



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Patrícia Carneiro Teixeira Vilela

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Perturbações Fisiológicas Induzidas pelos Anti-Inflamatórios Não Esteróides: A Problemática da Banalização do Acesso ao Medicamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Sofia Francisco da Silva, do Dr. João Gabriel dos Santos Pinto Pimentel e do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Patrícia Carneiro Teixeira Vilela

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Perturbações Fisiológicas Induzidas pelos Anti-Inflamatórios Não Esteroides: A Problemática da Banalização do Acesso ao Medicamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Ana Sofia Francisco da Silva, do Dr. João Gabriel dos Santos Pinto Pimentel e do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio apresentados à Faculdade da Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Eu, Patrícia Carneiro Teixeira Vilela, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014208620, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Perturbações Induzidas pelos Anti-Inflamatórios Não Esteroides: A Problemática da Banalização do Acesso ao Medicamento” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 2 de setembro de 2019.

Patrícia Carneiro Teixeira Vilela

(Patrícia Carneiro Teixeira Vilela)

# AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor José Custódio, pela orientação e tempo dispensado.

À Dr.<sup>a</sup> Ana Sofia Silva, por todas as palavras de apoio e incentivo.

Às meninas dos Assuntos Regulamentares da Bluepharma, por serem um exemplo de união e espírito de equipa, de quem levo os melhores valores.

À equipa da Farmácia Adriana, por me terem feito sentir em casa desde o primeiro momento.

À Tita, a minha segunda mãe, por todo o carinho e preocupação.

Ao Zé, por ser o irmão que nunca tive.

À Débora e à Jéssica, por todas as memórias criadas ao longo destes cinco anos.

À Ana, por ter sido uma afilhada sem igual, a quem hoje tenho a sorte de poder chamar de amiga.

A todas as amizades traçadas entre as salas de aulas e ruas de Coimbra, que contribuíram para a pessoa que sou hoje.

A Coimbra, para sempre a minha segunda Casa.

Aos meus pais,

por todas as chamadas não atendidas e mensagens sem resposta que se tornaram preocupação.

Pelos fins de semana que se transformaram em quilómetros percorridos pela saudade de me verem.

Por serem incansáveis e por me fazerem sempre acreditar que tenho o mundo aos meus pés.

Por serem (para sempre) o meu porto de abrigo, a quem dedico o trabalho de cinco anos.

Porque as minhas conquistas serão sempre vossas e um obrigada nunca será suficiente.

*“Não me envergonho de viver neste sonho, porque nele eu posso voar”*

*(in “Voar”, Tuna de Medicina da Universidade de Coimbra)*

## ÍNDICE

INTRODUÇÃO GERAL.....	9
<b>CAPÍTULO I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA</b>	
LISTA DE ABREVIATURAS .....	11
NOTAS INTRODUTÓRIAS.....	12
A BLUEPHARMA.....	13
O DEPARTAMENTO DE ASSUNTOS REGULAMENTARES.....	14
Atividades desenvolvidas ao longo do estágio .....	16
ANÁLISE SWOT.....	18
PONTOS FORTES.....	18
Receção e integração na empresa .....	18
Bom ambiente de trabalho e espírito de equipa .....	19
Plano de Formações .....	19
PONTOS FRACOS.....	20
Nível de ocupação excessivo.....	20
Transferência do departamento de Assuntos Regulamentares .....	20
Duração do estágio.....	21
OPORTUNIDADES.....	21
Contacto com a realidade internacional .....	21
Conhecimento de outros departamentos .....	21
Participação na festa do 18º aniversário da Bluepharma.....	22
AMEAÇAS.....	22
Constante atualização dos requisitos dos territórios internacionais .....	22
Saída do Reino Unido da União Europeia ('Brexit') .....	22
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	23

## **CAPÍTULO II: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

NOTAS INTRODUTÓRIAS.....	25
A FARMÁCIA ADRIANA.....	26
ANÁLISE SWOT .....	26
PONTOS FORTES.....	26
A equipa técnica .....	26
Rápida inserção nas tarefas do quotidiano da farmácia .....	27
Gestão comercial .....	27
PONTOS FRACOS.....	29
Localização da farmácia.....	29
Preparação de medicamentos manipulados .....	29
OPORTUNIDADES.....	30
Formações .....	30
Contacto com público internacional.....	30
AMEAÇAS.....	31
Falta de medicamentos nas farmácias .....	31
Receitas manuais.....	32
CASO PRÁTICO.....	33
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	34

## **CAPÍTULO III: PERTURBAÇÕES FISIOLÓGICAS INDUZIDAS PELOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES: A PROBLEMÁTICA DA BANALIZAÇÃO DO ACESSO AO MEDICAMENTO**

LISTA DE ABREVIATURAS.....	36
RESUMO.....	37
ABSTRACT.....	38
INTRODUÇÃO.....	39
INFLAMAÇÃO .....	40



Prostaglandinas, Metabolismo, Funções e Terapêutica .....	41
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES.....	46
Propriedades Farmacocinéticas .....	48
PERTURBAÇÕES FISIOLÓGICAS INDUZIDAS POR AINES NOS SISTEMAS .....	49
Sistema Gastrointestinal.....	49
Sistema Renal.....	52
Sistema Cardiovascular.....	55
INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2 - Um sinónimo de maior segurança?.....	57
AUTOMEDICAÇÃO .....	58
A PROBLEMÁTICA DA DISPENSA DE AINES FORA DAS FARMÁCIAS .....	60
INQUÉRITO SOBRE O PADRÃO DE UTILIZAÇÃO DE AINES.....	62
CONCLUSÃO .....	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	65
ANEXOS.....	68

## **INTRODUÇÃO GERAL**

O presente documento encontra-se dividido em três capítulos, que espelham aquilo que foi a minha experiência em contexto de estágio curricular, incluindo a monografia desenvolvida ao longo desse período.

Em particular, o primeiro capítulo diz respeito ao relatório de estágio em indústria farmacêutica, que teve lugar na Bluepharma–Indústria Farmacêutica, S.A, nomeadamente no departamento de Assuntos Regulamentares. Este inicia com uma breve apresentação da Bluepharma, assim como a descrição do papel do departamento de Assuntos Regulamentares em indústria, incluindo algumas das atividades por mim desenvolvidas, enquanto membro da equipa ao longo de três meses. Por fim, pode ser encontrada uma análise reflexiva do estágio, onde procuro expor os aspetos que considero terem contribuído para a minha aprendizagem, e aqueles que, por outro lado, se traduziram em limitações do ponto de vista de enriquecimento curricular, bem como uma análise de alguns aspetos da Bluepharma enquanto estrutura, em relação ao contexto em que se encontra inserida.

O segundo capítulo destina-se ao relatório de estágio em farmácia comunitária, na Farmácia Adriana, que à semelhança do primeiro capítulo, inclui uma análise dos principais aspetos positivos e negativos do estágio, e da farmácia do ponto de vista interno. Pode encontrar-se ainda o relato de um caso prático que tive a oportunidade de conduzir em contexto de atendimento ao público.

Por último, no terceiro capítulo pode ser encontrada a monografia intitulada “Perturbações Fisiológicas Induzidas pelos Anti-inflamatórios Não esteroides: A Problemática da Banalização do Acesso ao Medicamento”, que representa uma abordagem crítica sustentada em evidência científica, relativamente à venda de medicamentos fora das farmácias e, em particular, de anti-inflamatórios não esteroides, tendo por base as perturbações que este tipo de moléculas pode induzir no organismo. De forma complementar, inclui ainda um questionário realizado aos utentes da Farmácia Adriana durante o período de estágio, bem como aos utentes da Farmácia de Penamaior e da Farmácia Neves, no sentido de avaliar o padrão de utilização de anti-inflamatórios não esteroides.

## **CAPÍTULO I**

# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

## **Assuntos Regulamentares**

**BLUEPHARMA – Indústria Farmacêutica, S.A.  
COIMBRA**

Relatório de estágio sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Ana Sofia Francisco da Silva, apresentado à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

1 2



9 0

**UNIVERSIDADE D  
COIMBRA**

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>ANVISA</b>	Autoridade Nacional de Vigilância Sanitária
<b>CTD</b>	<i>Common Technical Documentation</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>ICH</b>	<i>International Conference on Harmonisation</i>
<b>MENA</b>	<i>Middle East and North Africa</i>
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

## NOTAS INTRODUTÓRIAS

A admissão para estágio curricular na Bluepharma surgiu de uma entrevista proporcionada aos alunos do quinto ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Nessa entrevista, tive a oportunidade de manifestar o meu interesse em realizar estágio no departamento de Assuntos Regulamentares, para o qual fui admitida, vindo a desempenhar funções durante o período de 7 de janeiro a 29 de março de 2019.

A opção por estágio curricular em Indústria Farmacêutica foi motivada pela vontade de ter uma noção mais alargada daquilo que é a cadeia de valor do medicamento, e também do próprio funcionamento do ramo de Indústria do ponto de vista interno.

A escolha do departamento de Assuntos Regulamentares em particular, prendeu-se com o facto de a unidade curricular “Assuntos Regulamentares do Medicamento” me ter despertado, logo à partida, um grande interesse em perceber qual o papel do farmacêutico em contexto prático, na área regulamentar.

O presente relatório inclui uma análise SWOT, onde procuro expor alguns Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) identificados ao longo do período de estágio.

## **A BLUEPHARMA**

A Bluepharma é uma empresa farmacêutica de capitais portugueses com sede em São Martinho do Bispo, Coimbra.

Deu início à sua atividade em Fevereiro de 2001, na sequência da aquisição da unidade industrial da Bayer, por um grupo de profissionais portugueses ligados ao setor farmacêutico. Na época, contava apenas com 58 colaboradores e dedicava-se, exclusivamente, à produção industrial de medicamentos para terceiros a nível nacional (*in BLUEPHARMA, 2019*).

Atualmente, o grupo Bluepharma, composto por 18 empresas e cerca de 600 colaboradores, vê a sua atividade focada em todas as etapas da cadeia de valor do medicamento, incluindo a investigação, o desenvolvimento e registo de medicamentos com marca própria, bem como a comercialização de medicamentos genéricos, dedicando-se, essencialmente, à produção de formas farmacêuticas sólidas de libertação imediata e modificada (maioritariamente, cápsulas e comprimidos), para além da produção de algumas formas farmacêuticas diferenciadas, tais como filmes e *sprays* orais (*in BLUEPHARMA, 2019*).

A aposta contínua na expansão e inovação, ao longo dos seus 18 anos de existência, fez da Bluepharma um dos grupos económicos mais inovadores e empreendedores a nível nacional e internacional, apresentando, atualmente, uma taxa de exportação que ronda os 82%, para um total de 50 países (*in BLUEPHARMA, 2019*).

Neste sentido, a Bluepharma é, atualmente, uma empresa em forte expansão no mercado farmacêutico, orientada pela procura de reconhecimento dos mercados e autoridades mais exigentes.

Em 2009, tornou-se a primeira empresa farmacêutica portuguesa a poder exportar para os Estados Unidos da América, através da obtenção de uma certificação para o desenvolvimento e produção de formas sólidas, pela *Food and Drug Administration* (FDA). Seguiu-se, em 2016, a certificação pela autoridade regulamentar do Brasil, a Autoridade Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma porta de entrada para o mercado brasileiro (*in BLUEPHARMA, 2019*).

Num futuro próximo, prepara-se para dar início à produção de injetáveis complexos, um dos projetos mais ambiciosos e desafiantes em termos de conhecimento técnico e científico, para além de infraestruturas, até à data.

## O DEPARTAMENTO DE ASSUNTOS REGULAMENTARES

O departamento de Assuntos Regulamentares funciona como o suporte da internacionalização de qualquer empresa farmacêutica. Cabe à equipa regulamentar, conhecer e interpretar os diferentes requisitos definidos por cada autoridade, no sentido de assegurar a conformidade regulamentar do produto farmacêutico, tendo em vista a obtenção de uma autorização de introdução no mercado (AIM).

Internamente, assumem um papel de interface entre os diversos departamentos, ao mesmo tempo que representam um elo de ligação entre a Bluepharma, os clientes e as autoridades locais, durante todo o ciclo de vida do medicamento, desde a sua fase de desenvolvimento farmacêutico pelo departamento de Desenvolvimento Analítico e Galénico até às fases de comercialização e pós-comercialização.

O departamento de Assuntos Regulamentares da Bluepharma encontra-se dividido em dois setores (equipas), entre os quais a “Equipa Europa”, responsável pelo registo e gestão de produtos em territórios europeus; e a “Equipa Internacional”, responsável pelos territórios do resto do mundo e Estados Unidos da América, da qual fiz parte durante todo o estágio.

De um modo geral, a atividade do departamento decorre, essencialmente, em dois âmbitos, no âmbito dos projetos de desenvolvimento, através da elaboração do *dossier core* do medicamento para primeiro registo (por norma, na Europa ou nos Estados Unidos da América); e, posteriormente, no âmbito de *Late Licensing*, através da preparação do *dossier*, tendo por base o *dossier core*, para registo do medicamento em todo o mundo.

Quando existe interesse por parte de outras entidades nos produtos da Bluepharma, o *dossier core* é disponibilizado para auditoria durante um período de tempo limitado e de acesso restrito (só de leitura), de forma a que o cliente possa efetuar uma avaliação preliminar do *dossier*. Dessa auditoria, pode resultar uma *Due Diligence*, através da qual o cliente coloca diversas questões que, de um modo geral, incidem sobre a possibilidade de serem atendidos determinados requisitos, como por exemplo, a existência de dados de estabilidade satisfatórios na correspondente zona climática a que se destina o registo (Tabela I). Assim sendo, nesta fase ocorre uma adaptação das secções do *dossier* do medicamento de acordo com os requisitos exigidos pelo território onde se pretende que seja registado.

Por exemplo, a submissão no Iraque implica a preparação de um *dossier* para cada dosagem, enquanto que, na maioria dos países, um *dossier* pode incluir várias dosagens (Tabela I).

No caso da Jordânia, é requisito que todos os medicamentos incluam uma condição de conservação abaixo dos 30°C. Já a FDA, não reconhece as Boas Práticas de Fabrico da União Europeia, o que obriga a uma inspeção por parte da mesma (Tabela I).

**Tabela I: Exemplos de alguns requisitos de registo.**

<b>País</b>	<b>Autoridade</b>	<b>Requisito</b>
Iraque	Ministério da Saúde	Submissão de um <i>dossier</i> para cada dosagem
Jordânia	<i>Jordan Food and Drug Administration</i>	Estabelecimento da condição de conservação 'Store below 30°C'
Estados Unidos da América	<i>Food and Drug administration (FDA)</i>	Inspeção de Boas Práticas de Fabrico obrigatória por não reconhecimento das Boas Práticas de Fabrico da União Europeia
Todos os países das zonas climáticas I, II, III e IV	<i>World Health Organization (WHO)</i>	Dados de estabilidade satisfatórios na respetiva zona climática

Posto isto, é celebrado um contrato entre o cliente e a Bluepharma (em particular, pelo departamento de Desenvolvimento do Negócio), contrato este que pode assumir várias formas, do ponto de vista negocial. No caso dos contratos de licenciamento, o cliente adquire o *dossier* do medicamento, tendo em vista a entrada num mercado específico com marca própria, sendo, legalmente, o Titular da AIM. Por outro lado, no caso de contratos de distribuição, a Bluepharma é o Titular da AIM, sendo que o cliente regista o produto com marca Bluepharma, permitindo assim a expansão e o enriquecimento da marca.

Assinado o contrato, o *dossier* atualizado é enviado ao cliente, já de forma a corresponder aos requisitos do território. Por norma, segue-se uma articulação com o mesmo, de forma a consolidar alguma documentação adicional a ser submetida com o *dossier* (que, entre outros, inclui certificados e declarações habitualmente pedidos pela autoridade local ou pelo próprio cliente). Alguma dessa documentação, tem de ser preparada por outros departamentos, o que implica a existência de uma boa comunicação e uma forte articulação interdepartamental, de forma a cumprir os prazos estabelecidos.

Finalmente, após consolidação do *dossier*, este é submetido à autoridade, para que possa ser sujeito a avaliação. Dessa avaliação, podem surgir questões ou pedidos feitos pela



autoridade local, as *Deficiency Letters*, que têm de ser atendidos num prazo estabelecido, sob pena de o registo do produto ser indeferido. Mais uma vez, a articulação com outros departamentos torna-se também nesta fase fundamental, pois muitos das perguntas colocadas pela autoridade incidem sobre questões técnicas e analíticas, fora do domínio dos Assuntos Regulamentares. Deste modo, a elaboração dessas respostas exige, não só um conhecimento multidisciplinar por parte da equipa regulamentar, nomeadamente, nas áreas farmacêutica e científica, como também um forte suporte por parte dos restantes departamentos, de forma a ser elaborada uma resposta o mais completa possível, que seja considerada satisfatória pela autoridade.

Obtida a aprovação pela autoridade, é concedido um certificado de AIM que, na maioria dos territórios, é válido por um período de cinco anos, salvo algumas exceções.

Durante esse período, podem ocorrer alterações regulamentares diversas (como por exemplo, alteração do processo de fabrico, introdução de uma nova fonte de substância ativa), que implicam a aprovação por parte das autoridades e, como tal, são geridas pelos Assuntos Regulamentares, para além da renovação do certificado de AIM após a sua caducidade, e a documentação necessária para o efeito.

### **Atividades desenvolvidas ao longo do estágio**

Uma vez que “*um dos princípios fundamentais dos Assuntos Regulamentares não é saber de cor toda a informação, mas sim saber onde a encontrar*”, comecei por fazer uma pesquisa e leitura de algumas das *guidelines* disponibilizadas pela *European Medicines Agency* (EMA), Comissão Europeia e a *International Conference on Harmonisation* (ICH) nos seus respetivos *websites*.

Simultaneamente, tentei familiarizar-me com a organização das pastas do sistema interno de partilha e armazenamento de dados – o *SharePoint*, a ferramenta diária de trabalho em rede, onde estão armazenados os *dossiers* e toda a documentação relativa aos processos de registo dos medicamentos da Bluepharma.

Mais tarde, em conversa com a minha orientadora, a Dr.<sup>a</sup> Ana Sofia Silva, foi-me dada a conhecer aquela que seria a minha principal tarefa durante o estágio, a construção de uma ‘*International Regulatory Requirements Database*’ (Figura I) em formato Excel, com objetivo de reunir, num só documento, os principais requisitos regulamentares para registo em territórios internacionais.

B	AC	AD	AE	AF	AG	AI	AJ	AK	AL	AM	AN	AO	AP
43510.33532	Regulatory Requirements							Stability Requirements					
Country	Artwork language	Product Literature language	Legal documents language	Dossier language	BA-BE Study	Sample	Standard	Batches/dosage	Climatic zone	Accelerated studies	Real time studies	Validation of method	Other Documents
Albanian													
Albania	Yes	English	English	English	Yes	Yes	Not applicable	3	II	6 months	12 months	Yes	Letter of Authorization
American Samoa													
Angola	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	
Anguilla													
Antarctica													
Antigua And Barbuda													
Argentina	Yes	Spanish	Spanish	Spanish	Yes	Yes	No	3	II	6 months	12 months	Yes	"Pictures of the box approved in a country of high vigilance (listed in Annex I) "Electronic copy (CDDVD) of the registration documents"
Armenia	No info	English	English	English	Yes	Yes	Yes	No info	II	6 months	12 months	Yes	"Declaration of Similarity "Bilingual CoAs "TSE/BSE Certificate "Patent Protection (including Armenia) "Trade mark protection (including Armenia) "Non-GMO Certificate "Copies of marketing authorizations or tabular listing mark authorization number, date of authorization, country, trade n
Aruba													
Ashmore And Carter Isl													
Australia	No info	English	English	English	Yes	Yes	Yes	3	BMV	Yes	Yes	Yes	"For API's manufacturers outside of Europe: List of all regulatory inspections conducted within the last 3 Full copy of the most recent inspection report; Details of any regulatory actions within the past 3 years; Site Master File, Quality Manual or equivalent; LoA for CEP and/or DMF, according to TGA.
Austria	Yes			English	Yes	No info	No info	3	II	ICH	ICH	Yes	

**Figura 1: International Regulatory Requirements Database.**

Tendo em conta a diversidade de territórios para os quais a Bluepharma exporta atualmente, a existência deste tipo de informação consolidada representaria uma mais-valia para a equipa e para toda a organização, na medida em que cada território apresenta requisitos próprios definidos pela respetiva autoridade local. Para além disso, o acesso a esta informação nem sempre é fácil e intuitivo, uma vez que nem todas as autoridades disponibilizam *guidelines*, algumas delas não têm versões em Inglês (como é o caso do Camboja ou do Burkina Faso) e, sobretudo, muitos dos requisitos são conhecidos unicamente através de experiências prévias de contacto com os próprios clientes, o que dificulta o conhecimento por parte de toda a equipa e a disseminação deste conhecimento intra e inter-departamento.

Deste modo, e ao longo de todo o estágio, fui reunindo toda a informação com base na consulta de *guidelines* diretamente nos *websites* das autoridades competentes (quando disponíveis) e, na grande maioria das vezes, questionando os elementos da “Equipa Internacional” acerca das suas experiências anteriores com clientes.

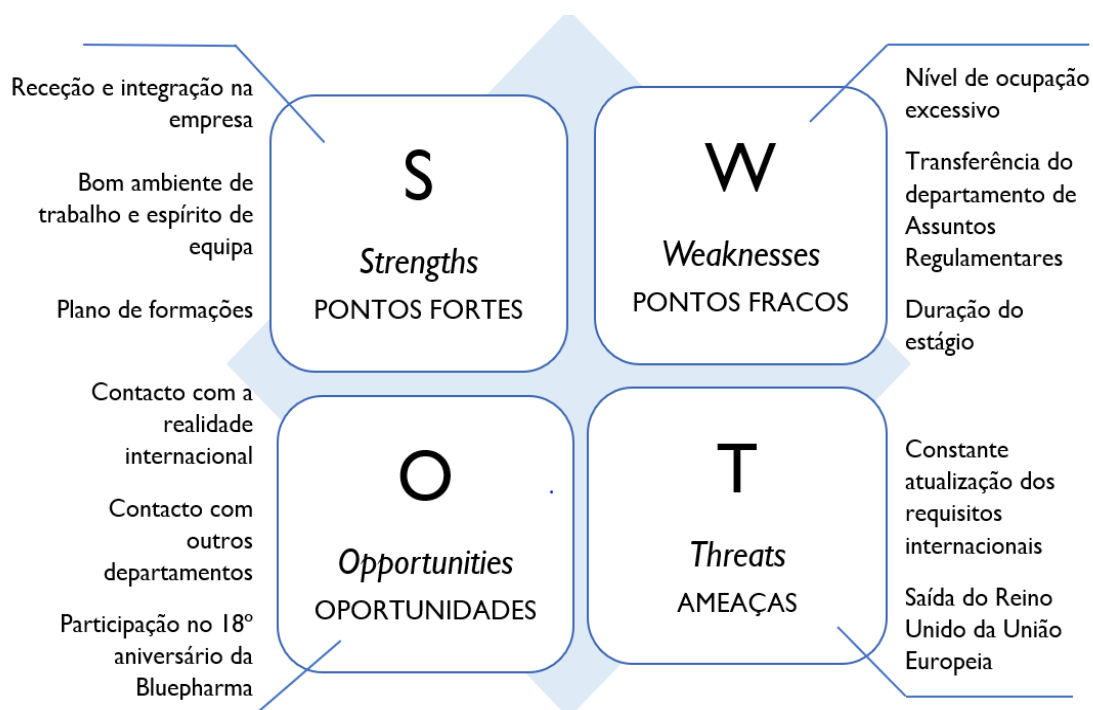
Paralelamente a esta tarefa, tive também a oportunidade de acompanhar de forma mais próxima o procedimento de registo de certos medicamentos nalguns países MENA (*Middle East and North Africa*), em particular, no Iraque, na Jordânia e Arábia Saudita.

Um dos requisitos do Iraque é a submissão do *dossier* na autoridade, de acordo com um formato local, diferente da estrutura em formato harmonizado de *Common Technical Documentation* (CTD), adotada por todos os países do Espaço Económico Europeu e também pela grande maioria dos países do resto do mundo. Neste sentido, tive a responsabilidade de elaborar um *dossier* com secções próprias deste território, para posterior registo na

autoridade local. Para além disso, efetuei também o preenchimento de alguns de formulários de registo para os países mencionados, a serem enviados juntamente com o *dossier*.

Finalmente, nos últimos dias de estágio, foi-me atribuído o desafio de tentar responder a algumas *Deficiency Letters* de *dossiers* anteriormente submetidos às autoridades desses países.

## ANÁLISE SWOT



**Figura 2:** Análise SWOT referente ao estágio curricular na Bluepharma.

## PONTOS FORTES

### Receção e integração na empresa

No primeiro dia de estágio, à semelhança do que acontece com os novos colaboradores, todos os estagiários foram acolhidos pelo departamento de Recursos Humanos, na sede da empresa, em São Martinho do Bispo.

Foi feita uma pequena visita guiada a todos os departamentos, onde cada um de nós teve a oportunidade de se apresentar individualmente. As apresentações foram sempre acompanhadas por palavras de boas-vindas e incentivo por parte de todos os colaboradores,

o que contribuiu, desde logo, para que me sentisse acolhida e integrada no seio da família Bluepharma.

Posteriormente, fui encaminhada para o departamento Assuntos Regulamentares, onde também aqui fui muito bem recebida por toda a equipa, que prontamente se disponibilizou a esclarecer qualquer dúvida sobre o funcionamento e as rotinas próprias do departamento.

### **Bom ambiente de trabalho e espírito de equipa**

No departamento de Assuntos Regulamentares, tive a oportunidade de encontrar uma equipa jovem, unida, com um forte espírito de entreatajuda e, sobretudo, de amizade, o que contribui para que a minha adaptação à dinâmica profissional fosse mais fácil.

### **Plano de Formações**

As formações proporcionadas pela Bluepharma (Tabela 2) durante o meu período de estágio foram, sem dúvida, uma grande mais-valia e, por isso, considero um dos principais pontos fortes de toda esta experiência.

Para além das formações iniciais de carácter transversal a todos os departamentos, dirigidas aos novos colaboradores com o objetivo de dar a conhecer as políticas e o funcionamento geral da empresa, tive também a oportunidade de assistir a formações focadas na área regulamentar, que me permitiram adquirir novos conhecimentos e, ao mesmo tempo, consolidar alguns conceitos já transmitidos na unidade curricular “Assuntos Regulamentares do Medicamento”.

**Tabela 2: Formações proporcionadas pela Bluepharma.**

<b>Dia</b>	<b>Formação</b>	
14 jan	Noções Básicas de Farmacovigilância	Presencial
16 jan	eCTD- Conceitos Gerais	Presencial
04 Fev	Sistema de Gestão Integrado e GMP	Presencial
08 Fev	Textos – Revisão de <i>Mockups</i>	Presencial
14 Fev	<i>Brexit: Are you ready?</i>	e-course
25 Fev	Ambiente, Saúde e Segurança do trabalho	Presencial
11 Mar	Melhoria Contínua	Presencial
12 Mar	Assuntos Regulamentares	Presencial
14 Mar	<i>Biowaivers: Practical and Regulatory Approaches</i>	e-course
15 Mar	Sistema de Gestão da Investigação, Desenvolvimento e Inovação	Presencial

Entre elas, destaco a ‘*Webinar: Brexit Impact: Are you ready?*’, que incidiu sobre o impacto regulamentar na Indústria Farmacêutica, caso se concretize a saída do Reino Unido da União Europeia sem acordo. O facto de a Bluepharma ter concedido uma formação sobre um tema que tem vindo a ser tão discutido, só revela que se encontra alinhada com a realidade externa e atenta a potenciais ameaças.

Em suma, considero que, ao longo de todo o estágio, foi evidente uma política de formação e investimento nos colaboradores, constituindo um dos principais pontos fortes da Bluepharma, enquanto organização.

## **PONTOS FRACOS**

### **Nível de ocupação excessivo**

A Bluepharma enfrenta, atualmente, uma sobrelotação em termos de espaço, fruto da sua expansão e crescimento exponenciais, que se traduziram num aumento massivo da sua produção. O nível de ocupação excessivo corresponde a uma das suas principais fraquezas atuais, na medida em que compromete a capacidade de resposta, a nível de produção para mercados maiores.

De forma a ultrapassar esta fraqueza, a Bluepharma prepara-se, num futuro próximo, para dar início à construção de uma nova unidade industrial, assim como à expansão da atual unidade.

### **Transferência do departamento de Assuntos Regulamentares**

Em Outubro de 2018, o departamento de Assuntos Regulamentares foi realocado para as instalações do armazém de Taveiro, onde decorreu o meu estágio, como medida temporária de resposta à ocupação excessiva das instalações.

Esta medida passou a implicar deslocações frequentes por parte dos colaboradores do departamento à sede da empresa, local onde decorrem reuniões entre os diferentes departamentos, bem como a maioria das formações. Ao longo de todo o estágio, foram algumas as vezes em que tive também de me deslocar para assistir a essas formações.

Sendo a atividade dos Assuntos Regulamentares tão dependente de outros departamentos, considero esta transferência, ainda que temporária, um ponto fraco atual, na medida em que torna a resolução de alguns assuntos muito menos célere, e o que, à partida,

poderia ser facilmente solucionado presencialmente em determinado departamento, tem agora tendência a arrastar-se, através de comunicações demoradas por *e-mail* ou chamada. Para além disso, algumas necessidades básicas e constantes dos Assuntos Regulamentares, como por exemplo a assinatura de documentos por parte dos responsáveis de outros departamentos, implicam o envio dos mesmos através de correio interno para a sede da empresa, o que se traduz num processo menos eficiente.

### **Duração do estágio**

Concluo esta experiência com o sentimento de que os três meses de estágio foram insuficientes. Apesar de todo o conhecimento adquirido, considero a duração do estágio um entrave à atribuição de mais autonomia e maior responsabilidade como parte integrante da equipa, que se traduziu num aspeto limitante, na medida em que impossibilitou a realização de tarefas mais complexas que fazem parte do dia-a-dia do departamento de Assuntos Regulamentares.

## **OPORTUNIDADES**

### **Contacto com a realidade internacional**

O facto de ter integrado a equipa responsável pelos territórios fora da Europa, permitiu-me ficar a conhecer um pouco daquilo que é a realidade internacional, e que até então desconhecia, uma vez que a unidade curricular “Assuntos Regulamentares do Medicamento” apenas se concentra em procedimentos de registo e requisitos a nível europeu.

### **Conhecimento de outros departamentos**

Sendo o dia a dia do departamento de Assuntos Regulamentares pautado pelo contacto constante com outros departamentos, este estágio permitiu-me conhecer, de um modo geral, o papel e enquadramento de cada departamento, naquilo que é o universo da Indústria Farmacêutica. Considero este contacto uma excelente oportunidade, uma vez que contribuiu para a identificação de potenciais áreas de interesse profissional e constituiu uma abertura de horizontes, no que diz respeito a futuras possibilidades em Indústria Farmacêutica.

## **Participação na festa do 18º aniversário da Bluepharma**

No dia 1 de março decorreu, na sede da empresa, a festa do 18º aniversário da Bluepharma, da qual tive o privilégio de fazer parte.

Durante todo o dia, os colaboradores tiveram a oportunidade de usufruir de uma série de atividades, entre as quais aulas de *fitness*, massagens, sessões de ioga do riso e expressão dramática.

De um modo geral, este dia foi bastante positivo, uma vez que me permitiu interagir com colaboradores de outros departamentos, e ter um maior contacto com a cultura e o espírito Bluepharma.

## **AMEAÇAS**

### **Constante atualização dos requisitos dos territórios internacionais**

A atualização periódica das *guidelines* disponibilizadas pelas autoridades regulamentares implica uma constante atualização e adaptação de todos os departamentos, e, em particular dos Assuntos Regulamentares, de forma a dar resposta às exigências impostas, sem comprometer o registo do produto.

### **Saída do Reino Unido da União Europeia ('Brexit')**

Uma eventual saída do Reino Unido da União Europeia poderá ter um grande impacto em todos os processos de registo, futuros ou *on-going*, que envolvam o Reino Unido, prevendo-se que este seja automaticamente excluído de qualquer registo a nível europeu.

Ao assumir o estatuto de '*Third Country*', as exportações para o Reino Unido passarão a implicar um pagamento de taxas acrescido, dado que este deixará de beneficiar de alguns dos princípios da União Europeia, tais como a Livre Circulação de Produtos. Para além disso, as AIM obtidas no Reino Unido deixarão de ser válidas, sendo necessário proceder à sua transferência para uma entidade de algum dos Estados Membros da União Europeia.

Entre outros, estes representam apenas alguns dos exemplos das consequências futuras do *Brexit*. A dimensão do seu real impacto é, atualmente, difícil de escalar, no entanto, adivinha-se uma potencial ameaça do ponto de vista regulamentar e económico para a

Bluepharma, que poderá colocar em risco perspectivas de negócio onde o Reino Unido seja um dos mercados-alvo, e comprometer a viabilidade dos contratos atuais.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A Indústria Farmacêutica, até então uma realidade desconhecida do ponto de vista prático, é hoje uma realidade mais próxima, graças a esta oportunidade de estágio.

No que diz respeito à atividade de Assuntos Regulamentares, entendo agora que exige um vasto leque de conhecimentos multidisciplinares, rigor, capacidade de análise e algum espírito crítico, para além de uma atualização e adaptação constantes, características estas que tornam a área regulamentar um desafio diário.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

BLUEPHARMA. [Acedido a 20 de fevereiro de 2019]; Disponível em: <https://www.bluepharma.pt>



## **CAPÍTULO II**

# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

**Farmácia Adriana**  
**COIMBRA**

Relatório de Estágio sob a orientação do Dr. João Gabriel dos Santos Pinto Pimentel,  
apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.



**UNIVERSIDADE D  
COIMBRA**

## NOTAS INTRODUTÓRIAS

O estágio curricular em farmácia comunitária é para os alunos do Mestrado em Ciências Farmacêuticas o reforço de cinco anos de aprendizagem, e um dos primeiros contatos com a realidade profissional.

Reveste-se de carácter obrigatório com o objetivo de fomentar o desenvolvimento da capacidade de comunicação e a interação com o utente, competências fundamentais no dia a dia de um farmacêutico em contexto de farmácia comunitária.

A relação farmacêutico-utente é, muitas das vezes, baseada na confiança que o utente deposita na figura do farmacêutico enquanto profissional de saúde, o que torna o exercício da profissão farmacêutica uma tarefa de extrema responsabilidade e, muitas das vezes, a primeira linha de acesso a cuidados de saúde.

Durante o período de 1 de abril a 26 de julho de 2019, escolhi levar a cabo este estágio na Farmácia Adriana, uma das farmácias mais antigas da cidade de Coimbra.

O presente relatório inclui uma análise SWOT, onde procuro expor algumas forças (*Strengths*), fraquezas (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) identificados ao longo do período de estágio.

## A FARMÁCIA ADRIANA

Com mais de 100 anos de história, a Farmácia Adriana situada na Praça da República, é uma das farmácias mais emblemáticas da cidade de Coimbra.

Ao contrário da maioria das farmácias atualmente, conserva ainda muitos dos traços característicos da sua antiguidade, expondo alguns utensílios centenários utilizados na prática farmacêutica, ao mesmo tempo que mantém os seus produtos de venda livre expostos em armários, em vez de lineares. O seu espaço pequeno e acolhedor relembra uma botica, despertando a curiosidade de quem por ela passa, sendo muitas vezes alvo de atração e admiração por parte de turistas.

## ANÁLISE SWOT

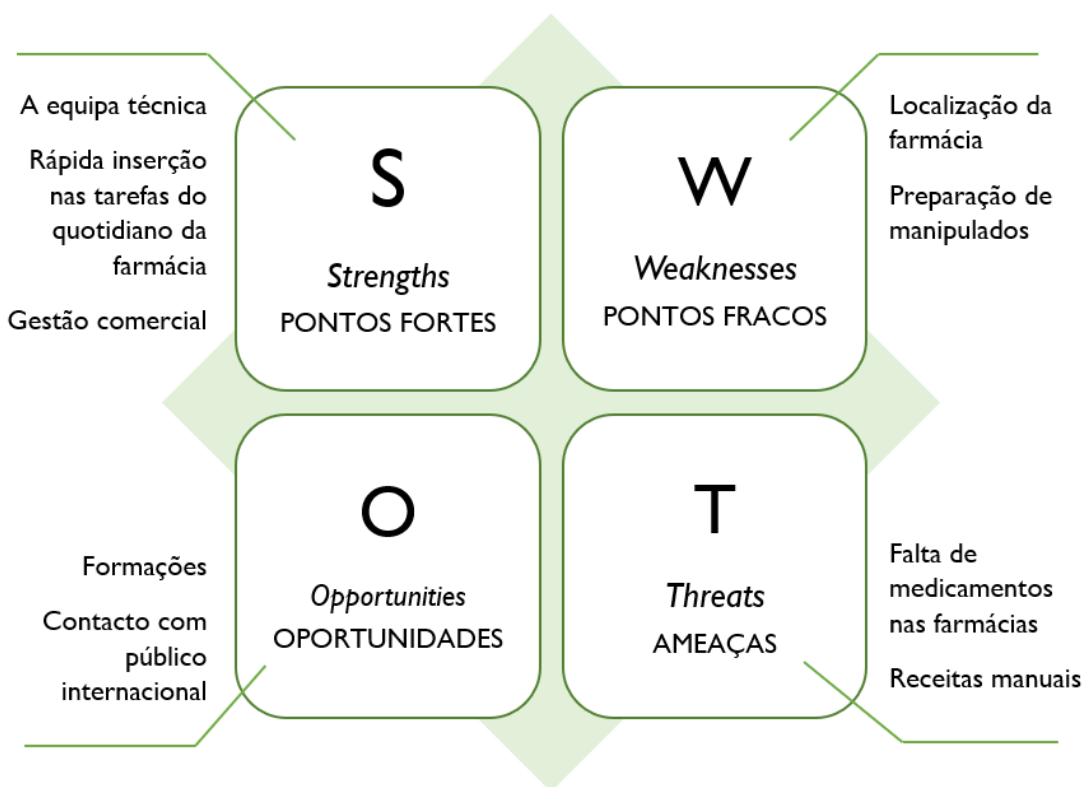


Figura 1: Análise SWOT referente ao estágio curricular na Farmácia Adriana.

### PONTOS FORTES

#### A equipa técnica

O estilo conservador da Farmácia Adriana contrasta com o dinamismo e jovialidade de toda a equipa, atualmente composta por dois farmacêuticos, o Dr. João Pimentel, que assume

o cargo de Diretor Técnico e a Dr.<sup>a</sup> Ângela Mota, Farmacêutica Adjunta; e ainda uma técnica de farmácia, a Sr.<sup>a</sup> Adélia Guerra.

A simpatia e prontidão de todos fizeram com que me sentisse integrada desde o primeiro momento, o que contribuiu para uma adaptação mais fácil face às rotinas de funcionamento da farmácia. Para além disso, a constante acessibilidade e disponibilidade de todos foi determinante para que nunca me sentisse inibida de esclarecer qualquer dúvida ou até mesmo fazer sugestões, permitindo, assim, um maior enriquecimento e uma maior consolidação do meu conhecimento científico.

Deste modo, considero que a equipa tenha sido fundamental para o meu processo de aprendizagem e evolução durante todo o estágio.

### **Rápida inserção nas tarefas do quotidiano da farmácia**

Desde o início do estágio que me foi atribuída bastante autonomia, o que me permitiu, desde logo, adquirir um forte sentido de responsabilidade nas tarefas a desempenhar.

A confiança depositada nas minhas competências, aliada a um ensino construtivo contribuíram para que, em pouco tempo, conseguisse aproximar as minhas funções das funções da restante equipa, no dia a dia da farmácia.

Sempre que foi necessário intervir no sentido de corrigir algum erro cometido da minha parte, a primeira abordagem partiu de tentar perceber a sua origem, como corrigi-lo e, principalmente, como evitar a sua repetição. Este tipo de ensino fez com que conseguisse assimilar certos conceitos de forma mais rápida e, sobretudo, adquirir alguma confiança no momento de desempenhar determinadas tarefas.

Deste modo, considero a conduta de inserção dos estagiários no quotidiano da Farmácia Adriana bastante positiva, na medida em que contribui significativamente para uma aprendizagem mais sólida e, sobretudo, para que nos tornemos mais autónomos e capazes, competências que, certamente, nos serão úteis no futuro.

### **Gestão comercial**

A sustentabilidade financeira de uma farmácia exige uma gestão comercial cada vez mais estratégica, face à política atual das margens regressivas na comercialização de

medicamentos implementada pelo Governo português, que tem colocado em risco a rentabilidade de muitas delas.

Na sequência desta medida, muitas farmácias formaram aquilo que se designa por grupos de compras que, tal como a Farmácia Adriana, integram um conjunto de farmácias, através do qual conseguem ter acesso a mais-valias financeiras, entre os quais descontos na compra de determinados produtos do *stock* do grupo. Assim, os grupos de compras fazem parte do modelo de gestão comercial de muitas farmácias atualmente, permitindo-lhes obter margens maiores na compra e venda de determinados produtos.

Por outro lado, não deixa de ser necessário considerar sempre alguns dos princípios básicos de gestão farmacêutica que, de um modo geral, assentam na resposta à procura e necessidade do utente. Neste sentido, torna-se essencial saber gerir o volume de compras dos produtos, de forma a não perder vendas por rutura de *stocks* e, por outro lado, não perder produtos devido ao prazo de validade expirado, por falta de vendas. Para que isso aconteça, é fundamental saber identificar as alturas do ano onde é necessário efetuar maiores reforços de *stock* e, sobretudo, conhecer o público-alvo da farmácia e as suas respetivas preferências e necessidades, para que, deste modo, se possa concluir quais os produtos que originarão vendas e, conseqüente, retorno financeiro e, por outro lado, aqueles que terão um menor escoamento e, como tal, pouco ou nenhum retorno financeiro.

Por conseguinte, deve-se também ter em conta que, muitas das vezes, os reforços de *stock*, originam volumes de compras maiores junto do laboratório ou armazenista, que se traduzem em melhores condições de compra para a farmácia, em formato de descontos ou bonificações.

Ao longo de todo o estágio, fui tomando cada vez mais consciência da importância da escolha dos fornecedores e da verificação dos descontos que cada um deles oferece, bem como do planeamento do volume e da ocasião da realização de determinadas encomendas.

Considero, assim, este tipo de noções de gestão comercial um grande ponto forte do meu estágio, na medida que são um aspeto fundamental no dia a dia sustentável de qualquer farmácia. Termino este estágio com um conhecimento mais alargado neste campo e, sobretudo, com um olhar mais crítico e informado acerca das políticas económicas e financeiras praticadas, atualmente, no setor farmacêutico em Portugal.

## **PONTOS FRACOS**

### **Localização da farmácia**

Apesar de estar situada numa zona central de Coimbra, em plena Praça da República, a localização continua a ser um dos pontos fracos da Farmácia Adriana, não só pela presença de outra farmácia a poucos metros, mas, principalmente, pelo contexto em que se encontra inserida.

A Praça da República é frequentada por um público maioritariamente jovem pelo facto de ser uma zona da cidade onde se concentram um grande número de bares e estabelecimentos de restauração. Para além disso, a sua proximidade aos principais pontos turísticos da cidade e a ausência de habitações de carácter permanente devido à existência de um grande número de alojamentos locais, fazem com que seja visitada por um público apenas de passagem.

Sendo que os jovens não constituem o principal público alvo de uma farmácia, aqueles que maioritariamente o são, nomeadamente os idosos, vêm noutras farmácias um local mais conveniente e prático para adquirirem aquilo que precisam, pela proximidade a estabelecimentos de comércio e serviços, que não existem na Praça da República. Para além disso, a ausência de lugares de estacionamento torna a visita à Farmácia Adriana menos cómoda para o público em geral.

Inevitavelmente, todos estes fatores têm repercussões negativas no número de pessoas que se deslocam à farmácia diariamente, o que considero que se tenha traduzido num aspeto limitante durante o estágio, na medida em que me impossibilitou de ter contacto com uma maior diversidade de situações, que pudessem pôr à prova os meus conhecimentos, e ser uma maior fonte de aprendizagem.

### **Preparação de medicamentos manipulados**

A preparação de medicamentos manipulados é uma prática cada vez mais em desuso, graças à crescente industrialização da produção de medicamentos, reservando-se apenas para terapêuticas individualizadas muito específicas, para as quais ainda não existem alternativas no mercado.

Durante o estágio, não tive a oportunidade de preparar nenhum medicamento manipulado e, como tal, considero este aspeto um dos pontos fracos de toda esta experiência.

Ainda que menos frequente, a preparação de medicamentos manipulados continua a fazer parte da atividade farmacêutica, pelo que considero uma falha não ter acrescentado esse tipo de competências práticas à minha formação.

## **OPORTUNIDADES**

### **Formações**

A atividade farmacêutica, independentemente do seu âmbito, está subjacente a uma formação contínua e constante atualização.

Durante os quatro meses de estágio, tive a oportunidade de assistir a algumas formações proporcionadas por alguns laboratórios (Tabela 1) que permitiram aprofundar o meu conhecimento acerca de determinados produtos que existiam na farmácia, e assim adquirir uma maior segurança e qualidade no atendimento, através de um aconselhamento farmacêutico mais personalizado em relação ao utente, e completo do ponto de vista científico.

Considero, deste modo, que este tipo de formações representou uma mais-valia não só em termos de aprendizagem, como também no desenvolvimento de técnicas de *cross-selling*.

**Tabela 1: Formações assistidas durante o período de estágio.**

<b>Data</b>	<b>Formação</b>
04 mar	Workshop de Olho vermelho
11 mar	Suplementos alimentares – Pharma Nord
9 mai	Formação Avène – Proteção Solar e Novidades
13 jun	Ortopedia e as Novas Tecnologias – Intervenção do Farmacêutico

### **Contacto com público internacional**

Dada a sua proximidade à Universidade de Coimbra e ao centro histórico da cidade, a Farmácia Adriana é visitada diariamente por um grande número de turistas e estudantes estrangeiros.

Esta realidade permitiu-me não só melhorar a minha capacidade de comunicação em Inglês, como também ter uma maior noção das diferenças que existem em termos de

enquadramento regulamentar de alguns medicamentos, isto é, se são sujeitos ou não sujeitos a receita médica, e as suas indicações terapêuticas, em determinados países.

Foram muitas as vezes em que fui solicitada no sentido de encontrar um equivalente terapêutico para nomes comerciais que não existem em Portugal, na sua grande maioria pílulas contraceptivas e suplementos alimentares.

Este tipo de situações tornaram-se bastante desafiantes e enriquecedoras em termos de aprendizagem, uma vez que a abordagem partiu sempre de tentar descobrir a composição qualitativa e quantitativa do que me foi solicitado e, a partir daí, encontrar o equivalente terapêutico, através de pesquisas no Sifarma 2000<sup>®</sup>, permitindo-me adquirir uma maior destreza na utilização desta plataforma.

Embora em franca minoria, foram também algumas as vezes em que tive de encaminhar a pessoa para o médico, quando não existia um equivalente terapêutico. Na sua grande maioria, tratavam-se de medicamentos anti-hipertensores, cuja associação de substâncias e/ou respetivas dosagens não existem em Portugal, e só um médico poderia prescrever uma alternativa terapêutica igualmente efetiva e segura.

## **AMEAÇAS**

### **Falta de medicamentos nas farmácias**

A escassez de alguns medicamentos foi uma realidade que me acompanhou ao longo de todo o estágio.

Por decisões políticas e económicas, os preços dos medicamentos têm vindo a baixar em Portugal, acentuando cada vez mais a discrepância que existe entre os preços praticados a nível nacional e nos restantes países da Europa.

Deste modo, muitas empresas farmacêuticas racionam o fornecimento de medicamentos para o mercado português, em detrimento da exportação paralela para países europeus onde os preços são significativamente superiores, conduzindo à rutura sistemática dos *stocks* de muitos deles em Portugal, e em alguns casos, à sua retirada do mercado, apenas por questões económicas.

Por sua vez, os armazéns de distribuição grossista recorrem estrategicamente à exportação de uma percentagem desses medicamentos, através da qual conseguem obter



maiores margens de rentabilidade, enquanto que em território português abastecem, preferencialmente, farmácias com maior volume de faturação, rateando, por outro lado, o fornecimento de medicamentos a farmácias cujo volume de faturação seja menor.

Esta realidade tem dificultado cada vez mais o acesso a inúmeros medicamentos pelas farmácias e, conseqüentemente, por parte dos seus utentes, tornando-se um desafio diário para o farmacêutico que, muitas vezes, em articulação com o médico, tem de arranjar uma alternativa terapêutica equivalente, quando ela existe, de forma a assegurar a continuidade terapêutica de muitos dos seus utentes.

### **Receitas manuais**

Apesar de as receitas eletrónicas serem o formato transversal à maioria das prescrições médicas atuais, ainda se encontra prevista a utilização de receitas manuais nos casos em que se verifica a inadaptação do prescritor ao formato eletrónico, falência informática, prescrições efetuadas ao domicílio ou até um limite de quarenta receitas por mês.

Quando surgem, estes tipo de receitas exige uma atenção redobrada no ato na dispensa, uma vez que obrigam à verificação do cumprimento de determinadas normas de preenchimento, entre as quais:

1. Identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta, quando aplicável;
2. Vinheta identificativa do prescritor e respetivo contacto telefónico (este último facultativo);
3. Identificação da exceção que justifica a utilização da respetiva receita manual;
4. Nome e número do utente;
5. Data da prescrição (validade de 30 dias);
6. Assinatura do prescritor;
7. Em cada receita só podem estar prescritos até quatro medicamentos distintos, num total de quatro embalagens por receita;
8. Só podem ser prescritas, no máximo, duas embalagens por medicamento, com exceção de embalagens unitárias, que podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento;
9. Ausência de rasuras e caligrafias diferentes.

Qualquer incumprimento de algum destes requisitos coloca em causa a validade da receita para efeitos de comparticipação para o utente e, conseqüente, reembolso para a farmácia.

Para além disso, a própria ilegibilidade da caligrafia do médico implica que exista dificuldade em identificar qual o medicamento prescrito, obrigando, muitas vezes, a contactar o respetivo prescritor para efeitos de esclarecimento nesse sentido, tornando o atendimento em si mais demorado.

Deste modo, as receitas eletrónicas representam uma vantagem em termos de atendimento, uma vez que todos os dados da receita são inseridos automaticamente no Sifarma 2000<sup>®</sup>, evitando constrangimentos e tornando tudo muito mais célere. Na perspetiva do utente, tornam-se também mais práticas, uma vez não obrigam a que tenha de ser adquirido o número total de embalagens prescritas de uma só vez, apresentando, deste modo, um período de validade mais alargado, ao contrário das receitas manuais.

Assim sendo, considero que as receitas manuais representem uma ameaça. Pelo facto de surgirem com menos frequência, são mais suscetíveis a originar erros de dispensa por interpretações incorretas do que realmente foi prescrito, bem como na conferência do receituário, na sequência de validação de receitas que não cumprem os requisitos, com conseqüente perda do valor monetário do reembolso para a farmácia.

## **CASO PRÁTICO**

Uma utente, com cerca de 50 anos, dirige-se à farmácia e solicita uma embalagem de Imodium<sup>®</sup>, referindo encontrar-se com diarreia.

Comecei por inquirir a utente acerca da duração da sua condição, ao que ela responde que perdura há cerca de três dias. Na tentativa de perceber a etiologia da diarreia, questionei sobre o facto de apresentar algum outro sintoma associado, tal como febre, náuseas, vômitos, dores abdominais intensas ou presença de sangue ou muco nas fezes, ao qual esta responde negativamente, reforçando que não tinha comido nada “fora do normal” nos dias que antecederam o surgimento da diarreia.

Quando questionada se iniciara a toma de algum medicamento recentemente, esta refere que sim, retirando da carteira um blister de amoxicilina + ácido clavulânico. Prontamente, procuro perceber quando iniciara a sua toma, ao qual ela informa que havia iniciado há três dias.

Posto isto, comecei por transmitir à utente que a origem da diarreia poderia estar na toma do referido antibiótico, uma vez que a desregulação da flora intestinal é um efeito adverso muito comum de diversos antibióticos e, em particular, daquele que se encontrava a tomar, pelo que o bloqueio da diarreia através da toma de um antidiarreico, como o Imodium®, não seria o mais aconselhável.

Deste modo, sugeri que iniciasse a toma de um normalizador da flora intestinal, como por exemplo o UL-250®, reforçando a ideia de que não deveria interromper a toma do antibiótico, mas sim cumpri-la até ao final, tal como prescrito pelo médico, e prolongar a toma do UL-250® até um a dois dias após o término do antibiótico, de forma a estabilizar a flora intestinal.

Adicionalmente, procurei reforçar um conjunto de medidas não farmacológicas, tais como a importância de ingestão de líquidos e de uma dieta alimentar, evitando a ingestão de alimentos com muita gordura.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ser farmacêutico comunitário implica ter competências que vão muito para além do conhecimento científico na área do medicamento. As noções de gestão comercial e *marketing* são aspetos cada vez mais relevantes e diferenciadores no que toca à subsistência de uma farmácia nos dias de hoje.

Para além disso, as competências individuais de carácter humano e interpessoal adquirem também um papel de destaque neste contexto, uma vez que é fundamental saber comunicar e gerir conflitos, de forma a tirar o melhor partido da relação com o utente, e assim conseguir transmitir a mensagem pretendida de forma clara e assertiva.

Este estágio permitiu-me, deste modo, trabalhar as referidas vertentes, que me tornaram uma pessoa mais versátil e capaz do ponto de vista profissional.

## **CAPÍTULO III**

# **PERTURBAÇÕES FISIOLÓGICAS INDUZIDAS PELOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES: A PROBLEMÁTICA DA BANALIZAÇÃO DO ACESSO AO MEDICAMENTO**

Monografia sob a orientação do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio,  
apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.



UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AINE<sub>s</sub></b>	Anti-inflamatórios não esteroides
<b>AMP</b>	Monofosfato de adenosina
<b>ATP</b>	Adenosina Trifosfato
<b>COX</b>	Ciclooxigenase
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>IECAs</b>	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina II
<b>MSRM</b>	Medicamento sujeito a receita médica
<b>MNSRM</b>	Medicamento não sujeito a receita médica
<b>NSAIDs</b>	<i>Non steroidal anti-inflammatory drugs</i>
<b>OMS</b>	Organização mundial de saúde
<b>PLA<sub>2</sub></b>	Fosfolipase A <sub>2</sub>
<b>ROS</b>	Espécies reativas de oxigénio
<b>TFG</b>	Taxa de Filtração Glomerular

## RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são uma das classes terapêuticas mais utilizadas a nível mundial e, em particular, entre a população portuguesa.

Apesar do seu longo historial de efetividade no tratamento da dor e da inflamação, apresentam um perfil de segurança complexo, graças à inibição generalizada que exercem sob as cicloxigenases (COX), enzimas fundamentais no decorrer do processo inflamatório, que desempenham, simultaneamente, funções fisiológicas de relevo em diversos sistemas do organismo.

Deste modo, a inibição das COX nesses locais, pode dar origem a uma série de perturbações fisiológicas graves, exigindo uma gestão cuidada e criteriosa do consumo de AINEs, com maior foco em casos de automedicação, onde não ocorre, na grande maioria das situações, um aconselhamento e acompanhamento devidos por parte de um profissional de saúde.

Apesar disso, alguns AINEs foram considerados seguros o suficiente para serem dispensados fora das farmácias, passando a estar disponíveis em diversos estabelecimentos comerciais, como pontos de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica.

Neste trabalho, pretendemos discutir os principais mecanismos de toxicidade dos AINEs, e refletir acerca do impacto da banalização do acesso ao medicamento, na prática de uma automedicação, maioritariamente irresponsável e inconsciente dos riscos associados à toma deste tipo de fármacos.

**Palavras-chave:** anti-inflamatórios não esteroides, nefrotoxicidade, gastrointestinal, cardiovascular, automedicação.

## **ABSTRACT**

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most used therapeutical classes in the world and, particularly, among the portuguese population.

Despite of their long history of effectiveness in the treatment of inflammation and pain, they show a complex safety profile, due to the generalized inhibition of cyclooxygenases (COX), key enzymes during the inflammatory process, which simultaneously perform important physiological functions in several systems of the organism.

Thus, inhibition of the COX at these sites, can lead to a number of serious physiological disturbances, and requires a careful and judicious management of NSAIDs consumption, with greater focus in cases of self-medication, where, most of the times, there is no counselling by a health professional.

Nevertheless, some NSAIDs were considered safe enough to be sold outside of pharmacies, becoming available in several stores, as non-prescription drug outlets.

In this dissertation, it will be discussed the main mechanisms of toxicity induced by NSAIDs and the impact of banalization of the access to medicines, in the practice of a self-medication, mostly irresponsible and unaware of the risks associated to the consumption of this kind of drugs.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nephrotoxicity, gastrointestinal, cardiovascular, self-medication.

## INTRODUÇÃO

A inflamação associada a dor aguda ou crónica é um problema de saúde global com grande impacto na qualidade de vida e atividade diária de milhares de pessoas (Wehling, 2014).

Estima-se que, por dia, mais de 30 milhões de pessoas utilizem anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), um número que tem vindo a aumentar com a crescente facilidade de acesso a este tipo de medicamentos em diversos países (Gunaydin and Bilge, 2018) (Nunes et al., 2016).

Em termos regulamentares, os AINEs podem ser classificados como medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia, consoante a substância ativa e/ou dosagem que apresentam, sendo que esta classificação varia, ainda, de acordo com o sistema regulamentar de cada país.

Em 2005, foi aprovada em Portugal, uma medida de incentivo à extensão do número de pontos de venda de vários MNSRM, incluindo alguns AINEs, que passaram a estar disponíveis fora das farmácias, nomeadamente em parafarmácias e algumas superfícies comerciais.

Culturalmente, parece existir uma ideia de segurança e baixo risco associada à toma destes fármacos, que conduz ao seu uso alargado e irracional, na grande maioria das vezes devido à prática de uma automedicação inconsciente, por falta de aconselhamento por parte de um médico ou farmacêutico.

Contudo, apesar de alguns deles terem vindo a ser considerados seguros e inócuos o suficiente para serem vendidos sem prescrição médica, são moléculas capazes de induzir efeitos tóxicos em sistemas-chave do organismo, quando usadas inadequadamente.

São diversos os estudos que demonstram que a facilidade de acesso a este tipo de medicamentos, conduz a um aumento significativo da ocorrência desses efeitos secundários, muitos deles de carácter grave (Nunes et al., 2016).

Neste sentido, enquanto fármacos que apresentam um perfil de segurança complexo, a banalização do seu acesso deve representar, hoje em dia, uma preocupação para os profissionais de saúde e ser motivo de reflexão acerca dos riscos que decorrem do seu uso, tendo o farmacêutico um papel fundamental no processo de desmistificação de falsas crenças, no que toca à minimização ou ausência de riscos associados à toma de AINEs, o que constitui uma valorização do aconselhamento e função do farmacêutico enquanto profissional de saúde.



## INFLAMAÇÃO

A inflamação é um mecanismo fisiológico de resposta por parte do sistema imunitário, provocado por diversos estímulos nóxios, entre os quais, trauma, infecção ou *stress* (Medzhitov, 2008). Consoante as suas características e duração, pode assumir duas formas básicas, a aguda e a crónica (Sala *et al.*, 2018).

De um modo geral, a resposta inflamatória aguda é intrinsecamente benéfica, uma vez que atua na eliminação da causa, na reparação de danos provocados nos tecidos e no restabelecimento da sua função fisiológica normal, sendo, por isso, necessária ao organismo, quando este é exposto a algum estímulo pró-inflamatório, perturbador da sua homeostase (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

A inflamação aguda constitui, assim, a habilidade do organismo para responder a um estímulo injurioso, sendo essa resposta inicial mediada principalmente por macrófagos e mastócitos locais. Quando ativadas por estímulos, através de recetores específicos, estas células do sistema imunitário iniciam a produção de diversos mediadores inflamatórios, fundamentais na modulação do processo inflamatório e, em particular, no recrutamento local de leucócitos (Medzhitov, 2008). Deste modo, durante uma resposta inflamatória, ocorre um aumento da concentração de alguns desses mediadores químicos, que dá origem aos sinais e sintomas clássicos da inflamação, tais como rubor, calor, edema, dor e, em casos extremos, perda de função, os quais surgem independentemente do estímulo que lhe deu origem (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

Esses mediadores podem ser subdivididos em diferentes grupos, de acordo com as suas propriedades bioquímicas, entre os quais, aminas vasoativas (serotonina e histamina), fragmentos do complemento (C3a, C4a e C5a), mediadores lipídicos (eicosanóides e fatores de ativação plaquetar), citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral- $\alpha$ , Interleucina-1, Interleucina-6), peptídeos vasoativos e diversas enzimas proteolíticas, como a elastina, catepsinas e metaloproteinases matriciais. Consoante o tipo de estímulo inicial, são produzidos diferentes mediadores inflamatórios, de forma a adequar a resposta por parte do sistema imunitário (Medzhitov, 2008).

Contudo, em caso de fracasso da resposta inflamatória aguda, ou na existência de determinada patologia, pode instalar-se um estado inflamatório autoperpetuante, designado por inflamação crónica, sem benefício aparente para o organismo, uma vez que pode conduzir à destruição dos tecidos e, conseqüentemente, à perda funcional do órgão afetado. Deste modo, a inflamação crónica requer intervenção médica, de modo a controlar e, idealmente,

impedir danos destrutivos resultantes de uma resposta inflamatória excessiva e prolongada no tempo, que poderá estender-se por meses ou anos.

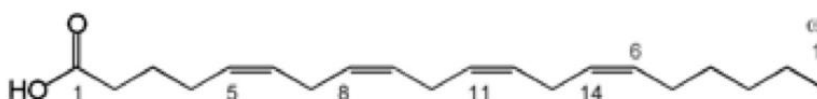
A inflamação crônica associada à dor é, hoje em dia, um dos maiores problemas de saúde a nível global, subjacente a diversas doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso, diversas doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e vários tipos de cancro (Sala *et al.*, 2018).

### **Prostaglandinas, Metabolismo, Funções e Terapêutica**

As prostaglandinas são um grupo de compostos celulares lipídicos semelhantes a hormonas, que não circulam na corrente sanguínea, funcionando como mediadores autócrinos e parácrinos, e exercendo, deste modo, os seus efeitos na célula que as produziu e em células vizinhas (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

Em condições fisiológicas normais, são produzidas por quase todas as células do organismo em quantidades baixas, revelando ser fundamentais no decorrer de diversas funções fisiológicas (Gunaydin and Bilge, 2018).

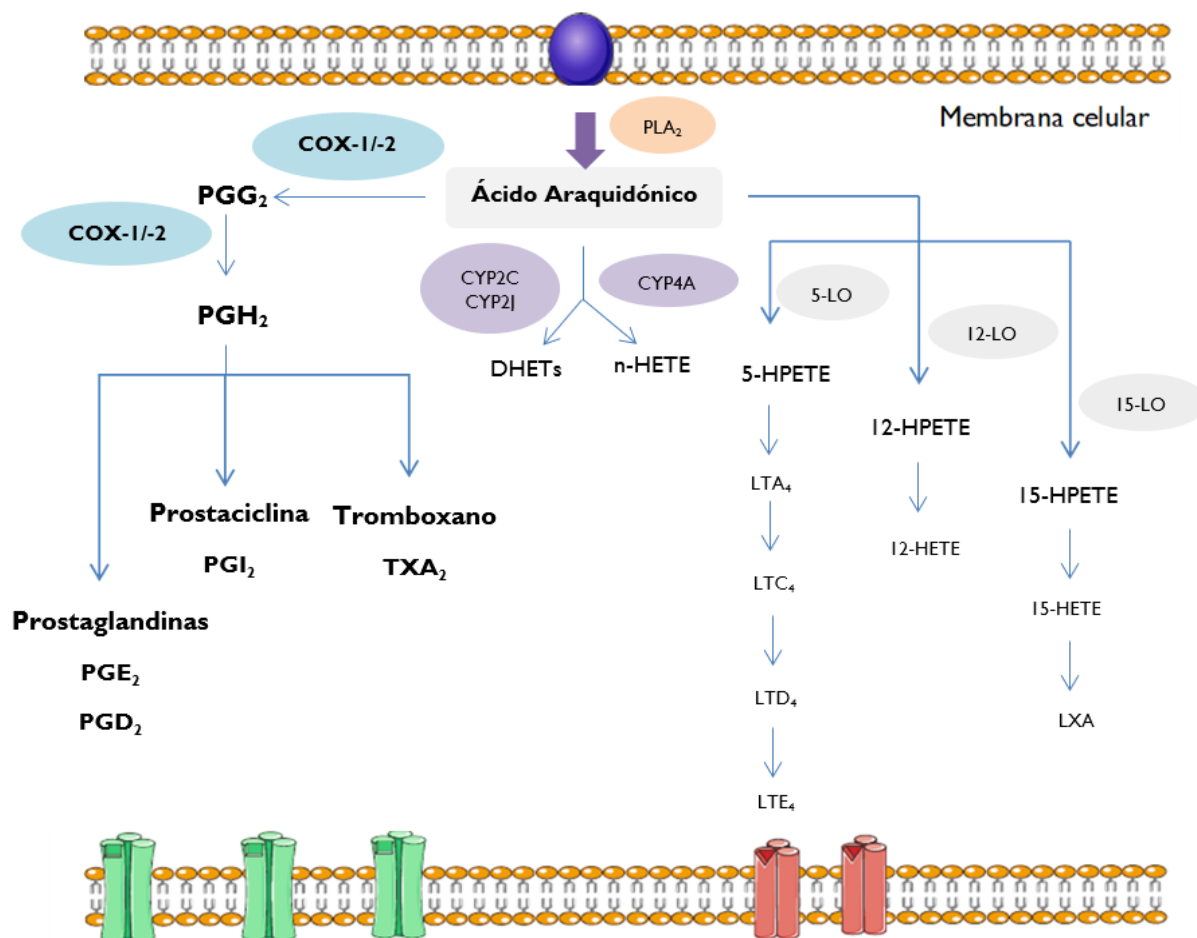
A sua síntese ocorre a partir do ácido araquidónico, um ácido gordo polinsaturado com vinte átomos de carbono e quatro ligações duplas (20:4), presente na membrana das células, na forma esterificada, como se pode observar na figura 1 (Sala *et al.*, 2018). Por ser dotado de flexibilidade e mobilidade, confere fluidez e permeabilidade seletiva à membrana celular, para além de desempenhar um papel fundamental na preservação da integridade da célula e dos seus organelos (Tallima and El Ridi, 2017).



**Figura 1: Estrutura do ácido araquidónico** (Adaptado de Tallima and El Ridi, 2017).

Na presença de um estímulo de natureza inflamatória, hormonal ou mitogénica, ocorre a ativação da fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), uma enzima que hidrolisa os fosfolípidos da membrana, principalmente a fosfatidilcolina e a fosfatiletanolamina, libertando o ácido araquidónico (Gunaydin and Bilge, 2018).

Uma vez no citoplasma, este sofre metabolização, que pode ocorrer, essencialmente, por três vias enzimáticas distintas: a via da lipoxigenase, da cicloxigenase e do citocromo P450, que em conjunto formam aquilo que se designa por cascata do ácido araquidónico (Figura 2).



**Figura 2: Representação esquemática das diferentes vias da cascata do ácido araquidónico** (Adaptado de Meirer *et al.*, 2014). COX-1/-2: cicloxigenase 1 e 2; PLA<sub>2</sub>: fosfolipase A<sub>2</sub>; CYP: Citocromo P450; DHET: ácido dihidroxieicosatrienóico; EET: ácido epoxieicosatrienóico; HETE: ácido hidroxieicosatetranóico; HPETE: ácido hidroperoxieicosatetranóico; LO: lipoxigenase; LT: leucotrieno; LX: lipoxina; PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E<sub>2</sub>; PGD<sub>2</sub>: prostaglandina D<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; TXA<sub>2</sub>: tromboxano A<sub>2</sub>.

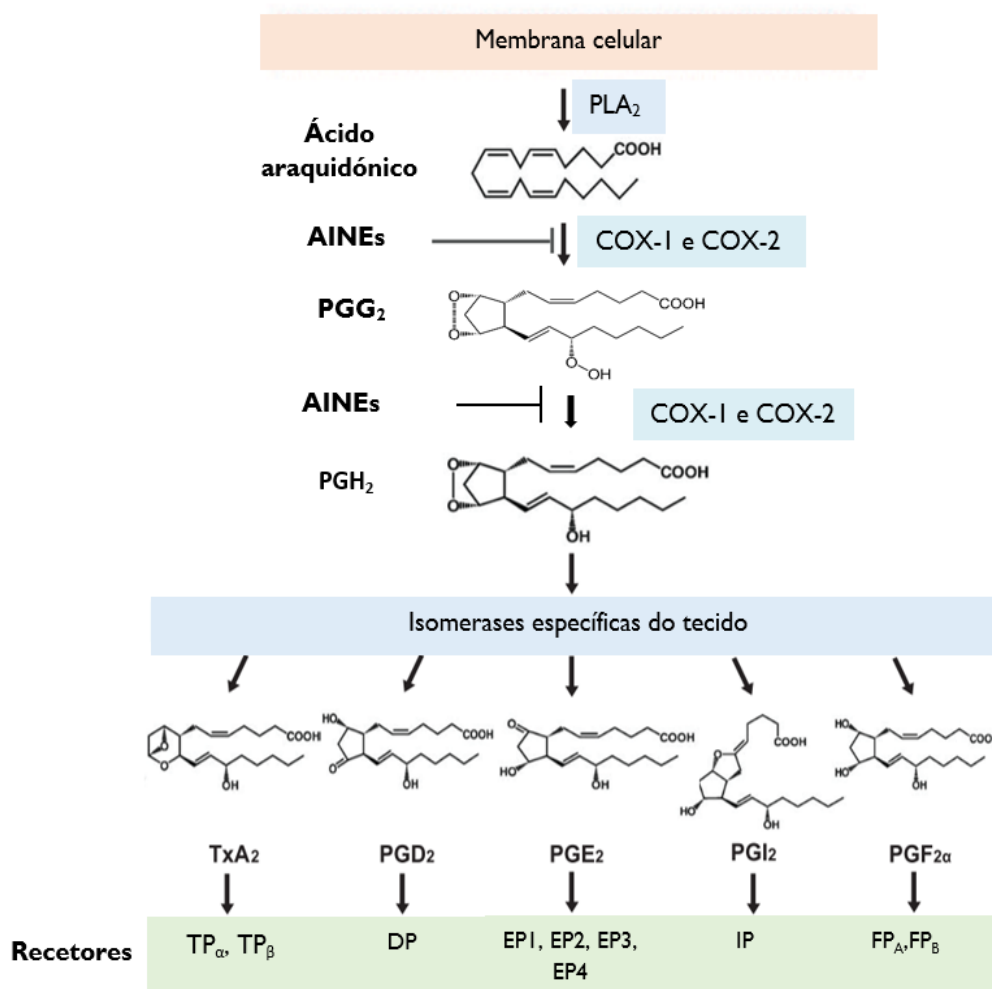
Esta cascata dá origem a uma série de compostos designados por eicosanóides, ácidos gordos com vinte átomos de carbono das famílias ómega-3 e ómega-6, que após libertação extracelular, atuam como mediadores nas células-alvo, dando origem a uma variedade de efeitos fisiológicos (Figura 2) (Capra *et al.*, 2014).

Da metabolização do ácido araquidónico pela via da cicloxigenase resulta, em particular, uma subfamília designada por prostanóides, da qual fazem parte as prostaglandinas D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>, a prostaciclina e o tromboxano A<sub>2</sub>, os mais relevantes do ponto de vista biológico,

tendo em conta o seu papel no organismo e, em particular, na resposta inflamatória (Capra et al., 2014).

Inicialmente, as cicloxigenases catalisam a adição de uma molécula de oxigénio ao ácido araquidónico, formando um produto intermediário instável, a prostaglandina G<sub>2</sub>, que por sua vez é reduzida a prostaglandina H<sub>2</sub>, esta mais estável, que serve de substrato para a síntese das prostaglandinas e do tromboxano A<sub>2</sub> (Figura 3).

Consoante o tipo de tecido, são expressas isomerases específicas, dando origem a diferentes tipos de prostaglandinas, que desempenham funções distintas e específicas do local onde atuam (Figura 3).



**Figura 3: Via de biossíntese de prostanóides** (Adaptado de Ricciotti and FitzGerald, 2011). PLA<sub>2</sub>: fosfolipase A<sub>2</sub>; AINEs: anti-inflamatórios não esteroides; COX-1: cicloxigenase 1; COX-2: cicloxigenase 2; PGG<sub>2</sub>: prostaglandina G<sub>2</sub>; PGH<sub>2</sub>: prostaglandina H<sub>2</sub>; TXA<sub>2</sub>: tromboxano A<sub>2</sub>; PGD<sub>2</sub>: prostaglandina D<sub>2</sub>; PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; PGF<sub>2α</sub>: prostaglandina F<sub>2α</sub>; TP<sub>α</sub>: recetor α do tromboxano; TP<sub>β</sub>: recetor β do tromboxano; DP: recetor da prostaglandina D<sub>2</sub>; EP: recetor da prostaglandina E<sub>2</sub>; IP: recetor da prostaciclina; FP<sub>A</sub>: recetor A da prostaglandina F<sub>2α</sub>; FP<sub>B</sub>: recetor B da prostaglandina F<sub>2α</sub>.

As prostaglandinas exercem os seus efeitos biológicos através da ligação a recetores prostanóides acoplados à proteína G localizados, maioritariamente, na membrana das células.

Desta subfamília de recetores fazem parte oito membros, entre os quais quatro subtipos do recetor da prostaglandina  $E_2$ , designados por recetores EP1, EP2, EP3 e EP4, da prostaglandina  $D_2$  (DPI), da prostaglandina  $F_{2\alpha}$  (FP), da prostaciclina (IP) e, ainda, do tromboxano  $A_2$  (TP), classificados de acordo com o prostanóide para o qual apresentam uma maior afinidade. Para além destes, existem duas isoformas do recetor TP, alfa e beta, duas isoformas do recetor FP, A e B, e ainda oito variantes do recetor EP3, que derivam de *splicing* alternativo (Figura 3) (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

Apesar de partilharem uma estrutura comum, cada recetor encontra-se acoplado preferencialmente, a uma isoforma específica da proteína G, sendo as  $G_s$ ,  $G_i$  e  $G_q$  as principais isoformas (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

A ligação das prostaglandinas aos seus respetivos recetores dá origem à ativação da proteína G, desencadeando uma série de vias de sinalização intracelulares, responsáveis pela libertação de segundos mensageiros, entre os quais o monofosfato de adenosina (AMP) cíclico, o cálcio e o inositol trifosfato, moléculas sinalizadoras que induzem alterações fisiológicas na célula (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

Em particular, a ligação aos recetores EP2, EP4, IP e DPI resulta na ativação da proteína  $G_s$ , que, por sua vez, estimula a adenilciclase, uma enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato (ATP) em AMP cíclico, originando um aumento substancial da concentração intracelular deste último. Enquanto segundo mensageiro, o AMP cíclico ativa a proteína cinase A, que dá início a uma série de reações de fosforilação, culminando numa resposta celular específica (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

Por outro lado, a ligação aos recetores EP1 e FP resulta na ativação da proteína  $G_q$ , que, por sua vez, ativa a fosfolipase C, uma enzima que metaboliza o fosfatidilinositol presente na membrana, conduzindo à formação de inositol. Este migra para o citoplasma, ligando-se a recetores específicos, e induzindo a mobilização do cálcio para o meio intracelular. O aumento da concentração intracelular de cálcio funciona, desta forma, como um mensageiro celular (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

Através destas vias de sinalização, as prostaglandinas exercem, assim, uma dualidade de efeitos, quer na manutenção de algumas das funções homeostáticas do organismo, quer na mediação da resposta inflamatória. Na presença de um estímulo pró-inflamatório, o seu nível

e perfil alteram-se, ocorrendo um aumento significativo da sua síntese, sendo, por isso, consideradas os mediadores-chave de todo o processo inflamatório.

Em particular, as prostaglandinas  $E_2$  são responsáveis por alguns dos principais sinais e sintomas inflamatórios. Durante uma resposta inflamatória, o aumento da sua síntese provoca uma dilatação arterial e uma maior permeabilidade microvascular. Consequentemente, ocorre um aumento do fluxo sanguíneo local, que dá origem ao rubor e edema, característicos de um tecido inflamado (Ricciotti and FitzGerald, 2011). A dor associada à inflamação resulta da ação das prostaglandinas  $E_2$  a nível periférico, através do aumento da sensibilidade dos nociceptores e da atividade de diferentes mediadores envolvidos no desenvolvimento de hiperalgesia (Tacconelli *et al.*, 2017). Contudo, em condições fisiológicas normais, este tipo de prostaglandinas é um dos mais produzidos no nosso organismo, participando na resposta imunitária, na regulação da pressão arterial, na manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal, e ainda na fertilidade (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

A prostaciclina, para além do seu papel na regulação da homeostase cardiovascular, é produzida rapidamente, e em grandes quantidades, em casos de lesão tecidular e inflamação, contribuindo para o aparecimento de dor e formação de edema (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

A prostaglandina  $D_2$  é, principalmente, produzida a nível do sistema nervoso central e dos tecidos periféricos. No cérebro, participa na regulação do sono, para além de fazer parte de diversas atividades do sistema nervoso, incluindo a perceção da dor. De igual forma, surge também associada à inflamação e a situações de atopia, uma vez que é produzida por mastócitos ativados, desencadeando uma resposta alérgica. Na presença de um alérgeno, ocorre uma produção aumentada de prostaglandina  $D_2$ , em indivíduos sensíveis (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

Por outro lado, as prostaglandinas  $F_{2\alpha}$  produzidas, maioritariamente, no sistema reprodutor feminino, desempenham um papel importante na ovulação, contração uterina e iniciação do parto. Alguns estudos demonstram ainda uma elevada síntese desta prostaglandina em indivíduos com determinadas condições inflamatórias crónicas, entre as quais artrite reumatoide, artrite psoriática, artrite reativa e osteoartrite (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

A síntese de prostaglandinas está, portanto, dependente da atividade das cicloxigenases (COX), enzimas bifuncionais que existem sob duas: a COX-1 e COX-2 (Ricciotti and FitzGerald, 2011). Apesar de serem semelhantes dos pontos de vista estrutural e funcional,

desempenham diferentes papéis no organismo, alguns deles ainda pouco compreendidos (Angiolillo and Weisman, 2016) (Sala *et al.*, 2018).

A COX-1 é expressa de forma constitutiva na maioria das células, sendo responsável pela síntese basal das prostaglandinas e do tromboxano A<sub>2</sub>. Contrariamente, a COX-2 é uma enzima indutível, cuja expressão aumenta em resposta a estímulos pró-inflamatórios numa grande variedade de tecidos (Angiolillo and Weisman, 2016). Contudo, também é expressa de forma constitutiva, onde contribui para a fisiologia renal, função reprodutora, reabsorção óssea e neurotransmissão (Moore *et al.*, 2015).

Assim sendo, considera-se que ambas as isoformas da COX desempenhem funções homeostáticas, ao mesmo tempo que contribuem para a síntese de prostanóides durante a resposta inflamatória (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

Apesar de a inflamação ser um mecanismo regulado por uma grande variedade de mediadores inflamatórios, as prostaglandinas revelam-se essenciais não só no desencadear da resposta inflamatória como, mais tarde, na própria resolução do processo inflamatório, evidenciando, desde logo, a sua complexidade no organismo (Ricciotti and FitzGerald, 2011).

Nas últimas décadas, a maioria das enzimas que intervêm na cascata do ácido araquidónico foram alvo de estudo, tendo em vista o tratamento da dor e da inflamação. Sabe-se, hoje, que as COX constituem o principal alvo terapêutico para esse efeito, sendo os AINEs um dos seus principais efetores (Angiolillo and Weisman, 2016).

## **ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES**

Os AINEs são uma classe terapêutica com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas, altamente efetiva na gestão de condições inflamatórias agudas ou crónicas (Gunaydin and Bilge, 2018).

Na prática clínica, são largamente usados em casos que envolvem desde situações agudas comuns, tais como enxaqueca, dismenorreia, dores músculo-esqueléticas, dores dentárias e em casos de cirurgia menor; até condições inflamatórias mais severas, como por exemplo artrite reumatoide e osteoartrite, que implicam uma gestão da dor crónica a longo prazo (Wehling, 2014) (Nunes *et al.*, 2016).

A sua elevada efetividade deve-se ao facto de serem capazes de inibir a síntese de prostaglandinas, uma vez que se ligam de forma competitiva ao local ativo das COX, impedindo

a metabolização do ácido araquidónico por parte destas enzimas. Assim, uma vez bloqueada a via de síntese destes mediadores inflamatórios, dá-se a resolução da inflamação, com consequente alívio da dor associada (Tacconelli *et al.*, 2017).

A maioria dos AINEs atua como inibidores reversíveis e competitivos das COX, ao contrário do ácido acetilsalicílico que inibe de forma irreversível a COX-I (Wehling, 2014).

Apesar de partilharem a mesma ação farmacológica, estes fármacos são uma classe terapêutica bastante heterogénea dos pontos de vista químico e farmacocinético, que pode ser subdividida em diferentes grupos, consoante a estrutura química que os caracteriza (Theken, 2018). Assim, os AINEs podem derivar estruturalmente de moléculas como o ácido antranílico, ácido acético, ácido propiónico, salicilatos, indol e ideno e, ainda, de compostos pirazolónicos e sulfanilamídicos, tal como descrito na tabela I (Díaz-González and Sánchez-Madrid, 2015).

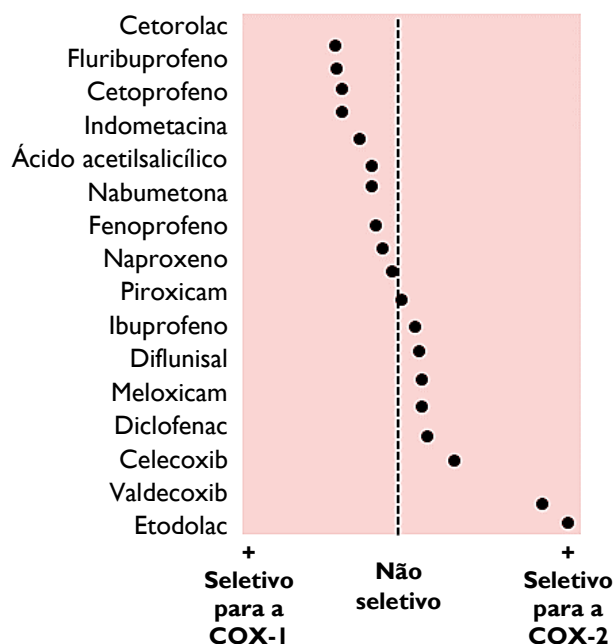
**Tabela I: Famílias dos anti-inflamatórios não esteroides** (Adaptado de Díaz-González and Sánchez-Madrid, 2015).

Famílias de AINEs	Exemplos
Não seletivos	
Derivados salicilados	Ácido acetilsalicílico
Derivados do ácido antranílico	Ácido mefenâmico, ácido niflúmico, ácido flufenâmico, etofenamato
Derivados do ácido acético	Diclofenac, aceclofenac, bendazac, cetorolac, fentiazac e diflunisal
Derivados do ácido propiónico	Ibuprofeno, dexibuprofeno, naproxeno, fluribuprofeno, cetoprofeno, fenbufeno, ácido tiaprofénico
Derivados pirazolónicos	Fenilbutazona, metamizol, zapropazona
Derivados do indol e do indeno	Indometacina, acemetacin, etodolac
Oxicans	Lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam
Derivados sulfanilamídicos	Nimesulida
Compostos não acídicos	Nabumetona
Inibidores seletivos da COX-2	Celecoxib, etoricoxib, lumaricoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib

A par disso, nem todos eles apresentam o mesmo grau de seletividade para as diferentes isoformas da COX (Figura 4). Os inibidores não-seletivos, também conhecidos por AINEs tradicionais, inibem as COX-I e COX-2, como é o caso do naproxeno, do diclofenac e do ibuprofeno, enquanto que os inibidores seletivos da COX-2, vulgarmente designados por



“coxibs”, são capazes de inibir de forma mais seletiva a COX-2 e, em menor extensão, a COX-1 (Angiolillo and Weisman, 2016).



**Figura 4: Seletividade dos anti-inflamatórios não esteroides para as cicloxigenases** (Adaptado de Goodman and Gilman, 2011). COX-1: cicloxigenase 1; COX-2: cicloxigenase 2

### Propriedades Farmacocinéticas

A enorme diversidade química e farmacocinética inerente aos AINEs enquanto classe terapêutica, contribui para que possa existir não só alguma variabilidade em termos de efetividade de ação anti-inflamatória e analgésica, mas principalmente no que diz respeito ao seu perfil de segurança (Angiolillo and Weisman, 2017).

Este tipo de fármacos é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal após ingestão, e apresenta uma elevada biodisponibilidade, sendo que sofre uma eliminação pré-sistêmica praticamente negligenciável, atingindo o seu pico de concentração plasmática entre um período de duas a três horas (Tacconelli *et al.*, 2017).

Para além disso, a distribuição no organismo e a acumulação no local da inflamação são aspetos a ter em conta, no que toca ao risco de ocorrência de efeitos adversos.

Os AINEs que apresentam grupos funcionais ácidos, como por exemplo o diclofenac, ibuprofeno e cetoprofeno, e que têm uma elevada afinidade para as proteínas plasmáticas, têm tendência a acumular no local da inflamação (Tacconelli *et al.*, 2017).

O diclofenac e o ibuprofeno em particular, têm a capacidade de acumular no fluido sinovial das articulações inflamadas, fazendo com que as concentrações terapêuticas no local da inflamação permaneçam superiores às do plasma, permitindo um alívio sustentado da dor e uma maior tolerabilidade, devido à menor incidência de efeitos adversos em tratamentos a longo prazo (Theken, 2018).

Por outro lado, os AINEs que possuem grupos funcionais não-acídicos, tais como o celecoxib e etoricoxib, distribuem-se de forma mais homogênea pelo organismo (Angiolillo and Weisman, 2016) (Tacconelli et al., 2017).

## **PERTURBAÇÕES FISIOLÓGICAS INDUZIDAS POR AINES NOS SISTEMAS**

Apesar dos efeitos anti-inflamatórios e analgésicos dos AINEs estarem dependentes da extensão e duração da inibição da COX-2 no local da inflamação, a ação simultânea sob as COX, que não estão propriamente envolvidas no processo inflamatório, pode dar origem a um largo espectro de efeitos indesejáveis, principalmente, nos locais do organismo onde desempenham funções fisiológicas de elevada importância (García-Rayado et al., 2018) (Tacconelli et al., 2017).

Neste sentido, os AINEs surgem como uma das principais causas de reações adversas medicamentosas, com maior incidência, particularmente, nos sistemas gastrointestinal, cardiovascular e renal (Appleton et al., 2011).

### **Sistema Gastrointestinal**

As complicações gastrointestinais são o efeito adverso mais referido e tido em conta no uso de AINEs, devido à frequência com que surgem e à severidade dos seus efeitos, apesar de serem os de mais fácil controlo por parte dos profissionais de saúde.

Esses efeitos podem assumir desde formas mais ligeiras, tais como dispepsia, desconforto gástrico, inchaço, refluxo gastroesofágico, dor abdominal e falta de apetite (com consequente perda de peso), que não revelam danos estruturais aparentes; até efeitos mais severos, incluindo hemorragias gastrointestinais graves, úlceras e perfurações, detetáveis através de exames endoscópicos, e que podem resultar na hospitalização ou morte do indivíduo em casos mais graves (Wehling, 2014).

A maioria deles deve-se, essencialmente, à inibição farmacológica da COX-I, expressa de forma constitutiva no trato gastrointestinal. Fisiologicamente, esta isoforma da COX está envolvida na síntese de prostaglandinas que estimulam a produção e secreção de muco e bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ), aumentam o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica por vasodilatação e promovem a proliferação das células epiteliais (Bjarnason *et al.*, 2018).

A produção de muco é determinada pela interação entre os agentes agressores presentes no lúmen (ácido, pepsina, *Helicobacter pylori* no caso do estômago; bÍlis e bactÉrias no caso do intestino delgado) e a superfície do epitélio, sendo as prostaglandinas locais um dos principais mediadores de todo o processo (Bjarnason *et al.*, 2018).

De uma forma geral, a COX-I estÁ associada a um efeito mucoprotetor, sendo que a sua inibiçÁo induzida pelos AINEs resulta numa diminuiçÁo da produçÁo de muco, com conseqüente comprometimento dos mecanismos fundamentais de defesa da mucosa gástrica (Wehling, 2014) (Bjarnason *et al.*, 2018).

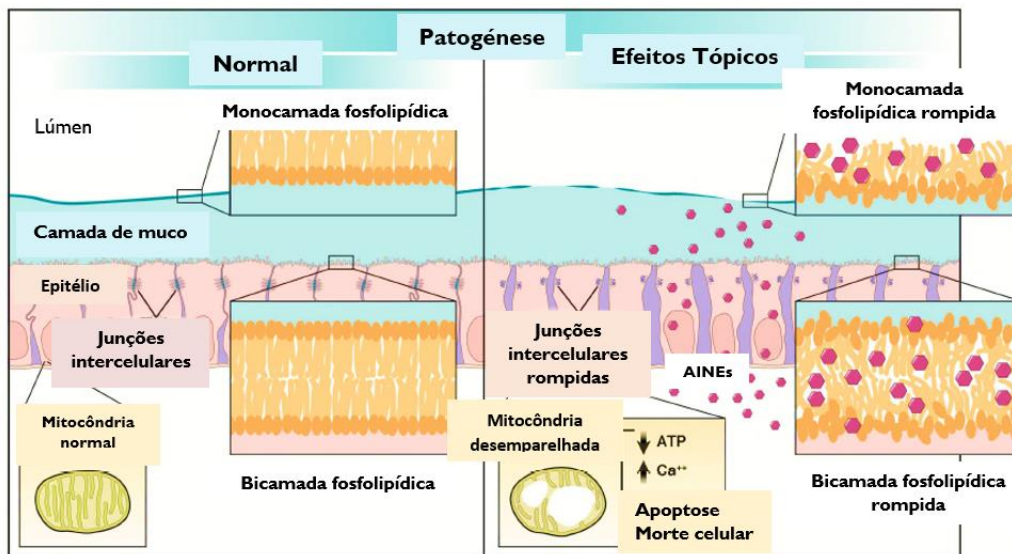
A nÍvel intestinal, as prostaglandinas sÁo um dos principais mediadores que contribuem para a regulaçÁo e manutençÁo da microcirculaçÁo, a par dos leucotrienos, óxido nítrico e ácido sulfídrico. Em caso de lesÁo, estes mediadores atuam no sentido de aumentar o fluxo sanguíneo microvascular, e deste modo promover a cicatrizaçÁo da mucosa. Uma diminuiçÁo da síntese das prostaglandinas locais, contraria esse fluxo sanguíneo compensatÓrio, dificultando o processo de reparaçÁo (Bjarnason *et al.*, 2018).

Contudo, apesar de a inibiçÁo da COX-I ser o principal mecanismo associado ao aparecimento de complicaçÁes gastrointestinais, existem outros mecanismos independentes da açÁo sob estas enzimas, que contribuem para a formaçÁo de lesÓes a nÍvel gástrico. As propriedades fÍsicas e quÍmicas intrínsecas à prÓpria molÉcula podem estar na origem de uma sÉrie de efeitos lesivos, designados por efeitos tÓpicos (Figura 5) (Bjarnason *et al.*, 2018).

Neste sentido, os AINEs tÊM a capacidade de interagir com a camada de muco, e com a bicamada fosfolipídica do trato gastrointestinal, tornando o revestimento da mucosa menos hidrofÓbico e, como tal, mais exposto a agentes agressores, tais como os ácidos e as pepsinas presentes no estômago, e a bÍlis no intestino delgado (Figura 5) (Bjarnason *et al.*, 2018).

Para além disso, sÁo capazes de dissociar a cadeia de fosforilaçÁo oxidativa mitocondrial. Essa dissociaçÁo conduz a uma sÉrie de eventos que provocam a depleçÁo de adenosina trifosfato (ATP) e a perda de integridade das junçÓes intercelulares do trato

gastrointestinal, aumentando a permeabilidade da mucosa que, em última instância, pode levar à apoptose e morte celular (Figura 5) (Bjarnason *et al.*, 2018).



**Figura 5: Mecanismo dos efeitos tópicos a nível gastrointestinal** (Adaptado de Bjarnason *et al.*, 2018). ATP: adenosina trifosfato, ca<sup>++</sup>: cálcio.

Diversos estudos apontam para o facto de que os efeitos tópicos mencionados estejam na base do aparecimento de danos gastrointestinais e que apenas a inibição da COX-1, aliada à ação dos agentes agressores presentes no lúmen, dê origem a consequências mais graves, tais como erosões da mucosa e úlceras (Bjarnason *et al.*, 2018).

Porém, o risco de vir a desenvolver complicações gastrointestinais não é o mesmo em todos os indivíduos, sendo que este pode depender da dose, da duração do tratamento, do tipo de AINE e da existência prévia de determinados fatores de risco.

Embora muitas das lesões gastrointestinais sejam assintomáticas, mais de 40% dos indivíduos que tomam AINEs apresentam sintomas referentes ao trato gastrointestinal alto durante o tratamento, sendo o refluxo gastroesofágico e a dispepsia os mais frequentes (Sostres and Lanás, 2016).

Na prática clínica, a preocupação torna-se ainda maior nos casos onde ocorre uma toma prolongada deste tipo de medicamentos, sabendo-se que 70% dos indivíduos que usam AINEs de forma prolongada sofrem uma inflamação do intestino delgado e 30% deles sofrem úlceras e erosões (Bjarnason *et al.*, 2018).

São inúmeros os estudos que demonstram que o risco de desenvolver uma úlcera péptica é 4 a 5 vezes maior em indivíduos que tomam AINEs, do que naqueles que não o fazem (Sostres and Lanas, 2016).

Contudo, a idade é um dos principais fatores de predisposição ao surgimento de úlceras, que em muitos dos casos, leva a hospitalização. De facto, com o envelhecimento dá-se a senescência da mucosa gástrica, que se vai tornando mais fina, e os vasos sanguíneos cada vez mais frágeis, para além de ocorrer uma diminuição natural da expressão das COX. Deste modo, o risco de desenvolver alguma complicação gastrointestinal tende a sofrer um aumento progressivo com a idade (Wehling, 2014). Apesar disso, o historial prévio de úlcera continua a ser o fator mais determinante para o surgimento destes danos associados ao uso de AINEs (Sostres and Lanas, 2016).

Adicionalmente, a associação de dois ou mais AINEs aumenta significativamente a ocorrência de hemorragias, incluindo a associação de um AINE com o ácido acetilsalicílico em doses baixas, combinação que surge frequentemente na prática clínica (Sostres and Lanas, 2016).

Por tudo isto, os efeitos a nível gastrointestinal representam particularmente um desafio, uma vez que tanto podem ocorrer em tratamentos de pequena duração com doses elevadas (muitas vezes, dor abdominal e diarreia), bem como em tratamentos de longa duração com doses baixas (no caso das úlceras e/ou perfurações), exigindo por isso uma gestão cuidada da toma de AINEs e um acompanhamento e aconselhamento do doente (Nunes *et al.*, 2016).

## **Sistema Renal**

Os rins são a principal via de eliminação da grande maioria dos fármacos e toxinas do organismo (Pai, 2015). Enquanto órgãos de elevada perfusão, que recebem 20 a 25% do débito cardíaco, sofrem uma exposição contínua e inevitável a qualquer substância que circule na corrente sanguínea, fazendo deste um sistema altamente vulnerável e suscetível a lesão (Kinra *et al.*, 2017).

À semelhança de muitos dos fármacos usados de forma comum, todos os AINEs, em maior ou menor extensão, podem ter um impacto significativo na função renal, uma vez que as COX são expressas diferencialmente em vários locais do rim, e as prostaglandinas renais que delas resultam revelam ser fundamentais no decorrer de algumas das principais funções deste sistema (Kinra *et al.*, 2017).

De um modo geral, as prostaglandinas que resultam da ação da COX-1 são responsáveis pela regulação da hemodinâmica renal e da taxa de filtração glomerular (TFG), enquanto que as prostaglandinas que resultam da COX-2 estão associadas, principalmente, à manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, através do controlo da excreção de água e iões (Gunaydin and Bilge, 2018).

A prostaglandina  $E_2$ , sintetizada principalmente nos túbulos por indução da COX-2, assume um papel fundamental na reabsorção de água através da modulação dos efeitos da vasopressina, no transporte de cloreto de sódio na ansa de henle e no aumento da secreção de potássio. Já a prostaciclina modula a TFG e a libertação de renina, intervindo de igual forma no aumento da secreção de potássio (Gunaydin and Bilge, 2018).

Em condições fisiológicas normais, a hemodinâmica renal é mantida através da vasodilatação e vasoconstrição das arteríolas aferente e eferente, que regulam a pressão intraglomerular, mantendo uma TFG adequada (Figura 6) (Pai, 2015).

As prostaglandinas renais exercem, predominantemente, um efeito vasodilatador a nível da arteríola aferente, proporcionando um aporte sanguíneo adequado para o glomérulo (Pai, 2015).

Em caso de diminuição da perfusão renal por hipotensão ou vasoconstrição, (estimulada pela norepinefrina, angiotensina II, vasopressina e endotelina) ocorre um aumento das prostaglandinas renais, que atuam como um mecanismo de autorregulação, no sentido de manter a perfusão renal e impedir a falência renal (Figura 6) (Gunaydin and Bilge, 2018).



**Figura 6: Hemodinâmica do fluxo sanguíneo no glomérulo** (Adaptado de Pai, 2015).

A inibição das COX induzida pelos AINEs pode resultar num bloqueio dessa ação compensatória, com consequente vasoconstrição da arteríola aferente, que em casos extremos, pode conduzir à oclusão do fluxo sanguíneo renal, aquilo que se designa por isquemia renal. Nesta situação, o fornecimento de oxigênio e nutrientes para o rim fica comprometido, bem como a eliminação dos fármacos circulantes na corrente sanguínea, levando à alteração do seu perfil farmacocinético e ocorrência de toxicidade (Kinra *et al.*, 2017).

Em situações de isquemia, o rim lesado produz quantidades excessivas de espécies reativas de oxigênio (ROS), induzindo um estado de *stress* oxidativo e depleção de ATP, que conduz à falha dos mecanismos de secreção e reabsorção, com consequente desequilíbrio iônico. Este estado pode originar uma lesão renal aguda que, se não tratada, resultará na apoptose e necrose das células renais, com perda irreversível da função renal (Kinra *et al.*, 2017).

Em indivíduos saudáveis, o rim apresenta uma certa tolerância e adaptabilidade às alterações do fluxo sanguíneo, graças aos seus mecanismos de autorregulação. Nestes, a inibição das prostaglandinas renais induzida pelos AINEs, em doses terapêuticas e por curtos períodos de tempo, raramente compromete a função renal. Contudo, uma perturbação contínua da hemodinâmica renal, fruto de tomas prolongadas, pode dar origem a uma falha renal aguda (Kinra *et al.*, 2017).

Estima-se que 1 a 5% dos consumidores de AINEs possam sofrer algum efeito adverso a nível renal, podendo este ocorrer apenas com uma única toma, apesar do risco ser significativamente maior para doses elevadas e em tomas por longos períodos de tempo (Pai, 2015).

Os principais sinais e sintomas de nefrotoxicidade incluem fadiga, aumento da reabsorção de sódio, com consequente retenção de água e formação de edema periférico, diminuição do débito urinário e hipercaliémia (Pai, 2015).

São considerados grupos de risco, todos os indivíduos que apresentem comorbidades que conduzam a uma diminuição da perfusão renal e que, deste modo, dependem do aumento da produção das prostaglandinas renais, para a manutenção de um fluxo sanguíneo normal, em particular nos casos de hipertensão, insuficiência renal crónica pré-existente, doença cardíaca congestiva, aterosclerose e, de um modo geral, todos os idosos.

Os idosos têm muitas das vezes associados problemas renais crônicos, fazendo deles o grupo mais suscetível a sofrer uma falha renal aguda induzida por fármacos. O uso de AINEs em indivíduos com mais de 65 anos de idade, aumenta o risco de ocorrência de falha renal até 58% (Pai, 2015).

A maioria dos casos de falha renal aguda induzida pode ser resolvida prontamente através da descontinuação do tratamento. Contudo, pode ser necessária hospitalização, particularmente em situações de formação de edema e hipercaliêmia (Pai, 2015).

### **Sistema Cardiovascular**

A inibição das COX induzida pelos AINEs tem um impacto significativo no funcionamento cardiovascular, uma vez que as prostaglandinas e o tromboxano  $A_2$  contribuem ativamente para a homeostase deste sistema.

A COX-1, expressa principalmente nas plaquetas, é responsável pela produção de tromboxano  $A_2$ , um agente pró-trombótico que promove a agregação plaquetária e a vasoconstrição, para além de estimular a renovação vascular e cardíaca, através da proliferação das células do músculo liso vascular (Figura 7). De uma forma geral, o tromboxano  $A_2$  aumenta o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, pelo que a inibição da COX-1 torna-se inteiramente benéfica neste sistema (Angiolillo and Weisman, 2016).

Neste sentido, o ácido acetilsalicílico em doses baixas (i.e. <300 mg/dia) é usado como antiagregante plaquetário, uma vez que tem a capacidade de bloquear a síntese de tromboxano  $A_2$ , através da inibição irreversível da COX-1 nas plaquetas, e assim prevenir a formação de trombos, enquanto que em doses mais altas, inibe também a síntese de prostaciclina, perdendo o seu efeito antitrombótico (Gunaydin and Bilge, 2018) (Angiolillo and Weisman, 2016).

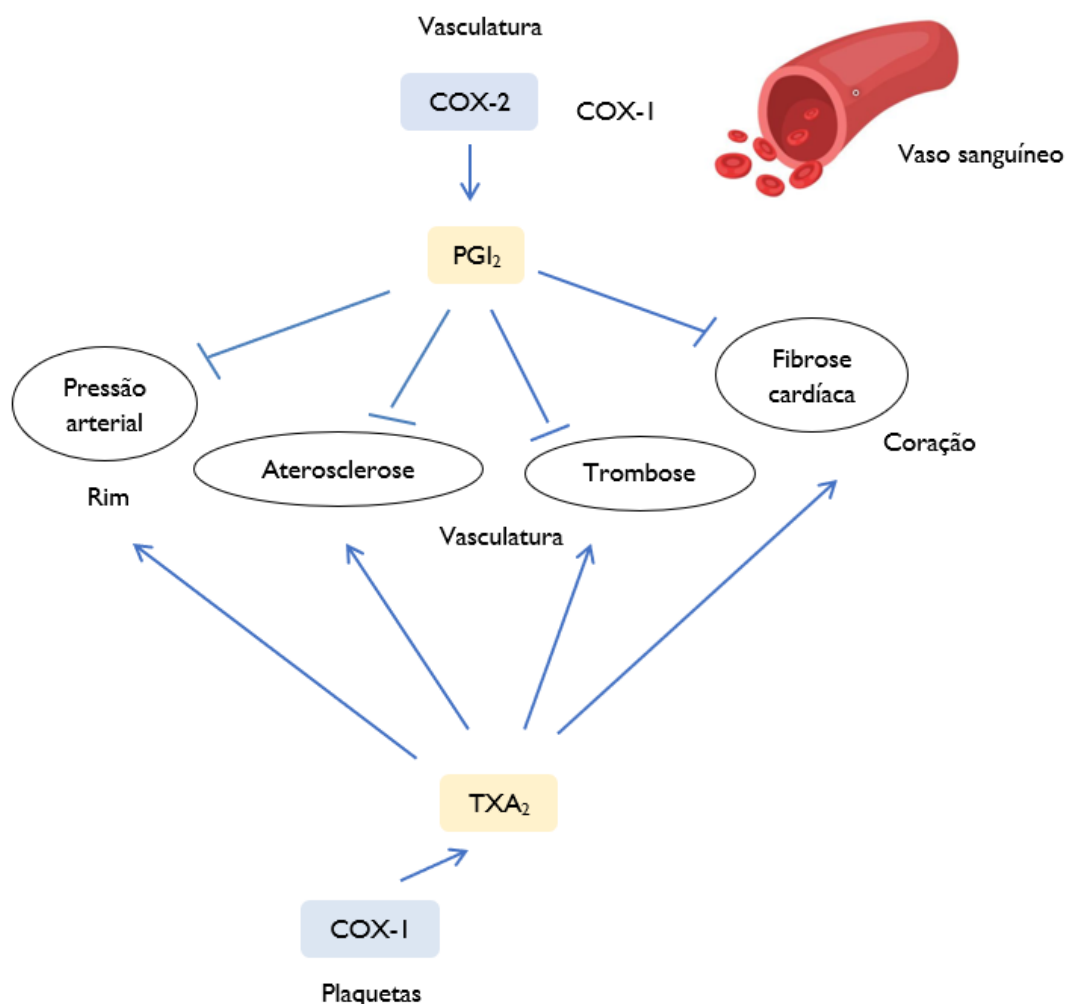
A COX-2, presente essencialmente nas células endoteliais é necessária para a produção vascular de prostaciclina, cuja ação contrabalança o efeito do tromboxano  $A_2$  e de outros mediadores com funções semelhantes, desempenhando um papel fundamental na inibição da agregação plaquetária (Figura 7).

Assim sendo, a inibição das COX induzida pelos AINEs conduz a um desequilíbrio entre a ação da prostaciclina e do tromboxano  $A_2$ , propiciando a ocorrência de eventos tromboembólicos (Wehling, 2014).



Para além disso, o facto de a diminuição da síntese de prostaciclina promover a retenção de fluidos e diminuir a excreção de sódio a nível renal, faz com que ocorra um aumento da pressão arterial, um dos principais fatores de risco para o surgimento de doenças cardiovasculares. Num indivíduo hipertenso, a toma de AINEs pode provocar um aumento da pressão arterial sistólica até 14 mmHg. Considera-se também possível que os indivíduos que não sejam hipertensos, possam vir a desenvolver hipertensão, se forem cronicamente expostos a AINEs (Wehling, 2014).

Deste modo, a evidência científica sugere que estes fármacos provocam um aumento do risco cardiovascular, de acordo com o grau de seletividade para a COX-2. Quanto maior a seletividade para esta isoforma, maior o risco (Angiolillo and Weisman, 2016).



**Figura 7: O papel da prostaciclina e do tromboxano A<sub>2</sub> na homeostase cardiovascular** (Adaptado de Tacconelli et al., 2017). COX-1: cicloxigenase 1; COX-2: cicloxigenase 2; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; TXA<sub>2</sub>: tromboxano A<sub>2</sub>.

## **INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2 - Um sinónimo de maior segurança?**

Estima-se que, nos anos 80, nos Estados Unidos da América, a ocorrência de complicações gastrointestinais severas induzidas pela toma de AINEs tenha contribuído para 10 000 hospitalizações e em média cerca de 6000 a 7000 mortes por ano (Grosser et al., 2017).

Estes números aliados à descoberta da segunda isoforma da COX nos anos 90, foram a força motriz para a investigação e o desenvolvimento dos inibidores seletivos da COX-2 na tentativa de diminuir a incidência e a severidade dos efeitos a nível gástrico (Tacconelli et al., 2017).

De facto, uma maior seletividade para a COX-2 em relação à COX-1, permite reduzir significativamente o risco de ocorrência desses efeitos, assegurando um efeito anti-inflamatório e analgésico semelhante aos AINEs tradicionais. Por esta razão, os “coxibs” foram considerados os AINEs mais seguros pela comunidade médica e científica, durante muito tempo. Contudo, após a compreensão do papel da COX-2 nos sistemas renal e vascular, começaram a associar-se à toma destes fármacos, o aumento do risco da ocorrência de enfarte do miocárdio e a subida da pressão arterial (Angiolillo and Weisman, 2016).

Estima-se que, durante os primeiros cinco anos de existência dos “coxibs” nos Estados Unidos da América, tenham ocorrido aproximadamente 70 000 enfartes do miocárdio e 26 000 mortes, ambos relacionados com a sua toma (Grosser et al., 2017). Por esta razão, alguns destes fármacos vieram a ser retirados do mercado.

Em 2004, o rofecoxib foi retirado voluntariamente pelo próprio fabricante, a *Merck & Co., Inc.*, uma vez comprovados o aumento significativo da ocorrência de enfarte e aumento da pressão arterial. Seguiu-se em 2005, o valdecoxib e o seu pró-fármaco parecoxib, retirados pela *Pfizer Canada Inc.* e, mais tarde, banidos pela *Food and Drug Administration (FDA)*, devido às reações dermatológicas por eles provocados (Tabela 2) (Bessone et al., 2016).

**Tabela 2: Inibidores seletivos da COX-2 retirados do mercado** (Adaptado de Bessone *et al.*, 2016).

<b>Fármaco</b>	<b>Estado</b>	<b>Razão da retirada do mercado</b>
<b>1ª geração (aprovados desde 1999)</b>		
Celecoxib	Atualmente no mercado	-
Rofecoxib	Retirado do mercado em 2004	Eventos cardiovasculares
<b>2ª geração (aprovados desde 2002)</b>		
Valdecoxib	Retirado do mercado em 2005	Eventos cardiovasculares Lesões dermatológicas
Parecoxib	Retirado do mercado em 2005	Eventos cardiovasculares
Etoricoxib	Atualmente no mercado	-

Em suma, quatro dos seis fármacos pertencentes a esta nova geração foram retirados do mercado, devido aos seus riscos cardiovasculares evidentes. Apesar de o perfil de segurança gastrointestinal apresentar claras melhorias, os efeitos cardíacos e nefrotóxicos observados impedem um uso seguro destes fármacos (Bessone *et al.*, 2016).

## **AUTOMEDICAÇÃO**

Apesar de não existir uma definição universalmente aceite, a Organização Mundial de Saúde (OMS) descreve a automedicação como “*a seleção e o uso de medicamentos (de origem química ou à base de plantas) por um indivíduo, de forma a tratar doenças ou sintomas reconhecidos pelo próprio.*”

Enquanto prática recorrente, diz respeito não só a MSRM, como também à toma de MNSRM, anteriormente prescritos para uma determinada situação clínica, sem a supervisão médica ou farmacêutica.

A automedicação consciente e responsável, aplicável em situações clínicas não graves, poderia trazer benefícios, na medida em que torna o processo de resolução da condição de

saúde mais económico e menos moroso, com redução do número de idas ao médico, nos casos em que estas são consideradas desnecessárias.

Contudo, para que tal benefício se verifique, implica que ocorra um autodiagnóstico correto e a adoção da terapêutica certa por parte do indivíduo, com base na escolha da substância ativa mais adequada, na devida dosagem e da toma pelo período de tempo mínimo necessário (Locquet *et al.*, 2017).

A existência de falsas crenças em saúde, e em particular no que diz respeito à toma de alguns medicamentos, aliada à falta de aconselhamento e acompanhamento por parte de um médico ou farmacêutico, levam a que, muitas vezes, exista uma ideia de segurança associada a alguns fármacos, podendo conduzir ao seu uso acima da dose recomendada e por períodos de tempo excessivamente prolongados. Desta feita, o risco de ocorrência de efeitos adversos e interações medicamentosas graves vê-se aumentado nestas situações, podendo mesmo originar um agravamento da condição de saúde do próprio indivíduo (Nunes *et al.*, 2016).

De entre os fármacos mais usados em regime de automedicação, surgem os AINEs, tomados por muitos de forma rotineira, sem o conhecimento dos potenciais efeitos tóxicos no organismo por parte de quem os toma, e de quem criou o sistema de acesso não controlado por profissionais de saúde (Locquet *et al.*, 2017)

Diversos estudos sugerem que mais de 20% dos indivíduos que usam AINEs não sujeitos a receita médica prolongam a sua toma por períodos superiores aos recomendados (Nunes *et al.*, 2016).

Os idosos são aqueles que mais recorrem à automedicação, devido ao facto de apresentarem diversas comorbilidades, que exigem, muitas vezes, a toma simultânea de vários medicamentos, tornando o risco de ocorrência de interações medicamentosas maior. Nestes, a hipertensão e a dor surgem muitas vezes associadas, sendo a toma concomitante de fármacos anti-hipertensores e AINEs uma prática comum nesta faixa etária. Contudo, a efetividade da terapêutica anti-hipertensora que atua a nível das prostaglandinas renais pode ver-se comprometida, devido ao aumento da pressão arterial induzida pelos AINEs, através da sua ação inibitória sob as prostaglandinas e do aumento da retenção de fluidos (Moore *et al.*, 2015).

A utilização deste tipo de medicamentos em doentes que tomam inibidores de conversão da angiotensina II (IECAs) ou antagonistas dos recetores da angiotensina II pode representar ainda um agravamento da função renal, uma vez que todos contribuem para uma redução da pressão de filtração glomerular. Deste modo, a toma de AINEs, incluindo os

inibidores seletivos da COX-2, deve ser evitada na presença de doença renal crónica (Vieira *et al.*, 2019).

O uso concomitante de ácido acetilsalicílico em doses baixas (i.e. <300 mg por dia) na prevenção de eventos cardiovasculares, e outros AINEs direcionados para o tratamento da dor e inflamação é também muito frequente. Desta associação pode resultar uma interação farmacodinâmica, que interfere com o efeito antiagregante do ácido acetilsalicílico, devido à competição que é gerada pelo acesso ao local ativo da COX-1, expressa nas plaquetas (Moore *et al.*, 2015).

Ainda, a toma simultânea de anticoagulantes, como por exemplo a varfarina, antagonista da vitamina K, traduz-se num risco aumentado de ocorrência de hemorragias gastrointestinais. Isto acontece, porque o metabolismo de um dos isómeros mais relevantes da varfarina, a S-varfarina, ocorre através da subfamília da CYP450, que catalisa a conversão da S-varfarina em metabolitos 6-hidroxi e 7-hidroxi inativos. Como muitos dos AINEs servem também de substrato para esta subfamília, o metabolismo da S-varfarina vê-se retardado, com consequente aumento do seu efeito hemorrágico. Neste sentido, a toma de doses elevadas de AINEs deve ser evitada em indivíduos que tomam varfarina (Moore *et al.*, 2015).

## **A PROBLEMÁTICA DA DISPENSA DE AINES FORA DAS FARMÁCIAS**

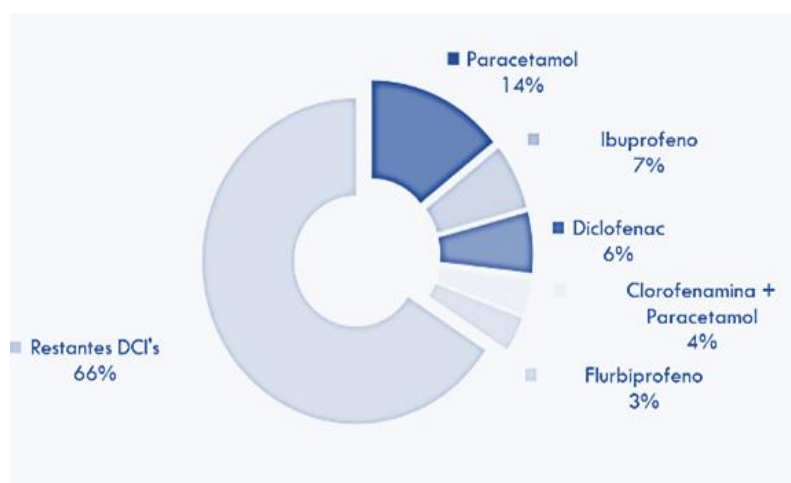
O Decreto-Lei nº134/2005, de 16 de Agosto veio estabelecer, em Portugal, o novo regime de venda de alguns medicamentos não sujeitos a receita médica, que passaram a poder ser comercializados fora das farmácias, em locais que “*cumpram os requisitos legais e regulamentares*”, salvaguardando “*o regime de garantia e fiscalização de qualidade e segurança dos medicamentos que são fornecidos em farmácia*”.

Com esta medida, o Governo português teve como principal objetivo facilitar o acesso aos medicamentos não sujeitos a receita médica por parte do utente, através do aumento do número de pontos de venda e da redução dos preços destes medicamentos, fruto do incentivo à concorrência, entre as várias entidades de distribuição e comercialização, que se pretendia gerar (*in* Diário da República, nº156, 4763-4765, 2005).

O alargamento dos pontos de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica é cada vez mais uma tendência internacional, que se verifica atualmente em diversos países à escala global. Nos Estados Unidos da América e no Reino Unido, como por exemplo, o acesso a AINEs é facilitado, pela venda de substâncias como o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno em

supermercados. Por outro lado, na Alemanha, e em muitos outros países, a venda deste tipo de medicamentos permanece ainda restrita às farmácias (Wehling, 2014).

O último relatório de monitorização de vendas de medicamentos fora das farmácias publicado pelo Infarmed, referente ao período de janeiro a dezembro de 2018, revelou que o ibuprofeno (7%), diclofenac (6%) e fluriprofeno (3%) fizeram parte das cinco substâncias ativas mais vendidas, em número de embalagens, no referido ano (Figura 5) (In INFARMED, 2019).



**Figura 5: Substâncias ativas mais vendidas em número de embalagens, em 2018** (In Relatório de monitorização das vendas de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias, INFARMED, 2019). DCI: Denominação Comum Internacional.

Dados ainda mais recentes, referentes a março de 2019, destacam o ibuprofeno e o ácido acetilsalicílico entre as substâncias ativas com maior utilização, com 588 756 e 582 507 embalagens vendidas, respetivamente, no referido mês (In INFARMED, 2019).

**Tabela 3: Substâncias ativas mais vendidas em março de 2019** (In Relatório de monitorização do consumo de medicamentos, INFARMED, 2019).

Substância Ativa	N.º embalagens	Peso no Mercado	Variação Homóloga (absoluta)	Variação Homóloga (%)	Peso na Variação
Atorvastatina	1 147 692	2,8%	86 303	+ 8,1%	10,6%
Paracetamol	1 081 465	2,6%	3 390	+ 0,3%	0,4%
Metformina	861 646	2,1%	14 544	+ 1,7%	1,8%
Amoxicilina + Ácido clavulânico	800 360	1,9%	-30 178	- 3,6%	-3,7%
Sinvastatina	707 764	1,7%	-57 585	- 7,5%	-7,1%
Bisoprolol	647 194	1,6%	54 438	+ 9,2%	6,7%
Ibuprofeno	588 756	1,4%	14 219	+ 2,5%	1,7%
Ácido acetilsalicílico	582 507	1,4%	-20 962	- 3,5%	-2,6%
Pantoprazol	571 177	1,4%	23 244	+ 4,2%	2,8%
Alprazolam	567 397	1,4%	-12 814	- 2,2%	-1,6%
Restantes substâncias	34 050 671	81,8%	741 070	+ 2,2%	90,9%
<b>Total</b>	<b>41 606 629</b>	<b>100%</b>	<b>815 669</b>	<b>+ 2,0%</b>	<b>100%</b>

Desde a entrada em vigor desta medida, que se tem verificado um aumento drástico do volume de aquisição de AINEs. Por serem fármacos altamente efetivos, muitas pessoas experimentam um alívio rápido da dor e inflamação, o que leva a que se sintam motivadas a tomá-los em diversas situações, mesmo na presença de contraindicações ou complicações prévias (Nunes *et al.*, 2016).

Nos países onde existe um acesso facilitado a este tipo de medicamentos, verifica-se uma diminuição da procura de aconselhamento por parte de um profissional de saúde, que se tem traduzido numa manifestação mais frequente dos efeitos tóxicos destas moléculas, desde um aumento significativo de doentes renais crónicos e patologias cardiovasculares (Nunes *et al.*, 2016).

Acredita-se, por isso, que a medida de liberalização da venda de medicamentos não sujeitos a receita médica tenha vindo a exacerbar o perfil de toxicidade inerente aos AINEs, dada a ilusão de segurança que é gerada em relação a estes compostos enquanto classe terapêutica (Nunes *et al.*, 2016).

Fruto desta ilusão, os considerados grupos de risco ficam conseqüentemente mais expostos a estes medicamentos de fácil acesso, sendo os indivíduos que apresentam diversas comorbidades e os polimedicados, aqueles que carecem de uma maior preocupação, por todos os motivos já mencionados (Nunes *et al.*, 2016).

## **INQUÉRITO SOBRE O PADRÃO DE UTILIZAÇÃO DE AINES**

Durante o período de estágio na Farmácia Adriana, de forma a complementar este trabalho, realizei um inquérito com o objetivo de retirar algumas conclusões acerca do padrão de utilização de AINEs. Adicionalmente, o inquérito foi também distribuído por duas outras farmácias, a Farmácia de Penamaior e a Farmácia Neves, que prontamente se disponibilizaram a inquirir os seus utentes.

O inquérito realizado (Anexo I) dirigiu-se, deste modo, a todas as pessoas que se deslocaram às respetivas farmácias com a intenção de comprar pelo menos um AINE, com ou sem receita médica, incluindo apenas formas farmacêuticas orais.

Os resultados obtidos, que podem ser encontrados no anexo II, demonstram que das 75 pessoas inquiridas, 59% eram do sexo feminino (Gráfico 1), com maior incidência na faixa etária dos 46 aos 55 anos de idade (Gráfico 2). No que diz respeito ao tipo de dispensa, 65%

dos AINEs foram dispensados sem receita médica (Gráfico 3) e 53% destes solicitados por iniciativa própria (Gráfico 4).

A substância ativa mais dispensada foi o ibuprofeno 600 mg (Gráfico 5) e a principal motivação da compra foram dores músculo-esqueléticas (Gráfico 6). Quando questionados sobre a frequência da toma deste tipo de fármacos, 61% dos indivíduos admitiu recorrer a AINEs apenas 1 a 3 vezes por ano (Gráfico 7). De notar ainda que 39,6% dos indivíduos que solicitaram a venda destes fármacos eram hipertensos (Gráfico 8).

O desconforto gástrico e indigestão foram o efeito adverso mais apontado entre os inquiridos (Gráfico 9).

Durante a realização deste estudo, foi ainda notória a falta de informação demonstrada em relação a este tipo de medicamentos. Apesar de usados de forma rotineira, a grande maioria demonstrou não saber qual a posologia recomendada. Muitas das vezes, solicitavam dosagens superiores àquelas que seriam suficientes para a sua condição, o que revelou uma falsa ideia de inefetividade associada aos AINEs com dosagens mais baixas.



## CONCLUSÃO

Quando usados de forma adequada, os AINEs são seguros e efetivos no tratamento da dor e inflamação. Contudo, não deixam de ser moléculas passíveis de provocar efeitos adversos graves, principalmente, nos sistemas gastrointestinal, cardiovascular e renal.

Existe uma grande falta de informação em relação à toxicidade e possibilidade de ocorrência de reações adversas medicamentosas graves associadas ao uso prolongado e indevido de AINEs.

A grande maioria das pessoas não está minimamente informada de que o consumo destes fármacos em doses acima da recomendada ou a associação com determinados medicamentos, pode trazer consequências graves. Por outro lado, são muitos aqueles que não são capazes de identificar ou distinguir as substâncias ativas dos diferentes AINEs, nem as suas respetivas recomendações de toma, prevalecendo a ideia de que se trata de uma classe terapêutica inofensiva e segura.

Neste sentido, a reflexão sobre de venda de AINEs fora das farmácias e, sobretudo, a tendência crescente da banalização do acesso ao medicamento, requerem uma atenção urgente e cuidada.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, assume um papel ativo em nome da segurança do doente, do qual não se deve prescindir. Dada a sua posição de proximidade ao utente, detém a capacidade de intervir junto da população no sentido de contrair falsas crenças em saúde e, sobretudo, informar acerca do uso racional do medicamento. Para além disso, representa um acréscimo de valor ao ato da dispensa, nomeadamente através da deteção de possíveis interações medicamentosas e à análise do risco individual de ocorrência de reações adversas, o que contribui ativamente para a minimização dos efeitos tóxicos associados aos AINEs.

A venda destes fora das farmácias vem, assim, desvalorizar o aconselhamento farmacêutico, e com isto desincentivar a sua procura, sob pena de conduzir a um consumo excessivo e indevido, que poderá constituir futuramente um grave problema de saúde pública.

Cabe ao farmacêutico alertar, de forma urgente, as entidades responsáveis pelo controlo do medicamento para as consequências da decisão irracional da extensão da dispensa de medicamentos com o objetivo meramente económico, erradamente economicista face aos custos inerentes ao tratamento de patologias associadas ao uso destes fármacos, sem a supervisão de um profissional de saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 17(2), 97–107, 2016.

Appleton SL, Taylor AW, Wilson DH, Gill TK, Adams RJ, Hill CL. Cause for concern in the use of non-steroidal anti-inflammatory medications in the community - a population-based study. *BMC Family Practice*. 12 (1), 1–8, 2011.

Bessone F, Hernandez N, Roma MG, Ridruejo E, Mendizabal M, Medina-Cáliz I, Robles-Díaz M, Lucena I, Andrade RJ. Hepatotoxicity induced by coxibs: how concerned should we be? *Expert Opinion on Drug Safety*. 15(11), 1463–1475, 2016.

Bjarnason I, Scarpignaton C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 154(3), 500–514, 2018.

Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. Analgesic-antipyretic agentes; Pharmcotherapy of Gout. In: Goodman and Gilman (Eds.), *The pharmacological basis of therapeutics*. Pergamon Press, New York, pp 671–715, 2011.

Capra V, Rovati GE, Mangano P, Buccellati C, Murphy RC, Sala A. Transcellular biosynthesis of eicosanoid lipid mediators. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1851(4), 377–382, 2014.

Díaz-González F, Sánchez-Madrid F. NSAIDs: Learning new tricks from old drugs. *European Journal of Immunology*. 45(3), 679–686, 2015.

García-Rayado G, Navarro M, Lanas A. NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 11(10), 1031–1043, 2018.

Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*. 38(8), 733–748, 2017.

Gunaydin C, Bilge SS. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level. *Eurasian Journal of Medicine*. 50(2), 116–121, 2018.

INFARMED. *Estatística do Medicamento 2019*. Lisboa.

Kinra M, Mudgal J, Arora D, Nampoothiri M. An insight into the role of cyclooxygenase and lipooxygenase pathway in renal ischemia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 21, 5017–5020, 2017.

- Locquet M, Honvo G, Rabenda V, Van Hees T, Petermans J, Reginster JY, Bruyère O. Adverse Health Events Related to Self-Medication Practices Among Elderly: A Systematic Review. *Drugs and Aging*, 34(5), 359–365, 2017.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–435, 2008.
- Meirer K, Steinhilber D, Proschak E. Inhibitors of the arachidonic acid cascade: Interfering with multiple pathways. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 114(1), 83–91, 2014.
- Ministério da Saúde. Lisboa. Decreto-Lei nº 134/2005. Diário da República-I Série-A- nº156. 2005, 4763-5.
- Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug – drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 11, 1061–1075, 2015.
- Nunes AP, Costa IM, Costa FA. Determinants of self-medication with NSAIDs in a Portuguese community pharmacy. *Pharmacy Practice*. 14(1), 1–9, 2016.
- Pai AB. Keeping kidneys safe: The pharmacist’s role in NSAID avoidance in high-risk patients. *Journal of the American Pharmacists Association*. 55(1), 15–25, 2015.
- Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 31(5), 986–1000, 2011.
- Sala A, Proschak E, Steinhilber D, Rovati GE. Two-pronged approach to anti-inflammatory therapy through the modulation of the arachidonic acid cascade. *Biochemical Pharmacology*. 158, 161–173, 2018.
- Sostres C, Lanás Á. Prescripción apropiada, adherencia y seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos. *Medicina clinica*. 146(6), 267–272, 2016.
- Tacconelli S, Bruno A, Grande R, Ballerini P, Patrignani P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular safety—translating pharmacological data into clinical readouts. *Expert Opinion on Drug Safety*. 16(7), 791–807, 2017.
- Tallima H, El Ridi R. Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits - A review. *Journal of Advanced Research*. 11, 33–4, 2017.
- Theken KN. Variability in analgesic response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. 139, 63–70, 2018.

Vieira MB, Neves JS, Baptista RB, Leitão L, Dias CV, Vicente R, Magriço R. Prescribing of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs to Patients with Diabetes Mellitus in Portugal. *Acta Med Port.* 32(2), 119–125, 2019.

Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: Management and mitigation of risks and adverse effects. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 70(10), 1159–1172, 2014.

## ANEXOS

**Anexo I: Questionário realizado aos utentes que se dirigiram à farmácia com a intenção de adquirir, pelo menos, um AINE.**

### **Questionário: Padrão de utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)**

*O presente questionário insere-se no âmbito da realização de estágio curricular em farmácia comunitária, a fim da obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Através deste, pretende-se avaliar o padrão de dispensa de AINEs na farmácia.*

*Destina-se, por isso, a todos os utentes que apresentam a intenção de comprar, pelo menos, um medicamento desta classe terapêutica.*

***Toda e qualquer informação prestada é anónima e confidencial.***

#### **A. Caracterização pessoal**

1) **Género**      Feminino       Masculino

2) **Idade** \_\_\_\_\_

3) **Escolaridade**

Não sabe ler       1ºciclo       2ºciclo

3ºciclo       Ensino secundário       Ensino superior

4) **Historial clínico**

**Apresenta alguma doença crónica?**

Sim       Não

4.1) **Se sim, qual(ais)?** \_\_\_\_\_

#### **B. Caracterização do padrão de utilização de AINEs**

1) **Medicamento(s) dispensado(s)**

Nome ou substância ativa	Dosagem	Posologia	Duração do tratamento

2) **Tipo de Dispensa**

Prescrição médica       Automedicação

**2.1) Em caso de automedicação, quem aconselhou a toma?**

Iniciativa própria  Familiar/amigos

Farmacêutico  Publicidade (televisão, internet, etc.)

**3) Qual o motivo da toma?** \_\_\_\_\_

**4) Já tomou alguma vez?**

Sim  Não, é a 1ª vez

**4.1) Com que frequência recorre a AINEs?**

Todos os dias  1 vez por semana  Mais do que 1 vez por semana

1 a 3 vezes por mês  1 a 3 vezes por ano

**4.2) Se sim, já sentiu algum destes efeitos ?**

Desconforto gástrico e indigestão	<input type="checkbox"/>
Náuseas e vômitos	<input type="checkbox"/>
Refluxo gastroesofágico	<input type="checkbox"/>
Aumento da tensão arterial	<input type="checkbox"/>
Hemorragia gastrointestinal	<input type="checkbox"/>

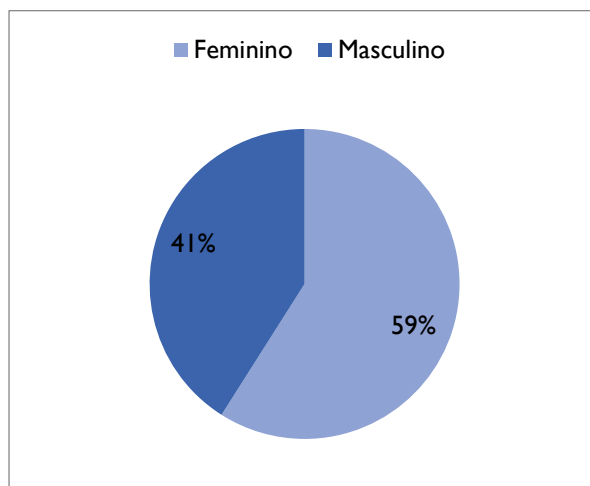
**Obrigada pela colaboração,**

*Patrícia Vilela*

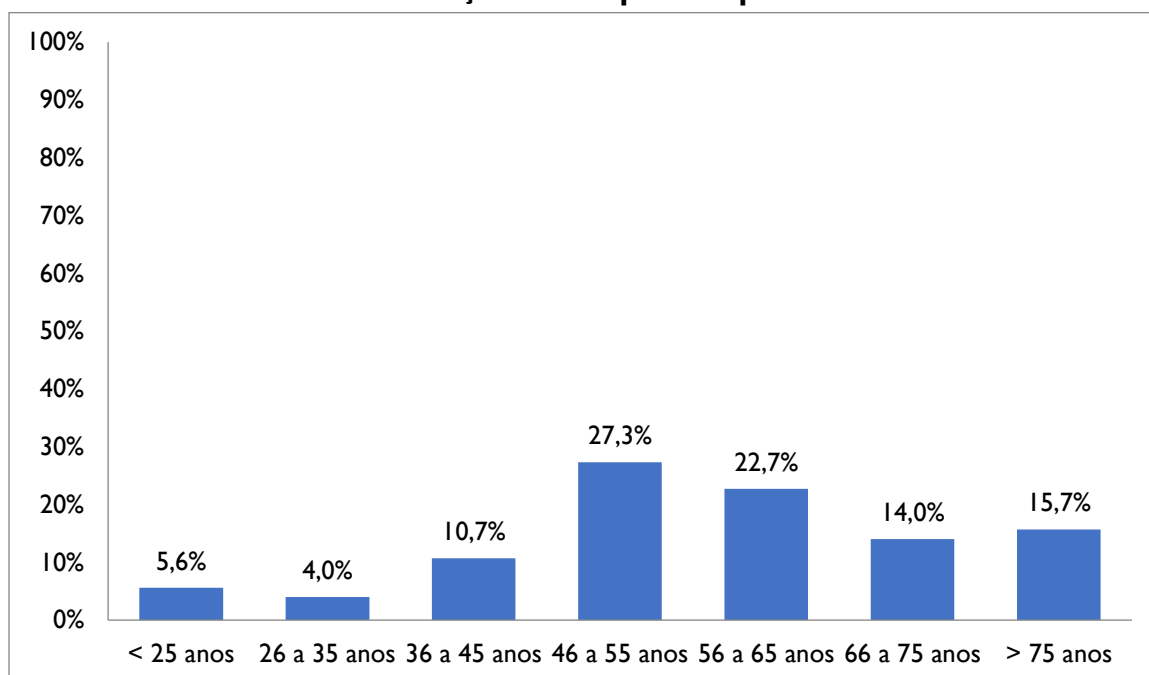
(aluna do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra)

## Anexo II: Resultados obtidos no inquérito.

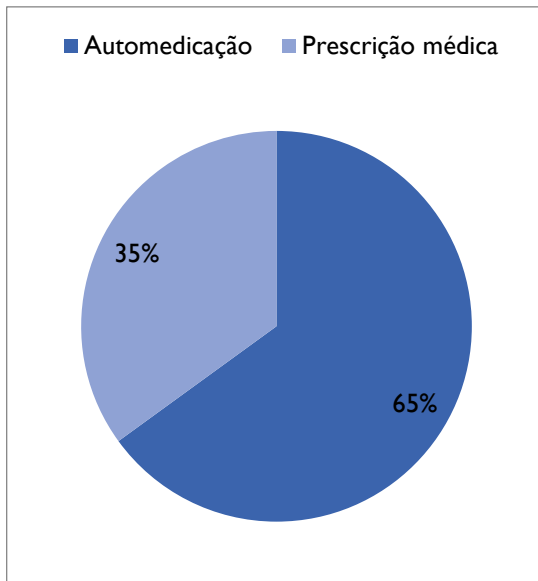
**Gráfico 1: Distribuição dos inquiridos por género.**



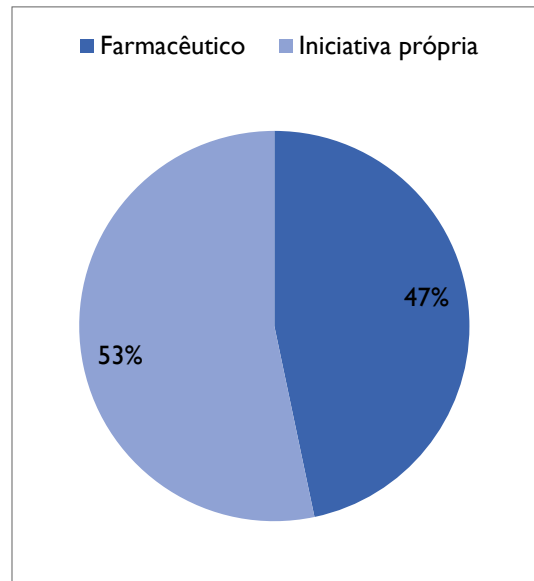
**Gráfico 2: Distribuição dos inquiridos por faixa etária.**



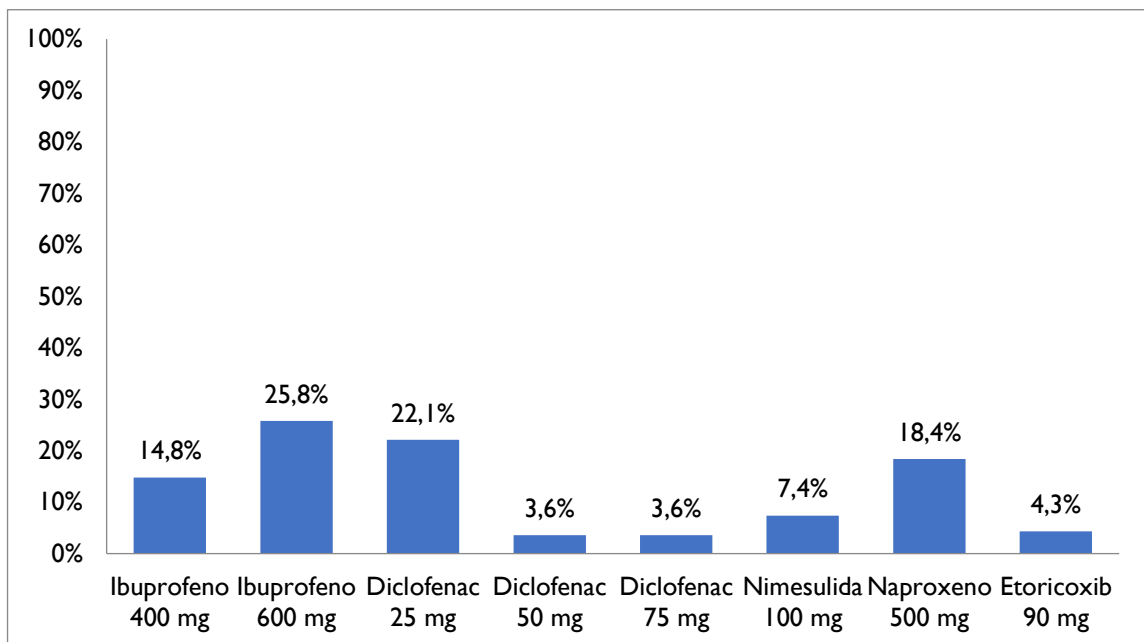
**Gráfico 3: Tipo de dispensa.**



**Gráfico 4: Quem aconselhou a toma?**

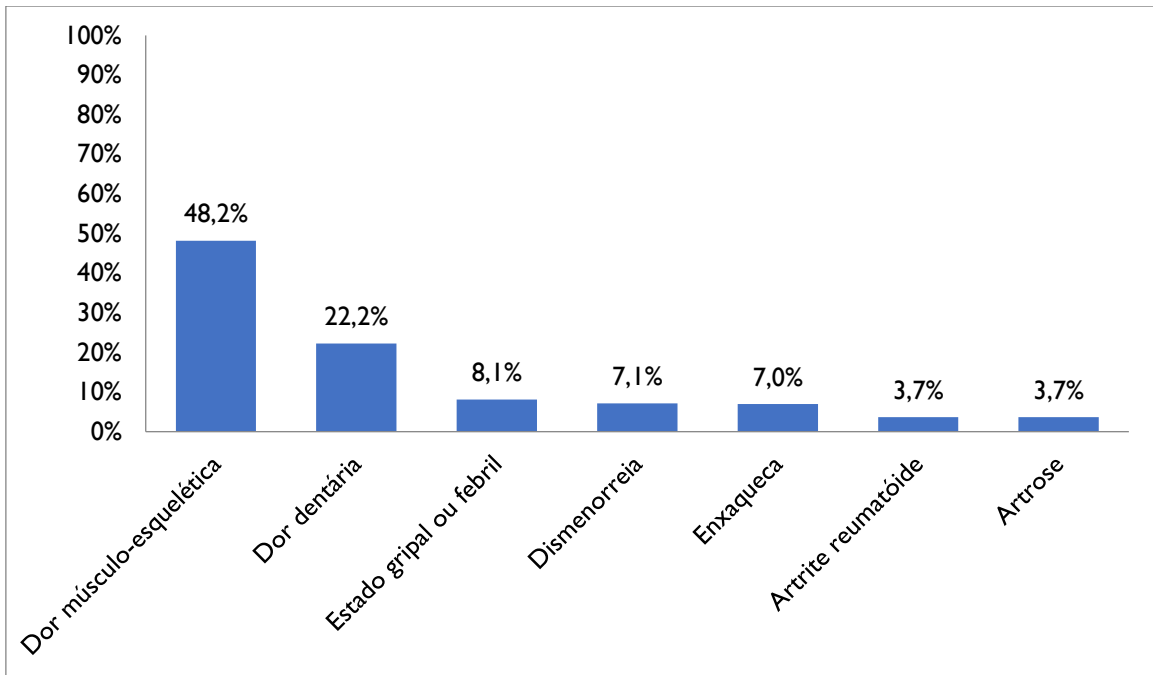


**Gráfico 5: Substância(s) ativa(s) dispensada(s).**

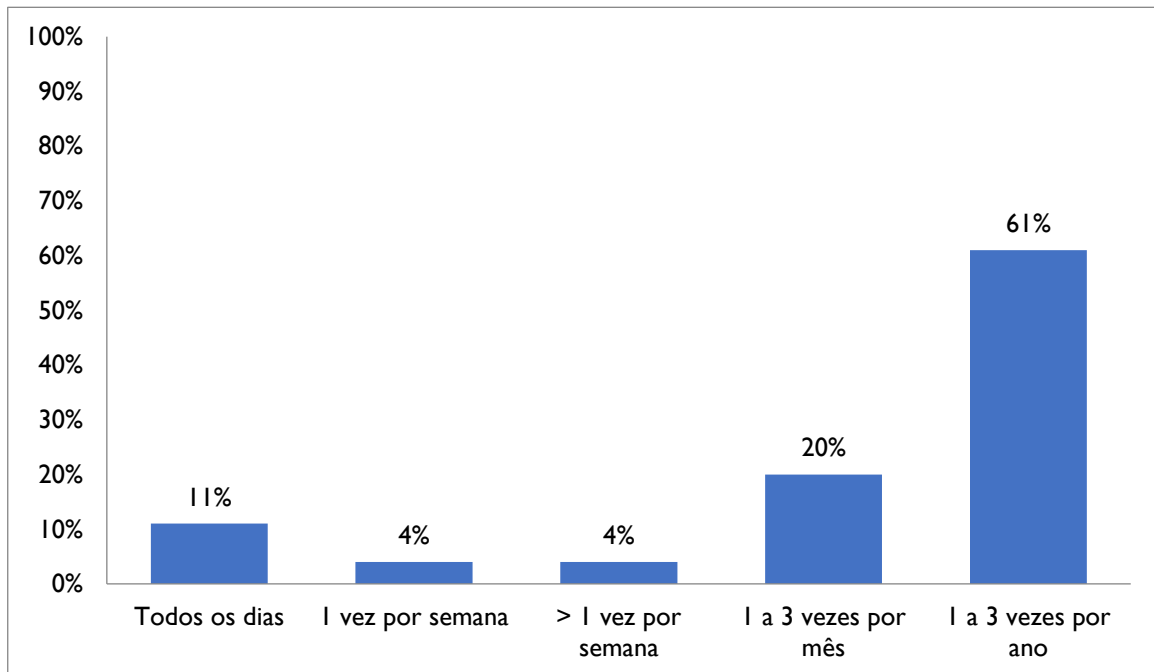




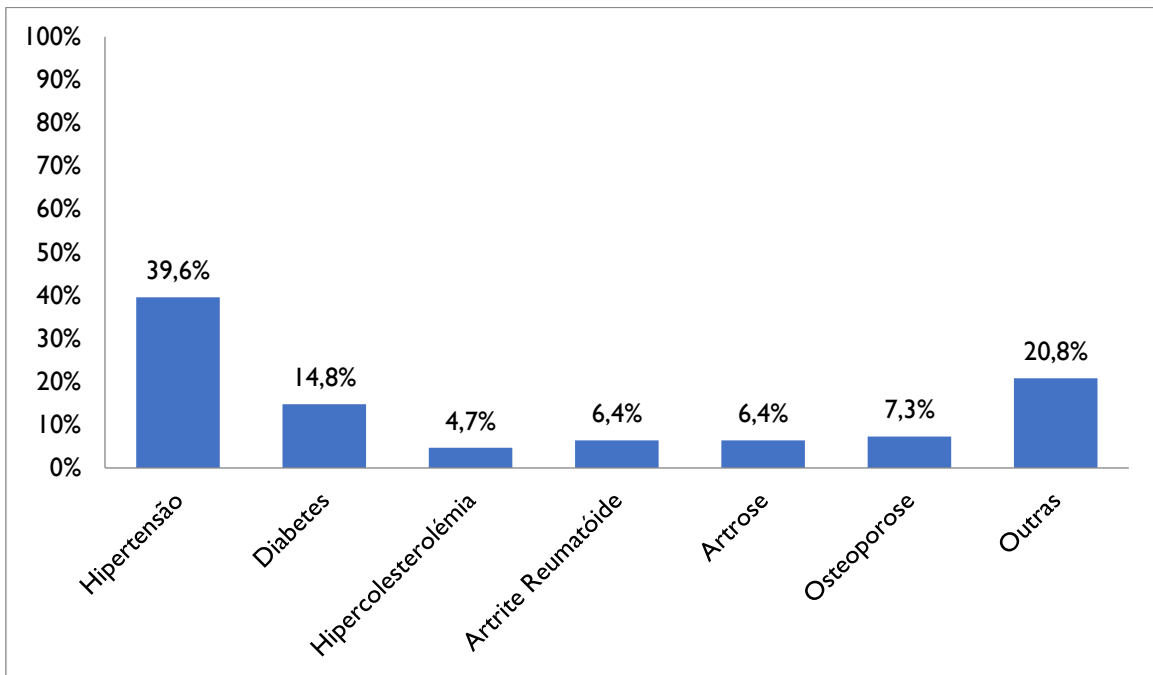
**Gráfico 6: Qual o motivo da toma?**



**Gráfico 7: Com que frequência recorre a AINEs?**



**Gráfico 8: Apresenta alguma comorbilidade/ doença crônica?**



**Gráfico 9: Já sentiu alguns destes efeitos adversos?**

