

Ana Cláudia Ramos Fernandes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alternativas Farmacológicas em Doentes Diagnosticados com Hipersensibilidade aos Anti-inflamatórios Não Esteroides” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, do Dr. Francisco António Sampaio Vieira Fins, da Professora Doutora Ana Paula Martins e da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Cláudia Ramos Fernandes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alternativas :armacológicas em Doentes Diagnosticados com Hipersensibilidade aos Anti-inflamatórios Não Esteroides” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Francisco António Sampaio Vieira Fins, da Professora Doutora Ana Paula Martins, e da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017




UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Cláudia Ramos Fernandes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012152696, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alternativas Farmacológicas em Doentes Diagnosticados com Hipersensibilidade aos Anti-inflamatórios Não Esteroides” 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, 14 de setembro de 2017.


Ana Cláudia Ramos Fernandes
(Ana Cláudia Ramos Fernandes)

AGRADECIMENTOS

Finda esta etapa, muitos são os agradecimentos a fazer a quem esteve comigo, a quem me apoiou e permitiu a conclusão desta etapa.

Em primeiro lugar, o meu maior agradecimento aos meus pais, que são a razão de hoje chegar até aqui e de ser a pessoa que sou. À minha mãe que sempre me deu força e coragem para enfrentar as maiores dificuldades, e ao meu pai e meu grande herói, cujo maior desejo era ver-me a concluir esta etapa e que me deixou, nos últimos meses, a “voar” sozinha. Obrigada por todos os sacrifícios, por todos os conselhos e por acreditarem em mim mais do eu própria.

À minha irmã, a minha menina, o meu maior orgulho, por ter estado sempre lá para me alegrar, por cada gargalhada que me provocou, mesmo nos momentos de maior preocupação e stress.

À minha avó, por ter sempre uma palavra sábia e querida a dizer, e por cuidar de mim desde sempre.

À restante família, tios, padrinhos e primos, que apesar de longe, me acompanharam nesta caminhada.

Ao Pedro, por ser o melhor amigo e companheiro que poderia ter. Por ter vivenciado comigo todas as batalhas, por cada conselho dado, por cada palavra de alento e de carinho.

A todos os meus amigos, em especial aqueles que levo de Coimbra, e que são a melhor recordação que poderia levar desta cidade.

A toda a equipa da Farmácia Carreço, pelos ensinamentos que me deram e por me ter acompanhado durante e após o meu estágio curricular.

À UFS por tão bem me ter acolhido e inculido o gosto pela Farmacovigilância.

À Professora Doutora Ana Fortuna, por ser um exemplo a seguir e por toda a disponibilidade demonstrada ao longo destes últimos meses.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, seus docentes e demais funcionários, por todos os valores e conhecimentos inculcidos.

A Coimbra, cidade que tão bem me acolheu, e que levo para sempre no coração, um grande obrigada!

RESUMO

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas inclui a realização de um estágio curricular em Farmácia Comunitária, e de outro estágio numa área à escolha, que no meu caso foi a Farmacovigilância. O presente documento encontra-se dividido em 3 partes, sendo que 2 delas abordam, através de uma análise SWOT (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Ameaças, Oportunidades do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), todas as tarefas realizadas enquanto estagiária na Farmácia Carreço e na Unidade de Farmacovigilância Setúbal e Santarém.

Na parte 3 do documento, consta a monografia intitulada “Alternativas Farmacológicas em Doentes Diagnosticados com Hipersensibilidade aos Anti-inflamatórios Não Esteroides”, realizada no âmbito da unidade curricular “Estágio”. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são fármacos frequentemente associados a reações adversas medicamentosas (RAMs), nomeadamente reações de hipersensibilidade (RH). A caracterização do doente com base nas manifestações clínicas e no mecanismo subjacente às reações ocorridas permite fazer o diagnóstico adequado. Este é muito importante, na medida em que permite o devido controlo do doente, através da escolha de alternativas farmacológicas mais seguras, que não comprometam a sua vida.

A escolha de alternativas seguras depende, em primeiro lugar, do envolvimento de um mecanismo imunológico ou não. Assim, quando o doente apresenta RH imunológica, com reatividade a um único AINE, a administração de um AINE de grupo químico distinto daquele que deu origem à reação é uma alternativa adequada. Nos doentes com RH não imunológica, que reagem a vários fármacos de diferentes grupos químicos, a escolha não é tão simples, existindo várias alternativas no mercado, mais ou menos seguros. Os inibidores fracos da COX-1 (ciclo-oxigenase) e da COX-2, os inibidores seletivos da COX-2, assim como os inibidores preferenciais da COX-2, todos eles AINES, apresentam-se como boas alternativas. O pré-tratamento com anti-histamínicos antes da administração do AINE, e a dessensibilização do fármaco são estratégias alternativas recentes, que estão a ser alvo de estudos.

Palavras-chave: legislação farmácia comunitária, Sistema Nacional de Farmacovigilância, anti-inflamatórios não esteroides, reações de hipersensibilidade aos fármacos, alternativas aos anti-inflamatórios não esteroides.

ABSTRACT

The study programme of the Integrated Masters Degree in Pharmaceutical Sciences includes the completion of an internship curriculum in Community Pharmacy, and another internship in an optional area, which in my case was Pharmacovigilance. This document is divided into 3 parts, 2 of which cover SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats) of all tasks performed as an intern at Carreço Pharmacy and at the Setúbal and Santarém Pharmacovigilance Unit.

In part 3 of the document reviews the pharmacological alternatives for patients diagnosed with hypersensitivity against non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). NSAIDs are often drugs associated with adverse drug reactions (ADRs), including hypersensitivity reactions (HR). The characterization of the patient based on the clinical manifestations and the mechanism underlying the reactions occurred allow an adequate diagnosis. This is very important as the patient can be controlled through the choice of safer pharmacological alternatives.

The choice of safe alternatives depends, first and foremost, on the involvement of an immune mechanism or not. Thus, when the patient has immunological HR, with reactivity to a single NSAID, administration of a NSAID of a different chemical group is a suitable alternative. In the case of patients with non-immunological HR, who react to several drugs of different chemical groups, the choice is not so simple, there are several alternatives in the market, more or less safe. COX-1 (cyclooxygenase-1) and COX-2 inhibitors, selective COX-2 inhibitors, and COX-2 inhibitors are good alternatives in patients diagnosed with NSAID hypersensitivity. Pre-treatment with antihistamines prior to the administration of NSAIDs and drug desensitization are recent alternative strategies, that are undergoing several studies.

Keywords: community pharmacy legislation, national pharmacovigilance system, non-steroidal anti-inflammatory drugs, drug hypersensitivity reactions, alternatives to non-steroidal anti-inflammatory drug.

PARTE I. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

PARTE II. Relatório de Estágio em Farmacovigilância

PARTE III. Monografia “Alternativas Farmacológicas em Doentes Diagnosticados com Hipersensibilidade aos Anti-inflamatórios Não Esteroides”

ÍNDICE

• **PARTE I**

LISTA DE ABREVIATURAS	10
1. INTRODUÇÃO	11
2. ANÁLISE SWOT	11
2.1. PONTOS FORTES	12
2.2. PONTOS FRACOS	15
2.3. OPORTUNIDADES	17
2.4. AMEAÇAS	19
3. CASOS PRÁTICOS	21
4. CONCLUSÃO	23
5. BIBLIOGRAFIA	24
ANEXOS	25

• **PARTE II**

LISTA DE ABREVIATURAS	28
1. INTRODUÇÃO	29
2. ANÁLISE SWOT	30
2.1. PONTOS FORTES	30
2.2. PONTOS FRACOS	33
2.3. OPORTUNIDADES	33
2.4. AMEAÇAS	34
3. CONCLUSÃO	35
4. BIBLIOGRAFIA	36
ANEXOS	37

• **PARTE III**

<u>LISTA DE ABREVIATURAS</u>	39
<u>1. INTRODUÇÃO</u>	40
<u>2. REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACOS</u>	41
<u>3. CLASSIFICAÇÃO DAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE AOS AINES</u>	43
3.1. REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A UM ÚNICO AINE (IMUNOLÓGICAS)	44
3.2. REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE CRUZADA (NÃO IMUNOLÓGICAS)	46
<u>4. FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS ÀS RH</u>	49
<u>5. ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS AOS AINES</u>	50
5.1. INIBIDORES FRACOS DA COX-1 E DA COX-2	51
5.2. INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2	51
5.3. INIBIDORES PREFERENCIAIS DA COX-2	54
5.4. PRÉ-TRATAMENTO COM ANTI-HISTAMÍNICOS	55
5.5. DESSENSIBILIZAÇÃO	55
<u>6. CONCLUSÃO</u>	58
<u>7. BIBLIOGRAFIA</u>	60

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas

ANF	Associação Nacional de Farmácias
EC	Estágio Curricular
FC	Farmácia Carreço
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
PVP	Preço de Venda ao Público
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Ameaças e Oportunidades (<i>do inglês Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>)
ULSAM	Unidade Local de Saúde do Alto Minho

I. Introdução

Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos¹ “a primeira e principal responsabilidade do Farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente (...)”.

Nos dias de hoje, a Farmácia Comunitária não é apenas um local de dispensa de medicamento, mas sim um espaço que congrega uma pluralidade de serviços de saúde, exigindo ao farmacêutico competências exímias, assim como uma atualização científica permanente¹. O farmacêutico tem um papel muito ativo no que diz respeito ao bem-estar do doente, pois é muitas das vezes o primeiro profissional de saúde a quem o doente recorre em diversas questões de saúde, uma vez que a farmácia é um local de fácil acessibilidade à população. Assim, cabe ao farmacêutico aconselhar o doente, prestar os cuidados de saúde necessários e promover o uso racional do medicamento.

O estágio curricular (EC) é, na minha opinião, a peça chave no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), sendo fulcral a sua existência. É nesta fase que o aluno, após alguns anos de formação teórica, tem contacto com a profissão que desempenhará de aí em diante e com as funções diárias de que será responsável. O contacto constante com diversas situações diárias e com um grupo heterogéneo de doentes, permite ao aluno consolidar e pôr em prática os seus conhecimentos teóricos, além de melhorar a sua capacidade de comunicação.

O EC foi realizado na Farmácia Carreço (FC) com início a 9 de janeiro de 2017 e término a 26 de abril de 2017, sob a orientação do Dr. Francisco Fins, seu Diretor Técnico e de uma excelente equipa de farmacêuticos e técnicos de farmácia, que me possibilitaram sempre, ter um papel ativo e espírito crítico enquanto profissional.

Neste relatório, vou através de uma análise SWOT (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Ameaças, Oportunidades *do inglês Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), resumir a minha experiência enquanto estagiária e como este EC me ajudou a crescer profissionalmente.

2. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de análise usada para identificar a importância de determinadas características com o objetivo de determinar qual a melhor estratégia para uma organização² ou projeto³.

Esta análise evidencia os pontos fortes e pontos fracos, que são internos à empresa, e as oportunidades e ameaças, que são considerados fatores externos².

Assim, esta é uma ferramenta de gestão muito usada no mundo empresarial, para a tomada de decisões e a adoção de estratégias de modo a alcançar um objetivo específico³.

Este tipo de análise tem tido tanto sucesso no mundo empresarial que o seu uso acaba por ser alargado a outras áreas e com diferentes finalidades³.

Neste caso, vou fazer uma análise SWOT do meu estágio em Farmácia Comunitária, expondo os pontos fortes e pontos fracos do estágio, isto é, aquilo que este teve de positivo e negativo para mim, respetivamente. Além disso, vou referir também aquilo que o estágio me proporcionou que me permitiu crescer enquanto profissional, e que considero oportunidades, e aquilo que considero ameaças a este crescimento.

2.1. Pontos Fortes

a. Receção e Armazenamento de encomendas

O meu estágio foi dividido por fases, sendo que numa fase inicial fui responsável pela receção e armazenamento de encomendas.

Na FC é efetuada uma encomenda diária, que é gerada automaticamente no sistema informático Sifarma[®], selecionando um dos distribuidores grossistas. Para além destas encomendas diárias, mensalmente são realizadas encomendas de grande volume, tendo em conta a rotatividade de produtos e o histórico de vendas.

Além das encomendas diárias e mensais, são efetuadas encomendas pontuais, de produtos que habitualmente não se encontram em *stock*, via telefónica ou através do portal informático de compras de um dos fornecedores. Deste modo, é possível satisfazer as necessidades de todos os utentes, minimizando o risco de rutura de *stock* ou a acumulação de excedentes.

O meu papel durante a receção das encomendas, feitas através do programa Sifarma[®], era fazer a confirmação do código do produto, do prazo de validade e das condições da embalagem. No final, cabia-me confirmar as quantidades enviadas assim como se o PVP (preço de venda ao público) estava devidamente atualizado. No caso de medicamentos sem PVP fixo, o preço era marcado pela farmácia de acordo com o preço de custo, a margem de lucro (com limite máximo fixado pela legislação) e o respetivo IVA.

Assim, a execução desta tarefa numa fase inicial do estágio, permitiu-me ter uma visão geral do modo de gestão de uma farmácia, assim como, uma rápida aprendizagem no

que diz respeito à localização dos vários produtos na farmácia, o que me foi útil mais tarde, no atendimento ao público.

b. Capacidade de Comunicação

Um dos aspetos que mais me fascinam na Farmácia Comunitária é a comunicação diária com diferentes pessoas de diferentes idades e com diferentes personalidades e literacias.

Deste modo, o farmacêutico comunitário tem que ser muito versátil no modo como intervém perante diversos tipos de pessoas, pois cabe-lhe a ele garantir que toda a informação para o uso correto do medicamento é apreendida pelo utente, devendo esta ser reforçada, se necessário, por escrito⁴.

A minha capacidade de comunicação melhorou bastante ao longo do estágio, e sinto que fui adquirindo a tal versatilidade, que penso ser importantíssima para se ser um bom profissional.

c. Integração da aprendizagem teórica

Os conhecimentos teóricos obtidos no MICF foram muito importantes, nomeadamente as áreas de Farmacologia, Parasitologia, Bacteriologia, Fitoterapia entre outras.

O EC possibilitou-me integrar estes conhecimentos no aconselhamento farmacêutico, por exemplo, em situações de afeções cutâneas, infeções fúngicas e distúrbios gastrointestinais, que eram muito comuns. Assim, estes conhecimentos foram muito importantes na realização de aconselhamentos farmacêuticos, nos quais soube informar quanto aos cuidados a ter em determinadas situações, terapia farmacológica e não farmacológica.

d. Consolidação de conhecimentos adquiridos durante o estágio

No início do EC foi difícil associar de imediato o nome de alguns princípios ativos, menos falados nas aulas, à sua indicação terapêutica. Vi esta capacidade melhorar a “passos largos” com a prática diária, com as diversas questões que inicialmente presenciava nos

atendimentos dos meus colegas, que mais tarde me eram colocadas, e às quais eu já conseguia responder seguramente.

Uma das coisas que eu mais temia inicialmente, era também, não saber associar o nome comercial do medicamento ao princípio ativo. Ainda que, durante o curso os professores nos tenham dado, quase sempre, exemplos de nomes comerciais associados a um princípio ativo, existe uma grande panóplia, que eu penso só ser possível memorizar com a prática profissional. Este foi um aspeto que também fui melhorando aos poucos, e no final do estágio já era capaz de associar os nomes comerciais que mais eram prescritos ao seu princípio ativo.

e. Conhecimentos do programa Sifarma®

No início do estágio, senti algumas dificuldades a nível do programa Sifarma®, pois considero que não tinha os conhecimentos necessários para trabalhar neste sistema de gestão com total confiança. Assim, numa fase inicial a minha evolução no processo de atendimento, a meu ver, foi mais morosa, por falta de agilidade e rapidez a trabalhar no programa.

No final do estágio já conhecia as funcionalidades do Sifarma® e sabia trabalhar bastante bem no programa, o que para mim a nível de aprendizagem ao longo do estágio foi ótimo.

f. Instituições

A FC faz a dispensa semanal de medicamentos para várias unidades e instituições de saúde, tais como lares e unidades de cuidados continuados.

Assim, recebe diariamente vários pedidos via telefónica ou por e-mail, sendo o contacto com enfermeiros destas unidades constante. Isto, além de contribuir para o contacto com alguns nomes de medicamentos e dispositivos médicos que constantemente eram pedidos, contribuiu também para o estabelecimento de relações interpessoais com outros profissionais de saúde.

Por outro lado, estes pedidos, que eram feitos diariamente e dos quais eu também era responsável, acabaram por me permitir uma rápida aprendizagem no que diz respeito aos locais de armazenamento dos diversos produtos e medicamentos.

g. Colegas/Equipa

A FC dispõe de uma equipa jovem e dinâmica constituída por: 3 farmacêuticos, o Dr. Francisco Fins (seu diretor técnico e proprietário), a Dra. Diana Gonçalves (Farmacêutica substituta), a Dr^a. Luisa Martins (Farmacêutica), e 2 técnicos, o Agostinho Brito e a Marquesa Cardante.

Desde o início do meu estágio recebi uma ajuda constante de toda a equipa, assim como ensinamentos quanto ao modo como me apresentar, saudar e falar com os utentes.

Para mim foi um privilégio trabalhar com esta equipa, que me ajudou desde o início, a ter mais confiança no meu trabalho e que logo me integrou como parte da equipa. Realço isto como um aspeto fulcral no meu estágio, pois considero que o bom ambiente entre colegas não só é a chave para o bom funcionamento de uma farmácia, como para o acolhimento e aprendizagem dos seus estagiários.

h. Heterogeneidade de perfis

A FC tem uma localização privilegiada, uma vez que se encontra perto de lares, escolas, Unidade de Saúde local e relativamente perto da Unidade Local de Saúde do Alto Minho (ULSAM). Para além disso, situa-se numa zona balnear e o seu horário de funcionamento é alargado (8h-24h).

Assim, embora a FC seja maioritariamente frequentada por habitantes da freguesia e das freguesias vizinhas, é também um espaço muito frequentado em situações urgentes por utentes de outras zonas do país e de outras nacionalidades, existindo uma grande heterogeneidade de utentes.

Esta diversificação de doentes tornou-me capaz de atuar em diferentes situações e consoante o doente em causa, dependendo da sua condição e idade. Para além disso, as minhas capacidades linguísticas também foram postas à prova, uma vez que atendia, quase diariamente, estrangeiros cuja língua era o Francês, Espanhol ou Inglês.

2.2. Pontos Fracos

a. Frequência do estágio

O meu estágio curricular teve a duração de aproximadamente 4 meses, num total de 670 horas, tendo eu já realizado um estágio de Verão na mesma farmácia.

O estágio foi maioritariamente realizado na época de Inverno e na transição para a Primavera. Como tal, lidei diariamente com casos típicos das épocas, como gripes e constipações nos primeiros meses, e no último mês as reações alérgicas foram as situações predominantes.

Na minha opinião, a duração do estágio permite que tenhamos consciência do papel do farmacêutico na Farmácia Comunitária, assim como de todas as tarefas que lhe competem.

No entanto, penso que seria benéfico para qualquer estagiário a oportunidade de fazer mais horas em Farmácia Comunitária. Isto porque, a experiência e vivência com diferentes situações diárias contribui muito para a nossa aprendizagem. No meu caso, não adquiri experiência no aconselhamento típico do verão, nomeadamente relativo à época balnear.

Contudo, sinto-me preparada para trabalhar nesta área, e penso que os demais conhecimentos que ainda me faltam adquirir, serão adquiridos apenas com a experiência do dia-a-dia na farmácia.

b. Insegurança no atendimento

Embora o meu estágio estivesse organizado por fases, acabei por iniciar o atendimento mais cedo do que o que previsto, uma vez que já tinha realizado um estágio de Verão na mesma farmácia e conhecia a sua organização.

Quando comecei o atendimento fui sempre acompanhada, por um dos meus colegas Farmacêutico ou Técnico, que me ajudava no esclarecimento de dúvidas aos utentes.

Inicialmente, tinha bastante medo de errar no aconselhamento farmacêutico e na prestação de informações. Esta insegurança fazia com que eu demorasse mais tempo a fazer o atendimento, pois tentava certificar-me sempre através do Sifarma[®] ou com os meus colegas, se estaria a dar a informação correta.

c. Conhecimentos de puericultura e dispositivos médicos

Uma das dificuldades que tive ao longo do estágio foi o aconselhamento de produtos de puericultura e dispositivos médicos.

Considero que no MICF, não temos muito contacto com estas duas áreas, que na prática diária de uma Farmácia são muito solicitadas. Na fase inicial do atendimento não me

sentia preparada para aconselhar estes produtos, e naturalmente, pedia ajuda aos meus colegas.

Apesar de ter assistido à venda de vários dispositivos médicos e produtos de puericultura, existe uma enorme diversidade destes produtos no mercado, pelo que, o estágio não foi suficiente para me facultar os conhecimentos necessários acerca dos mesmos.

d. Conhecimentos de Cosmética

Os utentes depositam no Farmacêutico uma grande confiança relativamente ao aconselhamento dos produtos, e esta é uma área em que nos podemos distinguir das superfícies comerciais e até das parafarmácias.

Na área da Cosmética existe uma panóplia de produtos para diferentes tipos e problemas de pele, e com diferentes funções como limpeza, hidratação, esfoliação, cuidados capilares entre outras. Como tal, ao longo do estágio deparei-me com diversos casos que requeriam conhecimentos de Dermocosmética, área na qual eu mesmo na fase final do estágio sentia dificuldade, por existirem tantos produtos diferentes no mercado.

Assim, considero esta uma área que deveria ser mais explorada no MICF, e que é de grande interesse para o Farmacêutico Comunitário, uma vez que este é diariamente confrontado com diversas questões, que acabam por contribuir para a relação de confiança com o utente.

2.3. Oportunidades

a. Intervenção na saúde pública

Uma das coisas que mais gostei de fazer e que considero uma verdadeira oportunidade, foi ter realizado um projeto, juntamente com outra Estagiária, que compreendeu 3 sessões de Educação para a Saúde Oral.

Uma das sessões, foi realizada no dia 30 de março, no Centro Social e Cultural de Carreço, onde abordamos diversos subtemas como os problemas resultantes de uma má higiene oral, a higiene diária das próteses dentárias e a correta aplicação de fixadores de prótese. No dia 31 de março, ocorreu no Jardim de Infância de Carreço e na Escola Básica 1º ciclo de Carreço, 2 sessões dirigidas aos mais novos, onde falamos da dentição, da importância da higiene oral, da alimentação, entre outras coisas.

Esta foi uma atividade onde despendi bastante tempo e empenho, quer na realização de uma maquete e folhetos informativos (em Anexo, Figuras 1-4), quer na preparação da apresentação.

Já fora do tempo de estágio determinado, no Mês de maio, fiz parte da organização de outros dois eventos, integrados no “Mês do Coração” que compreenderam um rastreio cardiovascular, realizado na FC e aberto a toda a população, e uma aula de zumba solidária, cujos fundos angariados revertiam na totalidade para a Liga dos Amigos do Hospital de Viana do Castelo.

b. Contacto com delegados de informação médica

No âmbito do projeto de Educação para a saúde realizado, pude contactar com diversos delegados de informação médica. Estes contactos foram realizados, para poder obter algumas amostras e material demonstrativo, que *a posteriori* foram oferecidos nas sessões educativas.

Além disso, estes visitavam semanalmente a farmácia, prestando-nos também informações acerca de novos produtos e os seus benefícios, permitindo-nos depois analisá-los criticamente. Isto permitiu-me ter um primeiro contacto com produtos que eu não conhecia, assim como as suas indicações e posologia adequada a cada caso.

Na minha opinião, esta foi uma oportunidade de enriquecer os meus conhecimentos, principalmente no caso de dispositivos médicos e produtos de cosmética dos quais eu não tinha conhecimentos aprofundados.

c. Conhecimentos de medicamentos e produtos para uso Veterinário

A FC dispõe de um Espaço animal e os produtos e medicamentos para uso veterinário eram cedidos por solicitação do utente, por prescrição médica e muitas vezes por aconselhamento farmacêutico.

Uma vez que a FC está inserida num meio rural, para além de serem muito requisitados produtos para animais de companhia, eram muitas vezes solicitados medicamentos para animais de exploração, maioritariamente antiparasitários internos e externos.

Esta foi uma área que eu tive a oportunidade de explorar e na qual eu adquiri diversos conhecimentos, que me serão úteis no futuro enquanto profissional.

2.4. Ameaças

a. Preparação de manipulados

Durante a realização do meu estágio apenas surgiram duas receitas de manipulados e ambos foram encomendados a uma outra farmácia com laboratório para o efeito. Assim, não me foi possível experienciar a preparação de nenhum manipulado.

b. Receitas eletrónicas

A implementação das receitas eletrónicas veio minimizar os erros nas dispensas por interpretações erradas do medicamento prescrito e posologia indicada pelo médico, assim como a diminuição do tempo de atendimento.

No entanto, notei que as receitas eletrónicas sem papel causam muita confusão aos utentes mais idosos. Com este tipo de receitas ainda acontecem alguns erros informáticos e, muitas vezes o doente acha que tem determinado medicamento prescrito, o que não corresponde à realidade. Após explicação, nem sempre os utentes compreendem, e mostram até alguma desconfiança. Isto acaba por pôr em causa a nossa credibilidade, enquanto profissionais de saúde.

c. Medicamentos esgotados

Foram muitas as vezes em que não consegui satisfazer as necessidades do utente pelo facto de o medicamento estar esgotado ou rateado no armazenista há vários dias.

Sempre que isto acontecia, tentava as diversas formas de encomenda quer via Sifarma[®], quer via telefone, junto de todos os armazenistas. Esta situação, por vezes, é difícil de gerir, apesar da farmácia trabalhar com vários armazenistas, para além de tornar o atendimento mais moroso.

Este tipo de situação deixava-me desconfortável pois era difícil explicar ao utente, a nossa inculpabilidade.

d. Solicitação de medicamentos sujeitos a receita médica

Apesar da nossa sociedade estar cada vez mais informada, ainda é notória alguma falta de informação fidedigna a nível de saúde.

E se por um lado, é bom que a FC faça algumas vendas suspensas aos clientes habituais pois é uma forma de fidelizar utentes, por outro lado, há sempre quem não entenda que existem determinados medicamentos que não podem, de maneira alguma, ser vendidos sem receita, como é o caso dos psicotrópicos ou antibióticos.

Por diversas vezes, me solicitaram antibióticos, pedido que eu tive que negar e explicar o porquê da não cedência. Muitas vezes, os doentes não entendiam, dizendo que já tinham comprado sem receita ou dando outra justificação.

Estas situações, acabavam por ser bastante desagradáveis, principalmente para os estagiários, pois os utentes sabiam que estavam a ser atendidos por pessoas menos experientes, e aproveitavam para solicitar estes medicamentos.

e. Falta de confiança por parte dos utentes

Uma das ameaças ao desenvolvimento da minha confiança enquanto profissional, foi precisamente a desconfiança por parte dos utentes.

A FC tem um grande número de utentes fidelizados há bastantes anos, pelo que estes já conhecem toda a equipa da farmácia. Assim, no início do estágio havia utentes que pediam para serem atendidos por outra pessoa em quem tinham mais confiança. Alguns utentes achavam que eu não iria saber aquilo que eles queriam, como por exemplo, que medicamentos genéricos costumavam levar, informação que eu poderia consultar nas suas fichas, tal como os meus colegas faziam.

f. Adequação do Curso às perspetivas profissionais futuras

Em suma, o MICF prepara bons profissionais para trabalharem em Farmácia Comunitária, e no que diz respeito ao aconselhamento de Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), dá-nos os conhecimentos teóricos necessários. Porém, considero que ao longo do curso devíamos lidar com mais situações práticas, uma vez que a Farmácia é, cada vez mais, o primeiro local ao qual o doente recorre.

Além disso, tal como já referi anteriormente, o Curso deveria facultar-nos mais conhecimentos na área da Puericultura, Cosmética e Dispositivos Médicos. Estas áreas deverão ser a grande aposta futura das Farmácias, uma vez que são de grande interesse económico e também de fidelização dos utentes. Pelo que, o Farmacêutico deve ter os conhecimentos necessários para bem aconselhar.

3. Casos Práticos

Caso 1

Um senhor dirige-se à farmácia solicitando Ilvico N[®], pois estava com dores de garganta desde o dia anterior.

Após perceber que apenas se queixava de dores de garganta, desaconselhei o uso de Ilvico N[®], uma vez que este é um medicamento com indicação para sintomas gripais que contém em associação Paracetamol, Bromofeniramina, Cafeína e Ácido ascórbico⁵. Assim, expliquei ao doente que este não iria tratar o seu problema e que existiam outras opções mais adequadas ao seu caso.

Aconselhei o Strepfen[®] pastilha, indicado no alívio sintomático da dor de garganta, uma vez que o doente não tinha problemas cardíacos, asma ou alergia aos anti-inflamatórios não esteroides, e apenas tomava Betaserc[®], pois tinha síndrome vertiginosa. Cada pastilha de Strepfen[®] contém 8,75 mg de Flurbiprofeno, tendo estas atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Aconselhei a toma de uma pastilha de 4 em 4 horas, num máximo de 5 pastilhas por dia, no máximo durante 3 dias.

Além disso, sugeri a ingestão de bastantes líquidos quentes e gargarejos com uma solução salina quente ou com uma solução antisséptica, tendo sugerido, o Maxius[®] solução para gargarejar, diluindo uma colher do mesmo numa colher de água e fazendo gargarejos 2 vezes ao dia.

Por fim, caso os sintomas persistissem ao fim de 3 dias, aconselhei a visita ao médico.

Caso 2

Uma mulher com aproximadamente 30 anos, dirige-se à farmácia queixando-se de prisão de ventre, dizendo que já durava há 3 dias. A doente não apresentava mais sintomas como dores abdominais ou febre.

Questionei-a se era uma situação habitual, ao que me respondeu que era pontual e que nessa semana tinha tido muito trabalho e a sua alimentação não teria sido a melhor. Perguntei ainda se tomava alguma medicação habitualmente ou se tinha alguma doença, ao que me respondeu negativamente. Inquiri ainda acerca do seu estilo de vida, e cheguei à conclusão de que se tratava de uma pessoa sedentária, não se encontrando no período de gestação ou amamentação.

Como medidas não farmacológicas aconselhei uma dieta rica em fibras (frutas, legumes e pão integral), a ingestão de água diariamente e a realização de atividade física, como caminhar. Ainda assim, a doente queria algo que aliviasse o desconforto que sentia

pelo que sugeri 1 colher de chá de Agiolax[®] granulado depois de jantar, indicado para casos de obstipação ocasional. Este é composto por Sementes de Ispaghula, Mucilagem de Ispaghula e Frutos de Cassia angustifólia, que atuam como expansores do volume fecal e modificadores da motilidade intestinal, exercendo o seu efeito em 8 a 12 horas⁸.

Caso 3

Um homem de aproximadamente 50 anos, dirige-se à farmácia solicitando algo para a sensação de enfartamento, pois sentia o estômago dilatado.

Após algumas questões, concluí que o doente tinha dores de estômago e flatulência. Não tinha problemas gástricos e esta não era uma situação habitual. O doente referiu ainda que a comida no dia anterior lhe tinha “caído mal”. Apenas tomava Zocor[®]20 mg e Olsar[®]40 mg.

Para a dor de estômago indiquei o Buscopan[®] comprimido revestido, contendo 10 mg de Brometo de Butilescopolamina, de 8 em 8 horas em SOS, indicado para o desconforto abdominal e espasmos gastrointestinais, pois exerce um efeito espasmolítico sobre o músculo liso gastrointestinal⁹. Além disso, sugeri também o Pankreoflat[®] comprimido revestido, indicado para situações de enfartamento, distensão abdominal e acumulação de gases. Este é constituído por 80 mg de Dimeticone, que absorve o gás acumulado, 170 mg de Pancreatina, que normaliza o processo de digestão e processos de fermentação, e por enzimas digestivas (amílase, lípase e protéase)¹⁰. Caso a dor persistisse ou ocorressem mais sintomas como febre ou vômitos, aconselhei a ida ao médico.

4. Conclusão

O estágio em farmácia Comunitária superou as minhas expectativas, contribuindo de forma muito significativa na minha aprendizagem e formação profissional.

Ao longo do estágio fui adquirindo confiança no meu trabalho, o que me permitiu ter mais autonomia de dia para dia. Para além disso, considero que tive um papel muito ativo no que diz respeito à intervenção na saúde pública, nomeadamente na realização de um projeto de Educação para a Saúde Oral, que contemplou idosos e crianças, e também na organização de um Rastreio Cardiovascular, aberto a toda a população. Estes projetos foram muito bem conseguidos, e impulsionaram o meu crescimento, não só profissional, mas também pessoal.

O contacto com diversos casos práticos de aconselhamento farmacêutico permitiu-me uma enorme aprendizagem, quer dos medicamentos mais adequados em determinada situação, quer das suas contraindicações em alguns doentes.

Em suma, considero que o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária é uma das etapas de maior aprendizagem e de maior importância no MICEF.

5. Bibliografia

1. **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** - Ordem dos Farmacêuticos, 1998. [Acedido a 13 de fevereiro de 2017]. Disponível a Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc10740.pdf
2. HAILE, M., KRUPKA, J. - **Fuzzy evaluation of SWOT analysis.** International Journal of Supply Chain Management. Vol.5, nº3 (2016) p.172–179.
3. CULP, K., EASTWOOD, C., TURNER, S., GOODMAN, M., RICKETTS, K., - **Using a SWOT Analysis: Taking a Look at Your Organization.** (2013).
4. SANTOS, H.J., CUNHA, I.N., COELHO, P.V., CRUZ, P., BOTELHO, R., FARIA, G., MARQUES, C., GOMES, A. - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF).** 3ª Edição. Conselho Nacional da Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos, 2009. [Acedido a 9 de março de 2017] Disponível na Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3082.pdf
5. Resumo das características do medicamento – ILVICO N[®]. Infarmed, 2004 [Acedido a 28 de abril de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4432&tipo_doc=rcm
6. Resumo das características do medicamento – Strepfen[®] Laranja sem açúcar 8,75 mg pastilhas. Infarmed, 2014 [Acedido a 28 de abril de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53219&tipo_doc=rcm
7. Resumo das características do medicamento – Maxius[®] 0,5 mg/ml, solução para gargarejar. Infarmed, 2010 [Acedido a 28 de abril de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5354&tipo_doc=rcm
8. Resumo das características do medicamento – Agiolax[®] associação granulada. Infarmed, 2014 [Acedido a 30 de abril de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34594&tipo_doc=rcm
9. Resumo das características do medicamento – Buscopan[®] associação granulada. Infarmed, 2014 [Acedido a 30 de abril de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1288&tipo_doc=rcm
10. Resumo das características do medicamento – Pankreoflat[®] comprimido revestido. Infarmed, 2015 [Acedido a 30 de abril de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6624&tipo_doc=rcm

Anexos



Figura 1 - Sessão de Educação para a Saúde Oral realizada na Escola Básica 1º ciclo de Carreço.



Figura 2 - Sessão de Educação para a Saúde Oral realizada no Jardim de Infância de Carreço.



Figura 3 - Maquete realizada no âmbito do projeto de Educação para a Saúde Oral.



Figura 4 - Sessão de Educação para a Saúde Oral nos idosos, realizada no Centro Social e Cultural de Carreço.

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmacovigilância

Lista de Abreviaturas

MedDRA	Dicionário Médico para Atividades Regulamentares
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
NE	Notificação espontânea
OMS	Organização Mundial de Saúde
RAM	Reação adversa medicamentosa
RIC	Relatório de imputação de causalidade
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Ameaças, Oportunidades (<i>do inglês Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>)
UFS	Unidade de Farmacovigilância Setúbal e Santarém

I. Introdução

A limitada informação que existia, há uns anos atrás, sobre a segurança do medicamento, levou ao surgimento de reações adversas a medicamentos (RAMs) graves e não esperadas. A ideia de que todo o medicamento era inócuo foi desmistificada, surgindo a necessidade de criar estruturas de vigilância do medicamento. Como tal, em 1963, após a “tragédia da Talidomida”, nasceu a Farmacovigilância¹.

A Farmacovigilância é atualmente definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “a ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados com medicamentos”¹.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) em Portugal foi criado em 1992, inicialmente como organismo centralizado. Em 2000, sob a regulação do Infarmed, o SNF foi descentralizado, e foram criadas as primeiras Unidades Regionais de Farmacovigilância. Em 2012, em consequência da alteração da legislação de Farmacovigilância, todos os países passam a ser obrigados a ter uma plataforma online para a notificação, e é então criado, pelo Infarmed, o Portal RAM para a notificação espontânea (NE). Neste mesmo ano, o utente, que até então não podia notificar, passa a poder fazê-lo. Recentemente, em 2017, ocorre nova reorganização do SNF, passando de 4 para 8 o número de Unidades Regionais de Farmacovigilância, de modo a abranger todo o território nacional^{1,2}.

A importância do SNF, baseia-se essencialmente no facto de haver escassa informação acerca da segurança do medicamento aquando a sua entrada no mercado, uma vez que, grupos suscetíveis, como os idosos, grávidas e crianças não são incluídos nos ensaios clínicos. Além disso, a NE também permite identificar RAM raras e/ou aquelas que só ocorrem após uso prolongado do medicamento. Como tal, a monitorização do medicamento pós-comercialização em contexto real e numa população heterogénea, concretamente através da NE, tornou-se essencial para a proteção da saúde pública. A NE é a principal metodologia do SNF, e pode ser realizada por profissionais de saúde e utentes, por qualquer via, como por exemplo telefone, por preenchimento de um formulário online ou em papel, pelo portal RAM e ainda via e-mail^{1,3}.

A Farmacovigilância foi uma área que me suscitou interesse ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), razão pela qual escolhi realizar o estágio curricular na Unidade de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém (UFS) em Lisboa, sediada

na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, que teve início no dia 8 de maio e terminou a 22 de junho.

No seguinte relatório, abordarei através de uma análise SWOT (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Ameaças, Oportunidades *do inglês Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), tudo aquilo que para mim foram aspetos positivos e negativos ao longo do estágio, assim como aquilo que, sendo externo ao estágio, se revelou como oportunidades e ameaças à minha progressão profissional.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

a. Organização do estágio por fases

O meu estágio na UFS foi organizado por fases, havendo um plano desde o primeiro dia. Desde logo me deram a conhecer a ordem cronológica das diferentes fases, descritas semanalmente e com os diversos temas que iriam ser abordados, iniciando-se com uma fase de formação teórica.

Assim, numa fase inicial as colegas proporcionaram-me uma abordagem teórica que me foi fundamental para pôr os meus conhecimentos em prática nas fases que se seguiram.

Considero esta organização crucial para o bom funcionamento do estágio, pois a partir dos objetivos que foram pré-definidos, fui desenvolvendo determinadas competências gradualmente.

b. Colegas/Equipa

Este é um ponto que considero muito importante nesta análise, uma vez que é muito importante o estagiário sentir-se integrado na equipa que o recebe, o que foi, sem dúvida, o meu caso.

A equipa da UFS mostrou-se sempre pronta a ajudar nas mais diversas situações, tendo-me proporcionado uma ótima experiência enquanto estagiária. Além disso, o gosto que diariamente mostravam pela Farmacovigilância e igualmente o empenho com que trabalhavam e me orientavam, fizeram com que o meu interesse pela área e a minha motivação em cada tarefa executada aumentassem continuamente.

c. Formação teórica

A formação teórica que tive inicialmente, permitiu-me, numa primeira fase, perceber qual a função das unidades regionais de Farmacovigilância junto da comunidade e dos profissionais de saúde. Esta formação foi individual e realizada pelas duas colegas da UFS, permitindo-me fazer uma revisão de conhecimentos relacionados com outras áreas como a Imunologia, dada a sua importância para a análise de reações de hipersensibilidade e anafilaxia a fármacos, assim como alguns conceitos teóricos da Farmacovigilância.

Mais tarde, foram abordados os aspetos teóricos relativamente ao funcionamento do Portal RAM, à importância da NE e ao seu tratamento pela UFS, à elaboração do Relatório de Imputação de Causalidade (RIC), à pesquisa no Dicionário Médico para Atividades Regulamentares (MedDRA), entre outros, que mais tarde pude pôr em prática.

Associada a esta abordagem teórica foram-me facultados artigos para leitura, que foram bastante úteis para a consolidação de conhecimentos.

d. Colaboração nas ações de formação

A UFS realiza com frequência diversas ações de formação em instituições de saúde, como Hospitais, Centros de Saúde e Farmácias. Estas ações de formação têm como objetivo principal alertar os profissionais de saúde para a importância da notificação de RAM, assim como informar acerca dos meios de notificação disponíveis no SNF.

Na minha opinião, ainda existe alguma falta de informação, no que diz respeito à definição de RAM e de quando, onde e como, os doentes ou os profissionais de saúde devem notificar estas situações. Assim, este tipo de ações de formação revela-se, a meu ver, de extrema importância na promoção da saúde pública.

Ao longo do estágio, pude assistir, e inclusive participar em diversas formações realizadas, o que foi muito enriquecedor na medida em que pude contactar com diversos profissionais de saúde. Esta troca de ideias entre Farmacêuticos, Médicos e Enfermeiros, revelou-se bastante útil na aquisição de novos conhecimentos.

Em anexo, Figuras 1 e 2, apresento dois dos diapositivos para apresentação nas ações de formação, cuja realização e apresentação foi da minha autoria, e que foi baseado no Boletim de Farmacovigilância de abril de 2017, relativo ao Fluconazol e os possíveis *outcomes* adversos na gravidez. A informação apresentada, teve como objetivo informar os profissionais de saúde relativamente à avaliação que foi feita quanto à segurança do

Fluconazol em mulheres grávidas, e às alterações que o Resumo das Características deste medicamento sofreu.

e. Pesquisa em bases de dados

A pesquisa de RAM associadas a determinado medicamento em bases de dados de Farmacovigilância, era uma tarefa usual, aquando da análise e tratamento de uma NE, assim como quando surgia a possibilidade de geração de um sinal de segurança para determinado medicamento. Como tal, fiquei a conhecer as bases de dados de Farmacovigilância de alguns países, que até à realização do estágio não conhecia, assim como a pesquisar de forma correta nestas bases.

f. Consciência da importância da NE

A sensibilização para a importância da NE deveria ser transmitida a todos os profissionais de saúde, para que desta forma o SNF funcione de forma mais sustentável e perfeitamente articulada com Médicos, Enfermeiros e Farmacêuticos e uma vez que notificar é um dever profissional.

Uma das grandes lições que levo deste estágio é, de facto, a importância da NE e o papel que esta tem na segurança do medicamento e na proteção da saúde pública, ensinamento que guardarei para o futuro e que, sem dúvida, fará de mim uma melhor profissional.

g. Sistema de Gestão de Qualidade

A UFS apresenta um Sistema de Gestão de Qualidade implementado, baseado na Norma NP EN ISO 9001:2008 e na *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module I Pharmacovigilance systems and their quality systems*, da EMA. O manual de qualidade, assim como os documentos relativos aos procedimentos e instruções de trabalho, estão devidamente organizados e foram-me apresentados pelas colegas, permitindo-me a aquisição de novos conhecimentos também nesta área da Gestão de Qualidade.

2.2. Pontos Fracos

a. Frequência do estágio

O meu estágio na UFS teve a duração de aproximadamente 2 meses, nos quais fiz o horário normal de funcionamento da unidade, cerca de 7 horas diárias.

Este período de estágio permitiu-me ficar consciente do papel do Farmacêutico nesta área, assim como, das funções desempenhadas. Contudo, considero que seria bastante proveitoso para mim ter feito os 3 meses de estágio, que foram inicialmente previstos, de modo a pôr em prática alguns dos conhecimentos teóricos que me foram facultados enquanto estagiária. Assim, considero este um ponto fraco no meu estágio, pois todo o tempo que nos é dado enquanto estagiários é um acréscimo à nossa formação e aprendizagem.

b. Farmacovigilância na Indústria Farmacêutica

Sendo a UFS uma prestadora de serviços ao Infarmed, autoridade reguladora de Portugal, todas as tarefas foram realizadas na perspetiva de autoridade regulamentar. Como tal, não foi possível experienciar determinadas tarefas que são realizadas na Indústria Farmacêutica, como os Relatórios Periódicos de Segurança.

2.3. Oportunidades

a. Curso pós-graduado de Farmacovigilância

Do dia 9 de junho ao dia 1 de julho decorreu um Curso pós-graduado de Farmacovigilância, aberto a profissionais de saúde e a estudantes das áreas de saúde, organizado pela FFUL e pela UFS. A UFS deu-me a hipótese de poder participar de forma gratuita, oportunidade que eu não pude recusar.

Neste curso foram abordados vários temas, como os procedimentos de notificação de RAM e de imputação de causalidade, as boas práticas de Farmacovigilância, estudos pós-comercialização, legislação da Farmacovigilância, entre outros.

Apesar de não ter assistido a todas as sessões realizadas, aquelas em que estive presente foram bastante enriquecedoras, na medida em que permitiram o contacto com Farmacêuticos especializados na área, com vastos conhecimentos e espírito de partilha.

b. Presença na auditoria interna à UFS

Enquanto realizava o estágio na UFS, foi feita uma auditoria interna, com o objetivo de detetar algumas não conformidades e definir as oportunidades de melhoria, na qual tive a oportunidade de participar como observadora, não sendo algo que fizesse diretamente parte do plano de estágio. Esta atividade foi realizada por uma equipa auditora de que fazia parte a estagiária que me antecedeu na UFS com o apoio e intervenção do perito da qualidade da UFS, que é responsável pela realização das auditorias internas.

Esta experiência foi bastante enriquecedora, uma vez que me permitiu ter uma perspetiva real daquilo que é um Sistema de Gestão da qualidade, assim como a importância da otimização dos seus processos e eficácia, para a garantia do cumprimento dos requisitos legais e regulamentares.

c. Curiosidade Científica Mensal

Todos os meses a UFS seleciona um artigo científico recente relacionado com a Farmacovigilância, e envia por e-mail aos delegados de Farmacovigilância e estagiários. Assim, fazendo parte dos contactos da UFS, passei também a receber estes artigos, o que me permitirá continuar atualizada no futuro.

2.4. Ameaças

a. Subnotificação

Após a reorganização do SNF que ocorreu no início do ano de 2017, a antiga Unidade de Farmacovigilância do Sul, passou a ter um novo domínio territorial, concretamente as regiões de Setúbal e Santarém. Ao longo do estágio, pude concluir que os profissionais de saúde e utentes destas regiões não estão ainda, sensibilizados para notificar, havendo um grande trabalho a fazer pela UFS, no sentido de divulgar e promover a notificação de suspeitas de RAM.

O tratamento das NE, foi uma tarefa que considerei muito interessante, nomeadamente toda a pesquisa que lhe é inerente, e que foi preponderante para a minha contínua aprendizagem. No entanto, o facto de a taxa de notificação ser francamente baixa, acabou por ser um aspeto menos bom, embora incontornável, que interferiu negativamente

na minha progressão. Se esta fosse mais elevada, mais teriam sido as oportunidades de analisar esta informação.

b. Conhecimentos teóricos de Farmacovigilância

Como já referi, a fase inicial do estágio foi essencialmente formação teórica. Esta foi fulcral para a execução de determinadas tarefas, mas acabou por retirar algumas horas ao estágio propriamente dito.

Na minha opinião, e sendo a Farmacovigilância uma área de grande importância na atividade farmacêutica, seria proveitoso para os estudantes do MICEF terem uma unidade curricular apenas de Farmacovigilância, que melhor os preparasse para trabalhar nesta área. Esta é uma área muito vasta e que requer muitos conhecimentos teóricos, que não são abordados na sua totalidade ou aprofundados, por se encontrar a par com a outra unidade curricular igualmente importante

3. Conclusão

Concluído o estágio curricular na UFS, e fazendo uma análise retrospectiva, posso dizer que o balanço foi muito positivo.

A minha expectativa no que diz respeito à aprendizagem que este estágio me iria possibilitar era, desde início, elevada. Contudo, tinha uma visão diferente daquilo que realmente se faz numa Unidade de Farmacovigilância, uma vez que, pensava cingir-se apenas a trabalho *backoffice*, e não estava à espera daquela que foi para mim, a tarefa mais interessante e satisfatória: a divulgação da UFS e sensibilização para a NE, junto dos profissionais de saúde e utentes.

A oportunidade que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, dá aos alunos de realizarem um estágio para além de Farmácia Comunitária e Hospitalar é, na minha opinião, diferenciadora e única. Isto, porque nos permite ter contacto e experienciar outras áreas que não as duas mencionadas anteriormente, dando-nos uma visão mais abrangente do mercado de trabalho. Como tal, finda esta etapa, vejo na área da Farmacovigilância uma boa aposta para o meu futuro na Indústria Farmacêutica, pois apesar de apenas ter experienciado tarefas da perspetiva da autoridade regulamentar, adquiri conhecimentos nesta área que serão importantes no futuro, e que me dão alguma confiança e entusiasmo para a etapa que se seguirá.

4. Bibliografia

1. HERDEIRO, M. T., FERREIRA, M., RIBEIRO-VAZ, I., JUNQUEIRA POLÓNIA, J., COSTA-PEREIRA, A., - **O Sistema Português de Farmacovigilância**. Acta Médica Portuguesa, 25, 4 (2012) 241-249.
2. PENEDONES, A., MENDES, D., ALVES, C., - **Farmacovigilância – Atualizações de segurança de medicamentos, volume 3, numero 4**. Coimbra: Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), AIBILI - Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem, 2017 [Acedido a 18 de junho de 2017] Disponível na internet: https://www.aibili.pt/ficheiros/Farmacovigilncia_Atualizaes_de_segurana_de_medicamentos_Vol3_N4.pdf
3. BATE-MARQUES, F., MENDES, D., ALVES, C., PENEDONES, A., DIAS, P., MARTINS, A., SANTIAGO, L. M., FONTES-RIBEIRO, C., CARAMONA, M., MACEDO, T..- **Farmacovigilância em Portugal: atividade da Unidade Regional do Centro**. Acta Médica Portuguesa, 28,2 (2015) 222-232.

Anexos



Figura 1 - Slide elaborado para apresentação nas ações de formação, realizadas pela UFS.

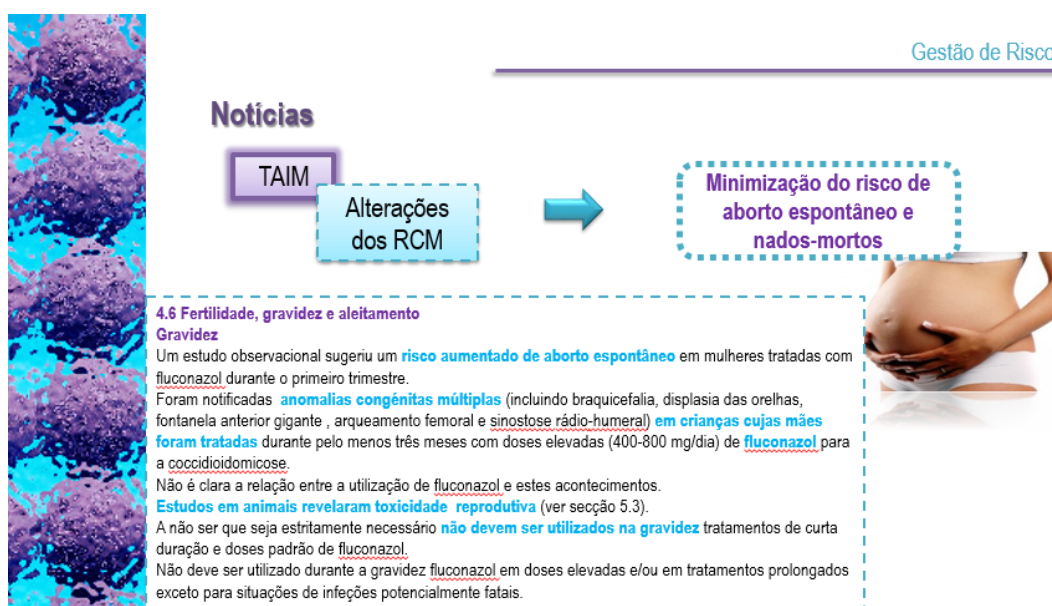


Figura 2 - Slide elaborado para apresentação nas ações de formação, realizadas pela UFS.

PARTE III

Alternativas Farmacológicas em Doentes
Diagnosticados com Hipersensibilidade aos Anti-
inflamatórios Não Esteroides

Lista de Abreviaturas

5-LOX	5-Lipoxigenase
AA	Ácido araquidónico
AAS	Ácido acetilsalicílico
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
COX	Enzima Ciclo-oxigenase
CPARA	Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas
DCEA	Doença cutânea exacerbada por AINEs
DREA	Doença respiratória exacerbada por AINEs
EAACI	Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (do inglês <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>)
FcεRI	Recetores Ig E
HLA	Antigénio leucocitário humano
IC50	Concentração de fármaco necessária para inibir em 50% a atividade enzimática
IL	Interleucina
LT	Leucotrieno
LTC4S	Enzima leucotrieno C4 sintase
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
PG	Prostaglandina
RAM	Reação adversa medicamentosa
RH	Reações de hipersensibilidade
SNP	Polimorfismo num único nucleótido (do inglês <i>Single nucleotide polymorphism</i>)
UAIA	Urticária/Angioedema induzidos por AINEs

I. Introdução

A reação adversa medicamentosa (RAM) é atualmente definida como uma “resposta nociva e não intencional a um medicamento”¹, incluindo todas as situações que levem ao aparecimento das mesmas, independentemente da dose, da indicação terapêutica e de erros de medicação². As RAMs são frequentes na população e podem, dependendo da gravidade, causar problemas fatais.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são dos fármacos mais prescritos na prática clínica e mais auto-medicados pela população, dada a sua capacidade analgésica, antipirética e anti-inflamatória^{3,4,5}. De facto, o uso destes medicamentos é frequentemente desmedido, por existirem medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) deste grupo farmacológico no mercado, o que potencia também o seu uso indevido. Todos os medicamentos que se encontram no mercado são considerados seguros, não significando que a sua utilização esteja sempre isenta de risco. Não sendo exceção à regra, os AINEs são responsáveis por diferentes tipos de RAMs, podendo desencadear reações de hipersensibilidade (RH) com possível comprometimento das funções cardiovascular, renal, gastrointestinal e sistémica⁶. Por outro lado, a anafilaxia é uma RH sistémica e aguda que pode ser fatal, e o número de casos de reações anafiláticas tem aumentado nos últimos anos⁷.

Segundo um estudo Português publicado em 2014, o qual consistiu na análise dos registos introduzidos no Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas (CPARA), observou-se que, num período de 10 meses, foram registadas reações de anafilaxia correspondentes a 6% do total das notificações no CPARA. Neste mesmo estudo identificou-se como principal causa de reações anafiláticas os fármacos, sendo que os AINEs surgiram como a maior causa, a seguir aos antibióticos β -lactâmicos⁸; este estudo estava concordante com outros entretanto realizados^{7,9}.

As RAMs devem ser devidamente diagnosticadas por um profissional de saúde, podendo resultar em hospitalizações. O registo e gestão destas situações e a prevenção da ocorrência de RAMs têm interesse não só a nível da saúde da população e bem-estar geral, como também da economia de um país⁷. Assim, é importante conhecer o risco de ocorrerem RH e outras RAMs, associadas aos AINEs, analisando a relação benefício-risco para o doente com a finalidade de manter a sua segurança. Além disso, o Farmacêutico, tal como todos os profissionais de saúde, deve estar consciente das alternativas existentes para

os doentes diagnosticados com hipersensibilidade aos AINEs, de modo a poder aconselhá-los devidamente, evitando a ocorrência de RH que ponham em risco as suas vidas.

2. Reações de Hipersensibilidade a fármacos

Segundo a Organização Mundial de Alergia, uma RH a um fármaco é definida como um “conjunto de sinais e sintomas reprodutíveis, desencadeados pela administração de uma dose terapêutica de um fármaco a indivíduos normais”¹⁰.

As RAMs podem ser genericamente classificadas em tipo A ou B. As reações tipo A estão diretamente relacionadas com as propriedades farmacológicas do fármaco, e por isso, são comuns, previsíveis e quase sempre dose-dependentes, podendo ocorrer em qualquer indivíduo, desde que este seja exposto a uma determinada dose de fármaco. Contudo, o tipo e a intensidade da reação podem também ser determinados pela predisposição genética do indivíduo. As reações do tipo B, onde se incluem as RH, são raras e imprevisíveis pois não dependem das propriedades farmacológicas do fármaco nem da dose administrada, ocorrendo em indivíduos suscetíveis¹¹.

As RH aos AINEs são acompanhadas por manifestações clínicas muito distintas e, dependendo do tipo de reação, podem ser RH imunológica ou não imunológica, sendo que as primeiras envolvem anticorpos IgE, IgM, IgG ou células T, enquanto as segundas estão relacionadas com o mecanismo de ação do fármaco¹².

A RH imunológica a fármacos envolve uma resposta imune adaptativa, com ativação de linfócitos T e B. Esta resposta compreende duas fases: a fase de sensibilização, que geralmente é assintomática, na qual os linfócitos T específicos para o fármaco são ativados, ocorrendo a proliferação dos mesmos, seguida da sua diferenciação em células efetoras e estimulação de linfócitos B e anticorpos; a fase de exposição, na qual ocorre doença imediata ou tardia. Nas RH a fármacos AINEs, esta resposta imune, nem sempre se aplica, pelo que os mecanismos responsáveis pelas RH não-imunológica serão abordados adiante¹¹.

Em 1963, Gell e Coombs sugeriram uma classificação de RH imunológicas, que mais tarde aplicaram a fármacos. Esta classificação foi modificada, por vários autores, ao longo dos anos, e inclui 4 tipos distintos (I a IV) conforme sumariado na Tabela I¹³.

Tabela I - Tipos de hipersensibilidade imunológica segundo a classificação de Gell e Coombs modificada¹¹.

Tipo de RH	Designação	Tempo de início da reação	Reacção Imune	Mecanismo efetor	Manifestação Clínica
I	Imediata ou Alérgica	Imediata, 15min-1h	IgE	Desgranulação de mastócitos e basófilos	Rinite, broncospasma, urticária, anafilaxia, choque anafilático
II	Citotóxica	Tardia	IgG (e IgM)	Citotoxicidade através de FcR: ADCC, NK, complemento, neutrófilos, macrófagos	Anemia hemolítica, trombocitopenia, nefrite intersticial
III	Por imunocomplexos	Tardia	IgG e IgM	Deposição de imunocomplexos com ativação de fagócitos, neutrófilos e mastócitos	Vasculite, glomerulonefrite, artrite, "rash" cutâneo, doença do soro-like
IVa				Th1 Ativação de monócitos e macrófagos	Dermatite de contacto (com IVc)
IVb				Th2 Inflamação Eosinofílica	EMP eosinofílico, DRESS/DiHS
IVc	Tardia ou Celular	Tardia (embora, por vezes, ocorra em horas)	TCR	Citólise de queratinócitos, hepatócitos, por linfócitos T CD4+ e CD8+	EMP, Dermatite de contacto, SJS, NET, DILI, nefrite intersticial ou pneumonite por fármacos
IVd				Ativação e recrutamento de neutrófilos	Pustulose exantemática generalizada aguda

IVIG – imunoglobulina humana endovenosa; ADCC – citotoxicidade celular dependente de anticorpos; NK – do inglês *Natural Killers Cells*; EMP – exantema maculopapular; SJS – síndrome de Stevens-Johnson; NET – necrólise epidérmica tóxica; DILI – *drug induced liver injury* ; TCR – Recetor de linfócitos T; DRESS – do inglês *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*.

As RH imunológica a AINEs, são essencialmente do tipo I, mediadas por anticorpos IgE, e do tipo IV, com envolvimento dos recetores de linfócitos T, ainda que esta última seja menos frequente. Este tipo de reações é provocado por um único AINE ou por outros AINEs com estrutura química semelhante. A classificação das RH aos AINEs, a seguir sumariada, engloba estes dois tipos de mecanismos¹².

3. Classificação das reações de hipersensibilidade aos AINEs

A classificação de Gel e Coombs, embora com algumas alterações à classificação original, é ainda útil em determinadas situações, para perceber algumas RH aos fármacos de origem imunológica, permitindo concluir acerca do diagnóstico, terapêutica e prognóstico dos doentes¹¹. No entanto, muitas destas RH são não imunológicas, dando origem a diferentes sintomas, não descritos na classificação de Gell e Coombs, com variações no tempo de início e na sua gravidade, como é o caso de muitas das RH aos AINEs. Para além disso, o mesmo fármaco pode dar origem a reações diferentes, envolvendo mecanismos distintos¹².

Assim, de modo a distinguir, na prática clínica, os vários tipos de reações, assim como perceber os mecanismos que lhes são subjacentes, em 2001 foi proposta uma classificação das RH dirigida apenas aos AINEs por Stevenson *et al.*¹⁴, a qual foi recentemente modificada pela Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI do inglês *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*)¹².

O tempo de aparecimento dos sinais e sintomas, as manifestações clínicas, a existência ou não de reatividade cruzada com outros AINEs inibidores da enzima ciclo-oxigenase do tipo I (COX-I), o mecanismo envolvido e doenças crónicas subjacentes, são os fatores analisados nesta classificação, que tem como objetivo uniformizar o diagnóstico dos vários tipos de RH na prática clínica¹².

Assim, as RH aos AINEs devem classificar-se como imunológicas ou não imunológicas, devendo esquecer-se termos anteriormente utilizados como intolerância ou pseudoalergia¹². As reações de hipersensibilidade imunológicas são induzidas apenas por um único AINE (ou por vários desde que do mesmo grupo químico), podendo ser avaliadas pela presença de anticorpos IgE ou de células T. Por sua vez, as reações que ocorrem por mecanismos não imunológicos são também designadas de RH cruzadas a AINEs uma vez que ocorrem em indivíduos que reagem a AINEs de diferentes grupos químicos, mas que inibem a COX-I, envolvida na produção de prostaglandinas (PG)¹².

Além da análise dos fármacos a que os doentes são suscetíveis, nomeadamente o grupo químico e o mecanismo de ação dos mesmos, o tempo que a reação demora a iniciar após a administração do fármaco é também um parâmetro importante na classificação das RH a AINEs. Deste modo, estas podem ser classificadas em imediatas ou tardias¹².

Em 2015, *Kowalski* e *Makowska* apresentaram os 7 passos para o diagnóstico da hipersensibilidade aos AINEs, que acreditam simplificar o processo tanto de diagnóstico como de controlo destas reações¹⁵. A análise da história clínica e farmacológica do doente muitas vezes é suficiente para fazer um diagnóstico, e por isso, *Kowalski* e *Makowska* propõem que os primeiros passos sejam dirigidos para esta mesma análise, começando por determinar se a reação é do tipo A ou B, inquirir acerca do tempo de início da reação, perceber quais os sinais e sintomas envolvidos, eventuais doenças crónicas subjacentes e, por último, concluir acerca de outros AINEs que provoquem ou não reação. Muitas vezes esta informação não é suficiente para chegar a um diagnóstico conclusivo, e por isso, os autores sugerem a realização de testes cutâneos, *in vitro*, ou a prova de provocação oral com o fármaco suspeito, de modo a confirmar o diagnóstico^{15: 16}. Porém, as provas de provocação oral com o fármaco suspeito são consideradas de risco, dependendo do tipo de hipersensibilidade, uma vez que podem ocorrer reações de hipersensibilidade muito graves como anafilaxia, e por isso, a sua realização é ainda motivo de discórdia¹⁷.

3.1. Reações de hipersensibilidade a um único AINE (imunológicas)

As RH a um único AINE podem ser induzidas por diferentes AINEs, porém os fármacos derivados pirazolónicos, os derivados do ácido propiónico e do ácido acético são os mais comumente associados a estas reações, conforme exemplificado na Tabela 2, a qual apresenta alguns exemplos de medicamentos comercializados em Portugal pertencentes a estes grupos químicos^{18: 19}. Estas reações podem dividir-se em 2 tipos: Urticária/Angioedema ou Anafilaxia induzida por um único ou classe única de AINEs e RH tardia induzida por um único AINE¹²

Tabela 2 - Classificação de alguns AINEs comercializados em Portugal, segundo a sua estrutura química²⁰.

Grupo Químico	Fármaco
Derivados do ácido salicílico	Ácido acetilsalicílico (AAS)
Derivados pirazolónicos	Metamizol
Derivados do ácido propiónico	Ibuprofeno; Naproxeno; Cetoprofeno; Flurbiprofeno
Derivados do ácido acético	Diclofenac; Aceclofenac; Bendazac
Derivados do ácido antranílico	Ácido mefenâmico; Etofenamato
Derivados do indol e do indeno	Acemetacina; Etodolac Indometacina; Proglumetacina
Oxicans	Lornoxicam; Meloxicam; Piroxicam; Tenoxicam
Derivados sulfanilamídicos	Nimesulida
Compostos não ácidos	Nabumetona
Inibidores seletivos da COX-2	Celecoxib; Etoricoxib; Parecoxib

a. Urticária/Angioedema ou Anafilaxia induzida por um único ou classe única de AINE

Reação que se manifesta como urticária, angioedema e/ou anafilaxia, em doentes sem antecedentes de Urticária Crónica ou Asma, e que surge imediatamente após a administração de um AINE específico ou de diferentes AINEs do mesmo grupo químico¹².

As manifestações clínicas, assim como o tempo de início da reação, que é extremamente rápido (apenas alguns minutos até 1 hora), apontam para que esta seja uma reação imunológica mediada por anticorpos IgE, cujo mecanismo envolvido corresponde à reação do tipo I da classificação de Gell e Coombs¹². O metamizol é um fármaco frequentemente associado a este tipo de reação, com formação de anticorpos IgE específicos^{21; 22}. A sua administração parentérica pode desencadear a sintomatologia em segundos. O diclofenac induz muitas vezes reações anafiláticas, que parecem também estar associadas a este tipo de mecanismo²³.

Os indivíduos normalmente apresentam uma boa tolerância a outros AINEs quimicamente não relacionados, como por exemplo o AAS¹².

b. Reação de hipersensibilidade tardia induzida por um único AINE

Carateriza-se por uma resposta tardia, geralmente entre as 24 e as 48 horas, após administração ou contacto com o fármaco suspeito. Sendo mediada por células T, o mecanismo imunológico envolvido segundo a classificação de Gel e Coombs é o das reações do tipo IV, correspondendo as diversas manifestações aos diferentes subtipos existentes^{24; 25}.

A sintomatologia é muito variada, podendo desencadear reações cutâneas mais ou menos graves, reações sistémicas ou em órgãos específicos^{12; 26}. As reações cutâneas são as mais comuns, sendo o exantema maculopapular a manifestação mais frequente, seguida da erupção fixa, urticária tardia, reações de fotossensibilidade e dermatites de contacto^{12; 27}. Manifestações mais graves não são tão frequentes, mas também podem ocorrer, como Síndrome de DRESS, pustulose exantemática generalizada aguda, necrólise epidérmica tóxica e Síndrome de Stevens-Johnson^{28; 29}. Nefrites, pneumonites e meningites agudas são igualmente alguns exemplos de manifestações, neste caso em órgãos específicos^{30; 31}.

Segundo um estudo recente realizado em 308 doentes, as RH tardia induzidas por um único AINE são as menos comuns, representando apenas 1,6% de todas as RH¹⁸. No entanto, dada a heterogeneidade das manifestações, também os fármacos responsáveis pelas mesmas podem ser vários. As reações acima indicadas são provocadas por diversos AINEs, e a manifestação clínica depende do fármaco administrado. O metamizol, o diclofenac, o ibuprofeno e o naproxeno são alguns dos AINEs que desencadeiam algumas das reações acima indicadas^{12; 32; 33}.

Alguns inibidores da COX-2 têm sido associados a Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, nomeadamente o celecoxibe e o valdecoxibe³⁴.

3.2. Reações de hipersensibilidade cruzada (não imunológicas)

A hipersensibilidade cruzada é assim denominada por os doentes desenvolverem sintomas de RH a vários AINEs de grupos químicos distintos¹⁴. Como tal, este tipo de reação não depende de mecanismos imunológicos, mas sim do mecanismo de ação do fármaco, neste caso a inibição das enzimas envolvidas na metabolização do ácido araquidónico (AA)¹².

A via da COX-I é uma das vias pela qual o AA pode ser metabolizado, dando origem a várias PGs, prostaciclina e tromboxanos, responsáveis pelo processo inflamatório³⁵. Alguns estudos sugerem que os AINEs por inibição da COX-I, determinam que o AA seja

preferencialmente metabolizado por outra via, via da 5-lipoxigenase (5-LOX), e que esta desregulação desencadeia a ativação de mastócitos e eosinófilos, com consequente aumento dos mediadores pró-inflamatórios, que são responsáveis por o aparecimento de diferentes sintomas e manifestações, em indivíduos suscetíveis ou não. Os cisteinil LT (leucotrienos) são os mediadores maioritariamente gerados durante uma RH induzida por AINEs^{12; 36}.

Os fármacos responsáveis por este tipo de reações são, habitualmente, inibidores fortes da COX-1, como os indicados na Tabela 3, embora existam doentes que reagem também a inibidores fracos¹².

Tabela 3 - Exemplos de fármacos e suas propriedades inibitórias da COX-1 e COX-2³⁷.

Propriedades inibitórias	Fármaco
Inibidor forte da COX-1 e da COX-2	Ibuprofeno
	Naproxeno
	Metamizol
	Piroxicam
Inibidor fraco da COX-1 e da COX-2	Etodolac
	Paracetamol
Inibidor preferencial da COX-2	Nimesulida
	Meloxicam
	Nabumetona
Inibidor seletivo da COX-2	Celecoxib
	Rofecoxib
	Parecoxib
	Etoricoxib
	Lumiracoxib

a. Doença respiratória exacerbada por AINEs (DREA)

Segundo uma recente meta-análise, a prevalência da DREA é de 7% em doentes com asma e 14% em doentes com asma grave³⁸.

A DREA, anteriormente denominada de Tríade da aspirina, Tríade da Asma ou Síndrome de Samter, ocorre em indivíduos suscetíveis, quer isto dizer, em doentes com história clínica prévia de doenças respiratórias como asma, rinossinusite ou pólipos nasais¹². A administração de um AINE a um doente com uma destas doenças pode exacerbar os sintomas da mesma³⁹, nomeadamente a obstrução brônquica, congestão nasal, dispneia, sibilo, rinorreia e tosse, que ocorrem habitualmente cerca de 30 a 180 minutos após

administração do fármaco. Sintomas oculares, cutâneos e gástricos também podem ocorrer, paralelamente às reações anteriores^{12; 40}.

Como já foi referido, o mecanismo que desencadeia as RH cruzada envolve a inibição da COX-I, com alteração da via de metabolização do AA e consequente produção de cisteinil LT. Estes LTs são responsáveis por broncoconstrição, hiperprodução de muco e migração de células inflamatórias para as vias aéreas. Como tal, os indivíduos com DREA caracterizam-se por uma inflamação eosinófila crónica das vias aéreas. Ademais, são atribuídas às PGs E2, as propriedades anti-inflamatória e protetora dos brônquios, pelo que, a sua diminuição também contribui para a ocorrência deste tipo de reações⁴¹. No entanto, outros estudos comprovam que os mastócitos dos doentes, por si só, e dada a sua condição clínica, produzem mais cisteinil-LT que os dos indivíduos normais e que esta condição, aliada à diminuição dos níveis de PGE2, que tem também um efeito regulador destes cisteinil-LT, levam à ocorrência de DREA^{42; 43}.

b. Doença cutânea exacerbada por AINEs (DCEA)

As reações cutâneas como urticária e angioedema são, muitas vezes, exacerbadas pela ingestão de AINEs, surgindo geralmente 30 minutos a 6 horas após administração de um inibidor da COX-I, em doentes com urticária crónica subjacente. Estas manifestações cutâneas poderão permanecer durante vários dias¹².

Este tipo de reações ocorre por um mecanismo idêntico ao das DREA, com ativação de várias células e marcadores inflamatórios. Esta teoria é comprovada por estudos que verificaram um aumento dos níveis de LTE4 e outros derivados do AA, na urina de doentes com Urticária Crónica após teste de provocação oral com AINE e consequente reação cutânea, tal como nos doentes com DREA^{44; 45}.

c. Urticária/Angioedema induzidos por AINEs (UAIA)

A ocorrência dos sintomas cutâneos como Urticária e Angioedema tanto podem ser originados pela exacerbação de doença cutânea pré-existente após ingestão de AINEs, reação designada por DCEA, como também podem ser induzidos espontaneamente pela toma de pelo menos dois AINEs com estruturas químicas distintas em indivíduos saudáveis, e neste caso é lhes atribuída a designação de UAIA¹².

Estas manifestações têm habitualmente início 1 hora após a ingestão do fármaco, porém podem variar de poucos minutos a várias horas⁴⁶.

Ao contrário do DREA e do DCEA, o mecanismo pelo qual a ingestão de AINEs induz o aparecimento de Urticária/Angioedema, não está ainda perfeitamente claro e estabelecido. Porém, parece ser também devido à inibição da COX-I, à semelhança do que acontece nos outros dois tipos de RH aos AINEs^{16; 47}. Para além dos inibidores fortes da COX-I, também os inibidores fracos, quando administradas doses altas, podem induzir estas reações¹².

4. Fatores genéticos associados às RH

Nos últimos anos têm sido realizados vários estudos, com o objetivo de perceber se existe alguma predisposição genética para a ocorrência de RH cruzada aos AINEs. Estes estudos foram realizados em genes relacionados com o mecanismo fisiopatológico da reação. Assim, partindo do princípio de que as RH cruzadas se devem à inibição da COX-I e metabolização do AA pela via da 5-LOX, muitos dos estudos baseiam-se na análise de polimorfismos genéticos desta via metabólica⁴¹.

O primeiro estudo genético foi realizado em 1997, com a análise da LT C4 síntase, (LTC4S) uma enzima chave na síntese de cisteinil LT a partir do AA, pela via da 5-LOX. O alelo C do gene que codifica a LTC4S (444A>C) foi reportado como um fator de risco para a DREA, tendo sido associado a um aumento dos níveis de LT E4 na urina dos doentes após teste de provocação oral com a aspirina. Além disso, também foram associados à DREA, alguns polimorfismos num único nucleótido (SNP *do inglês Single Nucleotide Polymorphism*) nos genes que codificam os recetores 1 e 2 dos cisteinil LT. Estes SNPs parece que afetam a transcrição genética, o que explica o aumento da expressão daqueles recetores nas células da mucosa nasal dos doentes. A existência de SNPs no gene que codifica a 5-LOX, assim como nos genes dos recetores das PGs e dos tromboxanos também têm sido associados, tanto à DREA, como à DCEA e UAIA^{41; 48}.

Como mencionado, a maioria dos estudos foi realizada com base no mecanismo não imunológico, proposto para as RH cruzada, e por essa razão, os genes envolvidos na via metabólica do AA foram dos mais estudados. Porém, outros genes têm sido investigados, nomeadamente os que estão envolvidos na ativação de mastócitos/basófilos e eosinófilos. Como tal, os genes dos recetores IgE (FcεRI), da histamina, e de algumas interleucinas (IL) foram alvo de alguns estudos, dos quais surgiu a associação entre SNPs existentes nestes

genes e determinado tipo de hipersensibilidade. Como por exemplo, a existência do SNP - 237 A>G no gene FcεR1G estar associado à DREA e a um aumento dos níveis de IgE no soro de doentes com DCEA. Ademais, polimorfismos nos antígenos leucocitários humanos (HLAs), responsáveis pela ativação de células T, têm também sido alvo de estudos e reportados como estando associados a RH cruzada^{41; 48}.

5. Alternativas farmacológicas aos AINEs

O mecanismo de ação dos AINEs, descrito por Vane em 1971⁴⁹, envolve a inibição da COX e posterior síntese de PGH₂, precursor de vários eicosanóides como a PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ e tromboxano A₂. A síntese de PGE₂ nos processos inflamatórios, é responsável pela sensação de dor, edema e rubor, devido ao aumento do fluxo sanguíneo local. Como tal, o fármaco ao inibir a enzima produtora das PGs, inibe todo o processo inflamatório⁵⁰.

Inicialmente previa-se a existência de apenas uma enzima, a COX-1, também designada constitutiva, com um papel fulcral no controlo das funções fisiológicas, expressa em todas as células do organismo, porém predominante ao nível do estômago, rins, células endoteliais e plaquetárias, e cuja inibição foi associada a vários efeitos adversos, nomeadamente a nível gastrointestinal, respiratório e cutâneo. Mais tarde, em 1990, foi descoberta a existência de uma nova isoforma da COX, a COX-2, enzima mediadora de processos inflamatórios. A sua presença em diversas células e tecidos, deve-se a estímulos recebidos por vários mediadores inflamatórios. Os AINEs clássicos inibem estas duas isoformas, atribuindo-se as suas propriedades anti-inflamatórias, ao facto de inibirem a COX-2, e os seus efeitos adversos à inibição da COX-1⁵¹.

Em 2002, com base num estudo realizado em tecidos de origem canina e humana, descobriu-se a existência de uma nova isoforma da COX, denominada de COX-3, que apresenta várias semelhanças à COX-1. Esta variante, parece ser um possível alvo do paracetamol, contudo não existem ainda conclusões acerca da sua possível regulação por mediadores inflamatórios⁵².

Encontrar alternativas seguras para os doentes diagnosticados com hipersensibilidade aos AINEs não é uma tarefa fácil. No caso dos doentes com RH a um único AINE, as alternativas são a administração de fármacos com estrutura química não semelhante, que à partida serão bem tolerados pelos doentes. Nos doentes com RH cruzada, em que a estrutura química do fármaco não se relaciona com a reação, existem outras alternativas, como as sumariadas abaixo¹².

5.1. Inibidores fracos da COX-1 e da COX-2

O paracetamol é um fármaco com propriedades analgésicas e antipiréticas, utilizado como primeira linha no tratamento da dor ligeira a moderada e piroxia. Existem muitas formulações no mercado contendo este fármaco, nomeadamente combinações de dosagens fixas com outros analgésicos. Este é um MNSRM, e por isso, largamente utilizado pela população⁵.

O paracetamol é um inibidor fraco da COX-1 e da COX-2, com poucos efeitos adversos quando comparado com os AINEs, revelando-se como uma alternativa relativamente segura como analgésico e antipirético em doentes diagnosticados com hipersensibilidade aos AINEs. No entanto, a sua capacidade anti-inflamatória é muito fraca, o que implica a procura de melhores alternativas para este fim⁵.

Por outro lado, apesar de este se ter revelado seguro em doses baixas (<600 mg) na maioria dos doentes com hipersensibilidade aos AINEs, em doses mais elevadas (1000-1500 mg) a percentagem de doentes com reatividade cruzada ao paracetamol é significativa⁵³. Stevenson *et al.*⁵⁴ reportou que em 28% dos doentes com DREA, o paracetamol, na dose de 1000 mg, induz RAMs respiratórias. Como tal, nos doentes com DREA, recomenda-se a administração de uma dose inferior a 1000 mg, já nos doentes com DCEA e UAIA, é aconselhada a realização de um teste de provocação oral com o fármaco antes da sua administração¹². A EAACI classifica o paracetamol como pertencente ao grupo B (AINEs com reatividade cruzada numa minoria dos doentes).

5.2. Inibidores seletivos da COX-2

Os doentes com RH cruzada não toleram inibidores fortes da COX-1, como é o caso do AAS e do ibuprofeno, e podem até não tolerar inibidores fracos como o paracetamol^{54, 55}.

Com base na associação feita entre a inibição da COX-1 e a existência de diversos efeitos adversos, e com a consequente descoberta da segunda isoforma da COX, a Indústria Farmacêutica encontrou a oportunidade de desenvolver AINEs mais seguros para os doentes, apresentando eles uma capacidade inibitória seletiva para a COX-2. Como tal, foram desenvolvidos os inibidores seletivos da COX-2, cuja capacidade inibitória se cingia apenas à COX-2⁵¹.

Após estudos pré-clínicos em roedores terem confirmado que o celecoxib, inibidor seletivo da COX-2, é um fármaco eficaz no controlo da inflamação, dor e febre, estudos em humanos demonstraram que este era também eficaz no tratamento da osteoartrite, artrite reumatoide e dor pós cirurgia, quando comparado com outros AINEs clássicos. Além disso, a incidência de efeitos secundários associados aos AINEs clássicos, como os efeitos gastrointestinais e plaquetários, revelou-se muito reduzida⁵¹.

Nos últimos anos, o celecoxib foi alvo de vários estudos em doentes com hipersensibilidade aos AINEs, tendo revelado ser bem tolerado por todos os doentes com DREA, na maioria dos estudos, e por isso, considerado por muitos autores como uma alternativa segura. No entanto, alguns estudos realizados reportaram reações cutâneas e sistémicas induzidas pelo celecoxib. O mecanismo subjacente a estas reações não é ainda conhecido, podendo ter sido reações alérgicas, com envolvimento dos anticorpos IgE, e que não estão relacionadas com o mecanismo de ação deste fármaco^{3; 53; 54}.

O rofecoxib apresenta 1000 vezes maior seletividade para a COX-2 do que para a COX-1, revelando ser um bom analgésico na dismenorreia primária e na dor pós-operatória, e também detentor de propriedades antipiréticas semelhantes às do ibuprofeno. Num estudo realizado em 94 doentes diagnosticados com hipersensibilidade aos AINEs, apenas um doente desenvolveu urticária com uma dose de rofecoxib inferior à terapêutica, enquanto os restantes 93 doentes, não apresentaram qualquer reação de hipersensibilidade. O doente que reagiu ao rofecoxib, já tinha desencadeado reações anafiláticas a vários fármacos, nomeadamente o AAS, o paracetamol, o metamizol e alguns antibióticos³. Foram realizados também vários estudos em doentes com DREA, nos quais nenhum dos doentes reagiu após a ingestão do rofecoxib, mesmo em doses superiores à terapêutica. Assim, os vários estudos realizados com o rofecoxib, consideram-no uma alternativa segura na hipersensibilidade aos AINEs⁵⁴.

Embora muitos dos estudos realizados, tenham demonstrado que o rofecoxib e o celecoxib são alternativas relativamente seguras, alguns estudos revelaram que estes dois fármacos induzem reações cutâneas em 2% a 10% dos doentes com UAIA. Assim, a EAACI, colocou o rofecoxib e o celecoxib no grupo B (AINEs com reatividade cruzada numa minoria dos doentes) no caso dos doentes com UAIA. Já em doentes com DREA, os inibidores seletivos da COX-2, encontram-se no grupo C (AINEs bem tolerados por todos os doentes com hipersensibilidade)¹⁷. A EAACI considera que os inibidores seletivos da COX-2 são fármacos tolerados pelos doentes com UAIA e por 75% a 90% dos doentes com

DCEA. Quanto aos doentes com DREA, apesar de a maioria apresentar tolerância, 1% a 2% destes, com asma instável, poderão reagir a estes fármacos¹².

Após o celecoxib e o rofecoxib, foram desenvolvidos fármacos cada vez mais seletivos para a COX-2, como o valdecoxib, o etoricoxib, e o lumiracoxib. Estes estão classificados pela EAACI como pertencentes ao grupo C (AINEs bem tolerados por todos os doentes com hipersensibilidade)^{17; 54}. A capacidade inibitória e a seletividade COX-1/COX-2 dos AINEs inibidores seletivos da COX-2 encontram-se sumariadas na Tabela 4, de acordo com a concentração de fármaco necessária para inibir em 50% a atividade enzimática (IC₅₀) numa amostra de sangue, de cada fármaco para cada uma das enzimas. Com base nesta tabela, é possível concluir que o fármaco com mais seletividade para a COX-2 é o lumiracoxib. A seletividade do etoricoxib para a COX-2 é também elevada, uma vez que este apresenta a menor capacidade inibitória tanto para a COX-2 como para a COX-1⁵⁶.

Tabela 4 - Capacidade inibitória e seletividade COX-1/COX-2 dos AINEs inibidores seletivos da COX-2⁵⁶.

Fármaco	IC ₅₀ (µM)		Índice de seletividade
	COX-1	COX-2	
Celecoxib	6.7	0.87	7.7
Valdecoxib	26	0.87	29.8
Rofecoxib	19	0.53	35.8
Etoricoxib	116	1.1	105.4
Lumirocoxib	67	0.13	515

Embora, os fármacos inibidores seletivos da COX-2 se tenham revelado alternativas relativamente seguras para os doentes diagnosticados com hipersensibilidade aos AINEs, muitos estudos demonstraram que estes fármacos podem alterar o equilíbrio natural entre o tromboxano A₂, com propriedades pró-trombóticas, e a prostaciclina I₂, antitrombótica. O aumento do risco de eventos cardiovasculares provocado por este desequilíbrio resultou na saída de alguns destes fármacos do mercado, nomeadamente o rofecoxib e o valdecoxib. O celecoxib continuou no mercado, mas com várias advertências ao seu uso e à ocorrência de eventos cardiovasculares⁵⁶.

Em Portugal, atualmente são comercializados apenas 3 fármacos pertencentes a este grupo, que são o celecoxib, o etoricoxib e o parecoxib.

5.3. Inibidores preferenciais da COX-2

A descoberta da nova isoforma da COX, não estimulou apenas o desenvolvimento de novos fármacos. Após a descoberta da COX-2, concluiu-se que alguns dos AINEs pré-existentes mostravam seletividade parcial para inibir a COX-2, nomeadamente o nimesulida e o meloxicam. Estes fármacos foram assim designados, uma vez que são inibidores preferenciais da COX-2 em baixas concentrações, e inibem a COX-1 quando as concentrações terapêuticas são elevadas. Esta é a principal diferença em relação aos inibidores seletivos, acima mencionados, que apresentam sempre maior seletividade para a COX-2. Já existiam evidências clínicas de que estes dois fármacos eram ligeiramente diferentes dos outros AINEs, na medida em que se verificavam menos efeitos gastrointestinais, mas só aquando da descoberta da COX-2, é que se concluiu acerca da verdadeira razão subjacente àquela diferença. Além destes dois fármacos, também a nabumetona foi reconhecida como inibidor preferencial da COX-2⁵⁷.

O nimesulida possui excelentes propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas, e de facto, mostrou-se tolerável por muitos doentes com hipersensibilidade aos AINEs. Este fármaco encontra-se disponível no mercado desde 1985, sendo os medicamentos que o contêm sujeitos a prescrição médica. Contudo, o seu uso foi associado a graves danos hepáticos e renais, e apesar da EMA ter considerado os benefícios do seu uso superiores aos riscos, foi retirado do mercado de alguns países. Em Portugal, continua disponível com algumas advertências ao seu uso continuado, e apenas indicado como segunda opção no tratamento da dor aguda ou dismenorrea⁵⁸.

O meloxicam e a nabumetona, estão indicados na dor e inflamação em doenças reumáticas e outras afeções músculo-esqueléticas e na dor ligeira a moderada, encontrando-se disponíveis em todo o mundo. Um estudo, realizado com base em testes de provocação oral, revelou uma boa tolerabilidade destes dois fármacos pelos doentes com hipersensibilidade, a nabumetona, foi tolerada por 94% dos doentes que apresentam reatividade a múltiplos AINEs, enquanto que 96% dos doentes toleraram o meloxicam⁵⁵.

Contudo, apesar dos inibidores preferenciais da COX-2 se revelarem boas alternativas em doses baixas, o mesmo não acontece em doses mais elevadas¹².

Quanto à classificação pela EAACI, enquanto que o meloxicam e o nimesulida se encontram no grupo B (AINEs com reatividade cruzada numa minoria dos doentes), a nabumetona pertence ao grupo A (AINEs com reatividade cruzada na maioria dos doentes)¹⁷.

5.4. Pré-tratamento com anti-histamínicos

Além das alternativas aos AINEs propriamente ditos, referenciadas anteriormente, outras estratégias preventivas das RH têm surgido, como é o caso do pré-tratamento com anti-histamínicos.

Com base num estudo em 24 doentes com DCEA e UAIA, *Trautmann et al.*⁵⁹ concluiu que a administração de anti-histamínicos HI, antes da administração de um inibidor forte da COX-1, é uma estratégia segura e eficaz na prevenção de reações cutâneas. Neste estudo, foi administrada uma dose de 5 mg de desloratadina comprimido orodispersível, 30 minutos antes do teste de provocação oral com um determinado AINE. Em 21 doentes o teste de provocação oral foi realizado com um inibidor forte da COX-1, e nos restantes, que já tinham tido RH com o paracetamol, foi utilizado um inibidor fraco da COX-1. Dos 24 doentes que participaram no estudo, 20 mostraram tolerância após o teste de provocação com as várias doses de AINE administradas, 2 doentes reagiram a doses mais elevadas de ibuprofeno (800 mg) e os outros 2 reagiram à de 400 mg. Como tal, os inibidores da COX-1 apresentam-se como AINEs bem tolerados, na maioria dos doentes, após pré-tratamento com desloratadina.

Um estudo semelhante já tinha sido feito por *Asero*⁶⁰, mas usando como pré-tratamento um anti-histamínico de segunda geração, a cetirizina, 2 a 6 horas antes da administração de inibidores fracos da COX-1. Tal como *Trautman et al.*, também *Asero* concluiu que o pré-tratamento com anti-histamínicos é uma estratégia segura e efetiva.

Esta estratégia poderá ser muito importante em alguns doentes, nomeadamente aqueles que reagem a múltiplos AINEs que muitos dos doentes com hipersensibilidade toleram, e que padecem de uma doença que requer tratamento anti-inflamatório, como por exemplo a artrite crónica. Contudo, são necessários mais estudos, em amostras significativas de doentes, para confirmar se esta teoria é aplicável, segura e eficaz⁶⁰.

5.5. Dessensibilização

O primeiro passo para o controlo das RH é saber qual ou quais os fármacos que provocam a reação, alertar o doente para a toma dos mesmos e de outros aos quais possa ter reatividade cruzada e procurar alternativas farmacológicas. Este é o processo que geralmente ocorre, contudo em alguns doentes a indução da tolerância ou dessensibilização do fármaco pode ser considerada uma alternativa¹².

Assim, o processo de dessensibilização consiste na administração diária e controlada de doses crescentes de fármaco, de forma a torná-lo tolerável pelos doentes. Uma vez realizada a dessensibilização, deve ser feita a administração regular do fármaco para que seja mantido o estado de tolerância. Apesar de existirem vários AINEs indutores de RH, apenas a dessensibilização do AAS se encontra bem documentada⁶¹.

Existem vários protocolos para a dessensibilização, e geralmente o processo começa com a indução da reação com a mínima dose de AAS possível, seguida da administração de doses crescentes, que habitualmente são bem toleradas. Esta estratégia está indicada apenas em doentes e situações específicas, como em doentes que necessitem de tratamento antiagregante plaquetar e doentes com DREA associada a asma ou rinosinusite severa. Alguns estudos recentes revelam que o AAS em doses baixas pode diminuir o risco de desenvolvimento de determinados tipos de cancro, como por exemplo o cancro do cólon e do ovário, sendo esta também uma indicação clínica para a dessensibilização. Além disso, nos doentes que necessitam de tratamento anti-inflamatório crónico, esta estratégia pode ser também uma alternativa a considerar^{12; 61}.

A dessensibilização em doentes com sintomas cutâneos está ainda pouco estudada, sabendo-se apenas que esta é possível nos doentes com UAIA. Porém, nos doentes com DCEA, esta estratégia é pouco efetiva, pelo que não é recomendada⁶¹.

a. Doentes que necessitam de tratamento antiagregante plaquetar

O AAS é o fármaco mais estudado no tratamento e prevenção de eventos cardiovasculares, devido à sua propriedade antiagregante plaquetar. Como tal, apesar de já existirem fármacos com propriedades semelhantes no mercado, este é o fármaco de eleição por exemplo após um enfarte agudo do miocárdio ou um acidente vascular cerebral. A maioria dos doentes que sofre estes eventos cardiovasculares terá que fazer uma terapêutica crónica com AAS. Assim, nos doentes diagnosticados com hipersensibilidade aos AINEs, a dessensibilização é uma alternativa recomendada⁶¹.

Os protocolos existentes para esta indicação clínica diferem na dose inicial administrada, no intervalo de tempo entre as doses e no número de passos. Para esta indicação clínica, o processo de dessensibilização terá que ser rápido, e geralmente iniciado com baixas doses de AAS seguida da administração de doses crescentes em intervalos de 10 a 30 minutos, compreendendo 5 a 12 passos⁶¹.

A realização do processo de dessensibilização depende também do tipo de hipersensibilidade do doente, pelo que, esta apenas é recomendada em doentes com DREA e UAIA. Nos doentes com outros tipos de hipersensibilidade é recomendado o uso de antiagregantes plaquetares alternativos, como o clopidogrel e a ticlopidina⁶¹.

b. Doentes com DREA associada a asma ou rinosinusite severas

Nos doentes com DREA o tratamento diário com AAS após a dessensibilização parece ter um efeito benéfico, na medida em que melhora os sintomas da asma e rinosinusite, diminuindo os sintomas nasais, a formação de pólipos e a necessidade de corticosteroides e de cirurgia nasal¹².

Os protocolos existentes para os doentes com DREA, determinam que a dessensibilização seja um processo lento, ao contrário dos doentes que precisam de ser submetidos a um tratamento com antiagregante plaquetar. Assim, a dose inicial administrada é geralmente entre 10 mg a 30 mg, e o intervalo entre as doses administradas de seguida é de 30 minutos a 24 horas⁶¹.

6. Conclusão

Os AINEs são fármacos responsáveis por diferentes tipos de RH, as quais podem ser de origem imunológica ou não imunológica. O perfeito entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos diferentes tipos é essencial, para poder controlar estas reações nos doentes diagnosticados com hipersensibilidade aos AINEs, prevenindo reações que podem ser fatais. Com base na compreensão destes mecanismos é possível diagnosticar e escolher as alternativas mais seguras para determinado doente.

No caso dos doentes que sofrem RH imunológicas, a escolha de um fármaco de grupo químico diferente daquele que originou a reação é, habitualmente, uma solução eficaz. Já nas RH de cariz não imunológico a escolha de alternativas não é uma tarefa fácil, apesar de existirem várias opções no mercado. Com base no mecanismo fisiopatológico, de inibição da COX-1, proposto para este tipo de reações, os inibidores fracos da COX-1 e os inibidores preferenciais da COX-2 apresentam-se como boas alternativas para os doentes. Porém, os inibidores seletivos da COX-2 assumem-se como as alternativas mais toleradas pela maioria dos doentes. Contudo, a utilização destes fármacos está associada a um aumento do risco de eventos cardiovasculares, pelo que, estes não são alternativas seguras para todos os doentes diagnosticados com hipersensibilidade aos AINEs. Por outro lado, a percentagem de doentes que reage a estes fármacos é muito variável, dependendo do fármaco administrado. Assim, é necessária a realização de um teste de provocação oral, de forma a estabelecer a tolerância do doente a determinado fármaco.

Em doentes com hipersensibilidade aos AINEs, as alternativas farmacológicas podem não se basear apenas na administração de um AINE de grupo químico ou mecanismo distintos. A pré-medicação com anti-histamínicos apresenta-se como uma estratégia valiosa, na prevenção da ocorrência de RH. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar esta teoria, que poderá vir a ser preponderante em alguns casos. Outra das estratégias consiste na dessensibilização, que é recomendada para indicações clínicas específicas. Apesar de ser uma estratégia apenas realizada com o AAS, mais estudos são necessários para que esta passe a realizar-se com outros AINEs.

A predisposição genética para a ocorrência de RH tem sido investigada nos últimos anos, tendo-se verificado alguma relação entre determinados fatores genéticos e tipos de hipersensibilidade específicos. No entanto, esta é uma área de investigação recente e que ainda se encontra em desenvolvimento. Como tal, aguardam-se novos avanços nesta área, com a certeza de que, no futuro, será possível prever o risco de um indivíduo desenvolver

determinada RH com base no conhecimento de biomarcadores genéticos, assim como escolher fármacos específicos e certamente mais seguros, utilizando terapias personalizadas.

O farmacêutico é um profissional do medicamento, compreendendo todos os mecanismos adjacentes à atuação de um fármaco no organismo. Como tal, a compreensão destas reações e o conhecimento relativamente às alternativas existentes, são uma mais-valia, quer para o utente que procura aconselhamento farmacêutico, quer para o médico, que poderá solicitar os conhecimentos do farmacêutico em relação ao medicamento.

7. Bibliografia

1. Decreto-Lei n° 20/2013 de 14 de fevereiro de 2013 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª série, n° 32 de 14 de fevereiro de 2013.
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Annex I** (Rev 3). Londres: EMA, 2014.
3. BAVBEK, S., ÇELIK, G., PASAOGLU, G., MISIRLIGIL, Z. - **Rofecoxib, as a safe alternative for acetyl salicylic acid/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients.** Journal of investigational allergology & clinical immunology. 16, 1 (2006) p. 57–62.
4. CONAGHAN, P.G. - **A turbulent decade for NSAIDs: Update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity.** Rheumatology International, 32 (2012) p. 1491–1502.
5. GROSSER, T., SMYTH, E., AND FITZGERALD, G. A. - **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Anti-Inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout** In: BRUNTON, L., CHABNER, B., KNOLLMANN, B. - Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12° ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc., 2011. ISBN 9781451110234, p. 962–973.
6. DOÑA, I. , BLANCA-LÓPEZ, N., TORRES, M.J., GARCÍA-CAMPOS, J., GARCÍA-NÚÑEZ, I., GÓMEZ, F., SALAS, M., RONDÓN, C., CANTO, M. G., BLANCA, M. - **Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients.** Journal of investigational allergology & clinical immunology. 22, 5 (2012) p. 363–71.
7. MOTA, I., PEREIRA, A.M., PEREIRA, C., TOMAZ, E., FERREIRA, M.B., SABINO, F., COELHO, A., SANTOS, A., MARTINS, H., MORAIS-ALMEIDA, M. - **Abordagem e registo da anafilaxia em Portugal.** Acta Médica Portuguesa (2015) p. 1–11
8. AMARAL, R., MORAIS-ALMEIDA, M., GASPAS, A., SÁ-SOUSA, A., MARTINS, H., FONSECA, J., - **Anaphylaxis in Portugal: First registries of the Portuguese Catalog of Allergies and Other Adverse Reactions.** Revista Portuguesa Imunoalergologia. 22,1 (2014) p. 23–32.
9. RIBEIRO-VAZ, I., MARQUES, J., DEMOLY, P., POLÓNIA, J., GOMES, R.E. - **Drug-induced anaphylaxis: A decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority.** European Journal of Clinical Pharmacology 69 (2013) p. 673–681.

10. KOWALSKI, M. L., DEMOLY, P., PICHLER, W. J., SANCHEZ-BORGES, M., **Hypersensitivity to Drugs and Biological Agents. Drug hypersensitivity.** In: Pawankar, R., Canonica, G. W., Holgate, S. T., Lockey, R. F., Blaiss, M. S. - WAO White book on Allergy: update 2013, EUA: WAO, 2013, ISBN 978-0-615-92916-3., p. 64–66
11. REGATEIRO, F., FARIA, E. - **Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos.** Revista Portuguesa de Imunoalergologia. 24,2 (2016) p. 63–78.
12. KOWALSKI, M. L., ASERO, R., BAVBEK, S., BLANCA, M., BLANCA-LOPEZ, N., BOCHENEK, G., BROCKOW, K., CELIK, G., CERNADAS, J., CORTELLINI, G., GOMES, E., NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E., ROMANO, A., SZCZEKLIK, A., TESTI, S., TORRES, M.J., WOHL, S., MAKOWSKA, J. - **Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs.** European Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2013) p. 1219–1232.
13. BALDO, B.A., PHAM, N.H. - **Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships.** (2013) p. 15–36.
14. STEVENSON, D.D., SANCHEZ-BORGES, M., SZCZEKLIK, A. - **Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes.** Annals of Allergy, Asthma and Immunology. (2001) p. 177–180.
15. KOWALSKI, M.L., MAKOWSKA, J.S. - **Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: How to apply a new classification in real practice?** Allergy, Asthma and Immunology Research. (2015) p. 312–320.
16. KOWALSKI, M.L., WOESSNER, K., SANAK, M. - **Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema.** Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2015) p. 245–251.
17. KOWALSKI, M. L., MAKOWSKA, J. S., BLANCA, M., BAVBEK, S., BOCHENEK, G., BOUSQUET, J., BOUSQUET, P., CELIK, G., DEMOLY, P., GOMES, E. R., NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E., ROMANO, A., SANCHEZ-BORGES, M., SANZ, M., TORRES, M.J., DE WECK, A., SZCZEKLIK, A., BROCKOW, K. - **Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - Classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA.** Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2011) p. 818–829.
18. DEMIR, S., OLGAC, M., UNAL, D., GELINCIK, A., COLAKOGLU, B., BUYUKOZTURK, S. - **Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory**

drugs according to the latest classification. European Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2015) p. 1461–1467.

19. DOÑA, I., TORRES, M.J., GÓMEZ, F., SALAS, M., RONDÓN, C., CANTO, M.G., BLANCA, M. - **Drug Hypersensitivity Reactions: Response Patterns , Drug Involved , and Temporal Variations in a Large Series of Patients.** (2012).

20. INFARMED - **Prontuário Terapêutico on-line** - [Acedido a 8 de agosto 2017]. Disponível em: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>

21. GÓMEZ, E., BLANCA-LOPEZ, N., TORRES, M.J., REQUENA, G., RONDON, C., CANTO, G., BLANCA, M., MAYORGA, C. - **Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyron: Value of basophil activation test in the identification of patients.** Clinical and Experimental Allergy. (2009) p. 1217–1224.

22. ANAESTH, C.J., ANALG, A., PHARMACOL, E.J.C. - **Intraoperative metamizol as cause for acute anaphylactic collapse Case report.** European Society of Anaesthesiology, European Journal of Anaesthesiology 22 (2005) p. 810–812.

23. PICAUD, J., BEAUDOUIN, E., RENAUDIN, J.M., PIRSON, F., METZ-FAVRE, C., DRON-GONZALVEZ, M., MONERET-VAUTRIN, D.A. - **Anaphylaxis to diclofenac: Nine cases reported to the Allergy Vigilance Network in France.** European Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2014) p. 1420–1423.

24. POSADAS, S. J., PICHLER, W. J. - **Delayed drug hypersensitivity reactions - New concepts.** Clinical and Experimental Allergy. (2007) p. 989–999.

25. PICHLER, W.J. - **Drug hypersensitivity reactions: Classification and relationship to T-Cell activation.** Drug Hypersensitivity. (2007) p. 168–189.

26. BLANCA-LÓPEZ, N., CORNEJO-GARCÍA, J.A., PLAZA-SERÓN, M.C., DOÑA, I., TORRES-JAÉN, M.J., CANTO, G., KIDON, M., PERKINS, J.R., BLANCA, M. - **Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Selective Reactions.** Journal of investigational allergology & clinical immunology. (2015) p. 259–69.

27. MACÍAS, E., RUIZ, A., MORENO, E., LAFFOND, E., DÁVILA, I., LORENTE, F. - **Usefulness of intradermal test and patch test in the diagnosis of nonimmediate reactions to metamizol.** European Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2007) p. 1462–1464.

28. MOCKENHAUPT, M., VIBOUD, C., DUNANT, A., NALDI, L., HALEVY, S., BAVINCK, J.N.B., SIDOROFF, A., SCHNECK, J., ROUJEAU, J., FLAHAULT, A. - **Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with**

Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. Journal of Investigative Dermatology. (2008) p. 35–44.

29. WARD, K.E., ARCHAMBAULT, R., MERSFELDER, T.L. - **Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature.** American Journal of Health-System Pharmacy. (2010) p. 206–213.

30. MORENO-ANCILLO, A., GIL-ADRADOS, A. C., JURADO-PALOMO, J. - **Ibuprofen-induced aseptic meningoencephalitis confirmed by drug challenge.** Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. (2011) p. 484–487.

31. BORDER, D.J., BAKER, R.J. - **Acute tubulointerstitial nephritis.** Management of Acute Kidney Problems. (2010) p. 365–372.

32. SÁNCHEZ-BORGES, M., CAPRILES-HULETT, A., CABALLERO-FONSECA, F. - **Risk of skin reactions when using ibuprofen-based medicines.** Expert opinion on drug safety. (2005) p. 837–848.

33. MAHBOOB, A., HAROON, T.S. - **Drugs causing fixed eruptions: A study of 450 cases.** International Journal of Dermatology. (1998) p. 833–838.

34. GRENADE, L.L., LEE, L., WEAVER, J., BONNEL, R., KARWOSKI, C., GOVERNALE, L., BRINKER, A. - **Comparison of Reporting of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Association with Selective COX-2 Inhibitors.** (2005) p. 917–924.

35. PICADO, C. - **Mechanisms of Aspirin Sensitivity.** Current allergy and asthma reports. (2006).

36. MULLOL, J., PICADO, C. - **Rhinosinusitis and Nasal Polyps in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease.** Immunology and Allergy Clinics of North America. (2013) p. 163–176.

37. ASERO, R., BAVBEK, S., BLANCA, M., BLANCA-LOPEZ, N., CORTELLINI, G., NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E., QUARATINO, D., ROMANO, A., SANCHEZ-BORGES, M., TORRES-JAEN, M.J. - **Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: An expert panel review.** International Archives of Allergy and Immunology. (2013). 126–133.

38. RAJAN, J.P., WINEINGER, N.E., STEVENSON, D.D., WHITE, A.A. - **Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature.** Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2015) p. 676–681.

39. MASCIA, K., Haselkorn, T., Deniz, Y.M., Miller, D.P., Bleecker, E.R., Borish, L. - **Aspirin sensitivity and severity of asthma: Evidence for irreversible airway obstruction in**

patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. (2005) p. 970–975.

40. ORTEGA, N., DOÑA, I., MORENO, E., BLANCA-LOPEZ, N., LOBERA, T., PADIAL, A., ROSADO, A., TORRES, M.J. - **Practical Guidelines for Diagnosing Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs**. *J Investig Allergol Clin Immunol*. (2014) p. 308–323.

41. PHAM, D.L., KIM, J., TRINH, T.H.K., PARK, H. - **What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity**. *The Korean journal of internal medicine*. (2016) 417–32.

42. GRAY, P. A., WARNER, T.D., VOJNOVIC, I., DEL SOLDATO, P., PARIKH, A., SCADDING, G.K., MITCHELL, J.A. - **Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cyclo-oxygenase and lipoxygenase activity in whole blood from aspirin-sensitive asthmatics vs healthy donors**. *British Journal of Pharmacology*. (2002) p. 1031–1038.

43. WANG, X.S., WU, A.Y.Y., LEUNG, P.S, LAU, H.Y.A. - **PGE2 suppresses excessive anti-IgE induced cysteinyl leucotrienes production in mast cells of patients with aspirin exacerbated respiratory disease**. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. (2007) p. 620–627.

44. MASTALERZ, L., SETKOWICZ, M., SANAK, M. - **Hypersensitivity to aspirin: Common eicosanoid alterations in urticaria and asthma**. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. (2004) p. 771–775.

45. SETKOWICZ, M., MASTALERZ, L., PODOLEC-RUBIS. M., SANAK, M., SZCZEKLIK, A. - **Clinical course and urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years**. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. (2009) p. 174–178.

46. LEEYAPHAN, C., KULTHANAN, K., JONGJAREARNPRASERT, K., DHANA, N. - **Drug-induced angioedema without urticaria: prevalence and clinical features**. (2010) p. 685–691.

47. CAMPO, P., AYUSO, P., SALAS, M., PLAZA, M.C., CORNEJO-GARCÍA, J.A., DOÑA, I., TORRES, M.J., BLANCA-LÓPEZ, N., CANTO, G., GUÉANT, J.L., SANAK, M., BLANCA, M. - **Mediator release after nasal aspirin provocation supports different phenotypes in subjects with hypersensitivity reactions to NSAIDs**. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. (2013) p. 1001–1007.

48. GÓMEZ, F., GARCÍA-MARTÍN, E., PERKINS, J.R., CANTO, G., CORNEJO-GARCÍA, J.A. - **Genetic basis of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs**. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. (2015) 285–293.
49. VANE, J.R. - **Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs**. *Nature New Biology*. (1971) p. 232–235.
50. MITCHELL, J.A.; WARNER, T.D. - **Cyclo-oxygenase-2 : pharmacology , physiology , biochemistry and relevance to NSAID therapy**. *British Journal of General Practice*. (1999) p. 1121–1132.
51. HAWKEY, C.J. - **COX-2 inhibitors**. *Lancet*. (1999) p.307–314.
52. CHANDRASEKHARAN, N.V., DAI, H., ROOS, K.L.T., EVANSON, N.K., TOMSIK, J., ELTON, T.S., SIMMONS, D.L. - **COX-3 , a cyclooxygenase-I variant inhibited by acetaminophen and other analgesic / antipyretic drugs : Cloning , structure , and expression**. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2002) p. 13926–13931.
53. KIM, Y.J., LIM, K.H., KIM, M.Y., JO, E.J., LEE, S.Y., LEE, S.E., YANG, M.S., SONG, W.J., KANG, H.R., PARK, H.W., CHANG, Y.S., CHO, S.H., MIN, K.U., KIM, S.H. - **Cross-reactivity to acetaminophen and celecoxib according to the type of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity**. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. (2014) p. 156–162.
54. STEVENSON, D.D., SZCZEKLIK, A., JOLLA, L. - **Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma**. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. (2006) p. 773–786.
55. PRIETO, A., BARRIO, M.D., MARTI, E., CASTRO, F.J.D., RUIZ, F.J. - **Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance**. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. (2007) p. 960–964.
56. RAO, P. N. P., KNAUS, E. E. - **Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond**. *J PHARM PHARMACEUT SCI*. (2008) 81–110.
57. FLOWER, R.J. - **The development of COX2 inhibitors**. *Nature reviews. Drug discovery*. (2003) p. 179–91.
58. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Perguntas e respostas relativas à revisão dos medicamentos contendo nimesulida**. Londres: EMA, 2012 p. 29–31.
59. TRAUTMANN, A.; ANDERS, D.; STOEVE SANDT, J. - **HI-Antihistamine Premedication in NSAID-Associated Urticaria**. *Journal of Allergy and Clinical*

Immunology. (2016) 1205–1212.

60. ASERO, R. - **Cetirizine premedication prevents acute urticaria induced by weak COX-I inhibitors in multiple NSAID reactors.** European Annual Allergy Clinical Immunology (2010) 174–177.

61. MAKOWSKA, J., MAKOWSKI, M., KOWALSKI, M.L. - **NSAIDs Hypersensitivity: When and How to Desensitize?** Current Treatment Options in Allergy. (2015) 124–140.