovascular. A aterosclerose é provocada por uma multiplicidade de fatores e, embora alguns deles, tal como a história familiar, não podem ser modificados, outros podem ser alterados, quer através de alterações de estilo de vida, quer de terapêutica farmacológica. Um dos principais fatores de risco associados ao aparecimento de DCV é o baixo nível de atividade física, sendo que estudos demonstram que cerca de 150 minutos de atividade física moderada por semana reduzem em 30% o risco de desenvolvimento de DCV.¹⁰

Hábitos tabágicos são também um dos fatores desencadeadores de DCV devido às alterações provocadas no endotélio, à diminuição das HDL, ao aumento das LDL (lipoproteínas de baixa densidade), e ao conseqüente aumento da deposição de colesterol nas artérias, e à nicotina presente no tabaco que aumenta a pressão arterial. Estima-se que fumar aumenta em cerca de 100% o risco, não só de doença coronária e enfarte, como também de impotência¹¹.

O papel da dieta é crucial no desenvolvimento e prevenção de DCV, sendo que é um dos fatores chave que podem ser modificados e ter impacto sobre todos os outros fatores de risco. Uma dieta rica em gorduras saturadas aumenta o risco de DCV, tendo-se estimado que é a causa de 31% das doenças coronárias e de 11% dos enfartes a nível mundial.¹²

Comparações entre dietas pobres em gorduras saturadas, que incluem frutas e vegetais, e dietas praticadas por indivíduos que habitam países desenvolvidos e industrializados, ricas nessas gorduras, demonstram que, no primeiro caso, há uma redução em cerca de 73% no risco de desenvolver eventos cardíacos indesejáveis.¹²

Embora outros fatores sejam também responsáveis pelo aparecimento de DCV, a alimentação rica em gorduras saturadas é preponderante na manifestação de dislipidémias,

que se caracterizam por teores elevados de lípidos na corrente sanguínea, em particular colesterol – LDL (C-LDL), que constitui um dos mais importantes fatores de risco.¹³ Amplos estudos epidemiológicos têm demonstrado de forma consistente que teores elevados de LDL antecipam futuros eventos associados a doenças cardiovasculares e a natureza causal dessa associação tem sido reforçada por vários estudos que demonstram que a redução da concentração de C-LDL provoca uma redução do risco de DCV.¹⁴

Por outro lado, outros estudos demonstram que um aumento de 1 mg/dL de C-HDL a nível plasmático reflete-se numa diminuição em 2-3% do risco de DCV¹⁴. O mecanismo mais amplamente aceite para este efeito protetor das HDL é o seu papel no transporte reverso do colesterol (TRC), um mecanismo através do qual o excesso de colesterol celular é transportado do citosol das células de tecidos extra-hepáticos e levado de volta ao fígado, onde pode ser eliminado ou reciclado. Por este motivo, tem havido um crescente interesse e consequente investimento no estudo deste mecanismo. No entanto, ao contrário do que foi alcançado no campo do controlo da colestorolémia-LDL através da terapia com estatinas, niacina e/ou fibratos, a modulação farmacológica das HDL no plasma não alcançou um sucesso comparável a nível clínico. Ainda assim, a investigação ativa neste âmbito, e desenvolvimento farmacológico crescente produziu uma nova geração de moléculas, ainda sob avaliação clínica, não só capazes de aumentar os teores plasmáticos e a função das HDL, mas também de obter uma regressão mensurável da placa aterosclerótica.

Por conseguinte, considera-se essencial que a presente monografia aborde não só o metabolismo lipídico, mas que faça também referência ao mecanismo subjacente ao aparecimento de DCV, nomeadamente, à aterosclerose. Para além disso, será mencionada a importância do aumento dos valores de C-HDL e das estratégias para o seu aumento, não só relativamente à terapêutica não farmacológica, mas sobretudo fazendo referência à terapêutica farmacológica atualmente em vigor e/ou em estudo. Por fim, esta monografia tem como objetivo apresentar e discutir as atuais evidências clínicas e científicas referentes à importância da funcionalidade das HDL comparativamente à determinação quantitativa de C-HDL na obtenção de efeitos favoráveis no sistema cardiovascular.

2. BREVE ABORDAGEM SOBRE O METABOLISMO LIPÍDICO

O fígado é o órgão responsável pela secreção de diferentes lipoproteínas, como é o caso das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) que são ricas em triglicerídeos e relativamente pobres em colesterol (Figura 1).

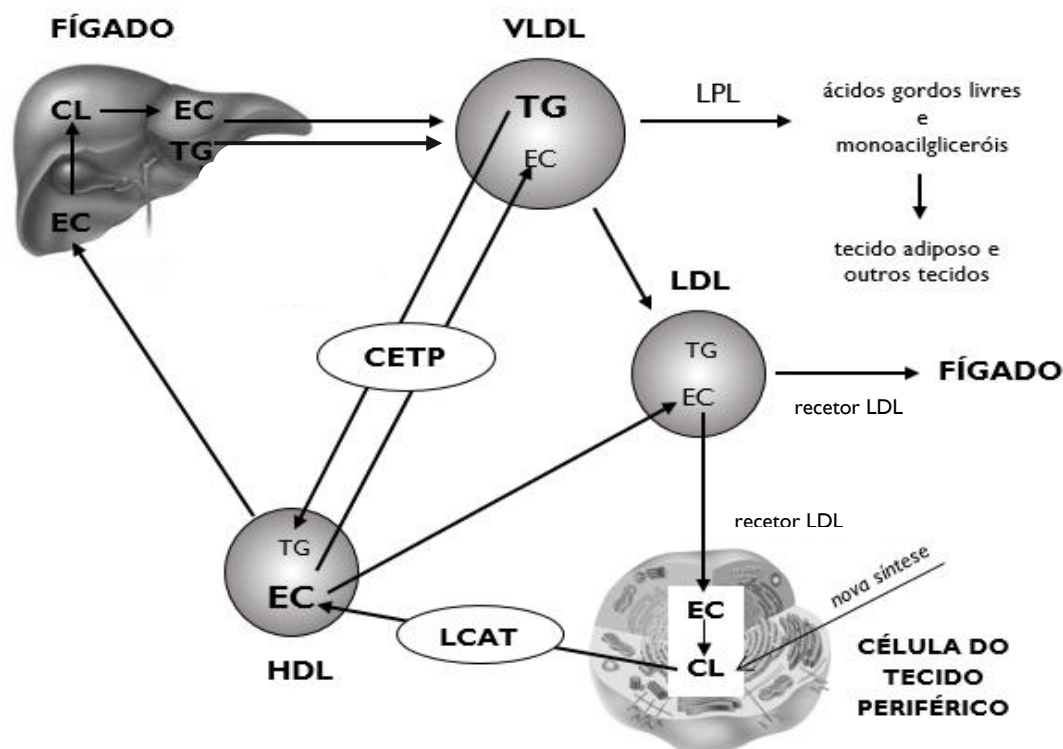


Figura 1. Alguns aspetos do metabolismo lipídico com especial referência ao papel das HDL como mediador na transferência de colesterol dos tecidos periféricos para outras lipoproteínas e no transporte reverso para o fígado. CL – colesterol livre; EC – éster de colesterol; TG- triglicerídeo. Retirado e adaptado¹⁵.

A enzima lipoproteína lipase, que catalisa o catabolismo das VLDL, converte grande parte dos triglicéridos nelas presentes em ácidos gordos livres e monoacilgliceróis, que são usados, em particular, pelas células do tecido adiposo, para a síntese de novas moléculas de triglicerídeos, que aí ficam armazenados, para posterior mobilização de ácidos gordos, a utilizar como fonte de energia em períodos de jejum. Assim, uma partícula de VLDL é convertida inicialmente numa lipoproteína de densidade intermédia (IDL) e depois numa partícula de LDL. As LDL são as principais lipoproteínas envolvidas no transporte de colesterol no sangue, apresentando-se ricas em colesterol e pobres em triglicerídeos, quando comparadas com VLDL. As LDL entregam colesterol aos tecidos periféricos, contribuindo assim para a síntese e manutenção das membranas celulares¹⁶.

A maioria das células extra-hepáticas são incapazes de catabolizar o colesterol, o que levaria a uma acumulação do mesmo se este fosse eliminado a uma taxa inferior à que é introduzido nas células. As HDL são então os principais meios pelos quais o excesso de colesterol é removido das células extra-hepáticas, através do transporte reverso do colesterol (TRC) e é

este o mecanismo mais amplamente aceito para o efeito protetor das doenças cardiovasculares associado às HDL. Trata-se do mecanismo através do qual o excesso de colesterol é transportado das células dos tecidos extra-hepáticos de volta para fígado, onde pode ser eliminado ou reciclado¹⁶.

2.1 METABOLISMO DAS HDL

A principal apolipoproteína (apo) das HDL, apoA-I, é sintetizada pelo fígado e pelo intestino, e secretada numa forma pobre em lípidos. Uma vez no plasma, a apoA-I rapidamente adquire lípidos para ser convertida numa partícula de HDL, através de vários mecanismos. A reação inicial ocorre através de um transportador de membrana denominado transportador de cassete de ligação de ATP AI (ABCA1) que medeia a transferência de fosfolípidos e algum colesterol não esterificado das células periféricas para gerar uma partícula de HDL em forma de disco, as HDL nascentes.

A apoA-I é ainda responsável pela ativação da enzima lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), que vai levar à esterificação do colesterol livre da monocamada externa, o que leva à sua passagem para o interior hidrofóbico das HDL. Assim, vão-se formando HDL esféricas maduras. Para além disso, partículas contendo apoA-I podem fundir-se com partículas contendo apoA-II para formar HDLs esféricas contendo os dois tipos de apolipoproteínas¹⁶. As partículas de HDL eliminam o seu conteúdo de colesterol de duas formas: retornando-o diretamente para o fígado, através do recetor de remoção SR-BI, de forma que o colesterol seja excretado na biliar ou “reciclado”, ou então de forma indireta, transferindo a sua carga de colesterol para a fração VLDL/LDL num processo mediado pela proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). O colesterol transferido para outras lipoproteínas pela CETP pode então ser entregue aos tecidos (incluindo o fígado) através de recetores das LDL. Esta transferência de colesterol mediada pela CETP pode ser pró-aterogénica, uma vez que o colesterol é distribuído das HDL, naturalmente protetoras, para as partículas de VLDL/LDL pró-aterogénicas. A complexidade dessas interações torna as partículas de HDL altamente heterogéneas relativamente à sua forma, tamanho e carga¹⁶. De referir ainda que as HDL também transferem quantidades significativas de colesterol, através de recetores SR-BI, para os órgãos esteroidogénicos, de modo a assegurar a síntese de hormonas esteróides.

3. A ATEROSCLEROSE

A aterosclerose é um distúrbio inflamatório que ocorre no espaço subendotelial (íntima) das artérias de médio e grande calibre e é desencadeada por uma interação entre a disfunção endotelial e a retenção subendotelial de lipoproteínas. Com o passar do tempo, esta

interação leva a uma resposta inflamatória que, ao não ser resolvida, pode levar à destruição da íntima, a trombose arterial e a isquemia. Este distúrbio inflamatório pode ser desencadeado por diversos fatores. Um dos mais importantes está relacionado com as LDL. As LDL passam do plasma para a parede das artérias, mas podem, no entanto, retornar ao plasma. Contudo, se a concentração plasmática de LDL for elevada, elas entram na artéria mais rapidamente do que são removidas, levando à sua acumulação. Quando esta acumulação acontece, as LDL acabam por sofrer modificações, incluindo processos de oxidação, mediados por espécies reativas de oxigênio e de azoto, produzidas pelo endotélio e por outras células da parede arterial. As LDL oxidadas estimulam as células endoteliais a expressar proteínas que são moléculas de adesão de monócitos e de células T, tais como E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1 que promovem a adesão destas células circulantes ao endotélio. Além disso, as LDL oxidadas estimulam ainda a expressão pelas células endoteliais de moléculas quimiotáticas, tais como a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), que promove a entrada destes para a íntima. Para além disso, as LDL modificadas também promovem a diferenciação de monócitos em macrófagos, e células que expressam recetores *scavenger* que captam as LDL modificadas, de modo não regulado, resultando na formação de células espumosas cheias de colesterol, as células características da aterosclerose¹⁶. Os macrófagos produzem e libertam determinadas citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-1, que também ativam as células endoteliais, aumentando a expressão de moléculas de adesão. Assim sendo, a entrada de LDL na parede arterial dá início a um ciclo que, para além de iniciar a aterosclerose, leva também à sua progressão, associada a um quadro inflamatório crónico¹⁶. A figura 2 ilustra o papel das LDL nas fases iniciais da aterosclerose e mostra também alguns mecanismos pelos quais as HDL se opõem a esse processo, que a seguir serão descritos.

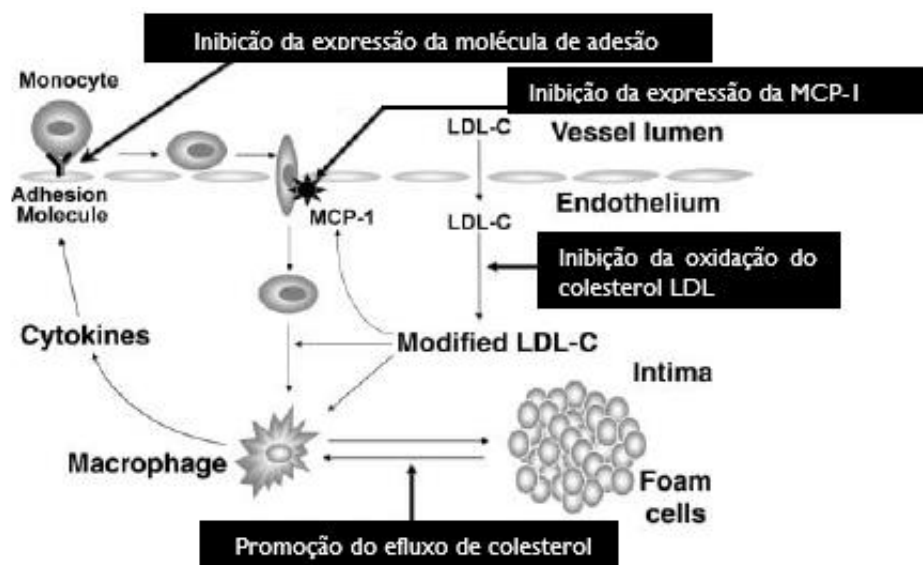


Figura 2. Principais etapas na fase inicial de aterosclerose. A ação das HDL está identificada no texto em letras brancas no fundo preto. Retirado e adaptado¹⁷

3.1 PROPRIEDADES ANTI-ATEROGÉNICAS DAS HDL

3.1.1 TRANSPORTE REVERSO DO COLESTEROL

A remoção do excesso de colesterol, em particular dos macrófagos da íntima pelo HDL, e seu transporte para o fígado, é o mecanismo anti-aterogénico chave, tal como já referido. No entanto, as HDL desempenham outras funções anti-aterogénicas para além do TRC, tal como indicado na figura 2 e como a seguir se descreve.

3.1.2 INIBIÇÃO DA ADESÃO DOS MONÓCITOS

Determinados tipos de HDL demonstraram eficácia na inibição da expressão da E-selectina, e de outras moléculas de adesão, por parte de células endoteliais vasculares expostas a citocinas. Os resultados de um desses estudos, no qual células vasculares endoteliais humanas foram expostas ao $TNF\alpha$, na presença e na ausência de HDL reconstituídas, estão expostos na Figura 3. A expressão de E-selectina e VCAM-1 induzida pela exposição ao $TNF\alpha$ foi fortemente inibida pela exposição a HDL. Esta redução na expressão de moléculas de adesão que origina, como consequência, a diminuição da ligação de células inflamatórias mostra-se como uma forma de inibição do processo aterosclerótico¹⁶. Além disso, estão disponíveis estudos clínicos que evidenciam estes mecanismos anti-aterogénicos associados às HDL, através da correlação positiva entre o aumento dos teores de moléculas de adesão e baixos teores de C-HDL.

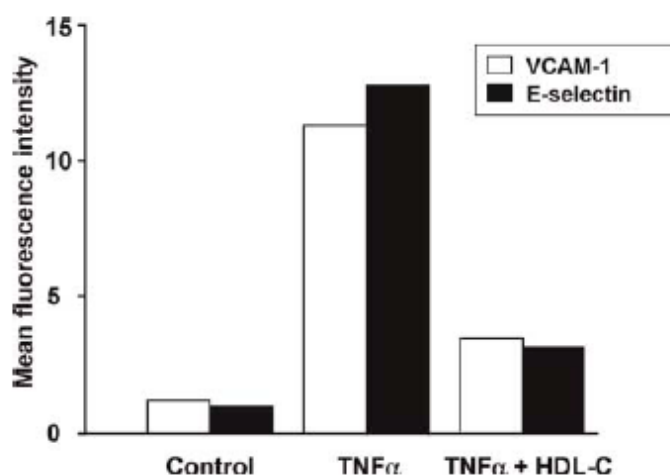


Figura 3. Inibição da expressão das moléculas de adesão E-selectina e VCAM-1, induzida em células endoteliais de cultura, quando expostas a $TNF\alpha$, na presença de HDL, em termos de C-HDL.¹⁶

A proteína C reativa é um marcador da inflamação sistémica, mas também pode desempenhar um papel mais direto na mediação da inflamação durante a aterogénese. A influência da HDL humana nativa e de uma apoA-I contendo HDL reconstituído foi avaliada numa cultura de células endoteliais vasculares humanas *in vitro*. Nestas células, tanto as

concentrações fisiológicas de HDL nativas como as baixas concentrações de HDLs reconstituídas aboliram efetivamente o aumento da expressão de E-selectina, ICAM-1 e VCAM-1 (Figura 4).

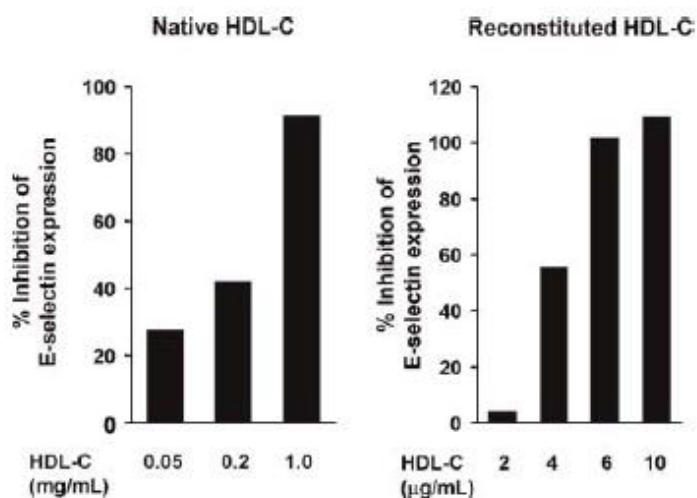


Figura 4. Inibição (percentagem) da expressão de E-selectina, induzida pela proteína C reativa, em células endoteliais humanas de cultura, expostas quer a uma fracção de HDL humanas nativas (em termos de C-HDL) quer a uma preparação de HDL reconstituídas¹⁸.

3.1.3 INIBIÇÃO DA OXIDAÇÃO DAS LDL E DA EXPRESSÃO DE MCP-1

Tal como anteriormente foi explicado, as LDL oxidadas são potentes indutoras da expressão de MCP-1 no processo da aterogénese. As HDL contêm uma enzima, a paraoxonase, que confere proteção contra a oxidação das LDL na parede da artéria. HDL com e sem paraoxonase foram incubadas com uma linha celular endotelial na presença de LDL. As HDL contendo paraoxonase protegeram significativamente as LDL da oxidação e, conseqüentemente, inibiram a expressão da MCP-1, ao passo que as HDL deficientes em paraoxonase ficaram sem efeito em ambos os parâmetros.¹⁶

Co-culturas de células endoteliais arteriais humanas com células musculares lisas apresentam-se como um modelo útil para avaliar os efeitos das HDL no recrutamento de monócitos. Foi então realizado um estudo envolvendo a incubação de uma co-cultura com lipoproteínas e soro humano. O estudo demonstrou que as LDL induziram um aumento acentuado na expressão da MCP-1 nas células endoteliais e um aumento de sete vezes na taxa de migração de monócitos para o espaço sub-endotelial da co-cultura. A adição de HDL humanas purificadas às LDL reduziu a taxa de infiltração de monócitos em cerca de 90%.¹⁶ Tal como aconteceu com as culturas celulares, os efeitos potencialmente benéficos do colesterol HDL foram também demonstrados em seres humanos. Um estudo realizado em mulheres avaliou as relações entre o perfil lipídico plasmático e a expressão do C-C

chemokine receptor type 2 (CCR2) que medeia a ligação de monócitos ao recetor MCP-1. Em mulheres com baixo teor de C-LDL, variações nos teores de C-HDL tiveram pouco efeito sobre a expressão do recetor CCR2. No entanto, num subconjunto de pacientes com alto teor de C-LDL, o baixo teor de C-HDL foi significativamente associado ao aumento verificado da expressão de CCR2 (Figura 5). Verificou-se uma correlação inversa significativa entre teores de colesterol HDL e a expressão de CCR2 em mulheres com C-LDL elevado.¹⁹

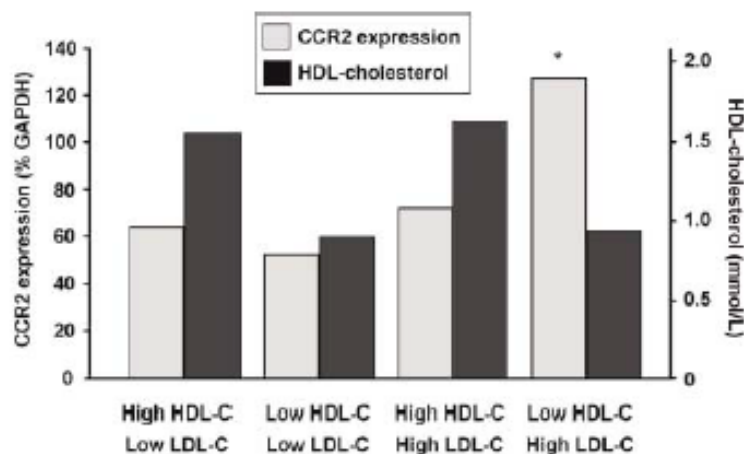


Figura 5. Correlação entre os teores de C-HDL e a expressão do recetor CCR2 em mulheres com baixos e altos teores de C-HDL.¹⁹ GAPDH, *glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase*.

3.1.4 PROPRIEDADES ANTI TROMBÓTICAS DAS HDL

A característica final da evolução de um enfarte do miocárdio ou de um acidente vascular cerebral é a formação oclusiva de um trombo intra-arterial. Assim, moléculas que reduzem a coagulação sanguínea, seja através de fibrinólise melhorada ou através da redução da agregação plaquetária, podem prevenir ou atrasar um evento cardiovascular. A capacidade fibrinolítica do sangue é determinada pelo equilíbrio de atividades do ativador do plasminogénio tecidual, que normalmente remove a fibrina intravascular e do seu inibidor endógeno, o inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1). O PAI-1 elevado faz parte do grupo de fatores de risco metabólico associado à síndrome metabólica, tal como os baixos teores de C-HDL. Foi por isso demonstrado que baixos teores de C-HDL estão correlacionados com elevados teores de PAI-1 em humanos.¹⁶

Para além disto, as HDL aumentam a libertação de duas das principais moléculas antiaterogénicas/antitrombóticas por parte das células vasculares: óxido nítrico e prostaciclina. As HDL não só impedem a inibição da síntese do óxido nítrico endotelial provocada pela oxidação das LDL, como também induzem a produção de óxido nítrico per se pelo endotélio¹⁶.

4. ABORDAGENS NÃO FARMACOLÓGICAS PARA O AUMENTO DO COLESTEROL HDL

O *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)* aumentou a definição de baixo teor de C-HDL de 35 mg/dL para 40 mg/dL. Teores de C-HDL baixos são também um importante componente da definição de síndrome metabólica, com valores de 40 mg/dL para homens e 50 mg/dL para mulheres. As *guidelines* do NCEP ATP III indicam que as mudanças no estilo de vida são a intervenção inicial a fazer para aumentar o C-HDL. Estas medidas não farmacológicas na alteração do estilo de vida incluem a redução da ingestão de colesterol, o aumento do uso de fibras e de esteróis vegetais para diminuir a absorção de colesterol e diminuir o C-LDL, moderação no consumo de calorias e aumento da atividade física, de forma a manter o peso desejável e a aptidão cardiovascular. A perda de peso e a cessação tabágica também são indicadas e podem ajudar a atingir os teores séricos adequados de HDL.

Também a modificação dietética, incluindo a ingestão de ácidos gordos, ómega-3 (através do consumo de peixe ou de suplementos de óleo de peixe) demonstrou um efeito benéfico no aumento do colesterol HDL. Quando a abordagem não farmacológica, através da mudança no estilo de vida, não é suficiente para aumentar os teores de C-HDL sérico, a terapia farmacológica é frequentemente recomendada²⁰.

5. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA PARA O AUMENTO DO COLESTEROL HDL

5.1. TERAPÊUTICAS TRADICIONAIS

Atualmente, está devidamente estabelecido que inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) diminuem os teores de C-LDL, o que tem diminuído significativamente tanto a morbidade como a mortalidade das doenças cardiovasculares. Outros efeitos benéficos das estatinas, não relacionados com as LDL, tais como a redução dos triglicerídeos e o aumento do colesterol HDL, podem contribuir para a redução do risco aterosclerótico. Terapias adicionais com efeitos redutores significativos das LDL, tais como o uso de fibratos e niacina, que diminuem os triglicerídeos e aumentam o C-HDL, demonstram redução no risco de doença cardiovascular, apesar de apresentarem efeitos menos potentes na redução do C-LDL. Conforme definido pelo NCEP ATP III, deve considerar-se a terapia combinada com um fibrato ou niacina, além de uma estatina, para pacientes de alto risco, com um baixo teor de C-HDL²⁰.

5.1.1. ESTATINAS

Estudos demonstram que as estatinas aumentam os teores de C-HDL em aproximadamente 5% a 10%. Em pacientes com baixos teores de C-HDL, estas apresentam-se muito eficazes na redução da taxa absoluta de eventos cardiovasculares. No entanto, o risco residual de eventos coronários permanece elevado. Embora o mecanismo pelo qual as estatinas aumentam o C-HDL permaneça incerto, as estatinas parecem reduzir as taxas de transferência de ésteres de colesterol mediadas pela CETP, a partir das HDL, diminuindo o número de lipoproteínas com apo B disponíveis para aceitar os ésteres de colesterol provenientes das HDL. As estatinas também parecem aumentar a produção de apo A-I hepática, o principal constituinte proteico das HDL²⁰.

5.1.2. FIBRATOS

Os fibratos estimulam a síntese de PPAR- α , através da ativação de um recetor nuclear de transcrição génica (recetor PPAR) que leva ao aumento da expressão da lipoproteína lipase e à diminuição da expressão de apo C-III, o que provoca um catabolismo de lipoproteínas ricas em TG. Para além disso, a expressão de apo A-I e apo A-II também aumenta por ação dos fibratos, levando assim tanto à diminuição da hipertrigliceridémia como também ao aumento do C-HDL²⁰.

Devido a estes efeitos, a terapia de combinação de fibratos e estatinas é usada para pacientes com hipertrigliceridémia e baixos valores de C-HDL. Contudo, a combinação estatina-fibrato é de uso restrito, devido a relatos de rabdomiólise associados a esta terapêutica combinada²⁰.

5.1.3. NIACINA

Niacina, ou ácido nicotínico, é uma vitamina do complexo B que apresenta efeitos favoráveis em todas as principais subfrações lipídicas, mas tem uso limitado devido ao seu perfil de efeitos adversos. A niacina foi um dos primeiros fármacos a demonstrar efeito na redução nos eventos cardiovasculares sendo que, atualmente é identificada como o fármaco aprovado mais eficaz para aumentar os teores de C-HDL. Em estudos clínicos, demonstrou-se que a niacina diminui o C-LDL em 10% a 20%, os TG em 20% a 40% e aumenta os teores de C-HDL em 15% a 30%. A niacina aumenta o C-HDL através da diminuição da captação hepática da apo A-I, retardando assim o seu catabolismo. Por estes motivos, a terapia combinada com uma estatina e niacina tem sido usada em indivíduos que apresentam baixos teores de C-HDL associados também a altos teores de C-LDL.²⁰

5.2. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS INOVADORAS

Existem atualmente quatro novas abordagens terapêuticas diferentes para aumentar os teores de colesterol HDL:

- Aumentar diretamente a concentração de apolipoproteína A-I, o principal constituinte proteico das HDL;
- Aumentar indiretamente a concentração de apo A-I e de colesterol HDL;
- Utilização de peptídeos miméticos da ação da apo A-I;
- Reforçar o transporte reverso do colesterol.²⁰

5.2.1. AUMENTAR DIRETAMENTE A CONCENTRAÇÃO DE APOLIPOPROTEÍNA A-I, O PRINCIPAL CONSTITUINTE PROTEICO DAS HDL

5.2.1.1 HDL recombinante

A apo A-I, pobre em lípidos, também denominada HDL nascente ou pré-HDL, é sintetizada nos hepatócitos e inicia o transporte reverso do colesterol pela ativação de transportadores nas membranas plasmáticas das células (ABCA1) e pela aceitação do efluxo de colesterol. Do ponto de vista farmacodinâmico, um aumento direto da concentração de apo A-I representa a abordagem terapêutica ideal para aumentar com o C-HDL e, conseqüentemente, aumentar o potencial anti-aterogênico. As preparações, pobres em lípidos, dos complexos de apo A-I/fosfolípidos, por vezes denominados como HDL recombinante (rHDL), foram estudados extensivamente em animais e usadas em estudos preliminares em humanos. Estudos pré-clínicos demonstraram que a administração destas preparações está associada com a inibição ou regressão da aterosclerose, através do aumento não só da concentração de HDL, como também do conseqüente aumento do TRC e da inibição de vias inflamatórias vasculares²⁰.

5.2.1.2 Apo A-I Milano

A mutação da apo A-I, designada como apo A-I Milano, foi identificada pela primeira vez, num grupo de pacientes italianos que exibiam uma diminuição da prevalência da aterosclerose, apesar dos teores muito baixos de C-HDL. Nessa seqüência, vários estudos surgiram com esta apolipoproteína mutada. Os efeitos da apo A-I Milano complexada com o fosfolípido 1-palmitoil-2-oleoil-glicerol-3-fosfocolina, também conhecido como ETC-216, foram estudados tanto em animais como em humanos. Num pequeno estudo clínico de 47 pacientes com síndrome coronária aguda, cinco doses semanais de 15-45 mg / kg de ETC-216 reduziram significativamente o volume total de ateroma em 14,1mm³, tendo como referência, o volume basal medido por ultrassonografia intravascular coronária. Em

contraste, o volume total de ateroma não se alterou significativamente com a administração de placebo²⁰.

5.2.2. AUMENTAR INDIRETAMENTE A CONCENTRAÇÃO DE APO A-I E DE COLESTEROL HDL

5.2.2.1. Regulador oral da apo A-I endógena

O RVX-208, um regulador oral de apo A-I endógena, induz seletivamente fatores transportadores nucleares que por sua vez induzem a produção hepática e intestinal de apo AI. Foi comprovado que este composto aumenta significativamente o colesterol HDL para teores de, aproximadamente, mais de 40% em macacos²⁰. Foi também verificado um aumento no efluxo de colesterol das células espumosas do soro destes animais. Também no plasma humano se verificaram aumentos significativos no total de apo AI, no entanto, a maior parte do aumento ocorreu nos teores de pré HDL. O RVX-208 foi a primeira molécula oral que estimula a produção de apo AI a entrar nos ensaios clínicos de fase 2²⁰.

5.2.2.2. Agonistas do recetor de niacina

A niacina, a primeira molécula antidislipidémica a ser identificada, continua a ser o fármaco mais potente em utilização com vista a aumentar os teores de colesterol HDL e apo AI. No entanto, o efeito adverso do rubor do rosto e da parte superior do corpo reduz a adesão à terapêutica e leva à descontinuação da mesma em 25% a 40% dos pacientes. A ação benéfica da niacina resulta da ativação do seu recetor, GPR109A90, que se encontra acoplado a uma outra proteína, a proteína G. Quando a niacina se liga ao seu recetor, este ativa a via de sinalização da proteína G que, para além originar os efeitos benéficos inerentes à utilização de niacina na terapêutica antidislipidémica, simultaneamente estimula a produção de fosfolipase A₂, uma importante enzima pró-inflamatória, que leva à produção e secreção da prostaglandina D₂ vasodilatadora (PGD₂). É esta produção de PGD₂ que provoca o efeito adverso do rubor associado ao tratamento com niacina. Neste sentido, surgem então estudos de moléculas capazes de se ligarem aos recetores de niacina (agonistas) e que ativem a via de sinalização da proteína G, com capacidade de inibir a produção de fosfolipase A₂, impedindo a secreção de PGD₂^{20,21}.

5.2.3. PEPTÍDEOS MIMÉTICOS DA APO A-I

Uma outra abordagem terapêutica com vista a aumentar os teores de C-HDL utiliza pequenos péptidos sintéticos que mimetizam uma ou mais funções da apo A-I. A molécula que se encontra melhor estudada, a D-4F, consiste em 18 aminoácidos que apesar de não

apresentar uma região homóloga à da apo A-I, contém uma hélice anfipática de classe A que é comum à apo A-I e permite a partilha de ligação dos lípidos.

O único estudo em humanos descrito com o D-4F, até ao momento, sugere a possibilidade de existir um efeito benéfico na utilização de C-HDL isolado de indivíduos tratados com uma dose única de 300 ou 500 mg de D-4F, visto que se verifica um aumento na inibição da quimiotaxia dos monócitos induzida pelo colesterol. Em culturas de células endoteliais da artéria aorta, quando comparado com o C-HDL isolado de indivíduos aos quais foram administrados placebos²⁰.

5.2.4. REFORÇAR O TRANSPORTE REVERSO DO COLESTEROL

5.2.4.1 Inibidores da CETP

Tal como referido anteriormente, a CETP desempenha um papel importante no metabolismo do colesterol, sendo responsável pela transferência de ésteres de colesterol das HDL para as VLDL e LDL. A CETP é uma proteína de grandes dimensões, constituída por uma zona hidrofóbica ao longo da molécula, que pode acomodar lípidos de carga neutra. Esta proteína desempenha um importante papel na manutenção de uma distribuição uniforme de lípidos na corrente sanguínea, movendo triglicéridos de onde eles estão em teores altos (VLDL) para onde eles se encontram em teores baixos (HDL e LDL) em troca de um igual gradiente de massa de colesterol esterificado. Assim, a CETP tem um papel importante na modulação do tamanho das HDL, visto que redistribui os ésteres de colesterol para as partículas de VLDL e LDL, diminuindo os teores plasmáticos de C-HDL²⁰. As HDL enriquecidas com triglicéridos sofrem a ação da lipase hepática originando partículas de HDL densas, de menor tamanho, que são mais rapidamente catabolizadas.

Para além disto, a CETP também atua ao nível das LDL, visto que está envolvida no transporte de triglicéridos por troca com ésteres de colesterol, entre partículas ricas em triglicéridos e partículas de LDL. Assim sendo, as LDL tornam-se mais enriquecidas em triglicéridos e são mais facilmente hidrolisadas pelas lipases, formando partículas de LDL aterogénicas que são mais pequenas e densas. Assim, teoricamente, a inibição da CETP deve originar efeitos benéficos sobre o colesterol HDL e o colesterol LDL, o que poderá traduzir-se na diminuição da aterogénese e na redução de eventos cardiovasculares²⁰.

Alguns inibidores da CETP demonstraram um efeito significativo no aumento do colesterol HDL e na diminuição do colesterol LDL. A molécula torcetrapib mostrou um efeito importante no aumento das HDL em modelos animais e em estudos clínicos. Em estudos de

fase III, o ensaio *ILLUSTRATE* comparou o efeito do torcetrapib em associação com a atorvastatina vs atorvastatina em monoterapia. Os resultados demonstraram que no quartil em que se verificou um maior aumento de colesterol HDL, houve uma maior regressão aterosclerótica medida por ultrassonografia. No entanto, foi observada uma taxa de pressão arterial mais elevada no grupo ao qual foi administrado torcetrapib. Este efeito adverso associado à utilização do torcetrapib foi confirmado num outro ensaio, o ensaio *ILLUMINATE*. Neste ensaio, no grupo ao qual foi administrado torcetrapib, foi verificado um aumento global na mortalidade associada a eventos cardiovasculares, apesar de também se ter verificado um aumento do colesterol HDL. Esta mortalidade estava relacionada com o aumento de sódio e a diminuição de potássio, traduzido num aumento da pressão arterial. Devido a estes resultados, o estudo foi interrompido, e a molécula torcetrapib foi retirada dos Estados Unidos e da União Europeia. Mais tarde, outros estudos associaram estes efeitos adversos a uma estimulação mineralocorticóide mediada pelo torcetrapib. No entanto, esta estimulação não é mediada através da inibição da CETP, não sendo necessariamente compartilhada por outros inibidores da mesma.²⁰ Considerando este efeito secundário, outras moléculas foram estudadas, nomeadamente, dalcetrapib e anacetrapib, que a seguir se descrevem.

A molécula dalcetrapib liga-se irreversivelmente à CETP e apresenta uma potência farmacológica na inibição da CETP consideravelmente inferior à do torcetrapib. Modelos animais pré-clínicos demonstraram a capacidade do dalcetrapib em aumentar o colesterol HDL sem aumentar a pressão arterial. Ensaio clínicos adicionais comprovaram que não possui efeito hipertensor em humanos e reforçaram a ideia de que o dalcetrapib aumenta o colesterol HDL sem aumento significativo da pressão arterial.²⁰

A molécula anacetrapib é outra com capacidade para inibir a CETP, ainda em estudo, tendo sido já demonstrada, em ensaios fase I, a sua capacidade para aumentar os teores de C-HDL sem um aumento paralelo da pressão arterial. Num estudo mais amplo (maior número de pacientes) verificou-se que o tratamento com anacetrapib e atorvastatina a 20 mg também apresenta um efeito benéfico no aumento dos teores de C-HDL. O anacetrapib, na dose máxima tolerada de 300 mg, é capaz de aumentar o colesterol HDL e diminuir o C-LDL. No entanto, este último efeito é significativamente reforçado quando administrado com estatinas, chegando a verificar-se uma redução de 70% nos teores de colesterol LDL, sem qualquer aumento da pressão arterial.²⁰ Com base nesta estratégia sinérgica, está em curso o ensaio *DEFINE* com o objetivo de avaliar o efeito farmacológico do anacetrapib em 1623 pacientes cujo tratamento com estatinas atingiu teores de LDL inferiores a 100 mg/dl, mas de HDLs não superiores a 60 mg/dl.²⁰

5.2.5. AGONISTA DO RECEPTOR X DO FÍGADO (LXR)

Existem duas isoformas de LXR: os LXRB, expressos em variadas áreas, e os receptores LXRA distribuídos de uma forma específica nos tecidos, mas principalmente no fígado e em tecidos envolvidos no metabolismo lipídico. Os LXRs são ativados por formas específicas de colesterol oxidado (oxiesteróis), tal como o 24-(S)-hidroxicolesterol e por certos intermediários da biossíntese do colesterol.²⁰

Estudos realizados em murganhos deficientes em LXR revelaram que existe um papel importante deste receptor na regulação dos genes envolvidos na homeostase lipídica. Neste estudo, os agonistas de LXR reduziram a absorção de colesterol no intestino devido à regulação mediada pelos transportadores ABCG5 e ABCG8, que aumentam o efluxo de colesterol das células intestinais, limitando assim a sua absorção pelas células intestinais.²⁰ Para além disso, verificou-se que o ABCA1, um transportador chave no efluxo de colesterol e de fosfolípidios dos macrófagos, é um alvo direto do LXR, pelo que, pelos motivos descritos anteriormente, o tratamento com agonistas endógenos de LXR é capaz de aumentar o transporte reverso do colesterol de macrófagos e células espumosas e assim aumentar a excreção biliar do mesmo.²⁰

Por fim, verificou-se ainda que os agonistas sintéticos de LXR são capazes de prevenir a formação da placa aterosclerótica em murganhos. Contudo, estudos pré-clínicos demonstraram que estes fármacos promovem a expressão de genes lipogénicos no fígado, aumentando os teores de triglicéridos e promovendo a esteatose hepática. Por essa razão, a pesquisa de agonistas LXR mais seletivos é um campo de interesse da atividade experimental farmacológica.²⁰

6. A CONTROVÉRSIA SOBRE OS BENEFÍCIOS DO AUMENTO DO COLESTEROL HDL NA PREVENÇÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Tal como foi anteriormente referido, diversos estudos epidemiológicos demonstraram que existe uma clara relação inversa entre as concentrações plasmáticas de C-HDL e o risco de desenvolver DCV. No entanto, evidências mais recentes de estudos genéticos e pesquisas clínicas vieram questionar esta conceção de que teores elevados de C-HDL são sempre benéficos e que baixos teores de C-HDL são sempre prejudiciais. De facto, a funcionalidade das HDL tem estado no centro de intensa investigação e diversos estudos sugerem que esta desempenha um papel muito mais importante na ateroproteção do que propriamente os teores de C-HDL em circulação no plasma. A capacidade de efluxo de colesterol dos

macrófagos é a principal forma de inferir sobre a funcionalidade das HDLs e está associada a uma relação inversa com a espessura das camadas íntima e média da carótida e a probabilidade de doença arterial coronária, independentemente do teor de C-HDL^{22,23}

Por este motivo, a comunidade científica enfrenta um novo paradigma, baseado na controvérsia atual acerca de utilizar valores quantitativos de C-HDL como um fator de risco de DCV, ao invés da determinação da sua funcionalidade. Por conseguinte, têm vindo a ser realizadas extensas pesquisas para identificar novas moléculas, com o mínimo de efeitos adversos, capazes de melhorar a capacidade de efluxo de colesterol, melhorar a funcionalidade das HDL, e potencialmente diminuir o risco cardiovascular.^{22,23}

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível concluir, através de uma extensa pesquisa, que existem diversas evidências clínicas e experimentais que demonstram que as HDL exercem múltiplos efeitos antiaterogénicos e anti trombóticos que, juntos, são consistentes com a correlação entre valores elevados de C-HDL e redução do risco de eventos cardiovasculares. Os resultados dos estudos que sustentam estas evidências justificam o uso de estratégias terapêuticas para contrariar os baixos teores de C-HDL em pacientes com dislipidémia. Atualmente, existem diversas estratégias com o objetivo de aumentar os teores de C-HDL que incluem mecanismos farmacológicos baseados na utilização de estatinas, tanto em monoterapia como em terapia combinada com niacina ou fibratos, estando também em curso a investigação de novos fármacos que assumem novas estratégias terapêuticas, sustentadas pelo estudo do metabolismo do C-HDL e, em particular, do mecanismo de transporte reverso do colesterol. De facto, alguns estudos sugerem agora que o aumento dos teores plasmáticos de C-HDL, por si só, não se traduz necessariamente numa redução do risco cardiovascular.

Assim, e devido à complexidade do metabolismo das HDL e da variedade de alvos que possibilitam o aumento dos teores das mesmas, é imperial a realização de pesquisas futuras que determinem quais as estratégias mais seguras, eficientes e com a melhor relação custo-efetividade, que reduzam o risco aterogénico, bem como o risco de eventos cardiovasculares. Estas pesquisas tornam-se imperiais, numa altura em que o aumento da população de pacientes com diabetes, obesidade e síndrome metabólica que se prospectiva, levará ao crescimento do número de pessoas com teores baixos ou disfuncionais de HDL.

Por estes motivos, os próximos desenvolvimentos na história das HDL serão focados na compreensão da função e da biologia subjacentes às suas principais funções ateroprotetoras, nomeadamente a promoção do efluxo de colesterol e o TRC, de modo a expandir o arsenal

terapêutico atual e diminuir o risco de eventos cardiovasculares em pacientes tratados com terapêuticas farmacológicas tradicionais.

BIBLIOGRAFIA

1. FARMACÊUTICOS, O. DOS. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). *Cons. Nac. da Qualidade, 3ª edição 3ª Edição*, (2009) 53
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº594/2004, de 2 de junho -. *Diário da República, 1.ª série-B 129*, (2004) 3441–5
3. INFARMED. Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro. *Legis. Farm. Compil.* (2010)
4. CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO E DOS PRODUTOS DE SAÚDE - INFARMED I.P. Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM). *Circ. Inf.* (2013) 3–5
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Farmácia Hospitalar - Áreas Profissionais. Available at: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>. (Accessed: 1st July 2018)
6. DIÁRIO DA REPÚBLICA. Decreto-Lei 326/2007, 2007-09-28. Available at: <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/326/2007/09/28/p/dre/pt/html>. (Accessed: 2nd July 2018)
7. INFARMED. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. *Legis. Farm. Compil.* (1962)
8. DIÁRIO DA REPÚBLICA. Lei 46/2004, 2004-08-19. Available at: <http://data.dre.pt/eli/lei/46/2004/08/19/p/dre/pt/html>. (Accessed: 2nd July 2018)
9. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE. Medicamentos LASA. *Norma n.º 020/2014 30/12/2014 atualizada a 14/12/2015* (2015) 1–13
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cardiovascular diseases (CVDs). (2017) Available at: [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). (Accessed: 4th July 2018)
11. SAITO, I. et al. Association of high-density lipoprotein cholesterol concentration with different types of stroke and coronary heart disease: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis* **265**, (2017) 147–154
12. Risk factors - World Heart Federation - World Heart Federation. (2017) Available at: <https://www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/>. (Accessed: 4th July 2018)
13. BENJAMIN, E. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. in *Circulation* (2018). CIR.0000000000000558 doi:10.1161/CIR.0000000000000558
14. PIRILLO, A., NORATA, G. D. & CATAPANO, A. L. Treating high density lipoprotein cholesterol (HDL-C): quantity versus quality. *Curr. Pharm. Des.* **19**, (2013) 3841–57

15. TUTEJA, S. & RADER, D. J. High-density lipoproteins in the prevention of cardiovascular disease: Changing the paradigm. *Clin. Pharmacol. Ther.* **96**, (2014) 48–56
16. BARTER, P. The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. *Eur. Hear. Journal, Suppl.* **7**, (2005) 4–8
17. BARTER, P. J. et al. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ. Res.* **95**, (2004) 764–772
18. WADHAM, C. et al. High-Density Lipoproteins Neutralize C-Reactive Protein Proinflammatory Activity. *Circulation* **109**, (2004) 2116–2122
19. HAN, K. H., HAN, K. O., GREEN, S. R. & QUEHENBERGER, O. Expression of the monocyte chemoattractant protein-1 receptor CCR2 is increased in hypercholesterolemia. Differential effects of plasma lipoproteins on monocyte function. *J. Lipid Res.* **40**, (1999) 1053–1063
20. GADI, R., AMANULLAH, A. & FIGUEREDO, V. M. HDL-C: Does it matter? An update on novel HDL-directed pharmaco-therapeutic strategies. *Int. J. Cardiol.* **167**, (2013) 646–655
21. LYMPEROPOULOS, A. & BATHGATE, A. Arrestins in the Cardiovascular System. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **118**, (2013) 297–334
22. KOSMAS, C. E. et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs Context* **7**, (2018) 212525
23. ROSENSON, R. S. et al. HDL and atherosclerotic cardiovascular disease: genetic insights into complex biology. *Nat. Rev. Cardiol.* **15**, (2017) 9–19