



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Patrícia Nogueira

Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Abordagem terapêutica do doente paliativo com insuficiência hepática e/ou renal” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. Rui Rodrigues, Dra. Carla Cabaço e da Professora Doutora Margarida Castel-Branco apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

U

Patrícia Nogueira

Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Abordagem terapêutica do doente paliativo com insuficiência hepática e/ou renal” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, do Dr. Rui Rodrigues, Dra. Carla Cabaço e da Professora Doutora Margarida Castel-Branco apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho 2019

Eu, Patrícia Gameiro Nogueira, estudante do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas, com nº 2012147309, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Abordagem terapêutica do doente paliativo com insuficiência hepática e/ou renal” 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, 24 de junho de 2019.

Patrícia Gameiro Nogueira

Agradecimentos

É com enorme gratidão que agradeço a todas as pessoas que tornaram possível a concretização do meu percurso académico:

Á Professora Doutora Margarida Castel-Branco por todo o seu apoio e disponibilidade e pela orientação na elaboração desta monografia.

A todos os professores que contribuíram para minha formação académica, em particular aos docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a toda esta instituição por me ter disponibilizado todas as ferramentas necessárias que me permitiram crescer tanto a nível pessoal como profissional.

Á Dra. Carla Cabaço e a toda magnífica equipa da farmácia Eusébio por toda a amizade, carinho e conhecimentos transmitidos. Foram 4 meses recheados de bons momentos que irei para sempre recordar.

Ao Dr. Rui Rodrigues e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Luz Lisboa pela simpatia com que me receberam e pelos conhecimentos partilhado.

Um especial e profundo agradecimentos aos meus pais, ao meu irmão e aos meus avós pelo apoio constante, pela presença em todos os momentos e por acreditarem sempre em mim.

Aos meus amigos pelo companheirismo e amizade ao longo do curso e por estarem sempre presentes.

A todos que direta ou indiretamente participaram na minha formação, um sincero obrigada!!

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
Introdução.....	9
1. Farmácia hospitalar.....	10
1.1 Atividade farmacêutica.....	10
1.2 Serviços farmacêuticos.....	10
2. Análise SWOT.....	11
2.1 Pontos Fortes.....	12
2.1.1 Planificação do estágio por etapas.....	12
2.1.2 Equipa dos serviços farmacêuticos do HLL.....	12
2.1.3 Denominação dos medicamentos por DCI.....	12
2.1.4 Ambulatório no Hospital Beatriz Ângelo.....	12
2.1.5 Contacto com as atividades do setor da distribuição.....	13
2.1.6 Papel ativo do farmacêutico.....	14
2.2 Pontos Fracos.....	14
2.2.1 Duração do estágio.....	14
2.2.2 Estágio observacional.....	14
2.2.3 Plano curricular do MICF.....	14
2.3 Oportunidades.....	15
2.3.1 Contacto com as atividades do setor da farmacotecnia.....	15
2.3.2 Participação nas reuniões clínicas.....	15
2.3.3 Presenciar uma cirurgia.....	16
2.3.4 Visita à radiofarmácia.....	16
2.4 Ameaças.....	16
2.4.1 Comunicação entre profissionais de saúde.....	16
2.4.2 Escassas oportunidades profissionais na área de FH.....	17
Conclusão.....	18
Referências Bibliográficas.....	19
Anexo I - Cronograma do estágio.....	20

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS.....	22
Introdução.....	23
1. Apresentação da farmácia.....	24
2. Análise SWOT.....	25
2.1 Pontos Fortes.....	26
2.1.1 Equipa técnica e integração.....	26
2.1.2 Instalações, localização e horário de funcionamento.....	26
2.1.3 Aprendizagem gradual ao longo do estágio.....	26

2.1.4	Preparação de medicamentos manipulados.....	27
2.1.5	Campanhas de <i>marketing</i> , promoções e divulgação.....	28
2.1.6	Ofertas de outros serviços farmacêuticos.....	28
2.2	Pontos Fracos.....	28
2.2.1	Associação DCI/marca comercial.....	28
2.2.2	Dificuldades no aconselhamento.....	29
2.2.3	Formação em produtos de veterinária.....	29
2.2.4	Medicamentos homeopáticos.....	30
2.3	Oportunidades.....	30
2.3.1	Formações.....	30
2.3.2	MNSRM e MNSRM-EF.....	31
2.3.3	Dermocosmética e produtos de higiene.....	31
2.4	Ameaças.....	32
2.4.1	Receitas manuais.....	32
2.4.2	Medicamentos esgotados.....	32
2.4.3	Venda de MNSRM fora da farmácia.....	33
	Conclusão.....	34
	Referências bibliográficas.....	35
Parte III - Abordagem Terapêutica do Doente Paliativo com Insuficiência Hepática e/ou Renal		
	LISTA DE ABREVIATURAS.....	37
	Resumo.....	38
	Abstract.....	39
	Introdução.....	40
	I. Insuficiência hepática.....	42
1.1	Função do fígado.....	42
1.2	Marcadores da função hepática.....	42
1.3	<i>Clearance</i> hepática.....	44
1.3.1	Extração hepática.....	45
1.4	Fisiopatologia - disfunção hepática.....	46
1.4.1	Cirrose hepática.....	47
1.4.2	Hepatite viral aguda.....	48
1.5	Influência da disfunção hepática na farmacoterapia.....	48
1.5.1	Alterações na farmacocinética.....	48
1.5.1.1	Absorção.....	48
1.5.1.2	Distribuição.....	49
1.5.1.3	Metabolismo.....	50
1.5.1.4	Excreção.....	51

1.5.2 Alterações na farmacodinâmica.....	52
2. Insuficiência renal.....	52
2.1 Função dos rins.....	52
2.2 Marcadores/avaliação da função renal.....	53
2.3 Clearance renal.....	54
2.4 Fisiopatologia - disfunção renal.....	55
2.4.1 Insuficiência renal aguda.....	56
2.4.2 Doença renal crónica.....	56
2.5 Terapias de substituição renal.....	57
2.6 Influência da disfunção renal na farmacoterapia.....	57
2.6.1 Alterações na farmacocinética.....	58
2.6.1.1 Absorção.....	58
2.6.1.2 Distribuição.....	58
2.6.1.3 Metabolismo.....	59
2.6.1.4 Excreção.....	59
2.6.2 Alterações na farmacodinâmica.....	59
3. Cuidados Paliativos.....	59
3.1 Recomendações para ajuste de dose.....	60
3.1.1 Insuficiência hepática.....	60
3.1.2 Insuficiência renal.....	62
3.2 Intervenção do farmacêutico.....	62
Considerações Finais.....	67
Referências Bibliográficas.....	68
Anexos.....	71
Anexo 1 – Influência da disfunção hepática na farmacoterapia	71
Anexo 2 – Parâmetros indicativos de Insuficiência Renal Crónica.....	71
Anexo 3 – Influência da disfunção renal na farmacoterapia.....	72
Anexo 4 – Sinais de alerta para considerar recomendações de redução de dose na presença de insuficiência hepática grave.....	73
Anexo 5 – Alterações fisiológicas que influenciam a absorção dos fármacos.....	74
Anexo 6 – Alterações fisiológicas que influenciam a distribuição dos fármacos.....	75
Anexo 7 – Alterações fisiológicas que influenciam o metabolismo dos fármacos.....	75
Anexo 8 – Alterações fisiológicas que influenciam a excreção de fármacos.....	76

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

(Hospital da Luz Lisboa)

Relatório de Estágio orientado pelo Dr. Rui Rodrigues

LISTA DE ABREVIATURAS

BO: Bloco operatório

DCI: Denominação Internacional do Medicamento

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FH: Farmácia Hospitalar

HBA: Hospital Beatriz Ângelo

HLL: Hospital da Luz Lisboa

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF: Serviços Farmacêuticos

SNS: Sistema Nacional de Saúde

SWOT: *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

Introdução

O presente relatório foi redigido no âmbito da unidade Estágio Curricular incluído no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). O estágio decorreu no Hospital da Luz Lisboa (HLL), durante o período de 7 de janeiro a 1 de março, sob a orientação do Dr. Rui Rodrigues e de toda a atenciosa e profissional equipa.

O estágio curricular é uma das etapas mais relevantes da formação académica, não só porque representa o culminar de um ciclo de estudos, mas também porque corresponde à fase que antecede a entrada no mercado de trabalho. Assim sendo, esta unidade curricular é uma oportunidade que permite unificar, aplicar e complementar todos os conhecimentos teóricos adquiridos até à data, bem como observar e contactar com a realidade da atividade farmacêutica em contexto hospitalar.

Conforme a calendarização no Anexo I, foi-me dada a oportunidade de contactar com os diversos sectores dos Serviços Farmacêuticos (SF). Este relatório tem por base uma análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*) das diversas atividades experienciadas durante o respetivo período de estágio.

I. Farmácia Hospitalar

I.1 Atividade Farmacêutica

A Farmácia Hospitalar (FH) é uma área de especialidade reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos (OF) e parte integrante dos cuidados prestados aos utentes numa instituição de saúde¹.

O Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962 regulamenta a atividade farmacêutica hospitalar. De acordo com o presente decreto-lei, FH é definida como “o conjunto de atividades farmacêuticas que são exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber. Estas atividades farmacêuticas exercem-se através de serviços farmacêuticos”².

O farmacêutico hospitalar “presta serviços aos utentes e aos profissionais de saúde e na sociedade”¹. O farmacêutico hospitalar “integra uma vasta equipa multidisciplinar de saúde, estando diretamente envolvido na aquisição e boa gestão dos medicamentos, na sua preparação e distribuição, gerando a informação de natureza clínica, científica ou financeira que o sistema carece, especialmente na avaliação de inovação terapêutica e monitorização dos ensaios clínicos”³.

I.2 Serviços Farmacêuticos

Os serviços farmacêuticos (SF) do HLL localizam-se no piso – I e caracterizam-se por desenvolver “um conjunto de atividades tecnicamente diferenciadas, desempenhadas por uma equipa altamente qualificada e especializada de farmacêuticos, técnicos de farmácia, assistentes operacionais e administrativos, envolvidos em todo o circuito do medicamento e contribuindo para garantir a obtenção dos melhores resultados terapêuticos, com a máxima segurança para os doentes”⁴.

Conforme descrito no Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962, os SF, definem-se como sendo “departamentos com autonomia técnica, sem prejuízo de estarem sujeitos à orientação geral dos órgãos da administração, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício”². Os SF “são constituídos por áreas funcionais, no que respeita a medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos: seleção e aquisição; receção e armazenagem; preparação; controlo; distribuição; informação; farmacovigilância, farmacocinética e farmácia clínica”⁵.

Os SF desempenham um papel ativo e importante e assumem diversas responsabilidades incluindo “a gestão de medicamento e de outros produtos farmacêuticos, a responsabilidade pela implementação e monitorização da política de medicamentos definida no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica, a gestão dos medicamentos experimentais e dos dispositivos utilizados para a sua administração, bem como os demais medicamentos já autorizados, eventualmente necessários ou complementares à realização dos ensaios”⁵.

2. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strenghts, Weakness, Opportunities, Threats*) consiste numa análise feita a dois níveis – externo e interno com a identificação de quatro vertentes.

Externamente, procuram-se as oportunidades (*Oppurtunities*) e as eventuais ameaças (*Threats*). A nível interno são analisados os pontos fortes (*Strenghts*) e os pontos fracos (*Weakness*) do estágio⁶, de acordo com a minha perspetiva enquanto estagiária, face aos conhecimentos teóricos adquiridos na faculdade e qual a sua aplicabilidade na FH.

De seguida, descrevo, na Tabela I, os principais pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças que experienciei no decorrer do período de estágio no HLL.

Tabela I - Análise SWOT – principais pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> • Planificação do estágio por etapas • Equipa dos serviços farmacêuticos do HLL • Denominação dos medicamentos por DCI • Ambulatório no Hospital Beatriz Ângelo • Contacto com as atividades do setor da distribuição • Papel ativo do farmacêutico 	<ul style="list-style-type: none"> • Duração do estágio • Estágio observacional • Plano curricular do MIFC
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> • Contacto com as atividades do setor da farmacotecnia • Participação nas reuniões clínicas • Presenciar uma cirurgia • Visita à radiofarmácia 	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicação entre profissionais de saúde • Escassas oportunidades profissionais na área de FH

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Planificação do estágio por etapas

No primeiro dia de estágio foi-me apresentado pelo Dr. Rui Rodrigues a calendarização do plano do estágio (Anexo I). O objetivo era inteirar-me da dinâmica dos diversos sectores dos SF por onde iria passar, bem como das tarefas e atividades que iria presenciar e executar, por forma a participar de forma ativa no estágio e deste modo proporcionar-me a oportunidade de adquirir conhecimentos, tanto do ponto de vista clínico, como da relação existente com os outros profissionais de saúde e com o doente.

2.1.2 Equipa dos Serviços Farmacêuticos do HLL

A união, o empenho e o profissionalismo são valores que caracterizam a equipa dos SF do HLL. O clima de empatia, a sua permanente disponibilidade tanto para esclarecer todas as dúvidas, como para transmitir toda a informação relativa às atividades que desempenham diariamente e às particularidades de cada sector. A transmissão de saberes, assim como o espírito de interajuda contribuíram de uma forma construtiva para meu desenvolvimento pessoal e profissional, proporcionando-me, deste modo, uma experiência positiva em FH.

2.1.3 Denominação dos medicamentos por DCI

Enquanto estudante sempre tive mais presente o princípio ativo do medicamento e menos o nome comercial. Nos SF todos os medicamentos encontram-se identificados por DCI (Denominação Comum Internacional), o que facilitou a interligação e a consolidação entre conhecimentos teóricos adquiridos no decorrer do curso e a prática clínica em FH.

2.1.4 Ambulatório no Hospital Beatriz Ângelo (HBA)

O HLL enquanto instituição privada não possui um serviço de ambulatório, contrariamente ao que acontece nas unidades hospitalares públicas. Neste sentido, e por forma a cobrir esta lacuna do que seria o meu estágio em FH, o HLL proporcionou-me a oportunidade de completar esta parte do estágio no HBA, que se revelou um ponto forte do meu estágio. A cedência de medicamentos em regime de ambulatório é regida por uma legislação específica, que define quais os medicamentos que poderão ser dispensados aos doentes, permitindo, deste modo, o início e/ou a continuidade do plano terapêutico fora do ambiente hospitalar. Este acompanhamento é reforçado através de consultas farmacêuticas, a doentes que solicitem ou em casos de particular atenção, uma vez que é essencial acompanhar os doentes, atuando de modo eficaz, promovendo o uso correto e seguro dos medicamentos. Para além disso, nestas consultas o farmacêutico providência toda a

informação necessária ao doente, nomeadamente no que diz respeito ao modo e via de administração, posologia, potenciais efeitos secundários e interações entre os medicamentos prescritos. É essencial, que no decorrer destas consultas, o farmacêutico incuta no doente que a responsabilidade do sucesso da terapêutica depende da sua própria adesão à mesma. Assim sendo, no decorrer do meu período neste sector tive oportunidade de contactar com diversos medicamentos com os quais não estava familiarizada, dado que a sua cedência é exclusiva em ambiente hospitalar. Esta oportunidade permitiu aumentar o meu conhecimento relativamente a medicamentos com os quais o seu estudo foi muito superficial, durante a formação académica. O serviço de cedência em ambulatório foi dos que mais gostei do meu estágio em FH, isto porque, neste serviço, o farmacêutico contacta diretamente com o doente.

2.1.5 Contacto com as atividades do setor da distribuição

O setor da distribuição é a atividade do SF que tem maior visibilidade, inclui desde a aquisição da medicação à validação e dispensa de prescrições médicas. Para além disso, é também neste sector onde mais vezes se estabelece o contacto com os serviços clínicos e em particular com o doente. Isto porque o objetivo principal é proporcionar o tratamento do doente, sendo para isso necessário disponibilizar o medicamento correto, na quantidade certa, de acordo com a prescrição médica ou requisição da enfermagem, disponibilizando toda a informação necessária à sua correta utilização.

Neste setor, tive oportunidade de observar e contactar com o seu funcionamento e, ainda, me foi dada a oportunidade de participar na realização de algumas atividades exercidas pelos farmacêuticos. Destacado, por exemplo, o preenchimento de impressos de requisição/distribuição/administração de hemoderivados, dispensa de medicação, em particular de psicotrópicos e estupefacientes, para os serviços, assim como a confirmação dos *stocks* existentes, garantindo que não havia extravio de medicação ou qualquer outro tipo de irregularidade. Foi-me ainda dada a oportunidade de participar nas reuniões clínicas de alguns serviços (referido no ponto 2.3.4). Neste setor, tive ainda oportunidade de observar de perto como eram efetuadas as validações das prescrições, inclusive foi-me dada a oportunidade de analisar e compreender toda a história clínica de cada doente e respetiva medicação e verificar a adequabilidade da medicação prescrita, dose, posologias, etc. A permanência neste setor proporcionou-me, também, perceber como era o circuito dos medicamentos na dinâmica hospitalar.

2.1.6 Papel ativo do farmacêutico

Durante o decorrer do estágio, foi-me evidenciado o papel ativo e importante que o farmacêutico tem num hospital. Uma vez que, toda a análise, interpretação e validação das prescrições são da inteira responsabilidade do farmacêutico. É também responsável por contactar/alertar o médico sugerindo a alternativa que seria a mais indicada, na sua perspetiva, caso a adequabilidade da medicação e das doses não estejam conformes. Assim sendo, os farmacêuticos hospitalares assumem um papel preponderante no tratamento dos doentes, sendo que, lhes é inculcida a responsabilidade de garantir que cada doente tenha um plano terapêutico adequado às suas necessidades.

2.2 Pontos fracos

2.2.1 Duração do estágio

O estágio em FH tem uma duração de 280 horas, correspondente a dois meses, pelo que considerei um período curto e não suficiente para ter uma perceção total da atividade do farmacêutico em contexto hospitalar. Apesar de ter contactado com a maioria das funções de um farmacêutico hospitalar, dada a complexidade associada a estas funções não foi possível adquirir a autonomia nem o conhecimento desejado, considerando, por isso, necessário mais tempo para a adaptação a uma nova realidade com a qual não estamos familiarizados durante a formação académica. Posto isto, acho que uma maior duração deste estágio seria vantajoso, por forma a conseguir explorar de um modo mais detalhado as atividades rotineiras, assim como compreender melhor a dinâmica dos vários setores.

2.2.2 Estágio observacional

Em conformidade com a elevada complexidade dos SF, e devido à elevada quantidade de trabalho, assim como à curta duração do estágio, acabei por ter pouca autonomia, tornando o estágio maioritariamente observacional. Considero que uma componente mais prática, ainda sob a supervisão de um farmacêutico, poderia favorecer o desenvolvimento de capacidades técnicas que se poderiam revelar uma mais-valia para um bom desempenho destas funções enquanto futuro profissional.

2.2.3 Plano curricular do MICE

No decorrer do estágio, apercebi-me que tinha algumas vulnerabilidades em FH.

Apesar do plano de estudos do MICE ser bastante abrangente, acho que no que respeita à FH tem algumas lacunas e proporciona pouca preparação nesta área, não só

relação à dinâmica dos diversos setores, mas também termos de conhecimentos teóricos. Isto porque, apenas se aborda de forma breve os medicamentos de uso exclusivo em farmácia hospitalar, assim como os medicamentos cedidos em ambulatório e as patologias a que se destinam, nomeadamente, a terapêutica antineoplásica, antiviral, artrite reumatoide e esclerose múltipla, não permitindo, por isso, um conhecimento muito aprofundado nesta área.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Contacto com as atividades do setor da farmacotecnia

Durante a minha permanência neste setor tive a oportunidade de passar pela unidade de preparação de citotóxicos, pela unidade de preparação de medicamentos estéreis e pela unidade de preparação de medicamentos não estéreis. Apercebi-me que se trata de um sector com bastantes particularidades. Apesar do número de medicamentos que se produzem no hospital serem reduzidos, mantêm-se a mesma exigência e rigor na qualidade de produção de preparações farmacêuticas eficazes e seguras. Na unidade de preparação de medicamentos estéreis tive a oportunidade acompanhar a manipulação na câmara de fluxo laminar horizontal, nomeadamente, a preparação de bolsas de nutrição parentérica. Na unidade de preparação de medicamentos não estéreis tive a oportunidade de acompanhar a preparação de medicamentos, nomeadamente, colutórios de nistatina e lidocaína e cápsulas de cloreto de sódio. Contudo, foi a unidade de preparação de citotóxicos, que mais se salientou pela positiva, não só por ter tido a oportunidade de contactar com uma panóplia de fármacos com os quais nunca tinha contactado durante a formação académica, mas também me deu a oportunidade de alargar os meus conhecimentos na área da oncologia e respetivos esquemas terapêuticos.

2.3.2 Participação nas reuniões clínicas

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir a reuniões clínicas de vários serviços, nomeadamente, Cuidados Paliativos e Continuados, Medicina Interna e Cuidados Intensivos, que normalmente são presenciadas por médicos, farmacêuticos e enfermeiros. Nestas reuniões discute-se a história clínica de cada doente, ou dos doentes que necessitem de particular atenção, destacando em particular as hipóteses de diagnóstico e planos terapêuticos, de modo a potenciar uma troca de ideias entre os vários profissionais de saúde, cuja finalidade é melhorar a qualidade dos cuidados prestados e o bem-estar do doente. Sem dúvida que, esta abordagem multidisciplinar, de que o farmacêutico faz parte

integrante, é o melhor método para definir e ajustar o tratamento médico a ser instituído ao doente.

2.3.3 Presenciar uma cirurgia

Ainda que não esteja diretamente relacionado com a atividade do farmacêutico em contexto hospitalar, foi-me dada a oportunidade de visitar o bloco operatório (BO) e de presenciar uma cirurgia. Considero que foi uma excelente e privilegiada experiência, dado que no BO pude contactar com vários profissionais de saúde, entre eles, cirurgiões, anestesistas e enfermeiros que se disponibilizaram prontamente a explicar todo o processo cirúrgico, o processo de indução e monitorização da anestesia, assim como toda a medicação e dispositivos médicos utilizados para o efeito.

2.3.4 Visita à radiofarmácia

Apesar das atividades desenvolvidas na área da radiofarmácia não estarem diretamente relacionadas com as funções do farmacêutico em contexto hospitalar, houve a oportunidade de visitar e conhecer as instalações da Medicina Molecular, onde está integrada a radiofarmácia. Esta oportunidade permitiu-me adquirir alguns conhecimentos e particularidades sobre a preparação e controlo de qualidade de vários radiofármacos. Para além disso, tive, ainda, oportunidade de assistir à realização e interpretação de técnicas de diagnóstico, em particular, da Tomografia de Emissão de Positrões (PET). A radiofarmácia tem revelado possuir um papel cada vez mais importante no diagnóstico precoce e consequente sucesso do tratamento, particularmente, em áreas como a cardiologia, a oncologia e a neurobiologia.

2.4 Ameaças

2.4.1 Comunicação entre profissionais de saúde

Durante o tempo do estágio, também pude constatar que a comunicação entre o médico prescriptor e o farmacêutico que valida a respetiva prescrição é muito limitado, e em alguns serviços é frequentemente inexistente.

Na minha opinião, acho que uma maior comunicação entre os diversos profissionais de saúde, em particular, entre o médico prescriptor e o farmacêutico que valida poder-se-ia traduzir numa otimização da terapêutica instituída ao doente. Podendo ainda, refletir-se numa diminuição dos erros associados à prescrição, como por exemplo, duplicação da terapêutica e/ou manutenção de medicamentos não necessários.

2.4.2 Escassas oportunidades profissionais na área de FH

Atualmente, as oportunidades profissionais para ingressar na área de FH são muito escassas. Trata-se de um setor de difícil acesso, dada a desfavorável situação económica do país, nomeadamente, os entraves orçamentais impostos ao Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Tal situação acaba por interferir na evolução dos serviços, uma vez que a não contratação de profissionais de saúde qualificados, nomeadamente, farmacêuticos hospitalares, implica que cada farmacêutico seja alvo de uma sobrecarga de trabalho, colocando em risco a qualidade da assistência farmacêutica prestada nos hospitais.

Conclusão

Fazendo uma análise sucinta do meu período de estágio no HLL posso afirmar que, se tratou de uma experiência muito enriquecedora e compensatória tanto a nível pessoal como profissional.

A atividade do farmacêutico em contexto hospitalar, foi uma área que sempre me suscitou muita curiosidade no decorrer da minha formação académica. Este estágio, deu-me a oportunidade de conhecer uma versatilidade da profissão até agora desconhecida. A realização deste estágio deu-me a oportunidade de contactar com a dinâmica hospitalar e com os diversos setores que integram os SF de um hospital. Para além disso, possibilitou-me também contactar com diversos fármacos, que pela sua particularidade, apenas são utilizados em FH, sendo que muitos deles acabem por não ser abordados na faculdade.

O farmacêutico hospitalar, já se tornou uma realidade imprescindível na equipa multidisciplinar nos hospitais, contudo é ainda necessário afirmar diariamente a sua importância nos serviços clínicos, demonstrando as mais-valias da sua presença.

Em conclusão, confirmo que meu percurso académico terminou com um verdadeiro exemplo de profissionalismo e que esta experiência complementou a minha formação enquanto futura farmacêutica.

Agradeço a toda a excelente equipa de profissionais que me acompanhou nesta experiência e que me acolheu carinhosamente, e que de um modo simpático sempre se prontificou a esclarecer-me todas as dúvidas e me transmitiram conhecimentos que reconheço, que contribuíram de um modo muito positivo para o aproveitamento deste estágio.


Referências Bibliográficas

1. CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR – **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**, 2019.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962**, 1962.
3. OF – **Ordem dos Farmacêuticos Farmácia Hospitalar**, 2019. [Acedido a 3 de março de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>.
4. HOSPITAL DA LUZ – **Serviços Farmacêuticos**, 2019. [Acedido a 3 de março de 2019]. Disponível na internet: <https://www.hospitaldaluz.pt/lisboa/pt/o-hospital/servicos-farmaceuticos/>
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar: Manual de Farmácia Hospitalar**, 2005. [Acedido a 3 de março de 2019]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>.
6. HARRISON, J. P. – **Strategic Planning and SWOT analysis**. Essentials of Strategic Planning in Healthcare, 2010. ISBN 978-1-56793-348-2. p. 91-108.

Anexo


Anexo I - Cronograma do estágio

Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31	1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	1		


 Sessão de Acolhimento e Apresentação das instalações dos SF do HLL

 Seleção, Aquisição, Armazenamento e Distribuição

 Farmacotecnia


 Ambulatório HBA


 Circuitos especiais: Psicotrópicos e Estupefacientes


 Circuitos especiais: Pediatria


 Cuidados Continuados e Paliativos

 Circuitos especiais: Cirurgia e Hemoderivados

 Ginecologia e Obstetrícia

 Medicina Interna e Unidade Especial de Internamento

 Unidade de Cuidados Intensivos e Ensaios Clínicos; Cirurgia; Medicina Molecular

 Apresentação de do Trabalho

Parte I I

Relatório de Estágio em Farmácia

Comunitária

(Farmácia Eusébio)

Relatório de Estágio orientado pela Dra. Carla Cabaço

LISTA DE ABREVIATURAS

CT: Colesterol Total

DCI: Denominação Internacional do Medicamento

DGS: Direção Geral de Saúde

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

IMC: Índice de Massa Corporal

LVMNSRM: Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNRSM: Medicamento não sujeito a receita médica

MNRSM - EF: Medicamento não sujeito a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia

MSRM: Medicamento sujeito a receita médica

PA: Pressão Arterial

SWOT: *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

Introdução

O presente relatório foi redigido no âmbito da unidade Estágio Curricular incluído no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). O estágio decorreu na Farmácia Eusébio, em Lisboa, durante o período de 4 de março a 14 de junho, sob a orientação da Dra. Carla Cabaço e de toda a atenciosa e profissional equipa.

O estágio curricular é uma das etapas mais relevantes da formação académica, não só porque representa o culminar de um ciclo de estudos, mas também porque corresponde à fase que antecede a entrada no mercado de trabalho. Esta unidade curricular é uma oportunidade que permite unificar, aplicar e complementar todos os conhecimentos teóricos adquiridos até à data, bem como observar e contactar com a realidade da atividade farmacêutica em farmácia comunitária.

Este relatório tem por base uma análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*) das diversas atividades experienciadas durante o respetivo período de estágio e de tudo aquilo que me proporcionou enquanto futura farmacêutica.

I. Apresentação da farmácia

A farmácia Eusébio localiza-se na rua República da Bolívia, em Lisboa. Foi recentemente remodelada, está integrada num grupo de farmácias cuja propriedade pertence à Dra. Salomé Torres do Amaral e encontra-se sob a direção técnica da Dra. Carla Cabaço (Tabela 1). Pelo facto de se encontrar nas proximidades do Hospital da Luz Lisboa e na zona residencial de Benfica, abrange uma população diversificada e com diferentes faixas etárias, contudo é a população mais idosa que têm uma maior afluência, tendo, por isso um grande número de utentes fidelizados à farmácia.

A farmácia dispõe de diversos serviços (Tabela 2) entre os quais se destacam: a determinação de vários parâmetros bioquímicos, a consulta de nutrição e podologista. Realiza a recolha de medicamentos fora do prazo, mediante o VALORMED.

A farmácia encontra-se aberta todos os dias, das 9h às 21h, incluindo domingos e feriados, proporcionando à população, uma maior oportunidade de acesso aos medicamentos. Para além disso, a farmácia possui parcerias com diversas entidades oferecendo aos utentes vantagens únicas.

Tabela 1 - Recursos Humanos

Nome	Categoria Profissional
Dra. Salomé Amaral	Proprietária
Dra. Carla Cabaço	Diretora-Técnica
Dra. Patrícia Ferreira	Farmacêutica Adjunta
Dra. Catarina Filipe	Farmacêutica
Ana Gil	Técnico/a de Farmacêutico/a
Fernanda Mendes	
João Carmo	
Pedro Pereira	
António Mendes	
Daniel Garcio	
Teresa Luís	Técnica de Farmácia e Dermocosmética
Valentina Vlaicu	Auxiliar de Farmácia
Aparecida Maciel	Auxiliar Técnica

Tabela 2 - Serviços disponíveis na Farmácia Eusébio

CheckSaúde: <ul style="list-style-type: none"> • Pressão Arterial • Glicémia • Colesterol Total • Triglicéridos 	Administração de vacinas e injetáveis
	Consultas de Nutrição e Podologia
	Avaliação do peso, altura e IMC
	Pesagem de bebés
	Aluguer de bombas de amamentação
	Entrega de medicamentos ao domicílio
	Sessões de Fisioterapia ou Massagem

2. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*) consiste numa análise feita a dois níveis – externo e interno com a identificação de quatro vertentes.

Externamente, procuram-se as oportunidades (*Opportunities*) e as eventuais ameaças (*Threats*). A nível interno são analisados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weakness*) do estágio¹, de acordo com a minha perspetiva enquanto estagiária, face aos conhecimentos teóricos adquiridos na faculdade e qual a sua aplicabilidade na farmácia comunitária.

De seguida, descrevo, na Tabela 3, os principais pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças que experienciei no decorrer do período de estágio na farmácia Eusébio.

Tabela 3 - Análise SWOT – principais pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> • Equipa técnica e integração • Instalações, localização e horário de funcionamento • Aprendizagem gradual ao longo do estágio • Preparação de medicamentos manipulados • Campanhas de <i>marketing</i>, promoções e divulgação • Ofertas de outros serviços farmacêuticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Associação DCI/marca comercial • Dificuldade no aconselhamento • Formação em produtos de veterinária • Medicamentos homeopáticos
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> • Formações • MNSRM e MNSRM-EF • Dermocosmética e produtos de higiene 	<ul style="list-style-type: none"> • Receitas manuais • Medicamentos esgotados • Venda de MNSRM fora da farmácia

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Equipa técnica e integração

A farmácia Eusébio é formada por uma equipa técnica dinâmica e altamente qualificada. Considero que me ensinaram o verdadeiro sentido do conceito “equipa”, pois não só é evidente a relação de interajuda, como também, a motivação em fazer mais e melhor. A forma como me integraram na equipa enquanto estagiária foi surpreendente, superou todas as minhas expectativas, e por isso sempre me senti à vontade para colocar todas as minhas dúvidas e inseguranças. É com certeza que afirmo que todos eles, foram extremamente importantes no decorrer do meu estágio, contribuindo para o sucesso do mesmo.

Existem funções comuns a toda a equipa técnica, contudo, cada membro é também responsável por uma função específica, como por exemplo, conferência de receituário, gestão de *stocks*, *marketing*, controlo de validades, receção de encomendas, dermocosmética, etc. Essa repartição de funções permite uma otimização das tarefas que cada um desempenha. Proporcionando-me uma experiência mais enriquecedora pelo facto de me dar oportunidade de observar a perspetiva de trabalho de cada membro da equipa e o seu método de trabalho e organização.

2.1.2 Instalações, localização e horário de funcionamento

Como anteriormente mencionado, a farmácia Eusébio foi remodelada recentemente, apresentado excelentes instalações e equipamentos. Possui um horário de funcionamento alargado, estando aberta ao público de segunda a domingo, incluindo feriados das 9h às 21h. Localizando-se nas proximidades do Hospital da Luz Lisboa e na zona residencial de Benfica.

Durante o período de estágio, tive oportunidade de estagiar em diferentes horários, incluindo dias úteis, fins de semana e feriados, o que me deu a possibilidade de contactar com uma população diversificada e com diferentes faixas etárias, permitindo-me familiarizar com uma maior variedade de situações nos atendimentos que efetuei. Considero que tal oportunidade terá contribuído de uma forma muito positiva para a minha aprendizagem.

2.1.3 Aprendizagem gradual ao longo do estágio

No primeiro dia de estágio foi-me explicada a dinâmica da farmácia, assim como a estrutura do estágio. Comecei pelas atividades de *backoffice*, como por exemplo, aquisição e receção de encomendas, devoluções, arrumação dos medicamentos, etc. Considero que estas tarefas foram fundamentais no meu ciclo de aprendizagem, pois não só me permitiu adquirir novos conhecimentos, como também me proporcionou uma evolução progressiva

dando-me a oportunidade de conhecer e ambientar-me melhor com os medicamentos. Numa fase seguinte passei a assistir aos atendimentos. Esta fase permitiu-me conhecer e aprender como funcionava o sistema operativo, Sifarma 2000[®], assim como, perceber quais os medicamentos mais adequados a dispensar em determinadas situações. Posteriormente, passei ao atendimento ao público e conferência de receituário.

O atendimento ao público é uma atividade complexa e bastante exigente, a qual requer confiança e capacidade de comunicação. É algo que nos desafia diariamente devido à variedade de situações que aparecem. Durante o tempo de estágio tive oportunidade de aplicar e consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso do MICEF, mas também me permitiu adquirir e complementar esses mesmo conhecimentos, assim como desenvolver novas competências.

Considero que todas estas etapas foram essenciais e contribuíram de forma muito positiva para a minha formação e evolução enquanto futura farmacêutica, isto porque a atividade do farmacêutico em farmácia comunitária não se limita apenas às funções de atendimento ao público e dispensa de medicamentos.

2.1.4 Preparação de medicamentos manipulados

De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”², sendo necessário garantir o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico durante toda a sua preparação de modo a garantir a qualidade adequada para a utilização prevista³.

A farmácia Eusébio possui um laboratório funcional que facilita a preparação de medicamentos manipulados. Durante o estágio foi-me dada a gratificante oportunidade de executar com autonomia a preparação de manipulados, dos quais destaco, solução alcoólica de ácido bórico à saturação, pomada de enxofre a 6%, vaselina salicilada a 30%. Tive também oportunidade de preencher as respetivas fichas de preparação de medicamentos manipulados, onde se regista as matérias-primas utilizadas, e respetivo lote, data de validade, fornecedor e quantidades utilizadas. São, ainda, registados, os passos do processo de manipulação, materiais utilizados, condições de conservação e prazo de utilização, controlo de qualidade, e respetivo rótulo do medicamento manipulado.

Para além dos medicamentos manipulados, tive a oportunidade de fazer a reconstituição de suspensões orais de antibióticos que são preparados no ato da dispensa por possuírem uma baixa estabilidade.

2.1.5 Campanhas de *marketing*, promoções e divulgação

Durante o meu estágio tive oportunidade de assistir a diversas campanhas de *marketing* e ações promocionais. A título de exemplo, destaco, a reorganização dos lineares e das gôndolas, a renovação das montras, promotoras que se deslocavam à farmácia para demonstrar e divulgar os produtos, entre outros. Foi fascinante observar como uma simples alteração do local habitual do produto era o suficiente para o destacar e promover. Para além disso, também me apercebi que os produtos que se encontram expostos junto aos balcões eram os maiores alvos de compras por impulso.

A farmácia Eusébio é bastante ativa nas redes sociais, possuindo uma página de Facebook que lhe permite ter um contacto mais próximo com os utentes, onde divulga as campanhas promocionais em vigor, assim como atividades que vão decorrer.

2.1.6 Ofertas de outros serviços farmacêuticos

A farmácia Eusébio dispõe de uma grande variedade de serviços que oferece à população, entre os quais se destacam: a determinação de vários parâmetros bioquímicos, como Pressão Arterial (PA), glicémia, Colesterol Total (CT), Índice de Massa Corporal (IMC). Dispondo, ainda, da consulta de nutrição e podologista.

Durante o estágio tive oportunidade de executar algumas medições, maioritariamente, medições de pressão arterial, ainda assim, mas com menor frequência executei medições de glicémia e CT. Esta atividade permitiu-me aprender e aperfeiçoar a técnica de execução destas medições, assim como da leitura e interpretação dos resultados obtidos, tendo em conta os valores de referência estabelecidos pela Direção Geral de Saúde (DGS). Todas estas situações, tornaram a minha experiência mais enriquecedora pois permitiram-me desenvolver uma relação de confiança e proximidade com os utentes, questionando-os se os valores habitualmente estavam controlados, se estavam medicados e se tomavam a medicação conforme a indicação dada pelo médico.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Associação DCI/marca comercial

Enquanto estudante sempre tive mais presente o princípio ativo do medicamento e menos o nome comercial. Quando iniciei o estágio a associação entre o princípio ativo do medicamento e o nome comercial foi uma dificuldade notória, dado a diversidade de princípios ativos presentes no mercado e a existência de, por vezes, vários nomes comerciais para o mesmo princípio ativo. Essa dificuldade acentuava-se quando os utentes se

dirigiam à farmácia e solicitavam determinado medicamento pelo nome comercial. Com o decorrer do estágio percebi que esta associação iria ficar mais fácil com o aumento da experiência. Durante o estágio foi possível uma melhor adaptação neste sentido, contudo, por vezes, mesmo numa fase final do estágio ainda sentia algumas inseguranças em fazer estas associações.

2.2.2 Dificuldades no aconselhamento

Inicialmente, senti alguma falta de segurança e dificuldade em arranjar instantaneamente uma solução terapêutica adequada para certos problemas expostos. Perante estas situações procurei ajuda junto dos elementos da equipa técnica da farmácia, que sempre e prontamente se disponibilizaram para me prestar apoio e me esclareciam e lembravam de conceitos esquecidos. Para além disso, mostravam-me e sugeriam-me a indicação de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) que se poderiam aplicar à situação em questão, para que numa situação futura, em casos semelhantes estivesse preparada para indicar uma solução adequada recorrendo a MNSRM. Considero que, esta dificuldade sentida no aconselhamento, deveu-se em parte, há complexidade de comunicação. Apercebi-me que é necessário adaptar a comunicação a cada utente, de modo a conseguir transmitir o meu conhecimento e fazer-me entender perante o utente em questão.

Esta falta de insegurança e dificuldade acentuava-se no aconselhamento em áreas como a veterinária e a dermocosmética, dado que estas áreas não foram tão abordadas no decorrer do curso de MICEF. Em particular na área de dermocosmética, o facto de existir uma vasta variedade de produtos, diversas marcas e diversas gamas dentro de cada marca, dificultou o aconselhamento nesta área, que implica um amplo conhecimento de todas as marcas e respetivos produtos, e que apenas é possível adquirir com tempo e experiência.

Considero que a minha autonomia e segurança no aconselhamento farmacêutico evoluiu de forma muito positiva. E apesar de todas as dificuldades sentidas, considero que todas elas se podem resolver com a experiência prática e uma busca contínua e atualização constante do conhecimento.

2.2.3 Formação em produtos de veterinária

O aconselhamento de produtos de uso veterinário foi, também, uma dificuldade sentida durante o estágio. Apesar de ter alguma formação nesta área durante o curso de MICEF, considero que tal não é suficiente para conseguir responder às necessidades procuradas pelos utentes. No decorrer do estágio, tive a oportunidade de assistir ao

aconselhamento prestado nos atendimentos ao público, cujos utentes solicitavam este tipo de produtos, em particular para gatos e cães.

Considero que no final no estágio, com a ajuda da equipa técnica, já estava familiarizada com inúmeros produtos de veterinária e as suas particularidades, tornando mais fácil a adequação de um produto a um animal em particular. Contudo, acho que o conhecimento nesta área vai sendo aprofundado com a experiência prática, com contacto com os diversos produtos existentes e formações contínuas.

2.2.4 Medicamentos homeopáticos

De acordo com o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, medicamento homeopático é definido como sendo qualquer “medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios”⁴.

O meu conhecimento acerca deste tipo de medicamentos era muito escasso, não só por se tratar de uma área recente e ser alvo de alguma controvérsia na comunidade científica, mas também, porque raramente foi abordado ao longo da formação académica.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de contactar pela primeira vez com medicamentos homeopáticos e adquirir algum conhecimento sobre esta área. Apercebi-me que se trata de uma área de progressivo interesse por parte dos utentes. A farmácia Eusébio possui uma diversidade de produtos homeopáticos cuja preocupação é satisfazer as necessidades procuradas pelos utentes.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Formações

A existência de formações é de primordial importância pois permite dar a conhecer os diferentes produtos e as suas características particulares. A formação contínua e o aprofundar do conhecimento é uma preocupação de toda a equipa. O farmacêutico deve estar preparado para responder as necessidades de um público cada vez mais exigente.

Ao longo do estágio foi-me dada a oportunidade, conjuntamente com os elementos da equipa técnica de assistir a algumas formações, a título de exemplo destaco, Habibut[®], Absorvit[®], MartiDerm[®], Optrex[®], Molicare[®], Libifeme[®], entre outras. Estas formações

permitiram-me aprender sobre as diferenças entre os diversos produtos que a farmácia comercializa de modo a que o aconselhamento prestado ao utente fosse o mais adequado.

2.3.2 MNSRM e MNSRM-EF

Ao longo do estágio, apercebi-me que muitas vezes os utentes solicitavam por medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), mesmo não tendo receita. Nestas situações era sempre explicado ao utente a necessidade de receita médica para poder dispensar tais medicamentos, visto serem medicamentos que necessitavam de prévia avaliação e diagnóstico médico.

No decorrer do estágio, foram-me mostrados e sugeridos a indicação de vários medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) que se poderiam aplicar à situação em questão, para que numa situação futura, em casos semelhantes estivesse preparada para indicar uma solução adequada recorrendo ao aconselhamento de MNSRM e/ou MNSRM-EF. Para além disso, foram-me explicadas algumas técnicas de *cross-selling* que se poderiam aplicar em determinados atendimentos, assim como me sugeriram dar todo o aconselhamento farmacêutico sobre a medicação de modo a tornar o meu atendimento num atendimento de excelência.

2.3.3 Dermocosmética e produtos de higiene

De acordo com o Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de setembro, produtos cosméticos e de higiene corporal são definidos como “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano (...) com a finalidade de exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”⁵.

A farmácia Eusébio possui uma enorme diversidade de marcas de produtos de cosmética e higiene, demonstrando que as funções assumidas pelo farmacêutico vão mais além do que apenas especialista do medicamento. Dada a enorme diversidade de produtos existentes é necessário um conhecimento das características particulares dos diferentes produtos de cada marca, de modo, poder aconselhar o produto mais adequado para cada pessoa.

A farmácia Eusébio proporcionou-me a oportunidade de contatar com estes diversos produtos, e com a ajuda da equipa pude conhece-los melhor e aprender qual o mais indicado a aconselhar em cada situação particular e de acordo com as necessidades apresentadas pelo utente. Para além da farmácia Eusébio dispor de um membro da equipa especializado nesta

área, também recebia frequentemente conselheiras de algumas marcas de modo a proporcionar às utentes um aconselhamento mais personalizado e individualizado às suas características e necessidades.

2.4 Ameaças

2.4.1 Receitas manuais

Atualmente, as receitas manuais surgem com menor frequência, e apenas é permitida em situações excecionais. “Nestas situações, o prescriptor deve assinalar com uma cruz, no canto superior direito da receita, o motivo de exceção: a) Falência informática; b) Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional; c) Prescrição no domicílio; d) Até 40 receitas/mês.”⁶.

Nestas receitas manuais, existe por vezes dificuldade na perceção dos medicamentos prescritos, sendo ainda frequente o preenchimento incompleto das mesmas (DCI/nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem). Nestas situações o procedimento a efetuar consistia em solicitar o contato do utente de modo a poder contactá-lo caso as receitas viessem devolvidas. Com o decorrer do estágio, a identificação dos medicamentos prescritos neste tipo de receitas tornou-se mais fácil, contudo pedia sempre uma segunda leitura por outro membro da equipa. Pois apesar de serem situações excecionais, uma interpretação incorreta do nome e/ou dosagem do medicamento podem colocar em risco a vida do utente.

2.4.2 Medicamentos esgotados

Ao longo do estágio apercebi-me que vários medicamentos estavam esgotados nos armazéns e laboratórios. Esta situação resultou num grande transtorno para os utentes, uma vez que implicava que os utentes mudassem para um medicamento de outro laboratório com o qual não estavam familiarizados. Esta situação agravava quando não existiam alternativas terapêuticas de outros laboratórios, ou as mesmas estavam igualmente esgotadas, implicando que os utentes tivessem de contactar o médico para alterar a terapêutica.

Perante esta situação a farmácia era obrigada a despendir tempo para conseguir adquirir algumas unidades dos medicamentos que se encontravam esgotados, muitas vezes sem sucesso.

2.4.3 Venda de MNSRM fora da farmácia

De acordo com o Decreto-Lei nº 238/2007, de 19 de junho passou a ser permitido a venda de MNSRM fora das farmácias⁷.

A ampliação dos locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (LVMNSRM) representam um desafio e uma ameaça para as farmácias, pois conseguem comprar grandes quantidades de produtos e conseqüentemente conseguem vendê-los a um preço mais baixo. Atualmente, uma das preocupações principais da população é economizar, procurando, por isso, promoções e os produtos aos melhores preços. Por outro lado, nestes LVMNSRM a existência de um acesso muito facilitado à aquisição de medicamentos e a ausência de um profissional qualificado, representa uma maior possibilidade de ocorrência de reações adversas, interações medicamentosas e/ou a aquisição de medicamentos que não são os mais indicados para a sua situação em particular e conseqüentemente uma automedicação irresponsável. Nestas situações, o aconselhamento e intervenção do farmacêutico assume um papel chave na indicação destes produtos.

Conclusão

O estágio na farmácia Eusébio teve sem dúvida um papel fundamental na minha formação tanto a nível pessoal como profissional, proporcionando-me uma experiência que complementou a minha formação enquanto futura farmacêutica. Neste estágio tive oportunidade de contactar com diversas realidades do dia-a-dia, estabelecer proximidade com as pessoas, consolidar e adquirir novos conhecimentos e observar de perto como é feita a gestão da farmácia.

Perante as necessidades atuais de um público cada vez mais exigente, o farmacêutico assume um papel fundamental perante a sociedade, tendo de estar preparado para responder às diversas situações que ocorrem no quotidiano. Cabe a nós, farmacêuticos, como agentes da saúde orientar os utentes para um uso racional do uso medicamento, promovendo a qualidade de vida e bem-estar da população. Ainda assim, temos um longo caminho a percorrer no sentido de provarmos o nosso enorme contributo na melhoria da saúde pública. Está nas nossas mãos, como futuros farmacêuticos, criar estratégias que nos permitam diferenciar enquanto profissionais de saúde.

No início do estágio recorro-me de estar muito insegura sempre que pensava em aconselhamento farmacêutico. Terminei esta etapa mais segura e confiante dos meus conhecimentos.

Finalizo o meu percurso académico com um verdadeiro exemplo de profissionalismo, motivada para fazer um excelente trabalho garantindo sempre em primeiro lugar o bem-estar dos utentes e com muito orgulho de ter escolhido esta profissão, na qual devemos salientar-nos pela qualidade e excelência.

Agradeço a toda a excelente equipa de profissionais que me acompanhou nesta experiência e que me acolheu carinhosamente, e que de um modo simpático sempre se prontificou a esclarecer-me todas as dúvidas e me transmitiram conhecimentos que reconheço, que contribuíram de um modo muito positivo para o aproveitamento deste estágio.

Referências bibliográficas

1. HARRISON, J. P. – **Strategic Planning and SWOT analysis**. Essentials of Strategic Planning in Healthcare, 2010. ISBN 978-1-56793-348-2. p. 91-108.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Portaria nº 594/2004, de 2 de junho**. Diário da República, Série-IB. 129 (2004) 3441-3445.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril**. Diário da República, Série I. 95 (2004) 2439-2441.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto**. Diário da República, Série I. 176 (2006) 6297-6303.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de setembro**. Diário da República, Série I. 189 (2008) 6826-6905.
6. ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE – **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**. 3 (2014) 1-23.
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei nº 238/2007, de 19 de junho**. Diário da República, Série I. 238 (2007) 3898-3900.

Parte III

Abordagem Terapêutica do Doente Paliativo com Insuficiência Hepática e/ou Renal

Monografia orientada pela Professora Doutora Margarida Castel-Branco

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs: Anti-Inflamatórios Não Esteroides

BHE: Barreira hematoencefálica

CLCr: *Clearance* da creatinina

CL_H: *Clearance* hepática

CL_{int}: *Clearance* hepática intrínseca

CYP450: Citocromo P450

DRT: Doença Renal Terminal

E: Coeficiente de extração hepática

f_u: Fração de fármaco livre no sangue

IRA: Insuficiência Renal Aguda

IRC: Insuficiência Renal Crônica

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*

OMS: Organização Mundial de Saúde

Q: Volume de perfusão hepática por unidade de tempo

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SNC: Sistema Nervoso Central

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada

TGI: Trato gastrointestinal

Resumo

Os cuidados paliativos são uma área de especialidade em saúde que tem vindo a aumentar, em parte impulsionada por um envelhecimento evidente da sociedade, mas também pelo aumento da prevalência de determinadas doenças crónicas. Atendendo ao número crescente de doentes que não se curam, há uma maior necessidade de humanizar e racionalizar as respostas dadas a este grupo de doentes, que não são necessariamente terminais.

Independentemente do medicamento utilizado, a presença de insuficiência hepática ou renal poderá induzir alterações no perfil farmacocinético e/ou farmacodinâmico dos fármacos. Essas alterações poderão provocar um aumento ou uma diminuição da concentração plasmática dos fármacos, e conseqüentemente culminar num aumento do risco de ocorrência de reações adversas e/ou perda de efetividade.

A prestação de cuidados paliativos aos doentes oncológicos e não oncológicos apresenta uma grande complexidade clínica. O farmacêutico pode assumir aqui um papel relevante estando atento, entre outros aspetos, às funções hepática e renal do doente em cuidados paliativos, elaborando um plano farmacoterapêutico adaptado às necessidades individuais de cada doente e recomendando substituições de fármacos e/ou ajustes de dose. No entanto, esta intervenção deverá ser sempre acompanhada de uma rigorosa monitorização clínica do doente.

Palavras-chave: ajuste de dose; cuidados paliativos; farmacêutico; farmacocinética/farmacodinâmica; insuficiência hepática; insuficiência renal.

Abstract

Palliative care is an area of specialty in health that has been increasing, in part driven by a clear aging of society, but also by the increase in the prevalence of certain chronic diseases. Given the growing number of unhealed patients, there is a greater need to humanize and rationalize the responses given to this group of patients, which are not necessarily terminal.

Regardless of the drug used, the presence of hepatic or renal impairment may induce changes in the pharmacokinetic and / or pharmacodynamic profile of the drugs. These changes may cause an increase or a decrease in the plasma concentration of the drugs, and consequently lead to an increased risk of adverse reactions and / or loss of effectiveness.

The provision of palliative care to cancer patients and non-cancer patients presents a great clinical complexity. The pharmacist can assume a relevant role here, being attentive, among other aspects, to the patient's hepatic and renal functions in palliative care, elaborating a pharmacotherapeutic plan adapted to the individual needs of each patient and recommending drug substitutions and / or dose adjustments. However, this intervention should always be accompanied by a strict clinical monitoring of the patient.

Keywords: dose adjustment; palliative care; pharmaceutical; pharmacokinetics / pharmacodynamics; hepatic insufficiency; renal insufficiency.

Introdução

Os cuidados paliativos foram definidos pela OMS (Organização Mundial de Saúde) em 1990, e redefinidos em 2002, para aquela que atualmente é considerada a definição consensual de cuidados paliativos como sendo “uma abordagem que visa melhorar a qualidade de vida dos doentes que enfrentam problemas decorrentes de uma doença incurável com prognóstico limitado e/ou doença grave (que ameaça a vida) e suas famílias, através da prevenção e alívio do sofrimento, com recurso à identificação precoce, avaliação adequada e tratamento rigoroso dos problemas não só físicos, como a dor, mas também dos psicossociais e espirituais”¹. Assim, o termo “cuidados paliativos” refere-se aos cuidados prestados por uma equipa multidisciplinar a todos os doentes portadores de doenças crónicas, progressivas, incuráveis e em situações de intenso sofrimento, independentemente da sua idade. A equipa multidisciplinar pode incluir médicos, enfermeiros, farmacêuticos, assim como psicólogos, assistentes sociais, entidades religiosas, entre outros. O foco dos cuidados paliativos consiste em assegurar uma melhor qualidade de vida e bem-estar ao doente e respetiva família, tanto quanto possível e até ao momento da sua morte². Ainda que estes cuidados sejam associados ao fim de vida, a intervenção precoce é amplamente defendida, uma vez que poderá influenciar de modo positivo o decurso da doença de base, atenuando os sintomas do doente e diminuindo a necessidade de internamentos hospitalares, e deste modo propiciar um prolongamento e melhoria da qualidade de vida ao doente e à sua família³.

O doente deverá ser acompanhado, sempre que possível, no local da sua preferência, podendo optar pelo domicílio ou por unidades de internamento no hospital, sendo que a maior parte dos doentes em fim de vida tem preferência pelo domicílio. Isto porque a permanência do doente na sua própria residência e ao lado da sua família representa o ambiente que melhor contribui para uma sensação de proteção e conforto. Nestes casos, os serviços de cuidados paliativos são adaptados às necessidades do doente e da sua família e prestados atempadamente por equipas de suporte especializadas em cuidados paliativos⁴. Contudo exige uma maior necessidade de atenção e preparação do cuidador a pequenas particularidades, quer no caso de surgimento de sintomas mal controlados, quer em mudanças de comportamento, surgimento de novas necessidades ou alteração do quadro clínico do doente. Ainda assim, várias situações podem passar despercebidas e ser negligenciadas. Quando há situações em que não há possibilidade da permanência do doente no domicílio como consequência quer da dificuldade em controlar sintomas quer da complexidade clínica das necessidades encontradas, ou da própria exaustão do cuidador, os

doentes devem ser internados em Unidades de Cuidados Paliativos^{1,4}. Em ambiente hospitalar, os serviços de cuidados paliativos são assegurados 24 horas por dia por profissionais especializados, havendo acesso a uma maior variedade de fármacos, nomeadamente opioides e psicofármacos^{1,5}. Em contrapartida, o ambiente hospitalar é associado a procedimentos mais invasivos e dolorosos, como administrações intravenosas e intubações, entre outros, podendo aumentar o estado de ansiedade do doente e levar à exacerbação dos sintomas psíquicos, numa circunstância em que o conforto e o alívio dos sintomas são o objetivo primordial. Sendo o alívio dos sintomas, assim como a melhoria da qualidade de vida, componentes essenciais dos cuidados paliativos, a terapêutica farmacológica adota um papel chave neste âmbito. O farmacêutico, como membro integrante da equipa multidisciplinar, assume particular importância dada a elevada complexidade das combinações terapêuticas frequentemente utilizadas. Isto porque os doentes dos cuidados paliativos são sujeitos a múltiplas terapêuticas e conseqüentemente expostos a um risco aumentado de interações medicamentosas e efeitos adversos resultantes das mesmas. É da responsabilidade do farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, avaliar a conveniência da terapêutica prescrita. O farmacêutico assume igualmente um papel de excelência na rigorosa monitorização farmacoterapêutica, personalizando a terapêutica através da preparação segura de formulações medicamentosas e proporcionando a utilização de medicamentos não disponíveis no mercado farmacêutico. A sua distinta atividade destaca-se também na individualização da terapêutica tendo em conta as necessidades individuais dos doentes, sendo responsável por recomendações peculiares em relação à melhor via de administração do medicamento, intervalos entre doses e particularmente aos ajustes de doses dos medicamentos resultantes do declínio funcional, nomeadamente perda da função renal e hepática^{6,7}.

Os fármacos são, na sua maioria, xenobióticos utilizados para restaurar, corrigir ou modificar as funções do organismo com uma finalidade terapêutica. Os fármacos que entram no organismo são modificados por uma enorme variedade de enzimas. Essas modificações resultam em alterações das características físico-químicas e farmacológicas dos fármacos, podendo deste modo ser transformados em compostos benéficos, tóxicos ou inativos. A estes processos ou conjunto de processos através dos quais os fármacos são modificados chama-se metabolismo ou biotransformação⁸. Posteriormente, são excretados do organismo, isto é, são sujeitos a um processo ou conjunto de processos através dos quais se proporciona a sua saída para o exterior do organismo, quer seja na sua forma inalterada, quer seja na forma de produtos resultantes do metabolismo⁹. O farmacêutico assume aqui

um papel relevante estando atento às funções hepática e renal do doente em cuidados paliativos, de modo a elaborar um plano farmacoterapêutico adaptado às necessidades individuais de cada doente.

I. Insuficiência hepática

I.1 Função do fígado

O fígado assume um papel central no metabolismo da maioria dos fármacos e respetivos metabolitos ativos ou inativos¹⁰. A maioria dos fármacos que têm uma baixa metabolização hepática permanecem no organismo por longos períodos de tempo, apresentando perfis farmacocinéticos com tempos de semivida superiores; têm, por isso, uma cinética de eliminação mais lenta, quando comparados com fármacos que são extensa e rapidamente metabolizados. O grau de eliminação dos fármacos do organismo depende dos processos de extração hepática e biliar, enquanto a biodisponibilidade é afetada pelos mecanismos de primeira passagem hepática. Contudo, o fluxo sanguíneo hepático, a ligação às proteínas plasmáticas (principalmente à albumina), enzimas e transportadores hepáticos (*clearance* intrínseca) e a excreção biliar são parâmetros que podem potencialmente influenciar a depuração hepática de fármacos e dependem do funcionamento normal do fígado^{10,11}.

I.2 Marcadores da função hepática

Infelizmente, não existe nenhum marcador endógeno que indique a extensão em que a eliminação do fármaco será afetada pela insuficiência hepática¹⁰⁻¹².

No entanto, a classificação de Child-Pugh é frequentemente utilizada para avaliar a gravidade do comprometimento da função hepática. Contudo, uma vez que se trata de uma escala semi-quantitativa, apenas fornece uma orientação aproximada para o ajuste de dose, dado que não quantifica com exatidão a capacidade específica do fígado em metabolizar diferentes fármacos¹⁰⁻¹². A classificação de Child-Pugh é baseada numa combinação de cinco de parâmetros: parâmetros clínicos (ascite e encefalopatia) e parâmetros laboratoriais (bilirrubina sérica, albumina sérica e tempo de protrombina)¹⁰⁻¹⁴. De acordo com a classificação de Child-Pugh, o comprometimento da função hepática é classificada como A, B ou C, em ordem crescente de gravidade: doentes de grau A têm uma função hepática bem controlada, isto é, apresentam valores normais ou quase normais nos parâmetros avaliados; doentes de grau B têm um comprometimento hepático moderado, isto é, apresentam valores alterados nos parâmetros avaliados, no entanto, apresentam um grau de

encefalopatia mínima e ascite facilmente controlada; doentes de grau C têm um comprometimento hepático severo (descompensação hepática), apresentando um grau de encefalopatia grave e ascite mal controlada. Na classificação de Child-Pugh são atribuídos pontos a cada parâmetro clínico ou laboratorial, os quais vão sendo somados, obtendo-se uma pontuação total de 5-6 pontos, 7-9 pontos ou 10-15 pontos, que corresponde respetivamente aos graus A, B e C de Child-Pugh (Tabela 1)^{10,12-14}.

Existe outro sistema de classificação, o MELD score (*Model for End-Stage Liver Disease*), mas que é utilizado num estadio terminal da doença hepática. O MELD score baseia-se na bilirrubina sérica, na creatinina sérica, na razão internacional normalizada (INR) do tempo de protrombina e na causa da doença hepática. O MELD score foi concebido para prever a mortalidade em três meses entre doentes que se encontram numa lista de espera para transplante de fígado sendo, por esse motivo, eleito para ser utilizado para estabelecer prioridades em doentes que aguardam transplante de fígado (Tabela 2)^{10,11,13,15}.

Tabela 1 - Classificação de Child-Pugh.

Parâmetro	Unidades	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Ascite		Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatia		Ausente	1 – 2	3 – 4
Bilirrubina sérica	mg/dl	< 2	2 – 3	> 3
Albumina sérica	g/dl	> 3,5	3 – 3,5	< 3
Tempo de protrombina (ou INR)	Seg	< 4 < 1,7	4 – 6 1,7 – 2,3	> 6 > 2,3

Os pontos são somados e a pontuação total é classificada consoante a gravidade, do seguinte modo:

Child-Pugh A = 5-6 pontos (função hepática bem controlada)

Child-Pugh B = 7-9 pontos (comprometimento funcional moderado)

Child-Pugh C = 10-15 pontos (comprometimento funcional severo, descompensação hepática)

Tabela 2 - Classificação MELD score.

MELD score	Probabilidade de morte
< 9	2,9 %
10 – 19	7,7 %
20 – 29	23,5 %
30 – 39	60,0 %
> 40	81,0 %

MELD score =

$10 \times ((0,957 \times \ln(\text{creatinina sérica mg/dL}) + (0,378 \times \ln(\text{bilirrubina sérica mg/dL}) + (1,12 \times \ln(\text{INR}))) + 6,43$

1.3 Clearance hepática

A depuração completa de um fármaco do organismo é normalmente considerada como maioritariamente dependente dos mecanismos de excreção hepática e renal. Ainda assim, para a maioria dos fármacos o metabolismo hepático é o principal mecanismo de eliminação.

A *clearance* hepática (CL_H) é definida como o volume de sangue do qual o fármaco é depurado, a nível hepático, por unidade de tempo (L/min ou L/h). Resulta do produto entre o volume de perfusão hepática por unidade de tempo (Q) e o coeficiente de extração hepática (E) (Equação 1).

$$CL_H = Q \times E \quad (\text{Eq. 1})$$

Como o E depende do Q , da atividade enzimática dos hepatócitos (CL_{int}) e da fração de fármaco livre no sangue (f_u), é possível definir o E como a fração de fármaco que é removida por cada passagem através do fígado ($0 \leq E \leq 1$) (Equação 2).

$$E = \frac{CL_{int} \times f_u}{Q + (CL_{int} \times f_u)} \quad (\text{Eq. 2})$$

A Equação 3 traduz-se como sendo o modelo cinético mais frequentemente utilizado para descrever a relação entre CL_H e os três principais fatores determinantes da eliminação hepática dos fármacos: o fluxo sanguíneo hepático, o grau de ligação às proteínas plasmáticas e a CL_{int} . A CL_{int} , por sua vez, está dependente da afinidade do fármaco para as enzimas/transportadores hepáticos, bem como da quantidade/atividade das enzimas/transportadores presentes e envolvidos na eliminação hepática. A CL_{int} reflete a capacidade do fígado em metabolizar um determinado fármaco independentemente do fluxo de sangue que o atravessa.

$$CL_H = \frac{Q \times CL_{int} \times f_u}{Q + (CL_{int} \times f_u)} \quad (\text{Eq. 3})$$

A partir desta equação é, então, possível, prever o comportamento cinético dos fármacos, uma vez que a mesma fornece informações a respeito do impacto que alterações ao nível do Q e da CL_{int} têm sob a CL_H e conseqüentemente sob a concentração plasmática dos fármacos. Deste modo, poder-se-á evitar a toxicidade provocada por fármacos aquando da sua administração em doentes hepáticos^{10,16}.

1.3.1 Extração hepática

Os fármacos podem ser agrupados de acordo com a eficiência do fígado em removê-los da circulação, podendo apresentar um coeficiente de extração hepática alto ($E > 0,7$), intermédio ($0,3 < E < 0,7$) ou baixo ($E < 0,3$) (Tabela 3)^{10,16}.

Fármacos com alta extração hepática ($E > 0,7$) apresentam uma CL_{int} alta, pelo que a CL_H irá aproximar-se e ser limitada pelo fluxo sanguíneo. Em contrapartida, estes fármacos demonstram ser pouco sensíveis a alterações no grau de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, bem como à atividade das enzimas/transportadores hepáticos (ou seja, à CL_{int})^{10,16}. Doenças hepáticas associadas a alterações do fluxo sanguíneo hepático e à presença de shunts porto-sistémicos, como é o caso da cirrose hepática, poderão ter um impacto significativo na CL_H destes fármacos, particularmente quando administrados oralmente^{10,12,16}. Em doentes com cirrose hepática, a biodisponibilidade destes fármacos quando administrados por via oral poderá ser significativamente aumentada como consequência da redução da CL_H . Conforme a extensão da redução da CL_H e tendo em consideração o aumento da biodisponibilidade, tanto a dose inicial como a dose de manutenção deverão ser reduzidas^{10,12,16}. No entanto, é importante salientar que não é possível uma determinação precisa da extensão da redução da CL_H , isto porque nem o fluxo sanguíneo nem os desvios porto-sistémicos são perfeitamente conhecidos num determinado doente¹⁶.

Por outro lado, os fármacos que apresentam uma extração hepática intermédia ($0,3 < E < 0,7$) irão verificar que a eficiência da sua CL_H será afetada por alterações em qualquer uma das variáveis, isto é, Q , CL_{int} e/ou f_u (Tabela 3)^{11,18}. Como a sua biodisponibilidade é superior a 40%, a presença de shunts porto-sistémicos irá ter uma influência menos pronunciada que nos fármacos com alta extração hepática. Geralmente ocorre uma redução da CL_H destes fármacos, sendo necessário um ajuste da dose de manutenção. A dose inicial deverá, preferencialmente, começar pelos valores de dose mais baixos na gama do normal^{11,12,16}.

Relativamente aos fármacos com baixa extração hepática ($E < 0,3$), estes apresentam uma CL_{int} baixa, isto é, apenas sofrem uma pequena extração aquando da primeira passagem através do fígado. A CL_H é determinada pelo produto entre a CL_{int} e a f_u , pelo que alterações no grau de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas e na CL_{int} poderão afetar a CL_H ¹⁶. A biodisponibilidade destes fármacos não será afetada pela existência de cirrose hepática. Contudo, a sua CL_H poderá ser reduzida em função do metabolismo hepático e do grau de

ligação às proteínas plasmáticas^{12,15}. Para fármacos com baixa extração hepática, quando administrados por via oral apenas a dose de manutenção deverá ser ajustada, de modo a compensar a diminuição da CL_H ¹⁶. De modo semelhante ao que acontece nos fármacos com alta extração hepática, não é possível prever com precisão qual a redução ideal da dose de manutenção dos fármacos com baixa extração hepática^{10,16}.

Tabela 3 - Fatores que alteram a *clearance* hepática de fármacos com coeficiente de extração hepática alto, intermédio e baixo e que são eliminados exclusivamente por mecanismos hepáticos, após a sua administração oral^{10,11}.

Coeficiente de extração hepática (E)	CL_{int}	Biodisponibilidade	CL_H	Fator limitante
Baixo ($E < 0,3$)	Baixa	> 70%	$\approx CL_{int} \times f_u$	$CL_{int} f_u$
Intermédio ($0,3 < E < 0,7$)		> 40%	$\frac{Q \times CL_{int} \times f_u}{Q + (CL_{int} \times f_u)}$	$Q, CL_{int} f_u$
Alto ($E > 0,7$)	Alta	< 30%	$\approx Q$	Q

1.4 Fisiopatologia – disfunção hepática

Disfunção hepática pode definir-se como sendo uma doença hepática aguda ou crónica que afeta a estrutura e/ou a função do fígado, originando alterações na cinética dos fármacos. Estas alterações traduzem-se na redução da depuração plasmática de fármacos eliminados pelo metabolismo hepático ou pela excreção biliar (ou seja, diminui a eficiência do fígado em remover um fármaco do organismo), mas também pode prejudicar a síntese de albumina, afetando o grau de ligação às proteínas plasmáticas, o que, por sua vez, poderá influenciar os processos de distribuição e eliminação de fármacos extensivamente ligados a proteínas plasmáticas. A disfunção hepática pode ainda conduzir a uma redução das enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos (ou seja, diminui o grau de CL_{int}) afetando a quantidade de fármaco/metabolito ativo no plasma e, conseqüentemente, a eficácia e/ou a toxicidade dos mesmos^{10,11,15}. O impacto da disfunção hepática na biodisponibilidade do fármaco depende do tipo e gravidade da doença hepática, bem como das características físico-químicas e farmacocinéticas do fármaco¹⁵. Para avaliar corretamente o impacto da disfunção hepática sobre o perfil farmacocinético de um determinado fármaco é importante um conhecimento profundo dos fatores implícitos na CL_H ¹⁰.

Os doentes com disfunção hepática também podem apresentar maior sensibilidade aos efeitos desejados e adversos de vários fármacos. É importante referir que a disfunção hepática está associada a reduções variáveis e não uniformes da atividade de metabolização

dos fármacos¹¹. Por exemplo, em doentes com cirrose a atividade das várias enzimas do citocromo P450 (CYP450) parece ser desigualmente afetada¹⁰.

O ajuste de dose em doentes com disfunção hepática é essencial para evitar a acumulação excessiva dos fármacos e/ou dos seus metabolitos ativos, o que poderia conduzir a reações adversas graves. É importante ter em consideração que as recomendações para o ajuste de dose são gerais e não podem substituir os testes de monitorização clínica, que por sua vez são individualizados a cada doente com doença hepática tratados com medicamentos de margem terapêutica estreita^{10,16}.

É de primordial importância ter em conta que a insuficiência hepática moderada a grave reduz a depuração renal. Assim sendo, é necessária, também, uma redução na dose de fármacos excretados por via renal (ver capítulo sobre insuficiência renal). Deste modo, é imprescindível ter um cuidado extra na administração de vários fármacos aquando da presença simultânea de comprometimento hepático e renal, possibilitando um uso mais seguro dos fármacos^{12,16}.

1.4.1 Cirrose hepática

A doença hepática progressiva promove a formação de lesões que tendem a substituir o tecido normal do fígado por tecido fibrótico (fibrose), evoluindo para cirrose hepática¹³. Cirrose hepática, também designada por doença hepática crónica, é uma condição que propicia numerosas alterações fisiopatológicas no fígado que podem influenciar a farmacocinética dos fármacos¹¹. Histologicamente, a cirrose é caracterizada pela redução do número e atividade das células do fígado, pelo aparecimento de tecido fibroso e, também, pela conversão da estrutura normal do fígado em nódulos estruturalmente anormais. Estas alterações são responsáveis pela redução do fluxo hepático sanguíneo, assim como também podem resultar em complicações como hipertensão portal, que por sua vez conduz ao aparecimento de shunts porto-sistémicos, que consistem num desvio através do qual o sangue proveniente do intestino retorna diretamente à circulação sistémica sem atravessar o fígado^{10,12}.

A progressão da doença hepática, inevitavelmente, irá levar ao desenvolvimento de outras manifestações clínicas, tais como varizes esofágicas, edema, ascite, encefalopatia hepática, que podem igualmente contribuir para alterações no perfil farmacocinético e farmacodinâmico de muitos fármacos¹⁰. A encefalopatia hepática caracteriza-se como uma desordem neuropsiquiátrica resultante de efeitos deletérios ao nível do Sistema Nervoso

Central (SNC), como consequência de toxinas que se acumulam no sangue devido à ineficaz destoxificação hepática¹².

1.4.2 Hepatite viral aguda

A hepatite viral aguda consiste numa inflamação difusa do fígado provocada por vírus hepatotrópicos (A, B, C, D e E) que apresentam modos variados de transmissão e epidemiologia. Em algumas situações pode progredir para insuficiência hepática aguda, isto é, necrose inflamatória do fígado, com consequente destruição dos hepatócitos. Esta destruição dos hepatócitos implica uma diminuição da CL_{int} , uma vez que o fígado deixa de ter a capacidade de metabolizar os fármacos que o atravessam, o que conduz a uma diminuição da CL_H ^{15,16}.

1.5 Influência da disfunção hepática na farmacoterapia

A doença hepática crónica, e em particular a cirrose hepática, pode alterar fatores que influenciam o modo como os fármacos se comportam no organismo. Porém, para o metabolismo dos fármacos ser alterado de forma clinicamente relevante, o comprometimento hepático deverá ser severo^{12,16}. Na doença hepática o metabolismo dos fármacos não é afetado de forma uniforme. Assim sendo, não é possível prever, apenas com base em testes da função hepática realizados em rotina, a extensão em que o metabolismo dos fármacos é alterado⁵. Em doentes com insuficiência hepática grave podem ocorrer alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. No caso de cirrose hepática severa, a farmacodinâmica dos fármacos que atuam ao nível do SNC também pode sofrer alterações como consequência de modificações na barreira hematoencefálica (BHE)^{12,16}. No Anexo I encontram-se resumidos os principais aspetos a ter em conta quando se considera a influência da disfunção hepática na farmacoterapia.

1.5.1 Alterações na farmacocinética

1.5.1.1 Absorção

Os sais biliares facilitam a absorção de fármacos lipossolúveis. Assim, na colestase – situação na qual o fluxo da biliar para o duodeno é insuficiente – é de prever que a absorção será diminuída, resultando em concentrações plasmáticas reduzidas e consequentemente menor efetividade terapêutica. A colestase também irá diminuir a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). No caso de fármacos passíveis de sofrer circulação enterohepática verificar-se-á que o seu tempo de semivida e duração de ação serão aumentadas¹².

Em doentes com doença hepática crónica, em particular cirrose hepática, surge, frequentemente, disfunção gastrointestinal, o que pode contribuir para a alteração da extensão da absorção de fármacos administrados por via oral^{10,16}. O principal efeito da doença hepática crónica traduz-se, essencialmente, no aumento significativo da biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral, como resultado da redução ou ausência do efeito de primeira passagem (metabolismo pré-sistémico). Este efeito verifica-se principalmente em fármacos que possuam um coeficiente de extração hepática intermédio a alto, pois sofrem um importante efeito de primeira passagem^{10,16}. Em doentes com cirrose hepática, o aumento da biodisponibilidade em combinação com a CL_H reduzida pode resultar em concentrações plasmáticas substancialmente elevadas, sendo necessário uma redução significativa da dose administrada¹⁶.

1.5.1.2 Distribuição

Muitos fármacos apresentam um elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas, em particular, à albumina^{10,12}. Em situações de doença hepática crónica é frequente verificar-se uma redução dos níveis de albumina no plasma sanguíneo (hipoalbuminémia). Nestas situações é previsível uma diminuição do grau de ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas, conduzindo a um aumento significativo da fração livre do fármaco no plasma sanguíneo e conseqüentemente a um maior efeito farmacológico, que poderá ser terapêutico ou tóxico^{10,12,16}.

A bilirrubina é um composto endógeno que também se liga à albumina, pelo que fármacos e bilirrubina podem competir para o mesmo local de ligação à albumina. Em indivíduos com icterícia (hiperbilirrubinémia) há um deslocamento dos fármacos que se encontram ligados à albumina: a bilirrubina liga-se à albumina, o que conseqüentemente leva a um aumento da concentração de fármaco livre no plasma sanguíneo, traduzindo-se num aumento do efeito farmacológico (terapêutico ou tóxico)^{10,12}. Deste modo, como resultado da diminuição do grau de ligação às proteínas plasmáticas, o volume de distribuição de determinados fármacos poderá ser maior em doentes com doença hepática crónica¹⁰.

Em doentes com cirrose hepática que evidenciam edema e/ou ascite, o volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis aumenta. Os fármacos hidrossolúveis tendem a distribuir-se no volume do edema e/ou ascite tendo como consequência uma redução da disponibilidade sistémica destes fármacos. Quando isto se verifica a dose de carga de fármacos hidrossolúveis poderá ter de ser aumentada em doentes com ascite para se atingir o efeito terapêutico desejado. Tal poderá não ser necessário desde que a ascite seja tratada

com sucesso ou drenada^{12,16}. O aumento do volume de distribuição está associado a uma velocidade de eliminação mais lenta, conseqüentemente os fármacos hidrossolúveis irão apresentar um maior tempo de semivida e duração de ação¹⁶.

1.5.1.3 Metabolismo

O fígado é o principal órgão responsável pela conversão de fármacos lipofílicos (ativos) em metabolitos hidrofílicos (inativos) passíveis de serem excretados pelo rim. Por outro lado, é também no fígado que os pró-fármacos são convertidos nas suas formas ativas¹³. O metabolismo hepático compreende reações de fase I e de fase II. As reações de fase I (modificação) são, na sua maioria, reações de oxidação catalisadas por enzimas do CYP450 no retículo endoplasmático; as reações de fase II (conjugação) são essencialmente reações de glucuronidação catalisadas por glucuronil-transferases no retículo endoplasmático e no citoplasma¹². No caso da cirrose hepática, as enzimas envolvidas nas reações de fase I, associadas ao CYP, são afetadas numa maior extensão quando comparadas às enzimas envolvidas nas reações de fase II^{10,16}. Em geral, a atividade das enzimas do CYP450 diminui à medida que há perda da função hepática. No entanto, é muito difícil prever quais as isoformas do CYP450 que estão alteradas, uma vez que algumas delas preservam a sua atividade à medida que a função hepática diminui (por exemplo a CYP2E1), enquanto outras são mais sensíveis à presença de doença hepática (por exemplo CYP2C19)^{10,12}. Como resultado da diminuição da atividade das enzimas do CYP450 poderá ocorrer a acumulação de pró-fármacos, fármacos e/ou metabolitos no plasma sanguíneo. Os fármacos ativos irão apresentar uma biodisponibilidade e tempo de semivida aumentada, como consequência da diminuição da atividade enzimática, enquanto que os pró-fármacos terão uma menor biodisponibilidade, uma vez que não serão convertidos na sua forma ativa¹².

Por outro lado, o impacto da redução do fluxo sanguíneo hepático será demarcado ao nível da diminuição do efeito de primeira passagem, o que conseqüentemente se traduz num aumento da biodisponibilidade e tempo de semivida. Assim, os fármacos que apresentem uma baixa biodisponibilidade, isto é, que sofram um elevado efeito de primeira passagem, serão alvo de uma maior precaução no que respeita ao ajuste de dose. No entanto, é importante salientar que a baixa biodisponibilidade também poderá estar associada a uma má absorção a partir do trato gastrointestinal. Em contrapartida, os fármacos que apresentem uma biodisponibilidade elevada são fármacos que não sofrem um acentuado efeito de primeira passagem, o que significa que há uma menor necessidade de considerar um ajuste de dose¹².

A colestase também pode prejudicar a atividade enzimática de várias isoformas do CYP450¹⁸. Assim, fármacos que são metabolizados pelas CYP podem ter uma diminuição da sua *clearance* hepática em doentes com colestase, sendo potencialmente necessário um ajuste na sua dose^{10,12,16}.

O fígado assume, também, um papel de excelência na manutenção normal de uma série de funções fisiológicas do organismo. Assim, quando há detioração da função hepática, essas funções fisiológicas são consequentemente prejudicadas, o que se reflete num tempo de protrombina/INR elevado, hipoalbuminémia e também em encefalopatia. Estas alterações poderão ser utilizadas como indicadores da necessidade de ajustar as doses de manutenção¹².

1.5.1.4 Excreção

Posteriormente ao metabolismo, os compostos podem ser excretados por via biliar ou sob a forma de metabolitos polares por via renal. No caso de serem excretados por via biliar podem sofrer circulação enterohepática: irão ser reabsorvidos ao longo do intestino e transportados de novo ao fígado, podendo acumular-se no organismo. Este processo pode implicar que alguns compostos possam atingir concentrações hepáticas elevadas, culminando numa hepatotoxicidade significativa^{10,13}.

Em doentes com colestase, é concebível que fármacos com preponderante excreção biliar evidenciem uma *clearance* diminuída^{10,12,16}. Fármacos que sofram circulação enterohepática também irão evidenciar uma diminuição da sua *clearance*, mas numa extensão imprevisível¹².

No caso de doentes com cirrose, verifica-se uma redução tanto do fluxo sanguíneo renal como da taxa de filtração glomerular^{10,16}. Nestes casos, será necessário considerar um ajuste de dose nos fármacos com preponderante excreção renal, aquando da presença de doença hepática^{12,16}. Como consequência da redução da massa muscular, doentes com cirrose ou caquexia poderão apresentar uma concentração normal de creatinina sérica, mesmo tendo a função renal comprometida. O baixo nível de creatinina sérica nestes doentes poderá advir da deficiência na síntese de creatinina e/ou da redução da massa muscular. Em doentes cirróticos a taxa de filtração glomerular não deverá ser estimada a partir da creatinina sérica^{10,12,16}. Nestas situações, e perante fármacos com preponderante excreção renal, deverá utilizar-se a *clearance* da creatinina (CLCr) para determinar qual a dose a administrar (ver capítulo da insuficiência renal)^{13,18}. No entanto, é relevante salientar que, na presença de cirrose e pelas razões citadas anteriormente, o cálculo da CLCr

utilizando da fórmula de Cockcroft-Gault tende a sobreestimar a taxa de filtração glomerular, o que poderá implicar que a dose calculada possa ainda ser muito elevada^{10,12,16}. Em doentes cirróticos poderá determinar-se o nível sérico de cistatina C, outro marcador endógeno da função renal, pois este será capaz de refletir a taxa de filtração glomerular com maior exatidão^{10,16}. Na presença de doença hepática crónica avançada é fundamental considerar a necessidade de ajuste de dose, tanto para fármacos com preponderante excreção biliar como para fármacos excretados por via renal¹⁰.

1.5.1 Alterações na farmacodinâmica

Doentes com cirrose podem manifestar uma resposta terapêutica alterada, que não está relacionada com alterações no perfil farmacocinético dos fármacos, mas sim com alterações na farmacodinâmica dos mesmos. Como anteriormente citado, a alteração da ligação às proteínas plasmáticas poderá conduzir a uma modificação significativa da concentração plasmática do fármaco livre o que, conseqüentemente, irá alterar a farmacodinâmica destes fármacos. Contudo, a alteração da farmacodinâmica poderá advir de alterações na ligação e/ou afinidade do fármaco ao seu recetor, ou ainda de alterações na atividade intrínseca do recetor^{10,16}. As alterações da farmacodinâmica mais relevantes observadas em doentes cirróticos estão relacionadas com uma maior sensibilidade aos efeitos adversos centrais dos analgésicos opioides, benzodiazepinas e psicotrópicos, bem como aos efeitos adversos renais dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Em contrapartida, os antagonistas β -adrenérgicos e diuréticos demonstraram uma diminuição do efeito terapêutico^{10,12,16}.

2. Insuficiência renal

2.1 Função dos rins

Os rins são os principais órgãos envolvidos na excreção da maioria dos fármacos e dos seus metabolitos do organismo. Mas quando os fármacos são altamente lipossolúveis não são removidos eficientemente da circulação sanguínea pelos processos de excreção renal, devendo primeiramente sofrer um processo de metabolização, que leva à formação de metabolitos mais polares passíveis de ser eliminados pelos rins. Existem alguns fármacos que são totalmente ou quase totalmente removidos do organismo na sua forma inalterada. Portanto, é fundamental possuir uma função renal adequada para se evitar toxicidade induzida por fármacos. A idade, a insuficiência renal e a insuficiência cardíaca são fatores fisiopatológicos que condicionam a excreção renal^{19,20}.

2.2 Marcadores/avaliação da função renal

Na prática clínica de rotina, determinar com precisão a função renal é metodologicamente difícil. A determinação da concentração da creatinina sérica ou da taxa de filtração glomerular utilizando fórmulas de predição, baseadas em variáveis como a idade, o sexo e a concentração de creatinina sérica, são mais frequentemente utilizadas para monitorizar alterações na função renal²⁰⁻²³. A taxa de filtração glomerular (TFG) é a mais utilizada e a que melhor estima a função renal. A determinação da concentração da creatinina sérica apenas fornece dados aproximados da função renal real, dado que uma fração significativa da função renal poderá ser perdida antes dos valores da creatinina sérica ultrapassarem o valor do limite superior do intervalo referência, em particular em doentes com escassa massa muscular e/ou baixa ingestão proteica^{20,22,23}. Posto isto, o cálculo da *clearance* da creatinina (CLCr) baseado na concentração da creatinina sérica é o método mais adequado para estimar a TFG, sendo apenas necessária uma única amostra de sangue²⁰⁻²³. Dado que a creatinina sérica depende de variáveis como a idade, o sexo e o peso, várias fórmulas foram desenvolvidas com a finalidade de estimar a TFG (Tabela 4)^{20,23}.

Alguns estudos revelarem que a fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) de quatro variáveis – idade, sexo, creatinina sérica e raça – é mais exata do que a fórmula de Cockcroft-Gault para estimar a TFG. Contudo, a fórmula de Cockcroft-Gault é a mais frequentemente utilizada para determinar o ajuste de dose de fármacos^{20,22,23}. A TFG estimada (TFGe) pela MDRD reflete um valor normalizado, correspondente à TFG do indivíduo caso este tivesse uma superfície corporal de 1,73m². Assim sendo, a TFGe pela MDRD não é considerada apropriada para sugerir recomendações de ajustes de dose, dado que estas recomendações devem ser feitas de acordo com a TFG absoluta do indivíduo²⁰⁻²³. A MDRD pode, também, estimar erradamente o valor da TFG em situações em que haja alterações da produção de creatinina, do volume de distribuição e/ou da taxa de excreção e ainda em doentes com uma CLCr < 50 ml/min^{20,22,23}.

Importa salientar que a MDRD não foi validada para ser utilizada em situações de insuficiência renal aguda, estados edematosos ou indivíduos desnutridos. Assim sendo, em doentes paliativos idosos, edematosos, desnutridos e/ou caquéticos, poderá existir um comprometimento renal mesmo quando a creatinina sérica ou a TFG estiverem dentro do intervalo de valores normais, sendo prudente, nestas situações, supor, pelo menos, que exista uma insuficiência renal moderada²².

Tabela 4 - Equações utilizadas para estimar a taxa de filtração glomerular.

Equação	Fórmula	Unidades
Cockcroft-Gault	$CLCr = [140 - \text{Idade (anos)} \times \text{peso (Kg)} \times (0,85 \text{ mulher})] / [Cr_s \text{ (mg/dl)} \times 72]$	ml/min
MDRD	$TFG = 186 \times Cr_s^{-1,154} \times \text{Idade}^{-0,203} \times (1,212 \text{ negro}) \times (0,742 \text{ mulher})$	ml/min/1,73m ²
CKD-EPI	Mulher; Crs ≤ 0,7mg/dl $TFG = 144 \times (Crs/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{idade}} [x 1,159 \text{ negro}]$	ml/min/1,73m ²
	Mulher; Crs > 0,7mg/dl $TFG = 144 \times (Crs/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} [x 1,159 \text{ negro}]$	
	Homem; Crs ≤ 0,9mg/dl $TFG = 141 \times (Crs/0,7)^{-0,411} \times 0,993^{\text{idade}} [x 1,159 \text{ negro}]$	
	Homem; Crs > 0,9mg/dl $TFG = 141 \times (Crs/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} [x 1,159 \text{ negro}]$	

Abreviaturas: CKD-EPI – *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*; CLCr – *Clearance da creatinina*; Crs – *Creatinina sérica*; TFG – *taxa de filtração glomerular*; MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*

2.3 Clearance renal

A *clearance* renal depende, essencialmente, de três processos: filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular (Equação 4)^{20,25}.

$$\text{Clearance renal} = \text{Filtração glomerular} - \text{Reabsorção} + \text{Secreção tubular} \quad (\text{Eq. 4})$$

Primeiramente, os fármacos podem ser filtrados ou secretados a partir da circulação sanguínea para o lúmen tubular. Posteriormente, podem ser eliminados juntamente com a urina ou serem reabsorvidos, ativa ou passivamente, novamente para a circulação sanguínea²⁵.

A filtração glomerular consiste num processo passivo, pelo que apenas a fração livre dos fármacos pode ser excretada pela filtração glomerular. Moléculas de elevado peso molecular, como a albumina, à qual muitos fármacos se ligam de forma reversível, geralmente não são filtradas, numa taxa considerável, no glomérulo^{20,25}. Além disso, a excreção renal de fármacos será alterada sempre que ocorrer uma diminuição do fluxo sanguíneo renal²⁰.

Para além da filtração glomerular, os fármacos podem ser eliminados da circulação sanguínea por secreção tubular. Trata-se de um processo ativo, que necessita de transportadores. Alguns fármacos são ótimos substratos para esses transportadores e, por esse motivo, são completamente eliminados da circulação sanguínea, mesmo que se encontrem ligados a proteínas plasmáticas²⁰. A secreção tubular não é afetada pelo grau de ligação às proteínas plasmáticas; no entanto, dado que se trata de um processo ativo mediado por transportadores, pode ser saturável^{20,25}. A competição pelo mesmo transportador ou a inibição dos transportadores poderá comprometer a eliminação de fármacos através deste processo. Importa ainda salientar que tanto a filtração glomerular como a secreção glomerular podem ser limitadas pelo grau de perfusão renal²⁰.

A reabsorção tubular é o terceiro processo que pode influenciar a *clearance* renal de fármacos. A reabsorção tubular pode ser um processo passivo ou ativo. Contudo, para a maioria dos fármacos e metabolitos, a reabsorção tubular ocorre por difusão passiva^{20,21}. Sabendo que o pH da urina altera o grau de ionização dos fármacos e metabolitos, influenciando deste modo, a reabsorção dos mesmos. A alcalinização da urina irá aumentar a ionização dos ácidos fracos, promovendo, deste modo, a sua eliminação por diminuição da sua reabsorção tubular. Por sua vez, a acidificação da urina irá aumentar a ionização das bases fracas, promovendo a sua eliminação por diminuição da sua reabsorção tubular. Assim sendo, consoante as características físico-químicas, em particular a lipofilia, o pKa e o peso molecular dos fármacos, a reabsorção tubular poderá oscilar de insignificante a potencialmente completa. Fármacos lipofílicos são mais extensamente reabsorvidos, regressando à circulação sanguínea, dado a facilidade com que atravessam as membranas biológicas. Consequentemente, estes fármacos apresentam uma *clearance* renal muito reduzida²⁰.

2.4 Fisiopatologia – disfunção renal

Disfunção renal pode definir-se como sendo uma insuficiência renal aguda ou crónica que afeta a estrutura e/ou função do rim e que pode afetar múltiplos sistemas orgânicos com consequentes alterações fisiológicas, originando alterações na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos. Estas alterações traduzem-se numa redução da excreção renal dos fármacos e/ou dos seus metabolitos, aumentando, deste modo, o tempo de semivida dos fármacos, podendo conduzir a uma acumulação excessiva dos fármacos no organismo e consequentemente provocar toxicidade, em particular se os fármacos tiverem uma margem terapêutica estreita^{19,20,24,25}. Além disso, o grau de ligação às proteínas plasmáticas pode ser significativamente diminuído o que, por sua vez, poderá influenciar os

processos de distribuição e eliminação²⁰. A atividade de várias enzimas metabolizadoras e transportadoras de fármacos também poderá ser alterada, em particular na insuficiência renal crônica²⁰.

É, portanto, essencial avaliar a função renal, e ter em consideração que a disfunção renal está associada a mudanças no perfil farmacocinético e farmacodinâmico dos fármacos e dos seus metabolitos ativos ou tóxicos. Assim sendo, é fundamental avaliar a necessidade de individualizar a terapia farmacológica., a fim de evitar potenciais efeitos adversos^{19,20,24,25}.

O comprometimento renal pode ser classificado em leve, moderado e grave, correspondendo respectivamente a CLCr de 20-50 ml/min, 10-20 ml/min e <10 ml/min²².

2.4.1 Insuficiência renal aguda

A insuficiência renal aguda (IRA) é caracterizada por uma súbita e significativa diminuição da taxa de filtração glomerular, podendo estar associada a um aumento da creatinina sérica e/ou ureia sérica. Além disso, pode ainda ser acompanhada, ainda que nem sempre, por uma redução na produção de urina (oligúria)^{19,26}.

A insuficiência renal aguda é uma condição temporária: verifica-se por um curto período de tempo, de horas ou dias. Quando diagnosticada e tratada prontamente, a insuficiência renal aguda é, geralmente, reversível¹⁹. Nesta condição há uma maior dificuldade em quantificar com precisão a *clearance* renal dos fármacos, pelo que os ajustes de dose são mais complicados devido às múltiplas alterações dinâmicas na função renal, em particular, a disfunção orgânica e variação do volume de distribuição²⁴.

2.4.2 Doença renal crónica

A insuficiência renal crónica (IRC) é caracterizada pela presença de dano renal e/ou por um declínio progressivo da taxa de filtração glomerular por um período superior a três meses (Anexo 2). É uma condição geralmente irreversível, podendo ser classificada em cinco estadios (Tabela 5)^{19,20,24-26}. Doentes em estadio III e IV demonstram uma diminuição mais severa da TFG. Estes doentes apresentam um maior risco de progredir para o estadio final da doença renal (estadio V) e conseqüentemente morrerem, devendo ser cuidadosamente avaliados com a finalidade de estabelecer a etiologia e gravidade da sua doença¹⁹.

Tabela 5 - Estádios da insuficiência renal crónica.

Estadio	TFG (mL/min/1,73m ²)	Descrição
I	≥ 90	Dano renal* com TFG normal
II	60 – 89	Dano renal* com TFG ligeiramente diminuída
III	30 – 59	TFG moderadamente diminuída
IV	15 – 29	TFG severamente diminuída
V	< 15	Falência renal

*Dano renal manifestado por eritrocitúria, micro- ou macro-albuminúria ou anormalidades estruturais na ultrassonografia renal

2.5 Terapias de substituição renal

Na maior parte dos casos, as terapias de substituição renal aumentam a *clearance* dos fármacos e/ou dos seus metabolitos, no entanto a extensão e eficácia com que isso ocorre irá depender da técnica utilizada e da sua frequência e duração, assim como das propriedades físico-químicas, características farmacocinéticas e do momento de administração do fármaco. Em doentes que se encontrem a fazer algum tipo de terapia de substituição renal poderá ser necessário ajuste de dose. Contudo, nestes doentes a grande dificuldade consiste em estimar com exatidão a função renal e em determinar qual a influência das terapias de substituição renal na biodisponibilidade dos fármacos^{20,23-25}.

2.6 Influência da disfunção renal na farmacoterapia

A IRA e IRC são condições heterogéneas responsáveis por efeitos clinicamente significativos diferentes na farmacocinética e farmacodinâmica, o que complica o desenvolvimento de guidelines para o ajuste de dose de fármacos^{23,24}. A nível farmacológico, a consequência mais relevante da disfunção renal centra-se no aumento da toxicidade resultante da acumulação plasmática de fármacos excretados por via renal e/ou dos seus metabolitos ativos²². Doentes com disfunção renal também podem apresentar um maior risco de desenvolver reações adversas aos fármacos²⁴. Para além disso, como consequência do comprometimento renal, os efeitos dos fármacos podem ser alterados, por exemplo, um acentuado efeito sedativo de um fármaco com ação central²². No Anexo 3 encontram-se resumidos os principais aspetos relacionados com a influência da disfunção renal na farmacoterapia.

2.6.1 Alterações na farmacocinética

Alterações na farmacocinética podem resultar em alterações na exposição ao fármaco, e consequentemente predispor o doente a sobre- ou subdosagem, podendo potencialmente culminar, respetivamente, em reações adversas ou falhas terapêuticas^{20,22,24}.

2.6.1.1 Absorção

O efeito da disfunção renal na absorção gastrointestinal não está clarificado^{22,27}. Contudo, em doentes com disfunção renal, o aumento do pH gástrico, assim como a presença de edema na parede intestinal, podem diminuir a extensão de absorção de fármacos administrados por via oral^{20,22,25}.

2.6.1.2 Distribuição

Frequentemente, doentes com disfunção renal evidenciam edema e/ou ascite, conduzindo ao aumento do volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis. Os fármacos hidrossolúveis tendem a distribuir-se no volume do edema e/ou ascite tendo como consequência uma redução da disponibilidade sistémica dos mesmos, e, portanto, uma diminuição/ausência do efeito terapêutico. Em contrapartida, doentes com disfunção renal em estado de caquexia ou desidratação apresentam uma diminuição do volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis, o que consequentemente aumenta a disponibilidade sistémica dos mesmos, levando a um aumento do efeito farmacológico, podendo ser terapêutico ou tóxico^{20,22,23,25}. Para além disso, em situações de disfunção renal, pode também verificar-se uma diminuição dos transportadores localizados na BHE, responsáveis pela remoção de fármacos, o que, por conseguinte, pode implicar uma acentuação dos efeitos sentidos ao nível do SNC^{20,22,23}.

A diminuição dos níveis de albumina plasmática (hipoalbuminémia) e da capacidade de ligação dos fármacos à albumina são também uma consequência da disfunção renal. A hipoalbuminémia pode conduzir a um aumento significativo da fração livre do fármaco no plasma sanguíneo, em particular de fármacos que apresentam um elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas. Resultando num maior efeito farmacológico, que poderá ser terapêutico ou tóxico^{20,22,23,25}. Importa salientar que, se forem utilizadas as concentrações séricas para monitorizar a terapêutica farmacológica, esta condição irá dificultar a interpretação dos resultados obtidos. A disfunção renal pode ainda resultar numa redução da ligação dos fármacos aos tecidos, conduzindo, deste modo, a um aumento do efeito farmacológico, que poderá ser terapêutico ou tóxico^{20,22,23}.

2.6.1.3 Metabolismo

Em geral, em doentes com disfunção renal é comum verificar-se uma redução da atividade das enzimas hepáticas, em particular das enzimas do CYP450, resultando, portanto, numa diminuição do metabolismo dos fármacos, o que por sua vez poderá culminar na acumulação de pró-fármacos, fármacos e/ou metabolitos no plasma sanguíneo^{20,22,23,25}.

2.6.1.4 Excreção

Consoante a etiologia da disfunção renal, a histologia normal dos túbulos e dos glomérulos pode ser desigualmente afetada. No entanto, independentemente do processo de excreção afetado, isto é, quer seja filtração glomerular, secreção tubular ou reabsorção tubular, a perda da função renal poderá ser quantificada a partir da TFG, uma medida da função glomerular^{20,22}. Quando ocorre diminuição da TFG e/ou da secreção tubular, há uma diminuição da eliminação do fármaco, quer este esteja na sua forma inalterada ou na forma de metabolito, conduzindo a um maior efeito farmacológico, que poderá ser terapêutico ou tóxico. O mesmo se verifica quando há uma redução dos transportadores responsáveis pela eliminação dos fármacos, devido à consequente diminuição da eliminação dos mesmos, quer seja por via biliar ou através do trato gastrointestinal (TGI)^{20,22}.

2.6.2 Alterações na farmacodinâmica

A disfunção renal, e em particular a insuficiência renal crónica, pode lesar múltiplos sistemas orgânicos, o que pode conduzir a uma resposta terapêutica alterada que não está relacionada com alterações no perfil farmacocinético dos fármacos, mas sim com alterações na farmacodinâmica dos mesmos. A urémia é uma condição que poderá alterar a resposta farmacológica de determinados fármacos. Essas alterações poderão estar relacionadas com o aumento da sensibilidade a fármacos que atuam ao nível do SNC, assim como a um aumento do risco de hipercaliémia com fármacos poupadores de potássio e ainda a um maior risco de hemorragia ou edema aquando da utilização de AINEs^{20,22}.

3. Cuidados Paliativos

Os cuidados paliativos centram-se nas necessidades do doente, sendo o seu principal objetivo melhorar a qualidade de vida e o bem-estar do mesmo. Para conseguir alcançar esse objetivo, uma variedade de fármacos – como analgésicos, psicotrópicos, antiepiléticos e antieméticos – são utilizados no controlo sintomático^{12,27}. Contudo, a farmacocinética destes fármacos poderá estar alterada nos doentes paliativos como consequência de comorbilidades e alterações fisiológicas que ocorrem, em particular, quando se encontram

numa fase terminal (Figura 1)²⁷. Alterações na farmacocinética destes fármacos poderá provocar um aumento ou diminuição da sua concentração plasmática, o que consequentemente poderá culminar num aumento do risco de ocorrência de reações adversas ou alteração da efetividade. É, portanto, essencial compreender de que modo as várias alterações fisiológicas a que estão sujeitos os doentes paliativos influenciam a farmacocinética destes fármacos, de modo a otimizar a sua utilização^{12,27}.

No entanto, existe ainda um conhecimento limitado relativamente ao modo de como essas alterações afetam a exposição aos diferentes fármacos quando utilizados nos cuidados paliativos, em particular quando o doente se encontra na fase terminal. Dado que os doentes paliativos apresentam habitualmente uma maior complexidade clínica, a avaliação do tratamento farmacológico deverá incluir uma abordagem multidisciplinar, e essa abordagem deve incluir o parecer do farmacêutico²⁷.

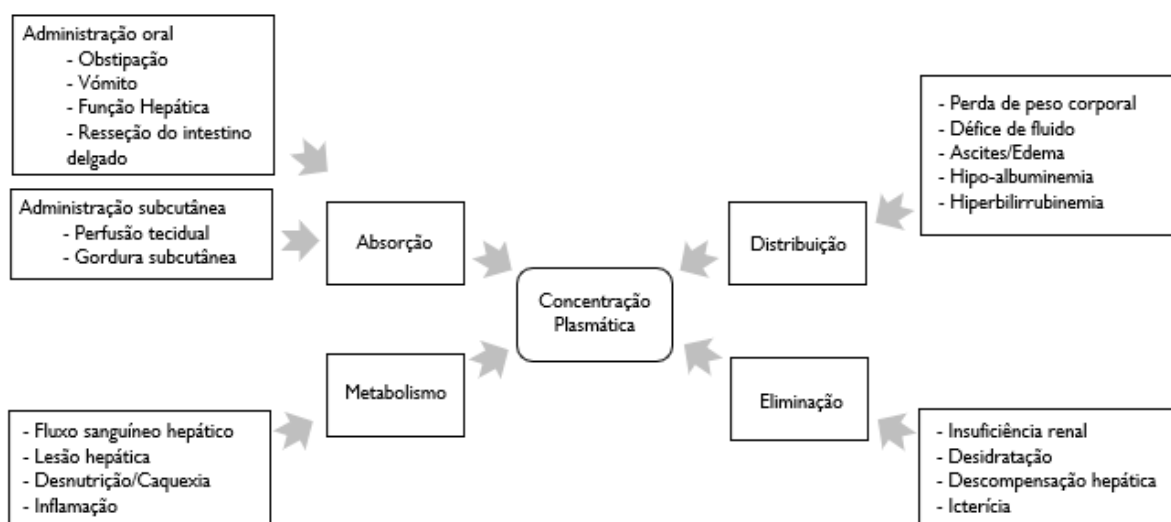


Figura 1 - Alterações fisiológicas que podem alterar a farmacocinética dos fármacos em doentes em fase terminal (adaptada de L.G. Franken et al., 2016).

3.1 Recomendações para ajuste de dose

3.1.1 Insuficiência hepática

Independentemente do fármaco utilizado, a presença de insuficiência hepática poderá induzir alterações no perfil farmacocinético e/ou farmacodinâmico dos mesmos, sendo recomendável uma titulação de dose mais lenta que o habitual e uma monitorização clínica mais rigorosa. De salientar que as recomendações para o ajuste de dose (Tabela 6) deverão ser apenas uma aproximação, nunca podendo substituir a rigorosa monitorização clínica do doente, que tem em consideração o grau de progressão da doença, expressa por alterações

na pontuação de Child-Pugh. No caso de situações dúbias, em que não se dispõe de dados concretos, dever-se-á proceder com prudência acrescida, iniciando com uma dose mais baixa e posteriormente titulando lentamente até se obter a resposta terapêutica pretendida. Dever-se-á também monitorizar a toxicidade inicial e tardia, particularmente dos fármacos com um tempo de semivida longo, dado que há uma maior probabilidade de ocorrer efeito cumulativo.

No Anexo 4 encontram-se descritos alguns sinais de alerta para os quais se deverão considerar recomendações de redução de dose aquando da presença de insuficiência hepática grave^{12,13}. Em doentes com insuficiência hepática grave, fármacos que tenham alta extração hepática (Tabela 7) e margem terapêutica estreita serão aqueles que apresentam maior predisposição para provocar toxicidade^{12,16}. Se esses fármacos forem administrados por via oral, é recomendado que tanto as doses iniciais como as doses de manutenção sejam reduzidas. A extensão da redução de dose dependerá da gravidade da doença hepática, do coeficiente de extração e metabolismo hepático, bem como da toxicidade do fármaco. Caso esses fármacos sejam administrados por via parenteral, apenas as doses de manutenção deverão ser ajustadas consoante a *clearance* hepática. No que diz respeito aos fármacos que apresentam uma extração hepática baixa ou intermédia (Tabela 7), apenas as doses de manutenção deverão ser ajustadas¹⁶.

Tabela 6 - Recomendações para ajuste de dose em doentes com insuficiência hepática^{10,12,16}.

Fármacos com extração hepática alta	A biodisponibilidade oral poderá ser significativamente ↑ como consequência da ↓ da CL_H . - Administração por via oral, tanto a dose inicial como a dose de manutenção deverão ser ↓. - Administração por via parenteral, apenas as doses de manutenção deverão ser ajustadas (porque a CL_H poderá ser ↓ caso o fluxo sanguíneo hepático seja ↓).
Fármacos com extração hepática intermédia	Ajuste da dose de manutenção. A dose inicial deverá, preferencialmente, começar pelos valores de dose mais baixos do intervalo de valores do normal.
Fármacos com extração hepática baixa	A biodisponibilidade destes fármacos não será afetada pela existência de cirrose hepática. - Administração por via oral, apenas a dose de manutenção deverá ser ajustada (para compensar a ↓ CL_H).
Hipoalbuminémia/ Hiperbilirrubinémia	Ajuste de dose nos fármacos com elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas.

Edema e/ou ascite	A dose de carga de fármacos hidrossolúveis poderá ter de ser ↑ em doentes com ascite/edema para se atingir o efeito terapêutico desejado (o Vd de fármacos hidrossolúveis poderá estar ↑ nestes doentes ↓ a sua disponibilidade sistémica). Nota: Ter em consideração a função renal, visto que muitos fármacos hidrossolúveis são eliminados na sua forma inalterada pelos rins.
Síndrome hépato-renal	Ajuste de dose nos fármacos com preponderante excreção renal na presença de doença hepática (síndrome hépato-renal). Utilizar a CLCr para determinar a dose a administrar (o cálculo da CLCr utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault tende a superestimar a TFG nestes doentes).
É recomendável prudência acrescida ao administrar: <ul style="list-style-type: none"> • Fármacos que possuam uma margem terapêutica estreita a doentes com doença hepática crónica; • Qualquer fármaco a doentes com disfunção hepática severa (classe C de Child-Pugh). 	

Tabela 7 - Alguns exemplos de fármacos com alta e baixa extração hepática.

Fármacos com alta extração hepática	Fármacos com baixa extração hepática
<ul style="list-style-type: none"> • Antidepressivos • Cloropromazina/Haloperidol • Bloqueadores da entrada de cálcio (BECA) • Morfina • Levodopa • Propranolol 	<ul style="list-style-type: none"> • AINEs • Diazepam • Carbamazepina • Fenitoína • Varfarina

3.1.2 Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal ou naqueles com elevado risco de comprometimento renal – por exemplo idosos, hipertensos ou diabéticos – uma dose inadequada poderá conduzir a uma terapêutica farmacológica inefetiva e/ou a toxicidade. É fundamental, nestes doentes, considerar a necessidade de ajuste de dose, a necessidade de alterar a frequência de administração do medicamento ou considerar a substituição por um fármaco alternativo que tenha menor probabilidade de se acumular no organismo. Para esta condição, em particular, dever-se-á ter em consideração o alvo terapêutico, a dose inicial, a dose de manutenção e a frequência de administração^{20,22-24}.

Na insuficiência renal, a necessidade de redução da dose de manutenção irá depender da extensão com que o fármaco e qualquer metabolito sejam excretados por via renal, assim como da gravidade dos efeitos adversos do fármaco^{20,22,23,25}. O ajuste de dose tem por base

a função renal do doente naquele momento, sendo calculada, com maior frequência, com base na *clearance* da creatinina estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault (Equação 5). De facto, torna-se essencial calcular a *clearance* da creatinina antes de se proceder a qualquer ajuste de dose^{19,20,22}. De salientar que as recomendações para o ajuste de dose (Tabela 8) deverão ser apenas uma aproximação para uma dose inicial segura. Os ajustes subsequentes deverão ser baseados na resposta terapêutica e nos efeitos indesejados, através da monitorização das concentrações séricas^{20,22,23}.

Para fármacos que apresentem efeitos indesejáveis mínimos é suficiente um esquema simples de ajuste de dose: iniciando com uma dose mais baixa e posteriormente titulando lentamente até obtenção da resposta terapêutica pretendida, monitorizando, deste modo, a efetividade e a toxicidade^{22,24}. Para fármacos com uma margem terapêutica estreita, o ajuste de dose deverá ter como base uma medida da função renal, como por exemplo a *clearance* da creatinina estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault (Equação 5)²². No que respeita a fármacos em que tanto a eficácia como a toxicidade se encontram relacionadas com a concentração sérica, o ajuste de dose deverá ser efetuado de acordo com a resposta terapêutica e a concentração sérica²².

$$Cl_{cr} = \frac{140 - Idade (anos) \times Peso (kg)}{Creatinina\ sérica (mg/dl) \times 72} \times 0,85 (mulher) \quad (Eq. 5)$$

Contudo, importa salientar que, uma vez que a fórmula de Cockcroft-Gault tem em consideração o peso em vez da superfície corporal, tende a sobrestimar ou subestimar a *clearance* de creatinina em doentes obesos e caquéticos, respetivamente. A fórmula de Cockcroft-Gault apresenta, ainda, algumas limitações, em particular, em doentes obesos, caquéticos, queimados e com síndrome hêpato-renal^{20,22,23}. Geralmente, para quase todos os fármacos, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) inclui recomendações de ajuste de dose de acordo com a extensão de redução da *clearance* da creatinina^{22,24,25}.

Os doentes com Doença Renal Terminal (DRT) necessitam de tratamento regular com recurso a terapias de substituição renal (por exemplo diálise) para auxiliar a remoção de substâncias tóxicas endógenas que, de outro modo, se acumulariam no organismo. Estas terapias de substituição renal, na maioria dos casos, poderão aumentar a *clearance* dos fármacos e/ou dos seus metabolitos, complicando, deste modo, a terapêutica farmacológica nestes doentes, havendo necessidade de se considerar ajuste de dose^{20,23-25}.

Em geral, em doentes com insuficiência renal, a primeira dose administrada é igual à de doentes que apresentem uma função renal normal. Contudo, as administrações seguintes

correspondem a uma menor dose de manutenção ou a um aumento do intervalo entre doses, consoante as concentrações séricas^{20,22-24}.

Tabela 8 - Recomendações para ajuste de dose em doentes com insuficiência renal.

Fármacos com preponderante excreção renal	Considerar ajuste de dose (↓ da dose de manutenção) ou modificar o intervalo entre doses, em doentes com insuficiência renal (CLCr < 30 ml/min) e doentes com DRT.
Fármacos eliminados por mecanismos não renais (metabolismo)	Considerar ajuste de dose. O metabolismo dos fármacos também poderá estar alterado em doentes com IRC.
Fármacos com efeitos indesejáveis mínimos	Iniciar com uma dose mais baixa e posteriormente titular lentamente até obter a resposta terapêutica pretendida, monitorizando a efetividade e a toxicidade.
Fármacos com margem terapêutica estreita	Ajuste da dose com base numa medida a função renal (ex: CLCr estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault).
Fármacos com eficácia e toxicidade relacionada com a concentração sérica	Ajuste de dose ou modificação do intervalo entre doses de acordo com a resposta terapêutica e a concentração sérica.
Hipoalbuminémia	Ajuste de dose ou modificação do intervalo entre doses nos fármacos com elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas. <ul style="list-style-type: none"> - Evitar fármacos nefrotóxicos - Optar por fármacos que não são excretados por via renal - Reduzir a dose diária de manutenção excretada pelo rim: - Reduzir as doses individuais - Aumentar o intervalo entre as doses - Precaução com fármacos de margem terapêutica estreita, dado a maior probabilidade de efeitos adversos resultantes da acumulação dos fármacos ou dos seus metabolitos.
Edema e/ou Ascite	↑ dose de carga de fármacos hidrossolúveis para se atingir o efeito terapêutico desejado (o Vd de fármacos hidrossolúveis poderá estar ↑ nestes doentes ↓ a sua disponibilidade sistémica).
Caquexia/Desnutrição	Ajuste de dose ou modificação do intervalo entre doses nos fármacos com base na CLCr (o cálculo da CLCr utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault tende a subestimar a TFG nestes doentes). O Vd de fármacos hidrossolúveis poderá estar ↓ nestes doentes ↑ a sua disponibilidade sistémica. Nota: Poderá existir um comprometimento renal mesmo quando a creatinina sérica ou a TFG estiverem dentro do intervalo de valores normais - nestas situações - supor que existe insuficiência renal moderada.

Síndrome hépato-renal	Ajuste de dose ou modificação do intervalo entre doses nos fármacos com preponderante excreção renal na presença de doença hepática (síndrome hépato-renal), em particular, disfunção hepática severa (classe C de Child-Pugh). Utilizar a CLCr para determinar a dose a administrar (o cálculo da CLCr utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault tende a superestimar a TFG nestes doentes).
Doentes com insuficiência renal crónica	Poderão apresentar múltiplas comorbilidades e polimedicação. Possibilidade de múltiplas interações medicamentosas que poderão dificultar a aplicação das recomendações para o ajuste de dose.
Doentes submetidos a terapias de substituição renal	As terapias de substituição renal aumentam a <i>clearance</i> dos fármacos e/ou dos seus metabolitos. Considerar possível ajuste de dose nestes doentes.
<p>É recomendável acrescida prudência ao administrar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fármacos que possuam uma margem terapêutica estreita; • Fármacos nefrotóxicos. <p>NOTA: Atualmente a maioria das <i>guidelines</i> para ajuste de dose é baseada na <i>clearance</i> da creatinina (ml/min) estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault (apresenta algumas limitações, em particular, em doentes obesos, caquéticos, queimados e com síndrome hépato-renal).</p>	

3.2 Intervenção do farmacêutico

O farmacêutico é um membro integrante da equipa de cuidados paliativos, marcando a diferença pela sua formação específica e diferenciada no conhecimento dos medicamentos que são utilizados nos cuidados paliativos e conhecendo bem os seus objetivos clínicos.

O farmacêutico assume um papel de excelência, sendo responsável por conhecer e se certificar que a medicação de ambulatório essencial está a ser administrada, assim como por acompanhar a evolução clínica do doente através da rigorosa monitorização, avaliação e deteção de possíveis problemas relacionados com o perfil farmacoterapêutico, fazendo sugestões oportunas para individualização da terapêutica tendo em conta as necessidades individuais dos doentes.

Além disso, o farmacêutico é também responsável por fazer recomendações concretas em relação à melhor via de administração do medicamento, intervalos entre doses e particularmente aos ajustes de doses dos fármacos resultantes do declínio funcional, nomeadamente perda da função renal e hepática (como foi desenvolvido na presente monografia).

Deve ainda ser capaz de diferenciar uma verdadeira interação medicamentosa de uma possível progressão do curso da doença ou efeito adverso. De salientar que a atividade

farmacêutica assume ainda maior relevância nos cuidados paliativos, pois esta área requer redobrada prudência e investigação uma vez que muitos dos fármacos são utilizados em *off-label*, visto que não estão oficialmente aprovados nas indicações de dose e/ou vias de administração utilizadas.

Pode ainda haver necessidade de recorrer à utilização de perfusões de diferentes fármacos cuja compatibilidade deverá ser primeiramente confirmada^{6,7}.

No doente paliativo verificam-se diversas alterações fisiológicas que influenciam a farmacocinética de fármacos conduzindo a um diferente perfil farmacocinético do fármaco em questão. Como resultado destas alterações é fundamental uma reavaliação da terapêutica, sendo da responsabilidade do farmacêutico recomendar substituições de fármacos e/ou ajustes de dose. Numa equipa multidisciplinar dos cuidados paliativos, os farmacêuticos têm muito a oferecer aos doentes portadores de uma doença grave e avançada, muitas vezes, com inúmeros sintomas e que necessitam de uma abordagem terapêutica cuidada e eficaz, contribuindo de um modo precioso para a qualidade de vida destes doentes. O farmacêutico assume um papel fundamental, estando atento a todas as alterações fisiopatológicas do doente paliativo e elaborando um plano farmacoterapêutico adaptado às necessidades individuais de cada doente.

Considerando, a título de exemplo, a morfina²⁷ – fármaco largamente utilizado nos doentes paliativos para tratar a dor e a dispneia – sabe-se que, consoante a alteração fisiológica presente, poderá ser necessário proceder a diferentes recomendações de ajuste de dose (Anexos 5-8):

- Perante uma diminuição da motilidade gástrica ou retardamento do esvaziamento gástrico aumenta o intervalo de tempo necessário para se atingir a concentração plasmática máxima, o que conduzirá a um retardamento do efeito da morfina;

- Perante alterações da função da parede intestinal devido a caquexia, ou na presença de ascite e/ou edema, ocorre uma diminuição da concentração plasmática da morfina, o que poderá levar a uma diminuição do seu efeito terapêutico;

- Perante uma diminuição da função hepática ou do fluxo sanguíneo hepático, e ainda de um défice de fluido, ocorre um aumento da concentração plasmática da morfina e, conseqüentemente, do seu efeito terapêutico e/ou tóxico;

- Perante uma insuficiência renal, com diminuição da excreção renal, ocorre um aumento da concentração plasmática da morfina e do seu efeito.

Considerações finais

Nos doentes paliativos, a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos pode ser alterada como consequência de comorbilidades e alterações fisiológicas que ocorrem nestes doentes. O resultado dessas alterações e a relevância clínica irão depender do estado individual do doente naquele momento específico e das propriedades do fármaco em questão. Como resultado destas alterações, em particular decorrentes da presença de insuficiência hepática e/ou insuficiência renal, os doentes paliativos apresentam uma elevada complexidade clínica, o que implica uma avaliação do tratamento farmacológico por uma equipa multidisciplinar, em que o parecer de um farmacêutico pode ser bastante relevante. As recomendações de ajuste de dose assumem, portanto, um papel central, pois é através destas que se torna possível a administração de uma dose que maximize os benefícios e minimize os riscos para cada doente e condição em particular, permitindo uma otimização da terapêutica.

Contudo, como a farmacocinética destes fármacos em doentes terminais pode apresentar um elevado grau de complexidade, será necessário realizar mais estudos farmacocinéticos/farmacodinâmicos com a finalidade de elaborar *guidelines* que forneçam orientações no que concerne ao ajuste de dose nestes doentes.

Referências bibliográficas

1. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE CUIDADOS PALIATIVOS – **Recomendações para a Organização de Serviços de Cuidados Paliativos**, 2006. [Acedido a 10 de dezembro de 2018]. Disponível na internet: https://www.apcp.com.pt/uploads/Recomendacoes_Organizacao_de_Servicos.pdf
2. DIRECÇÃO-GERAL DE SAÚDE – **Circular Normativa (DGS 13/07/04) - Programa Nacional de Cuidados Paliativos**. N.º: 14/DGCG (2004). [Acedido a 10 de dezembro de 2018].
3. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE CUIDADOS PALIATIVOS – **FAQ – Que especialidades estão associadas aos cuidados paliativos?** [Acedido a 10 de dezembro de 2018]. Disponível na internet: <https://www.apcp.com.pt/faq/que-especialidades-estao-associadas-aos-cuidados-paliativos.html>
4. COMISSÃO NACIONAL DE CUIDADOS PALIATIVOS – **Plano Estratégico para o Desenvolvimento**. Biénio 2017-2018. [Acedido a 10 de dezembro de 2018]. Disponível na internet: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/11/Plano-Estrat%C3%A9gico-para-o-Desenvolvimento-CP-2017-2018-2.pdf>
5. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE CUIDADOS PALIATIVOS – **Desenvolvimento dos Cuidados Paliativos em Portugal**, 2016. [Acedido a 10 de dezembro de 2018]. Disponível na internet: https://www.apcp.com.pt/uploads/Ministerio_da_Saude_Proposta_vf_enviado.pdf
6. NEWS MEDICAL LIFE SCIENCES – **O Papel do Farmacêutico nos Cuidados Paliativos**. [Acedido a 10 de dezembro de 2018]. Disponível na internet: [https://www.news-medical.net/health/The-Pharmacist28099s-Role-in-Palliative-Care-\(Portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/health/The-Pharmacist28099s-Role-in-Palliative-Care-(Portuguese).aspx)
7. AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY – **ASHP Statement on the Pharmacist’s Role in Hospice and Palliative Care**. 59 (2002) 1770-1773. [Acedido a 10 de dezembro de 2018]. Disponível na internet: <https://academic.oup.com/ajhp/article/59/18/1770/5155091>
8. TANIGUCHI, C.; GUENGERICH, F. P. – **Capítulo 4 – Metabolismo dos Fármacos**. In: GOLEN, D. E.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W., Princípios de Farmacologia. A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, ISBN 978-85-277-2599-6. p 46-47.
9. LAMATTINA, J. C.; GOLAN, D. E. – **Capítulo 3 – Farmacocinética**. In: GOLEN, D.E.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W., Princípios de

- Farmacologia. A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, ISBN 978-85-277-2599-6. p 37-38.
10. VERBEECK, R. K. – **Pharmacokinetics and dose adjustment in patients with hepatic dysfunction.** European Journal Clinical Pharmacology. 64 (2008) 1147-1161.
 11. PERIÁÑEZ-PÁRRAGA, L.; MARTÍNEZ-LÓPEZ, I.; VENTAYOL-BOSCH, P.; PUIGVENTÓS-LATORRE, F.; DELGADO-SÁNCHEZ, O. – **Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease.** Revista Española de Enfermedades Digestivas. Vol. 104, nº4, (2012), p. 165-184.
 12. TWYXCROSS, R.; WILCOCK A.; HOWARD, P. – **Capítulo 18 -Hepatic Impairment.** In: TWYXCROSS, R.; WILCOCK A.; HOWARD, P. Palliative Care Formulary. 6ª Ed. Pharmaceutical Press, 2018, ISBN 978-0-9928467-4-9. p. 703-715.
 13. SLOSS, A.; KUBLER, P. – **Prescribing in liver disease.** Australian Prescriber. Vol. 32, nº2, (2009), p. 32-35.
 14. PALATINI, P.; MARTIN, S. – **Pharmacokinetic drug interactions in liver disease: An update.** World Journal of Gastroenterology. 22:3 (2016)1260-1278
 15. TALAL, A. H.; VENUTO C. S.; YOUNIS I. – **Assessment of Hepatic Impairment and Implications for Pharmacokinetics of Substance Use Treatment.** Clinical Pharmacology Drug Development. 6:2 (2017) 206-212
 16. DELCÒ, F.; TCHAMBAZ, L.; SCHLIENGER, R.; DREWE, J.; KRÄHENBÜHL S. – **Dose Adjustment in Patients with Liver Disease.** Drug Safety. 28:6 (2005) 529-545.
 17. MERCK SHARP AND DOHME – **Visão geral da hepatite viral aguda- Distúrbios hepáticos e biliares.** [Acedido a 10 de Dezembro de 2018]. Disponível na internet em <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-hep%C3%A1ticos-e-biliares/hepatite/vis%C3%A3o-geral-da-hepatite-viral-aguda>
 18. WILLIAM BERNAL, M. D.; JULIA WENDON, M. B. – **Acute Liver Failure.** New England Journal of Medicine. 369 (2013) 2525-2534.
 19. VISHWAS, A. T. L.; DIVYASHREE N.; NADAN H. N.; BHANUSHREE D. M. – **A review on dose adjustment in renal failure patients.** European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. 4:5 (2017) 156-161.
 20. VERBEECK, R. K.; MUSUAMBA, F. T. – **Pharmacokinetics and dose adjustment in patients with renal dysfunction.** European Journal Clinical Pharmacology. 65 (2009) 757-773.
 21. TRAYNOR, J; MACTIER, R.; GEDDES, C. C.; FOX, J. G. – **How to measure renal function in clinical practice.** British Medical Journal. 333 (2006) 733-737.

22. TWYXCROSS, R.; WILCOCK A.; HOWARD, P. – **Capítulo 17 - Renal Impairment**. In: TWYXCROSS, R.; WILCOCK A.; HOWARD, P. Palliative Care Formulary. 6^a Ed. Pharmaceutical Press, 2018, ISBN 978-0-9928467-4-9. p. 681-699.
23. MATZKE, G. R.; ARONOFF, G. R.; ATIKINSON JR, A. J.; BENNETT, W. M.; DECKER, B. S.; ECKARDT, K.; GOLPER, T.; GRABE, D. W.; KASISKE, B.; KELLER, F.; KIELSTEIN, J. T.; MEHTA, R.; MUELLER, B. A.; PASKO, D. A.; SCHAEFER, F.; SICA, D. A.; INKER, L. A.; UMANS, J. G.; MURRAY P. – **Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease – a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)**. 80 (2011) 1122-1137.
24. ROBERTS, D. M.; SEVASTOS, J.; CARLAND, J. E.; STOCKER, S. L.; LEA-HENRY. T. N. – **Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease – Application to Rational Design of Dosing Regimens**. Clinical Journal American Society of Nephrology. 13 (2018) 1254-1263.
25. VAN LOO, D. A.; DOWLING, T. C. – **Capítulo 3 - Renal Drug Dosing Concepts**. In: MURPHY, J. E. Clinical Pharmacokinetics. 6^a Ed. ASHP, 2017, ISBN 978-1-58528-536-5. p. 23-39.
26. KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS – **KDIGO – Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease**. 3 (2012) 18.
27. FRANKEN, L. G.; WINTER, B. C. M.; VAN ESCH, H. J.; VAN ZUYLEN, L.; BAAR, F. P. M.; TIBBOEL, D.; MATHÔT, R. A. A.; VAN GELDER, T.; KOCH, B. C. P. – **Pharmacokinetics considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol**. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 12:6 (2016) 669-680.

Anexo I - Influência da disfunção hepática na farmacoterapia.

Farmacocinética	
Absorção	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ fluxo dos sais biliares para o duodeno (colestase) → ↓ absorção de fármacos lipossolúveis • Circulação enterohepática → ↑ tempo $\frac{1}{2}$; ↑ duração de ação • Ascite → ↓ absorção
Distribuição	<ul style="list-style-type: none"> • Edema/ascite → ↑ volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis → ↓ biodisponibilidade sistêmica → ↓ ou ausência de efeito terapêutico • Hipoalbuminemia e ↓ capacidade de ligação dos fármacos à albumina → ↑ fração livre do fármaco no plasma sanguíneo → ↑ efeito farmacológico (terapêutico ou tóxico)
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • Acumulação de pro-fármacos, fármacos e/ou metabolitos • ↓ fluxo sanguíneo hepático → ↓ metabolismo pré-sistêmico → ↑ biodisponibilidade; ↑ tempo $\frac{1}{2}$ • Fármacos na forma ativa: ↓ atividade das enzimas hepáticas (em particular CYP450) → ↑ biodisponibilidade; ↑ tempo $\frac{1}{2}$ • Pro-fármacos: ↓ atividade das enzimas hepáticas (em particular CYP450) → ↓ biodisponibilidade
Excreção	<ul style="list-style-type: none"> • Colestase → ↓ clearance de fármacos com preponderante excreção biliar
Farmacodinâmica	
Sensibilidade alterada aos efeitos dos fármacos:	
<ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepinas, psicotrópicos, opioides 	↑ sedação → ↑ risco de encefalopatia
<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulantes 	↑ risco de hemorragia
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-hipertensores 	↑ risco de hipotensão
<ul style="list-style-type: none"> • AINEs 	↑ risco de hemorragia gastrointestinal
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicemiantes 	↑ risco de hipoglicemia
<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos 	↓ efeito terapêutico
<ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas β-adrenérgicos 	↓ efeito terapêutico

Anexo 2 - Parâmetros indicativos de insuficiência renal crônica.

Parâmetros indicativos de Insuficiência Renal Crônica (qualquer um dos seguintes parâmetros presentes por um período > 3 meses)	
Marcadores de lesão renal (um ou mais)	<ul style="list-style-type: none"> • Albuminúria • Sedimento urinário anormal • Anormalidades na estrutura renal • Alterações nos eletrólitos • História de transplante renal
Diminuição da TFG	TFG < 60 ml/min/1,73m ²

Anexo 3 - Influência da disfunção renal na farmacoterapia.

Farmacocinética	
Absorção	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ pH gástrico; edema na parede intestinal → ↓ absorção de fármacos administrados por via oral
Distribuição	<ul style="list-style-type: none"> • Edema/ascite → ↑ volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis → ↓ biodisponibilidade sistêmica → ↓ ou ausência de efeito terapêutico • Caquexia/desidratação → ↓ volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis → ↑ biodisponibilidade sistêmica → ↑ efeito farmacológico (terapêutico ou tóxico) • ↓ transportadores responsáveis pela remoção dos fármacos na BHE → ↑ efeitos sentidos ao nível do SNC • Hipoalbuminemia e ↓ capacidade de ligação dos fármacos à albumina → ↑ fração livre do fármaco no plasma sanguíneo → ↑ efeito farmacológico (terapêutico ou tóxico) • ↓ ligação aos tecidos → ↑ efeito farmacológico (terapêutico ou tóxico)
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ atividade das enzimas hepáticas (em particular CYP450) → ↓ metabolismo → variabilidade de efeitos consoante o fármaco (p.e. pro-fármaco, metabolito ativo)
Excreção	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ TFG e/ou ↓ secreção tubular → ↓ eliminação dos fármacos (forma inalterada ou metabolito ativo) → ↑ efeito farmacológico ↑ risco de toxicidade • ↓ transportadores responsáveis pela eliminação dos fármacos → ↓ eliminação por via biliar e/ou através do TGI → ↓ eliminação dos fármacos (forma inalterada ou metabolito ativo) → ↑ efeito farmacológico ↑ risco de toxicidade
Farmacodinâmica	
<p>Uremia pode alterar a resposta farmacológica de determinados fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ sensibilidade a fármacos que atuam ao nível do SNC • ↑ risco de hipercalemia com fármacos poupadores de potássio • ↑ risco de hemorragia ou edema com AINEs 	

Anexo 4 - Sinais de alerta para considerar recomendações de redução de dose na presença de insuficiência hepática grave.

Considerar a redução de dose de fármacos que apresentem:
<ul style="list-style-type: none">• Baixa biodisponibilidade sistémica após administração via oral devido à alta extração hepática
<ul style="list-style-type: none">• Elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas e o doente apresente hipoalbuminemia e/ou hiperbilirrubinémia
<ul style="list-style-type: none">• Eliminação predominante por metabolismo hepático de fase I e:<ul style="list-style-type: none">- Margem terapêutica estreita- Tempo de semivida longo
Outros fatores indicadores de insuficiência hepática grave que necessitam de possível redução de dose
<ul style="list-style-type: none">• Tempo de protrombina > 130 % do normal• Bilirrubina sérica > 5,88 mg/dl• Cirrose grave e/ou encefalopatia• Ascite

Anexo 5 - Alterações fisiológicas que influenciam a absorção de fármacos.

Alterações fisiológicas no doente paliativo	Possível alteração na farmacocinética	Consequência	Exemplos de fármacos
Diminuição da motilidade GI	↑ do Tmax	A Cmax é atingida, mas o efeito pode ser retardado	Morfina; Tramadol
	↑ da AUC de formulações de libertação modificada e de fármacos com circulação enterohepática	↑ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos	Lorazepam
Vómitos	Possível ↓ da AUC (depende do momento do vômito)	Possível ↓ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos	Todos os fármacos
Esvaziamento gástrico retardado	↑ do Tmax	A Cmax é atingida, mas o efeito pode ser retardado	Morfina; Tramadol
Diarreia	↑ da AUC de fármacos em que a dissolução é um passo limitante	↑ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos	Haloperidol p.o.
Alterações da função da parede intestinal devido a caquexia	↓ da AUC	↓ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos	Morfina; Tramadol
Diminuição da função hepática ou fluxo sanguíneo hepático	↓ do efeito de primeira passagem, resultando num aumento da AUC	↑ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos	Morfina
Diminuição da perfusão tecidual	↓ do Tmax de fármacos administrados por via subcutânea ou transdérmica	↓ da concentração plasmática e o efeito dos fármacos pode ser retardado	Fentanil TD; Midazolam SC
Diminuição da gordura subcutânea	↑ do Tmax de fármacos administrados por via subcutânea ou transdérmica	A Cmax é atingida, mas o efeito pode ser mais rápido	Fentanil TD; Midazolam SC

GI: Gastrointestinal; Tmax: tempo em que é atingida a concentração plasmática máxima;
Cmax: concentração plasmática máxima; AUC: Área sob a curva (exposição total ao fármaco);
p.o.: via oral; SC: subcutâneo; TD: transdérmico

Anexo 6 - Alterações fisiológicas que influenciam a distribuição dos fármacos.

Alterações fisiológicas no doente paliativo	Possível alteração na farmacocinética	Consequência	Exemplos de fármacos
Perda de peso e/ou caquexia	↓ do Vd de fármacos lipofílicos	↑ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos	Midazolam
Défice de fluido	↓ do Vd de fármacos hidrofílicos	↑ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos	Morfina
Ascite e/ou edema	↑ do Vd de fármacos hidrofílicos	↓ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos	Morfina
Hipoalbuminémia	↑ da fração livre dos fármacos no plasma sanguíneo	↑ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos	

Vd: Volume de distribuição

Anexo 7 - Alterações fisiológicas que influenciam o metabolismo dos fármacos.

Alterações fisiológicas no doente paliativo	Possível alteração na farmacocinética	Consequência	Exemplos de fármacos
Diminuição do fluxo sanguíneo	↓ da CL _H de fármacos com alta extração hepática	↑ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos	Morfina
Lesão hepática	Possível ↓ da CL _H apenas de fármacos metabolizados pelas enzimas do CYP450	Possível ↑ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos	Midazolam
Desnutrição e/ou Caquexia	Possível ↓ da CL _H (ainda inconclusivo)	Possível ↑ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos	Midazolam

CL_H: Clearance hepática

Anexo 8 - Alterações fisiológicas que influenciam a excreção de fármacos.

Alterações fisiológicas no doente paliativo	Possível alteração na farmacocinética	Consequência	Exemplos de fármacos
Insuficiência renal	↓ da excreção renal	↑ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos e metabolitos excretados por via renal	Morfina (metabolitos)
Descompensação hepática	Possível ↓ da CL_H	↑ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos e metabolitos com CL_H	Midazolam
Icterícia	Possível ↓ da excreção de fármacos que são eliminados por via biliar	↑ da concentração plasmática e do efeito dos fármacos e metabolitos excretados por via biliar	Lorazepam

CL_H : Clearance hepática