



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Francisca de Sousa Alves Janeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Gota tofácea crónica e seu tratamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. Paulo Monteiro, da Dra. Sandra Lopes de Almeida e do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Francisca de Sousa Alves Janeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Gota tofácea crónica e seu tratamento*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. Paulo Monteiro, da Dra. Sandra Lopes de Almeida e do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2021

*Eu, Francisca de Sousa Alves Janeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016251564, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Gota tofácea crónica e seu tratamento” 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, 25 de outubro de 2021.*

*Francisca de Sousa Alves Janeiro*

*(Francisca de Sousa Alves Janeiro).*

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, pelo apoio incansável, pelo amor e por me mostrarem que podia sempre contar convosco para chegar onde estou hoje. Por me motivarem a voar o mais alto que conseguisse e por me levantarem queda após queda.

Ao meu irmão Pedro, à minha irmã Carolina e ao Diogo, por celebrarem as minhas vitórias como se fossem vossas. Por todas as aventuras que alinham fazer comigo e por outras mil que ainda vão ter de alinhar. E por me mostrarem que Coimbra foi e será sempre a melhor cidade dos Estudantes.

Às minhas tias, tio, madrinha e padrinho, por me acompanharem ao longo de todo o meu percurso e por me ensinarem que todos os impossíveis podem ser possíveis, porque o poder está sempre nas nossas mãos.

Ao meu orientador, Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage, por toda a disponibilidade e auxílio durante a elaboração da minha monografia.

À equipa da Bluepharma, em especial à Mariana, à Cláudia, à Inês, à Maria, às Margaridas e à Dra. Sandra Almeida. Por me ensinarem o que é o verdadeiro espírito de equipa.

À equipa da Farmácia São José, em especial ao Dr. Paulo Monteiro e à Dra. Carla Oliveira, por toda a partilha de conhecimentos e por toda a disponibilidade.

Aos amigos e colegas de Coimbra, por todas as aventuras durante este percurso incrível.

À Nini, pela melhor amizade que Coimbra me podia ter dado. Por partilhares comigo todas as loucuras, por compreenderes tudo o que eu digo e penso e por me incentivares a levar o melhor da vida académica desta cidade para a vida.

Ao Mariano, por acreditares sempre em mim, pela partilha do teu conhecimento sobre tudo e por nunca deixares de me acompanhar, aqui e pelo mundo fora.

À Penedones, por teres sido a melhor colega de estágio que podia ter pedido.

À Paz, à Catarina, ao Costa e à Inês, por fazerem parte das pessoas que tornam as minhas histórias de Coimbra sempre mais felizes.

À minha família de praxe, em especial às minhas afilhadas e aos meus afilhados, por darem ainda mais sentido à minha passagem por esta cidade.

**A Coimbra, por me ensinar o verdadeiro significado da palavra ‘Saudade’.**

## ÍNDICE

### Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas e Acrónimos .....	7
1. Introdução .....	8
2. Farmácia São José .....	8
3. Análise SWOT .....	9
3.1. Pontos Fortes .....	9
3.1.1. Diversidade de tarefas realizadas .....	9
3.1.2. Organização da Farmácia .....	9
3.1.3. Formações e treinos de venda .....	9
3.2. Pontos Fracos .....	10
3.2.1. Medicamentos Manipulados .....	10
3.2.2. Aconselhamento Farmacoterapêutico .....	10
3.3. Oportunidades .....	11
3.3.1. Realização de testes rápidos de antigénios .....	11
3.3.2. Serviços Farmacêuticos .....	11
3.3.3. Farmácia de Serviço .....	11
3.4. Ameaças .....	12
3.4.1. COVID-19.....	12
3.4.2. Versão antiga do SIFARMA 2000 ® .....	12
4. Casos Clínicos .....	13
5. Conclusão .....	16
Referências Bibliográficas .....	17

### Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas e Acrónimos .....	19
1. Introdução .....	20
2. Bluepharma .....	20
2.1. Departamento de Desenvolvimento Analítico .....	20
2.2. Laboratório de Dissoluções do DAG .....	21
3. Análise SWOT .....	22
3.1. Pontos Fortes .....	22
3.1.1. Sessão de acolhimento .....	22
3.1.2. Ambiente de trabalho e integração na equipa .....	23
3.1.3. Consolidação de conhecimentos prático-laboratoriais .....	23
3.1.4. Cumprimento das <i>Good Manufacturer Practices</i> .....	23
3.2. Pontos Fracos .....	24
3.2.1. COVID-19 .....	24
3.3. Oportunidades .....	24
3.3.1. Contínua formação interna .....	24
3.3.2. Relações interpessoais .....	25
3.3.3. Contacto com novas áreas profissionais .....	25
3.4. Ameaças.....	26
3.4.1. Quantidade de projetos.....	26
4. Conclusão .....	26
Referências Bibliográficas.....	27



RELATÓRIO DE ESTÁGIO DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA



## **Abreviaturas**

*FFUC* – Faculdade de Farmácia da Faculdade de Coimbra

*FSJ* – Farmácia São José

*MICF* – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

*SWOT* – *Strenghts* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças)

## **1. Introdução**

O estágio curricular é a unidade curricular que finaliza o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e representa a oportunidade de aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos nas restantes unidades curriculares na prática, num contexto real de trabalho.

O papel do farmacêutico comunitário e as suas competências enquanto prestador de cuidados de saúde têm-se revelado fulcrais numa sociedade que zela, cada vez mais, pela própria saúde, bem-estar e qualidade de vida. O farmacêutico tem como principal preocupação e responsabilidade a utilização segura e racional dos medicamentos pelos seus utentes, otimizando o serviço prestado durante o seu aconselhamento e cedência, visando sempre a promoção da saúde da população.

## **2. Farmácia São José**

O meu estágio realizou-se na Farmácia São José (FSJ), situada em Celas, em Coimbra, entre 6 de abril e 30 de julho. A farmácia funciona das 8h30 às 21h de segunda a sexta e das 9h às 20h no sábado, sem interrupção para almoço, e conta com uma equipa grande e dinâmica, sob a Direção Técnica do Dr. Paulo Monteiro.

A localização da FSJ propicia a oportunidade de contactar com um extenso rol de utentes, com diferentes problemas e afeções e, dado que a primeira parte do estágio foi essencialmente observacional, permitiu-me desenvolver conhecimentos nalgumas áreas do aconselhamento menos exploradas ao longo da nossa formação académica.

Durante o estágio tive a oportunidade de conhecer todo o funcionamento desta farmácia comunitária, começando por ajudar em tarefas de gestões de *stock*, como receção ou realização de encomendas, organização e armazenamento de produtos, tendo depois a oportunidade de realizar atendimentos ao público, pondo em prática muito do que aprendi durante o meu percurso académico.

Neste relatório apresento uma análise SWOT no qual incluirei os pontos forte (*Strenghts*), os pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) com que me deparei neste estágio em farmácia comunitária.

### **3. Análise SWOT**

#### **3.1. Pontos Fortes**

##### **3.1.1. Diversidade de tarefas realizadas**

Durante o estágio tive a oportunidade de executar variadas tarefas na FSJ, complementando a minha experiência em contexto de farmácia comunitária. A vertente científica do nosso curso prepara-nos para a mais elementar tarefa de um farmacêutico comunitário, o contacto com o público. Não podemos, no entanto, menosprezar as outras tarefas realizadas na farmácia que constituem o suporte para o atendimento ao público.

De salientar a conferência, receção e armazenamento de encomendas, a realização de encomendas e contacto com os fornecedores e armazenistas, a devolução de produtos por variadas razões (por exemplo: aproximação do prazo de validade, embalagens danificadas...) e regularização das mesmas devoluções.

##### **3.1.2. Organização da farmácia**

Dada a grande dimensão da farmácia e a quantidade elevada de utentes que todos os dias recebe, é importante que a exposição dos produtos seja bem feita, bem organizada, conjugando a oferta de produtos com as necessidades dos clientes. A equipa da FSJ garante que este rigor na organização seja possível, através da divisão da responsabilidade de tarefas pelos seus elementos e através da dedicação que cada um coloca na realização do seu trabalho diariamente.

A gestão dos produtos a expor tem sempre como principal foco os clientes e os seus interesses e conveniências, sem nunca desvalorizar a necessidade da rotação do stock dos produtos e o rendimento da farmácia.

##### **3.1.3. Formações e treinos de venda**

Um farmacêutico deve empenhar-se em complementar a sua formação profissional ao longo da sua carreira, mantendo-se informado sobre os desenvolvimentos que ocorram na área do medicamento ou que o auxiliem no cumprimento das suas funções enquanto profissional de saúde.

Na FSJ decorrem várias ações de formação organizadas por diversos laboratórios, com vista ao aperfeiçoamento das competências da equipa sobre as marcas e produtos existentes

atualmente no mercado e a dotar cada colaborador de mais conhecimento sobre áreas de saúde em constante evolução.

Pude assistir a várias destas formações durante o período em que estive a estagiar, o que se mostrou uma mais-valia para a minha aprendizagem e para o desenvolvimento de competências em áreas como a dermocosmética e a suplementação alimentar, que são áreas do mercado pouco trabalhadas nas unidades curriculares em MICE, mas com bastante procura pelos utentes.

A equipa realiza ainda treinos de venda regulares, com o intuito de fornecer conhecimentos e fortalecer a capacidade de recomendação de certos produtos durante um atendimento. Estes treinos revelaram-se muito oportunos para mim, enquanto estagiária, que podia assistir à partilha de ensinamentos de cada elemento da equipa, acabando por adquirir bases para melhorar o meu aconselhamento aos utentes.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Medicamento Manipulados**

A farmácia dispõe de um laboratório destinado à preparação de medicamentos manipulados embora, atualmente, sejam cada vez menos os pedidos com tal finalidade. Apesar de ter tido a oportunidade de assistir à preparação de alguns manipulados e de poder auxiliar em algumas das fases menos cruciais do processo de manipulação, não foi possível, durante a minha passagem pela FSJ, aprofundar a minha prática nesta área farmacêutica menos comum na atualidade, mas que considero de grande interesse.

### **3.2.2. Aconselhamento Farmacoterapêutico**

No início do estágio, o aconselhamento farmacoterapêutico foi uma das minhas maiores lacunas no atendimento. Em farmácia comunitária é de extrema importância e responsabilidade o aconselhamento aquando da cedência de fármacos aos utentes, não só no esclarecimento de qualquer dúvida sobre a toma correta de um fármaco prescrito por um médico, como na dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica.

Foram-me dadas, no entanto, ao longo do estágio, oportunidades para treinar e aperfeiçoar esta dificuldade. Para além de todo o tempo que pratiquei durante o atendimento ao público, com a ajuda de todos os elementos da equipa, que se mostraram sempre disponíveis para

esclarecer dúvidas e orientar, todas as formações e treinamentos de vendas que tive oportunidade de assistir mostraram-se indispensáveis para a minha melhoria no atendimento.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Realização de testes rápidos de antígenos**

No final do estágio começaram a ser realizados em farmácias comunitárias e laboratórios, testes rápidos de antígenos de uso profissional, com possível participação pelo Estado (com as devidas exceções). A FSJ aderiu a esta ação nacional, que contribuiu para a promoção da testagem para a SARS-COV2.

Tive a oportunidade, desta maneira, de me envolver neste serviço farmacêutico inovador e ajudar no agendamento dos utentes e no preenchimento e envio dos resultados, tanto às autoridades competentes como aos próprios utentes.

#### **3.3.2. Serviços Farmacêuticos**

A equipa da farmácia mostra-se ainda disponível para prestar um amplo conjunto de serviços farmacêuticos, visando sempre a prevenção de doenças.

Durante o meu estágio realizei, por várias vezes, a medição de vários parâmetros clínicos a utentes, como a pressão arterial, a glicémia e o colesterol total. É ainda possível requerer na FSJ a preparação individualizada de medicação, a preparação de manipulados, a programas antitabagismo e de troca de seringas e a administração de vacinas e de outros injetáveis.

Para além das demais ofertas já apresentadas, ocasionalmente ocorrem rastreios, como por exemplo à intolerância à lactose, e várias campanhas de promoção da saúde e da vida saudável, assim como consultas de nutrição.

#### **3.3.3. Farmácia de serviço**

Devido à escala de turnos das farmácias de serviço de Coimbra, a FSJ realizou, durante o tempo que lá estive, alguns dias de serviço, permanentemente aberta durante 24 horas. No final do estágio, tive a oportunidade de colaborar com a equipa e perceber a dinâmica e a vantagem que este serviço representa para tantas pessoas.

A farmácia localiza-se relativamente perto dos Hospitais Universitários de Coimbra e do Hospital Pediátrico, assim como do Instituto Português de Oncologia (IPO) e da Maternidade Bissaya Barreto, e, por isso, existe um grande fluxo de utentes que podem

necessitar de certos medicamentos prescritos após as horas habituais de fecho. Desta maneira, nos dias de serviço, está disponível um atendimento garantido na farmácia a qualquer hora, tanto para os doentes que são consultados num destes locais, como para qualquer outra pessoa que o necessite.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. COVID-19**

A pandemia continua a ser um entrave para as farmácias, pela diminuição da vinda à mesma por parte de alguns utentes. No entanto, é demarcável o papel que os farmacêuticos tiveram neste período. Os utentes que se deslocam às farmácias sabem que são cumpridas todas as regras de higiene e segurança e que podem sempre contar com o atendimento e aconselhamento de profissionais de saúde com vontade de ajudar e que se mostram acessíveis. A farmácia São José mostrou-se ainda disponível, durante este período, para realizar entregas ao domicílio de medicamentos e outros produtos aos utentes que assim o solicitassem.

Durante o período de tempo em que estive a estagiar, acabei por ter de ficar em isolamento por causa do COVID-19 durante 13 dias, o que se mostrou uma ameaça para o meu estágio, fazendo com que as datas de término do mesmo se alterassem.

#### **3.4.2. Versão antiga do SIFARMA 2000®**

O Sifarma 2000® é uma ferramenta informática que auxilia na gestão e nos atendimentos na maioria das farmácias comunitárias em Portugal.

Com a implementação do novo módulo de atendimento do Sifarma® na FSJ, foram poucas as oportunidades em que, durante o tempo de atendimento ao balcão, tive de recorrer à versão mais antiga do sistema. Este era mais utilizado para tarefas relacionadas com gestão de produtos, como receção de encomendas, devoluções e regularizações.

A nova versão permite um mais fácil acesso ao historial médico do utente, uma mais rápida consulta de todas as informações científicas sobre os produtos da venda, o impulsionamento do Cartão Saúde e das campanhas a ele associadas e a criação de outras campanhas.

Visto que nunca tinha trabalhado com nenhuma das versões desta ferramenta anteriormente, achei a versão nova muito mais intuitiva que a anterior, com uma apresentação muito mais organizada e de fácil entendimento, assim como uma ajuda no

atendimento, visto que os alertas e informações das fichas dos produtos eram muito mais perceptíveis durante a venda. Assim, considero que a utilização da versão mais antiga do Sifarma® constituiu, por vezes, um obstáculo para a minha celeridade nas tarefas e uma ameaça para o meu desempenho no estágio.

#### **4. Casos Clínicos**

##### **Caso Clínico 1**

**P.D., utente do sexo masculino, 63 anos, dirige-se à farmácia e refere que a unha do seu pé desenvolveu, novamente, uma mancha amarela e uma textura mais rugosa do que as outras unhas. Refere ainda que já tinha, há mais ou menos um ano atrás, ido à farmácia e lhe tinham dispensado um verniz que resultou e que a unha tinha ficado tratada.**

Comecei por explicar ao utente que a onicomicose é uma infeção fúngica da unha que acontece mais frequentemente nos pés e que as suas recidivas são muito frequentes, visto que os doentes não concluem devidamente o tratamento [1].

Recomendei que o utente fizesse novamente o tratamento com o verniz, que deve ser aplicado uma a duas vezes por semana, mas que o continuasse durante 9 a 12 meses, sem interrupções, para que a unha fosse regenerada por completo [1].

Para além do frasco de verniz (Amorolfina, 50 mg/mL), a embalagem do produto contém ainda limas para alisar a área superficial afetada, toalhetas de limpeza e espátulas para aplicar o verniz, assegurando que o tratamento seja o mais completo possível. As limas devem ser descartadas após cada aplicação, para que não ocorram possíveis contágios [2].

Reforcei o alerta de que o tratamento é extremamente moroso e deve ser continuado por um ano, mesmo que a aparência da unha seja normal e saudável antes dessa altura e que era indispensável uma correta higiene de todas as unhas diariamente.

##### **Caso Clínico 2**

**M.L., utente do sexo feminino, 30 anos, refere que se encontra com algum desconforto quando vai à casa de banho, vontade constante de urinar e ligeira sensação de desconforto e ardor quando o faz.**

Aconselhei a utente a consultar um médico, visto que os sintomas apresentados eram de uma infeção urinária, normalmente provocada por bactérias, e que iria necessitar de um antibiótico para a tratar. A utente referiu que não tinha oportunidade de ir de momento a uma consulta e que desejava um produto só para prevenir a evolução da infeção para algo mais forte. Dada a impossibilidade de dispensar algum medicamento, como um antibiótico, que necessitasse de receita média, optei por aconselhar a toma de um suplemento alimentar.

Recomendei a toma de *Symbiosys Cystalia*<sup>®</sup>, em saquetas, com estirpes de bactérias probióticas que ajudam na inibição da proliferação de bactérias patogénicas e arando vermelho, que contém ação antioxidante e impede a adesão das bactérias ao trato urinário. Este suplemento alimentar apresenta-se na forma de um pó orodispersível e deve ser tomada uma saqueta por dia, todas as manhãs [3].

Aconselhei ainda a ingestão de muita água ao longo do dia para evitar longos períodos de tempo sem urinar. Para prevenção de uma futura infeção, recomendei a utilização de um gel íntimo com pH ácido, que a limpeza após cada ida à casa de banho fosse sempre feita no sentido vagina para o ânus, evitando que as bactérias do reto se movam até ao trato urinário, e a utilização de roupa interior de algodão no lugar da roupa interior sintética, evitando o uso de roupa muito apertada.

### **Caso clínico 3**

**A.M., utente do sexo feminino, refere que o marido fez uma viagem para o estrangeiro e que, agora que regressou, tem tido episódios de diarreia e necessitava de um medicamento antidiarreico.**

A diarreia pode ter várias causas, mas dada a informação da viagem para o estrangeiro, questionei a utente sobre a possível alteração dos hábitos alimentares do marido durante o período da viagem, sobre a duração dos sintomas, sobre a possibilidade de poder ter havido a ingestão de algum produto ou água contaminados ou de algum medicamento não habitual.

A.M. afirmou que os sintomas tinham começado no dia do regresso, não superior a 3 dias, que a ingestão de produtos contaminados e de medicamentos era improvável, mas que a alimentação do marido nesse período tinha, de facto, sofrido alterações.

Depois da recolha de mais informação complementar, como por exemplo, a ausência de febre ou de sangue nas fezes, aconselhei a doente a levar ao marido *Imodium Rapid*<sup>®</sup>, que atua na diminuição da motilidade intestinal e, conseqüentemente, na diminuição do número

de defecações, mas que só deve ser utilizado em situações agudas. Cada comprimido de *Imodium Rapid*<sup>®</sup> contém 2 mg de Cloridrato de Loperamida, sendo que recomendei que, inicialmente, tomasse 2 comprimidos orodispersíveis e 1 de cada vez que ocorresse uma nova dejeção diarreica, sem ultrapassar a dose máxima de 8 comprimidos diários [4].

Para além do antidiarreico, devido à possível perda de líquidos e sais que ocorrem durante estas situações, recomendei uma solução para reidratação oral, *Dioralyte*<sup>®</sup>, que contém glicose e eletrólitos que ajudam na reposição do equilíbrio hidro-eletrolítico [5], assim como aconselhei também um probiótico, o UL-250<sup>®</sup>, para repor a flora intestinal, ao tomar uma saqueta 3 vezes por dia [6].

Para além da terapêutica farmacológica, alertei para a necessidade da ingerir muita água e de evitar alguns alimentos mais gordos, café e laticínios.

Informei ainda a utente que a diarreia, se aguda, é um sintoma normalmente autolimitado. No entanto existem várias exceções, nas quais é aconselhada a consulta por um médico, tais como o aparecimento de febre, náuseas, vómitos ou dor abdominal, assim como existência de fezes com sangue ou muco.

## **5. Conclusão**

A capacidade de nos adaptarmos a diferentes situações e de apresentar resolução para os mais diversos problemas que nos são apresentados no dia a dia é crucial para demonstrar que somos capazes de entrar no mundo do trabalho e prosperar em qualquer área de atuação farmacêutica que possamos praticar.

A área de atuação do farmacêutico com mais impacto na sociedade, a farmácia comunitária, tem como principais focos, desde sempre, a promoção da saúde e o doente. A intervenção do farmacêutico abrange não só a dispensa de medicação, mas a responsabilidade de melhorar a adesão às terapêuticas, de garantir que é dada toda a informação que seja pertinente ao doente sobre aquilo que vai tomar, promovendo um uso seguro e adequado do medicamento e o bem-estar de cada utente.

Senti-me privilegiada por poder aprender muito do que vou precisar para poder exercer a minha profissão no futuro com uma equipa tão diversificada e competente como a da Farmácia São José, que pauta por um atendimento de elevada qualidade. Todos os elementos têm um papel relevante na equipa e o objetivo principal de cada um é garantir que cada cliente recebe um atendimento personalizado, aumentando o sucesso e a adesão às terapêuticas, aumentar a fidelização dos mesmos à farmácia e proporcionar o acesso a um serviço de saúde de excelência a qualquer pessoa.

Acabo este estágio com um sentimento de crescimento pessoal, dotada de várias novas valências que me vão ser muito úteis enquanto futura profissional de saúde.

## Referências Bibliográficas

- [1] SÍMON A., – **Onicomiose**, *Centro de Informação do Medicamento*, 2019, [Acedido a 23 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e\\_publicacao\\_onicomicose\\_final\\_11078442995d9c62bb617db.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_onicomicose_final_11078442995d9c62bb617db.pdf)
- [2] INFARMED, I.P. – Resumo das Características do Medicamento - Amorolfina. [Acedido a 18 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [3] INFARMED, I.P. – Resumo das Características do Medicamento - *Symbiosys Cystalia*<sup>®</sup>, [Acedido a 13 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [4] INFARMED, I.P. – Resumo das Características do Medicamento - *Imodium Rapid*<sup>®</sup>. [Acedido a 21 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [5] INFARMED, I.P. – Resumo das Características do Medicamento - *Dioralyte*<sup>®</sup>, [Acedido a 21 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [6] INFARMED, I.P. – Resumo das Características do Medicamento - UL-250<sup>®</sup>,. [Acedido a 21 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA  
BLUEPHARMA



## **Abreviaturas**

*FFUC* – Faculdade de Farmácia da Faculdade de Coimbra

*GMP* – Good Manufacturer Practices

*HPLC* – *High Pressure Liquid Chromatography*

*IF* – Indústria Farmacêutica

*MICF* – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

*RPM* – Rotações Por Minuto

*SWOT* – *Strenghts* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças)

*UV* – Ultra- Violeta

## **1. Introdução**

O presente relatório tem como finalidade expor uma análise dos pontos fortes (*Strengths*), dos pontos fracos (*Weaknesses*), das oportunidades (*Opportunities*) e das ameaças (*Threats*) (análise SWOT) do meu estágio curricular em Indústria Farmacêutica.

O estágio, realizado na Bluepharma, decorreu no âmbito do término do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). Teve início a 11 de abril, tendo a duração de 3 meses e proporcionou um contacto mais próximo com a Indústria Farmacêutica (IF) e a consolidação de conhecimentos adquiridos nas restantes unidades curriculares do curso.

Frequentar o MICF permite a aquisição de fundamentos e o desenvolvimento de competências nas diversas áreas do setor farmacêutico. Por isso, é extremamente vantajoso que a FFUC nos proporcione esta oportunidade de, durante o estágio, poder contactar com o mundo do trabalho na área da IF.

## **2. Bluepharma**

A Bluepharma Indústria, S.A é uma empresa do setor da Indústria Farmacêutica, sediada em Coimbra. Contando já com mais de 700 colaboradores e 20 anos de atividade, encontra-se em constante expansão, tanto no mercado português como no mercado internacional [3].

A empresa pauta pela inovação, competência e dinâmica dos profissionais que nela trabalham, levando o nome da Indústria Farmacêutica Portuguesa a muitos outros países [3].

Para além disso, detém instalações espaçosas e modernas e laboratórios totalmente equipados e preparados para a investigação, o desenvolvimento e a garantia da qualidade dos produtos farmacêuticos. Um dos casos é o laboratório das Dissoluções, em especial do departamento de desenvolvimento Galénico e Analítico, no qual decorreu a quase totalidade do meu estágio [2][3].

### **2.1. Departamento de Desenvolvimento Analítico**

O Departamento de Desenvolvimento Analítico e Galénico (DAG) está integrado na área de investigação e desenvolvimento da Bluepharma e compreende os setores de Desenvolvimento Galénico, de Desenvolvimento Analítico e das Estabilidades [2].

## 2.2. Laboratório de Dissoluções do DAG

O meu estágio teve lugar no laboratório do DAG, onde se realizam ensaios de dissoluções [2].

Os ensaios de dissolução têm uma elevada importância no desenvolvimento analítico/galénico de um produto farmacêutico, sendo uma etapa imprescindível durante o mesmo. São métodos que medem a taxa de libertação de um fármaco de uma forma farmacêutica, usados para a avaliação da qualidade do produto e da sua bioequivalência, para previsão da biodisponibilidade e para auxiliar no aumento da eficácia terapêutica.

Para a realização de uma dissolução há determinados aspetos críticos a ter em conta, sendo um deles o meio de dissolução onde é realizada a mesma.

Para a seleção do meio de dissolução é necessário ter atenção às propriedades físico-químicas da substância ativa, tal como a solubilidade e a estabilidade desta no meio, às propriedades da forma farmacêutica, ao seu mecanismo de libertação e à taxa de desagregação. O meio deve ter ainda um elevado poder discriminatório, ser biorrevelante e ter um volume adequado à dissolução.

Entre outros parâmetros a ter em conta durante a seleção deste meio, é preciso ter em consideração o uso, ou não, de tensoativos e de enzimas.

O equipamento é outro dos aspetos críticos para este ensaio, sendo este dependente da formulação. A Bluepharma dispõe nos seus laboratórios de vários tipos de dissolutores e espectrofotómetros. Para os dissolutores existem vários tipos de *apparatus*, sendo que os mais usados no laboratório da Bluepharma são as pás, os cestos e as pás sobre os discos, escolhidos tendo em conta a forma farmacêutica a ser analisada. (Quando a formulação é uma cápsula, usam-se, normalmente, os cestos ou opta-se pelo uso de pás com o auxílio de *sinkers*. Se a formulação é um comprimido, as pás são o *apparatus* mais usado).

Perante a escolha do *apparatus* é importante definir a velocidade de agitação, variando, numa forma farmacêutica sólida oral entre os 25 e os 150 Rotações Por Minuto (RPM), sendo que fora deste intervalo de valores a rotação torna inapropriada por hidrodinâmica inconsistente (inferior a 25 rpm) ou por demasiada turbulência (superior a 150 rpm).

É de salientar a importância do *Study design* de uma dissolução, onde são escolhidos, entre outros, os pontos de colheita e o perfil de dissolução, a amostragem, o tipo de filtração e o tipo de quantificação posterior da análise.

No desenvolvimento analítico, iniciam-se sempre estes ensaios com colheitas manuais (o analista colhe manualmente, a cada ponto de colheita, o volume de amostra necessário tratando a amostra para posterior quantificação. Esse tratamento de amostra pode envolver, por exemplo, filtração, com filtros previamente validados, centrifugação e/ou diluições). Só após comparação de colheita manual *versus* colheita automática é que a última pode ser validada e usada em rotina. Esta comparação é realizada segundo normas internas avaliando a variabilidade entre os dois tipos de amostragem.

Também no desenvolvimento, é necessária a validação dos processos de filtração, sendo feitos variados testes. A filtração, para além de essencial para eliminar qualquer partícula ou substâncias não dissolvidas, remove também excipientes da formulação não solúveis. Existem dois tipos de filtros: os on-line e os de seringa, que devem sempre testados antes da utilização.

As especificações do ensaio são depois reportadas tendo em conta os resultados de quantificação das amostras. Os métodos desenvolvidos para quantificação das amostras baseiam-se em técnicas de HPLC ou ainda técnicas UV. Os métodos de HPLC permitem maior sensibilidade e permitem a quantificação de mais do que uma substância em simultâneo e a quantificação por UV, que é mais simples e rápida, no entanto propicia uma maior probabilidade de interferência.

Durante toda a dissolução é essencial uma observação cuidada pelo analista de todo o ensaio, o registo de qualquer ocorrência e a compreensão prévia de todo o método analítico.

### **3. Análise SWOT**

#### **3.1. Pontos Fortes**

##### **3.1.1. Sessão de acolhimento**

É fundamental ressaltar que, desde o início do estágio, a equipa da Bluepharma se destacou pela excelente integração dos estagiários.

Logo no primeiro dia, a equipa dos Recursos Humanos promoveu uma sessão de acolhimento. Esta sessão revelou-se uma mais valia para conhecer a empresa, a sua história, a sua equipa, os valores pelos quais se regem e as perspetivas para o futuro desta empresa.

Embora com as devidas restrições, devido à situação pandémica em que vivemos, também a visita aos diversos setores e instalações da Bluepharma foi importante para conhecer melhor a estrutura e organização dos diversos departamentos e laboratórios, assim como nos permitiu uma apresentação breve à nossa nova equipa de trabalho.

### **3.1.2. Ambiente de trabalho e integração na equipa**

No laboratório das dissoluções, fui recebida por uma equipa de trabalho com excelentes profissionais, que não só mostraram ter uma elevada competência no seu trabalho diariamente, como um inigualável espírito de equipa.

Proporcionaram-me uma partilha imensa de conhecimentos e formação e incentivaram e apoiaram sempre a minha autonomia para a realização de várias tarefas e funções durante o meu estágio. Foi muito vantajoso ter a confiança e o acompanhamento da minha formadora, da minha mentora e da restante equipa para realizar todo o meu trabalho.

### **3.1.3. Consolidação de conhecimentos prático-laboratoriais**

A importância da componente prático-laboratorial a que temos acesso durante todo o mestrado é realçada ao longo do estágio, onde me foi dada a possibilidade de aplicar e aprofundar conhecimentos (tanto teóricos como práticos), assim como de adquirir novas competências e aptidões, consolidando assim 5 anos de aprendizagens.

Para além de poder executar as dissoluções, manuais, automáticas e online, a preparação do equipamentos para as mesmas, a filtração das amostras e a quantificação pela técnica de espectrofotometria UV, pude ainda, no laboratório, realizar diversas outras tarefas que me ajudaram nesta consolidação de conhecimento de várias unidades curriculares, tais como: pesagem de amostras, preparação de padrões, soluções e meios de dissolução, trabalho com o eléctrodo de pH (verificação/ajuste de pH, calibração do eléctrodo) e contacto com a prática de quantificação por HPLC.

### **3.1.4. Cumprimento das Good Manufacturer Practices**

As *Good Manufacturer Practices* (GMP) são um conjunto de medidas que devem ser aplicadas durante todo o processo de desenvolvimento e produção de produtos farmacêuticos, com o intuito de assegurar o controlo da qualidade e segurança dos mesmos [1].

Os colaboradores da Bluepharma recebem formação inicial e anual de GMP, permitindo que a empresa cumpra as mesmas, garantindo, assim, os padrões de qualidade exigidos e esperados durante todo o circuito do medicamento. As GMP são de elevada relevância no setor farmacêutico e é importante que uma empresa como a Bluepharma, que se caracteriza pelo rigor elevado, garanta a eficácia, segurança e qualidade dos seus produtos, desde as fases iniciais do desenvolvimento até a introdução no mercado [1].

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. COVID-19**

Em pleno período de pandemia, a Bluepharma conseguiu assegurar o trabalho dos colaboradores da empresa, embora optasse pela divisão das equipas em turnos e pela adoção do teletrabalho, quando possível. Foi sempre assegurada a limpeza e desinfeção de todos os espaços na Bluepharma e foram garantidas as regras de segurança requeridas, como o uso de máscara e o distanciamento entre colaboradores.

No entanto, não foi possível ter a experiência completa do estágio curricular. A divisão por turnos, embora eficaz para evitar a sobrelotação dos laboratórios e espaços comuns da empresa, tornou difícil a minha ligação com alguns elementos da equipa que não fazia parte do meu turno ou que trabalhavam remotamente.

Também não me foi possível conhecer o funcionamento de alguns departamentos da empresa, devido às restrições de movimentação e acessos e, na minha opinião, algumas das formações poderiam ter sido mais vantajosas se fossem em formato presencial.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Contínua formação interna**

O plano de estágio da Bluepharma visa proporcionar aos estagiários a mais completa formação possível.

Tive a oportunidade de assistir a formações de contexto mais específico, relacionadas com as dissoluções e o desenvolvimento analítico, que me ajudaram a fundamentar todo o trabalho prático realizado, e outras de carácter mais geral, nomeadamente sobre Farmacovigilância, *Good Manufacturer Practices* (GMP) e Investigação de falhas laboratoriais, entre outras.

Ainda que num contexto mais reservado, foram-me dadas também algumas formações presenciais, que deram a conhecer alguns procedimentos técnicos dos laboratórios.

Esta formação contínua foi essencial para que pudesse sair da empresa dotada de variadas competências relevantes para o meu futuro e para que houvesse um envolvimento ainda maior no ambiente profissional ao meu redor.

### **3.3.2. Relações interpessoais**

Numa altura em que o COVID-19 obrigou a uma diminuição do trabalho presencial nas empresas, foi importante ter a oportunidade de estagiar no laboratório das dissoluções e não remotamente, como aconteceu com muitos dos meus colegas. O trabalho em equipa facilitou a minha confiança para mostrar as minhas dificuldades e esclarecer as minhas dúvidas sempre que precisei e ajudou na minha evolução durante os 3 meses que estive na empresa.

A partilha de laboratório com outros departamentos (Controlo de qualidade e Estabilidades) permitiu-me, também, ter uma melhor perspetiva da realidade do trabalho realizado na Bluepharma e ter noção do extenso percurso que um produto farmacêutico tem dentro da Indústria. Foi extremamente relevante para incentivar as relações interpessoais e perceber a necessidade de cooperação e colaboração entre os diferentes setores de uma empresa farmacêutica.

### **3.3.3. Contacto com novas áreas profissionais**

A exigência do mundo do trabalho impõe que, cada vez mais, o farmacêutico seja detentor de uma formação profissional abrangente, conferindo-lhe uma posição vantajosa perante a concorrência.

A oportunidade de realizar um estágio no setor da Indústria Farmacêutica é não só enriquecedora pelo facto de nos elucidar e de nos dotar de conhecimentos práticos essenciais para o nosso futuro, como nos confere competências em áreas de trabalho menos comuns do que a farmácia comunitária, melhorando a nossa capacidade de adaptação, e que poderão abrir mais opções e oportunidades quando chegarmos ao mercado de trabalho.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Quantidade de projetos**

Durante os três meses que estagiei, foram várias as vezes em que trabalhei, simultaneamente, numa grande quantidade de projetos, em conjunto com a minha formadora. Devido ao facto de estar há tão pouco tempo na empresa e com pouca experiência neste setor, senti que, por vezes, não conseguia acompanhar todo o trabalho ao meu redor.

A Bluepharma é uma empresa grande e dinâmica e o número de pedidos de dissoluções, com prazos de entrega de resultados apertados, é muito elevado. A capacidade de resposta oferecida, por vezes, não era a desejável, mas a possível. Acho que seria indispensável, antes de serem aceites todos os projetos a trabalhar, ter uma melhor organização em termos de prazos a ser cumpridos pelos laboratórios e, na minha opinião, o trabalho de um analista devia ser mais valorizado.

### **4. Conclusão**

Ao acabar o curso de MICE, consegui compreender que o farmacêutico pode ter um papel interveniente em várias áreas do setor do medicamento e que a Indústria é uma das mais importantes.

A indústria farmacêutica procura, cada vez mais, inovar e desenvolver produtos novos, e investe também em profissionais capazes de se adaptarem às mais diversas necessidades e desafios que esta procura pode trazer, com experiência e conhecimentos abrangentes.

Este estágio foi fundamental para a consolidação dos imensos conhecimentos teóricos e práticos adquiridos durante o meu percurso académico e para o desenvolvimento de competências que me permitirão uma melhor integração na vida profissional, se optar por esta área.

A experiência na Bluepharma excedeu as minhas expectativas e foi extremamente importante ter a oportunidade de fazer este estágio numa empresa que se encontra em constante desenvolvimento e valoriza a integração de profissionais jovens nas suas equipas, demonstrando uma vantagem para quem termina a sua formação académica.

## 5. Referências Bibliográficas

[1] Europeans Medicine Agency, - *Good manufacturing practice*, [Acedido a 17 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>

[2] BLUEPHARMA – *Development*, [Acedido a 13 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/innovation/development.php>

[3] BLUEPHARMA – *Bluepharma Group*, [Acedido a 13 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>

# Monografia

## ***“GOTA TOFÁCEA CRÓNICA E SEU TRATAMENTO”***

Sob orientação do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage

## **Abreviaturas**

*AU* – Ácido Úrico

*AINE* – Anti-inflamatório Não Esteróide

*AMP* – Monofosfato de Adenosina

*ASC* – Proteína *Speck-like* Associada à Apoptose

*COX* – enzimas ciclooxigenase

*DAMP* – Padrão Molecular Associado a Sinais de Alarme

*GMP* – Monofosfato de Guanina

*IL-1R* – Recetores de Interleucinas da Família I

*MyD88* – Fator de Diferenciação Mieloide 88

*NF- $\kappa$ B* – Factor de Transcrição Nuclear *Kappa B*

*NLR* – Recetor *Nod-like*

*PAMP* – Padrão Molecular Associado a Agentes Patogénicos

*PNP* – Purina Nucleósido Fosforilase

*ROS* – Espécies Reativas de Oxigénio

*TGF- $\beta$*  – Fator de Crescimento Transformante- $\beta$

*TLR* – Recetor Transmembranar *Toll-like*

*TNF* – Fator De Necrose Tumoral

*UM* – Urato Monossódico

## **Resumo**

A gota é uma das formas de artrite inflamatória mais comum no mundo [1]. É estimado que na população portuguesa a prevalência desta doença seja de 1,3% [1][2], estando em crescimento [1], com o surgimento da primeira crise entre os 40 e os 60 anos e sendo mais frequente nos homens [3].

É fundamental sensibilizar os doentes para a importância de um diagnóstico precoce e início de uma terapêutica adequada e mudança do estilo de vida [4].

A gota tofácea crónica consiste na fase clínica mais grave e ocorre em doentes com evolução duradoura da doença ou que não realizam ou aderem à terapêutica [5].

A variedade de opções terapêuticas existentes atualmente, no mercado e em estudo, realça a possibilidade de os doentes viverem com qualidade de vida, através do tratamento dos sintomas da gota e da prevenção de crises agudas recorrentes [4].

**Palavras-chave:** Gota crónica, ácido úrico, terapêutica, tofo.

## **Abstract**

Gout is one of the most common forms of inflammatory arthritis in the world [1]. It is estimated that in the Portuguese population the prevalence of this disease is 1.3% [1][2], growing potential, [1] with the onset of the first crisis between 40 and 60 years of age and being more frequent in men [3].

It is essential to sensitize patients to the importance of an early diagnosis and the beginning of an adequate and lifestyle change [4].

Chronic tophaceous gout is the most severe clinical stage and occurs in patients with long-term disease progression or who do not undergo or adhere to therapy [5].

The variety of therapeutic options currently available, on the market and under study, enhances the possibility for patients to live with quality of life, through the treatment of gout symptoms and the prevention of recurrent acute crises [4].

**Keywords:** *Chronic gout, uric acid, therapeutic, tophus.*

## 1. Introdução

A gota é uma doença reumática, de caráter inflamatório, que resulta da deposição de cristais de Urato Monossódico (UM) nas articulações e em tecidos subcutâneos, devido a concentrações séricas de Ácido Úrico (AU) elevadas [6][7][8].

Dependendo da evolução da doença e da capacidade de controlo dos níveis de AU sérico, é necessária a escolha de um tratamento adequado a cada situação. Para o controlo de crises agudas, com a finalidade de minorar a dor e inflamação nas articulações, recorre-se a anti-inflamatórios não esteróides, colquicina ou corticosteróides. A fim de prevenir ou diminuir as crises futuras e recorrentes, em casos de gota crónica, existem fármacos que ajudam a diminuir os níveis de AU a longo prazo, tais como os inibidores de xantina oxidase, os uricosúricos e Uricolíticos [6][7].

A terapêutica deve ser ajustada a cada doente e é indispensável o acompanhamento por parte de um profissional de saúde de todas as fases da mesma. As mudanças no estilo de vida e na dieta são também extremamente importantes para o combate da hiperuricemia e da gota [3][4].

## 2. Ácido Úrico

O Ácido Úrico (AU) é um ácido orgânico fraco, de pka 5.75, e é produzido no final do processo de degradação de purinas [9][10][11].

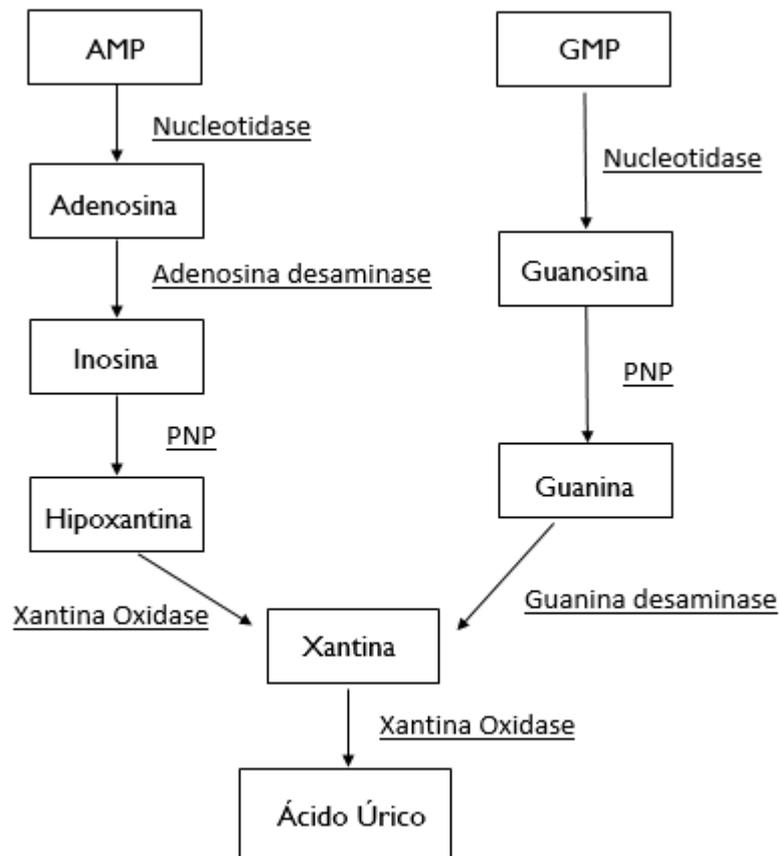
As purinas são bases nitrogenadas, sendo exemplo delas a adenina e a guanina, que são encontradas nos ácidos nucleicos [10]. A origem das purinas pode ser endógena ou exógena. Exogenamente, a quantidade de purinas varia consoante a dieta e após a ingestão sofrem conversão para AU, visto que já não são necessárias para auxiliar no processo de síntese de ácidos nucleicos [8][10][12].

No processo de degradação das purinas (**Figura 1**) ocorre a conversão do monofosfato de adenosina (AMP) em inosina e de monofosfato de guanina (GMP) em guanosina [10][13]. A primeira conversão pode acontecer por desaminação do AMP pela enzima desaminase (origina monofosfato de inosina) e posterior desfosforilação pela nucleotidase ou pelo mecanismo contrário, onde ocorre primeiro remoção de um grupo fosfato pela nucleotidase (origina adenosina) seguido de remoção de um grupo amino pela adenosina desaminase, dando origem à inosina. Já a segunda conversão, do GMP em guanosina, é realizada por uma Nucleotidase [10].

Tanto a inosina como a guanosina sofrem conversão posterior pela purina nucleósido fosforilase (PNP), dando origem às purinas hipoxantina e guanina, respectivamente [10].

Segue-se uma desaminação da guanina pela enzima guanina desaminase, formando xantina. Igualmente para obter xantina, a hipoxantina sofre oxidação por parte da xantina oxidase [10].

Por fim, a xantina oxidase é usada novamente para converter o composto obtido, a xantina, que é uma base purínica, em AU [10].



**Figura 1** – Processo de degradação enzimática de purinas, em humanos [10].

No caso dos humanos, o AU é o produto final da degradação das purinas, enquanto que noutros mamíferos ele é posteriormente oxidado a alantoína pela enzima uricase [14]. A consequência da inexistência da enzima uricase é o aparecimento de níveis de AU mais elevados em humanos em comparação com outros mamíferos [9][13]. Normalmente, o AU tem atividade antioxidante [6][8][9].

A concentração de AU pode ser medida no sangue e na urina. O intervalo de valores de AU séricos considerados de referência é de 1,5 a 6,0 mg/dL para indivíduos do sexo feminino e

2,5 a 7,0 mg / dL para indivíduos do sexo masculino. Os valores de AU no sangue são considerados elevados a partir dos 6,8 mg/dL ou 405  $\mu$ mol/L, onde se atinge o limite de solubilidade [4].

Por esta razão, quando a concentração de AU ultrapassa este valor, estamos na presença de hiperuricemia e é possível a formação de cristais de UM, que posteriormente precipitam e podem dar origem aos tofos gotosos [13].

### **3. Eliminação**

A principal via de eliminação do AU é renal, sendo que apenas um terço do AU produzido é eliminado através do trato gastrointestinal [4]. Esta excreção renal ocorre após filtração glomerular, seguida de reabsorção de quase 90% do AU para o sangue, no segmento S1 do túbulo proximal, com o auxílio de transportadores, e posterior secreção no segmento S2 (a quantidade de AU secretada é maior que a quantidade reabsorvida). A reabsorção pós secreção ocorre num local mais distal do túbulo proximal e apenas aproximadamente 10% do AU filtrado aparece na urina [8][10].

### **4. Hiperuricemia**

A uricemia é o resultado da diferença entre a soma das purinas de origem exógena (ingeridas) e de origem endógena e a quantidade excretada de AU [10][14].

Quando ocorre aumento da produção de AU e/ou um comprometimento da excreção renal de AU, os níveis séricos deste aumentam significativamente, resultando em hiperuricemia [6][15]. A excessiva produção de AU pode ser justificada por causas genéticas, como por exemplo, a atividade enzimática na sua síntese estar aumentada, ou por aumento na ingestão de purinas ou devido à quimioterapia. A diminuição da excreção do AU deve-se normalmente à toma de fármacos que interfiram com a mesma ou devido a uma insuficiência renal [4][8].

Normalmente, considera-se hiperuricemia quando os valores ultrapassam os 7,0 mg/dL em homens e 6,0 mg/dL em mulheres [15]. A hiperuricemia é um fator de risco associado a múltiplas patologias em humanos, tais como a gota, hipertensão, aterosclerose, hiperlipidemia, diabetes e obesidade [13][16].

## **5. Gota**

A gota é uma doença inflamatória dolorosa e surge quando o AU sérico se acumula e cristaliza em depósitos de UM, devido ao aumento da sua concentração no sangue. Estes depósitos localizam-se, normalmente, nas articulações ou nos tecidos próximos destas e os cristais podem desencadear processos inflamatórios [8][17]. Em muitos casos, a articulação metatarsofalângica do dedo do pé é tida como a primeira articulação a ser afetada e apenas mais tarde afeta outras articulações [6][18][19].

Pode ocorrer acumulação dos cristais nos rins, formando-se cálculos renais, geralmente muito dolorosos [6][20].

### **5.1. Fases da Gota**

Num período inicial, a gota surge em episódios agudos, manifestando-se com inflamação numa única articulação, dor aguda, mas intensa e outros sinais inflamatórios que desaparecem, normalmente, ao fim de uma semana, com ou sem a administração de fármacos [6][20][21].

Quando a crise aguda é resolvida, e até à seguinte, o doente não apresenta quaisquer sintomas ou sinais de gota [19][20][21].

Nos casos em que o doente não faz tratamento para a hiperuricemia e os níveis de AU se mantêm elevados durante um grande período de tempo, as crises tornam-se cada vez mais frequentes e prolongadas, culminando na cronicidade da doença [6][20][21]. Em casos mais graves, pode ocorrer a deposição de UM, levando à formação de tofos gotosos em várias articulações [7][20][21].

### **5.2. Sinais e sintomas**

É extremamente importante estar atento a qualquer sinal ou sintoma que possa aparecer ao longo do tempo, visto que, inicialmente, os elevados valores de AU no sangue podem passar despercebidos, assintomaticamente [6][15][22].

Durante a fase aguda, os sintomas tornam-se mais perceptíveis, manifestando-se sinais de inflamação na articulação, como inchaço (edema), dor intensa ao toque, vermelhidão e sensação de calor, assim como febre. Estes sintomas são mais comuns nos membros inferiores (joelhos, pés e tornozelos), mas também aparecem nos membros superiores (mãos e cotovelos) [6][15].

Numa fase mais avançada, a dor e a inflamação tornam-se constantes, em várias localizações do corpo, podendo mesmo levar à deformação permanente das articulações. Se ocorrer a formação de tofos gotáceos, devido à acumulação dos cristais de UM, pode ocorrer uma ainda maior incapacitação do doente [6][18].

Para além de tudo o referido anteriormente, os problemas renais, tais como cálculos e insuficiência renal, e metabólicos, como a hipertensão, são problemas associados à doença [6][20].

### **5.3. Fatores de risco**

A idade, o sexo, a dieta, a toma concomitante de fármacos e até mesmo a genética são possíveis fatores que podem afetar os níveis de AU no sangue e, conseqüentemente, a gota. Mutações genéticas podem estar associadas à produção excessiva ou ao déficit de excreção de AU no organismo. A presença de historial familiar de gota pode traduzir uma maior predisposição a desenvolver gota [1][6][19].

A gota é uma das doenças reumáticas mais prevalentes no mundo ocidental, atingindo principalmente doentes do sexo masculino, devido ao facto de as mulheres possuírem níveis basais mais baixos de AU sérico [10][20]. A manifestação da doença ocorre, normalmente, a partir dos 40 anos nos homens e apenas aos 60 anos nas mulheres (pós menopausa), sendo que sua prevalência aumenta, em ambos os sexos, com a idade [4][6][11].

A obesidade é um fator de risco para a gota [1][4] e a perda de peso corporal está normalmente associada a um aumento da excreção de AU renal e ao combate à hiperuricemia [7][20].

Certos fármacos podem também prejudicar a eliminação do AU pela urina, sendo considerados fatores de risco para doentes com gota, como é o caso dos diuréticos de ansa e tiazídicos e da ciclosporina [4][19].

Tendo em conta estes fatores de risco apresentados anteriormente, o tratamento não farmacológico torna-se indispensável [5][17].

### **5.4. Tratamento não farmacológico**

Um dos mais importantes aspetos a atentar no tratamento desta doença é a dieta, que deve ser o mais equilibrada possível [6][19].

Pacientes com gota devem restringir a ingestão de proteína animal e alimentos ricos em purina (por exemplo, carne bovina e de caça, vísceras de animais, charcutaria e marisco) e

evitar o álcool (especialmente cerveja) e as bebidas açucaradas [23]. Por outro lado, o consumo de vegetais e de produtos lácteos com baixo teor de gordura é aconselhado, assim como a ingestão de água [1][4][7].

A prática de exercício físico regular para controlo do peso deve ser adotada, pressupondo também uma possível melhoria da mobilidade do doente [7][17][19].

Para além disso, durante uma crise de gota é aconselhado o repouso e o doente deve evitar fatores que agravem a situação clínica [17].

No caso de doentes hiperuricémicos mas assintomáticos não é aconselhada qualquer tratamento farmacológico, no entanto, é aconselhada a adoção de algumas destas mudanças no estilo de vida [4].

### **5.5. Critérios de Diagnóstico**

Inicialmente, para que se obtenha uma maior perceção do quadro clínico do doente, são necessárias análises sanguíneas, análises ao líquido sinovial e radiografias às mais prováveis articulações afetadas. O historial clínico também deve ter sido em conta [7][8][24].

Os critérios do *American College of Rheumatology* são os mais utilizados para o diagnóstico de gota [7][8][24].

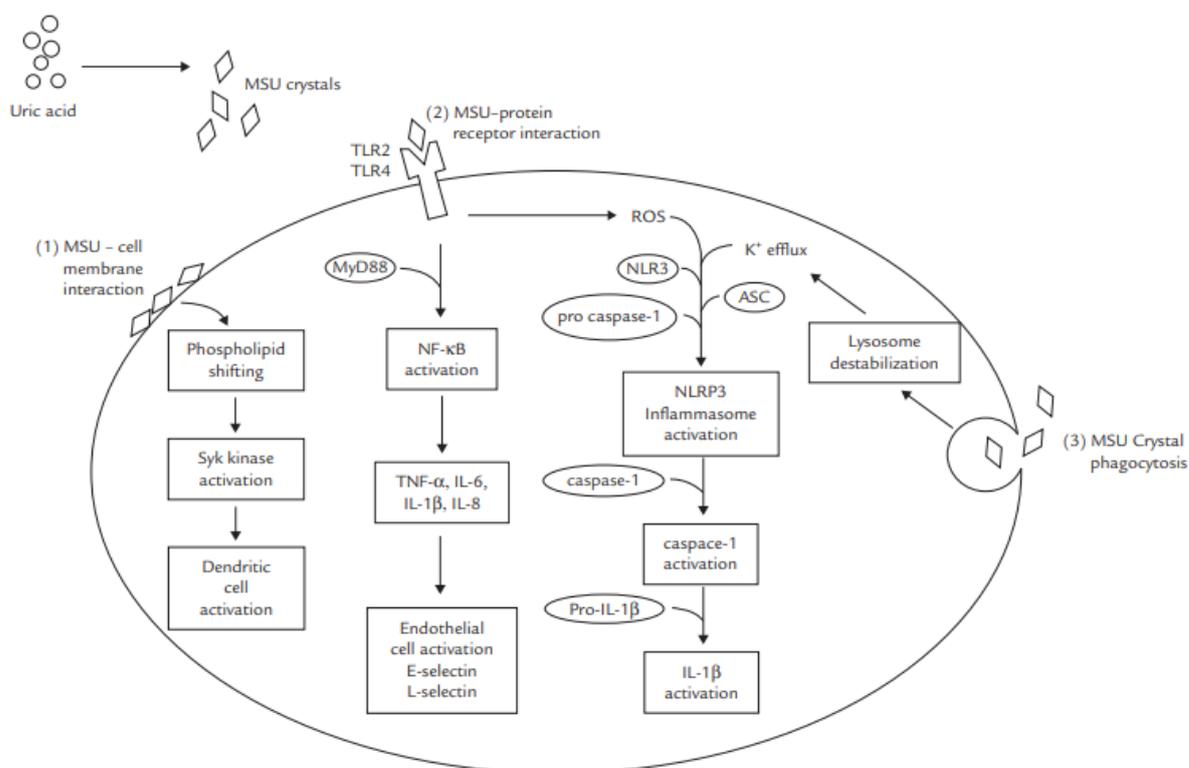
Segundo os mesmos, é diagnosticada gota quando se verifica:

- 1) Presença de cristais de urato monossódico no líquido sinovial da articulação afetada [7][8][23][24][25].
- 2) Presença de um tofo que contenha cristais de UM, comprovado por exames histológicos [7][8][23][24][25].
- 3) Presença de algumas das seguintes condições:
  - Crise de artrite numa articulação;
  - Hiperuricemia;
  - Suspeita de presença de tofos;
  - Vermelhidão numa articulação;
  - Desenvolvimento de inflamação;
  - Múltiplas crises agudas de artrite [7][8][23][24][25].

As análises sanguíneas não são conclusivas para o diagnóstico de gota, dado que uma pessoa com hiperuricemia pode não desenvolver gota [4][23]. No entanto, é importante que estes níveis de AU sejam monitorizados para o ajuste de dose dos fármacos e para acompanhar a evolução da doença [25][26].

## 6. Inflamação

A patologia molecular da inflamação associada à gota envolve várias vias (**Figura 2**) desencadeadas simultaneamente por uma variedade de interações entre os cristais de UM e a superfície das células [8][27].



**Figura 2** – Mecanismos de inflamação mediada por cristais de urato monossódico (UM) na gota. (Retirado de [32])

Embora os mecanismos bioquímicos que correlacionam a precipitação dos cristais de UM com a inflamação das articulações não sejam ainda totalmente conhecidos, envolvem várias moléculas que participam na resposta do sistema imunológico inato [8][32].

A cristalização do UM ocorre quando a concentração plasmática do urato ultrapassa a sua solubilidade, ou seja, uma concentração superior a 7 mg/dL. Para além disso, também o pH, a temperatura, a força iónica e a própria ligação do urato às macromoléculas plasmáticas afetam o processo de cristalização [8][32].

De acordo com o que é sugerido na literatura, inicialmente, as macromoléculas plasmáticas, tal como a albumina, participam no processo de nucleação dos cristais. Posteriormente, anticorpos como a imunoglobulina G e a Imunoglobulina M, procedem ao reconhecimento das suas superfícies e à estabilização e promovem a cristalização [8][32].

Após o processo de cristalização estar finalizado, estes cristais de UM são considerados padrões moleculares associados a sinais de alarme (DAMPs) e são reconhecidos pelas células do sistema imunitário inato. Podem ocorrer, de seguida, diversos mecanismos de ativação de respostas inflamatórias, gerando citocinas pro-inflamatórias interleucina 1 (IL-1) [8][27][32].

Num dos mecanismos, ocorre fagocitose dos cristais, um efluxo de potássio é detetado e espécies reativas de oxigénio são geradas, funcionando com estímulo para a ativação do inflamassoma NLRP3. A formação do mesmo ocorre quando uma Proteína *Speck-like* Associada à Apoptose (ASC) e pro-caspase-1 sofrem acoplamento com um recetor NLR (recetor *nod-like*). O inflamassoma, por sua vez, já ativo, induz a maturação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 $\beta$  [8][27][32].

Num segundo mecanismo, os cristais ligam-se a recetores *Toll-like* (TLRs) e na presença do fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88) contribuem para a indução do Fator De Transcrição Nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) e de outros fatores de transcrição pró-inflamatórios, levando a um aumento da libertação de moléculas pró-inflamatórias, tais como o Fator De Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6, e IL-8. Estas moléculas aumentam a expressão de moléculas de adesão celular endoteliais, incluindo a seletina-E e L, a molécula de adesão intercelular-1 e a molécula de adesão vascular-1, levando ao deslocamento de neutrófilos para os locais onde existe deposição de cristais [8][32].

Adicionalmente, ocorre estimulação da fosforilação de tirosina nos neutrófilos, levando à produção de radicais superóxido necessários para a formação do inflamassoma NLRP3 e para a ativação dos próprios neutrófilos. Esta ativação promove a produção de IL-1 $\beta$  [8][27][32].

Quando os cristais, por outro lado, interagem com a superfícies das células dendríticas sem a necessidade de um recetor específico, provocam uma cascata de sinalização intracelular que causa a ativação da tirosina quinase e conseqüentemente a ativação das mesmas células dendríticas [8][32].

## **7. Crises de gota aguda – Tratamento**

As crises agudas de gota são, normalmente, autolimitadas, podendo mesmo não ser necessário qualquer tratamento [3][21]. Uma das razões apontadas para que tal aconteça pode ser o facto de macrófagos procederem à fagocitose de cristais de UM, evitando o início de um processo inflamatório [27][32].

Quando necessário pode recorrer-se à terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides, colquicina ou corticosteróides, tendo como principal objetivo reduzir os sintomas e a inflamação [13][24]. Na escolha do medicamento a administrar deve ter-se em conta as possíveis interações medicamentosas ou contraindicações associadas às restantes patologias do doente e a severidade da crise [13].

### **7.1. Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINES)**

Os AINES são fármacos com propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas. Inibem as enzimas ciclooxigenase (COX), impedindo a síntese de tromboxanos e prostaglandinas, diminuindo assim a resposta inflamatória e reduzindo a dor [13][28][29].

Os efeitos secundários mais reportados devido ao uso de AINES são perturbações gastrointestinais, como hemorragias e úlceras gástricas, e disfunção renal [7][28]. Embora o uso dos AINES seja muito comum, deve ser evitada a sua toma em doentes com historial de úlceras gástricas ou com insuficiência renal. A utilização prolongada de AINES pode levar a complicações graves, pelo que não é aconselhada [28][30].

### **7.2. Colquicina**

A colquicina é o fármaco de primeira linha na terapêutica das crises agudas de gota ou como profilaxia a longo prazo destas crises em doentes com gota crónica que façam tratamento com fármacos que inibam a síntese do AU [8].

Para além das principais indicações na gota, este fármaco tem aprovação para uso no tratamento da Febre Mediterrânea Familiar e pode ser ainda indicado no tratamento da doença de *Behçet* e de doenças arteriais coronárias [31].

A colquicina é um produto natural extraído de plantas do género *Colchicum* e tem propriedades essencialmente anti-inflamatórias [13]. Deve ser iniciado o tratamento assim que os primeiros sintomas de crise aguda foram sentidos [8].

### **7.2.1. Via de administração e dosagens**

Está disponível no mercado em comprimido ou em cápsula, no entanto a sua via de administração mais vulgar é a oral, sendo a única disponível em Portugal. A dose diária máxima é de 2 mg, devendo ser ajustada de acordo com as necessidades terapêuticas do doente e aconselham-se aumentos graduais da dose até atingir a ideal (i)(co). É importante que todo o processo seja monitorizado para que não ocorram sobredosagens ou efeitos secundários associados à toma [33].

As concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 2h após a toma e o seu tempo de semivida aproxima-se das 17h [33].

### **7.2.2. Mecanismo de Ação**

A colquicina interfere em múltiplas vias pró e anti-inflamatórias associadas à gota [12][32].

O fármaco liga-se às tubulinas  $\alpha$  e  $\beta$ , criando um complexo que impede a polimerização das mesmas em microtúbulos. Ao fazê-lo, previne o transporte de alguns organelos, a secreção de citocinas e controla a expressão de certos genes, inibindo vários processos que conduzem à inflamação e reduzindo a capacidade fagocitária das células [13][32][31].

Por exemplo, um dos mecanismos de ação compreende a inibição da ativação do inflamassoma NLRP3, prevenindo assim a libertação das citocinas IL-1  $\beta$ . Esta inibição ocorre devido à suspensão do transporte, mediado por microtúbulos, da mitocôndria até ao retículo endoplasmático. Desta maneira, a proteína ASC, que se encontra na mitocôndria não é acoplada ao NLR3, que se encontra no retículo endoplasmático, impossibilitando a formação e ativação do inflamassoma [32].

Noutro mecanismo, também por impedir a polimerização em microtúbulos, inibe a produção das radicais superóxido e a fosforilação de tirosina nos neutrófilos [13][32]. Pode ainda diminuir a expressão de seletina-L e alterar a distribuição da seletina-E na superfície das células endoteliais, interferindo com a adesão e o deslocamento dos neutrófilos para o local inflamado [13][32].

Pode também suprimir a expressão do fator nuclear NF- $\kappa$ B e conduzir a um decréscimo do número de recetores TNF- $\alpha$  na superfície dos macrófagos ou células endoteliais [32].

Para além de interferir nestas vias que podem conduzir à inflamação, a colquicina atua noutras vias anti-inflamatórias que podem ser benéficas no tratamento das crises agudas de gota, como acontece no caso do Fator de Crescimento Transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1), que é

uma molécula anti-inflamatória, e cujos níveis plasmáticos sofrem uma elevação se o doente tomar colquicina [32].

### **7.2.3. Efeitos Adversos**

Os efeitos adversos mais reportados devido à toma de colquicina são principalmente gastrointestinais, como diarreia, náuseas e vômitos [8][31]. Pode também causar dores de cabeça e cansaço [7].

Estes eventos são considerados de moderada gravidade, sendo resolvidos frequentemente com a redução da dose administrada. No entanto, existe a necessidade de acompanhar qualquer um dos doentes que os reportem, para evitar uma situação de sobredosagem ou overdose de medicação [31].

### **7.2.4. Contraindicações**

Quanto a interações medicamentosas, é desaconselhada a toma simultânea com macrólidos ou com Pristinamicina, visto que as concentrações de colquicina no sangue podem tornar-se tóxicas, devido ao aumento provocado pela associação [33].

A metabolização da colchicina ocorre via hepática e a sua excreção ocorre principalmente através das fezes, sendo que apenas 10 a 20% é excretado pela urina [31]. O metabolismo hepático é dependente do transporte de glicoproteína-P e das enzimas CYP3A4 [31]. Por consequente, é desaconselhado o uso concomitante de colquicina com fármacos inibidores da glicoproteína-P ou das enzimas CYP3A4 (como por exemplo a Claritromicina, o cetoconazol e o verapamil), dada a possibilidade de aumentarem os níveis da mesma. Se a coadministração for mesmo necessária, a redução das doses diárias deve ser realizada [8][30][31].

Para além destes fármacos, também o sumo de toranja é um forte inibidor da CYP3A4, dado que a ingestão deste sumo não deve ser feita durante o tratamento com colquicina [30].

Em doentes com insuficiência hepática ou renal grave é aconselhado uma diminuição da dose ou um aumento do tempo de intervalo entre as diferentes doses [31], para além de que devem ser acompanhados regularmente, dado o possível risco de toxicidade pela diminuição do metabolismo ou da excreção, respetivamente [8]. Nestes doentes, a associação com fármacos inibidores da glicoproteína-P ou das enzimas CYP3A4 não é de todo aconselhada [30].

### **7.3. Corticosteróides**

Os corticosteróides são uma alternativa para doentes que não toleram AINEs ou colquicina ou quando os mesmos forem ineficazes ou contraindicado [13][15].

Estes fármacos possuem uma ação anti-inflamatória potente, no entanto devem ser usados em períodos reduzidos de tempo, para evitar efeitos secundários [30].

Em doentes com insuficiência cardíaca e hipertensão devem ser usados com cuidado, no entanto podem ser usados em doentes com insuficiência renal [30].

## **8. Gota crónica**

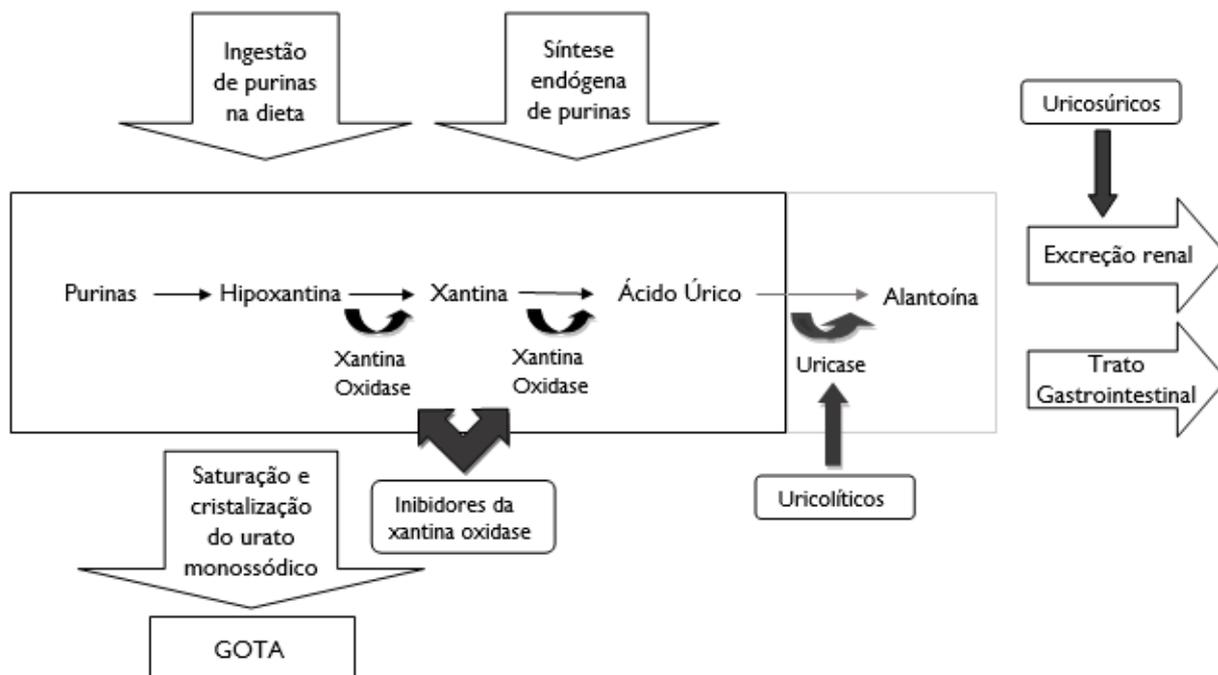
A cronicidade da doença ocorre em doentes com elevados níveis de AU, não controlados durante anos [6][21].

### **8.1. Terapêutica de redução de ácido úrico - Fármacos Hipouricemiantes**

O objetivo principal desta terapêutica (**Figura 3**) é prevenir as crises recorrentes, reduzir o número e o tamanho dos tofos, se presentes, e melhorar a qualidade de vida do doente [7][34]. A diminuição do nível de UM deve ser conseguida de forma gradual e é recomendada uma terapêutica profilática para evitar crises agudas no início da toma destes fármacos [7][17].

A hiperuricemia tem como principal origem, na maioria dos doentes, a insuficiente eliminação renal de AU. Estes doentes podem beneficiar com uma terapêutica com uricosúricos [4][20]. Apenas uma percentagem pequena de doentes sofre de hiperuricemia devido à sobreprodução de AU, podendo realizar terapêutica com inibidores da síntese de AU [4][8].

O início da toma destes fármacos deve ser indicado pelo profissional de saúde quando um doente com gota apresenta um ou vários tofos, historial de nefrolitíase ou duas ou mais crises agudas por ano [23][34][35]. É indicado também em doentes com níveis de AU sérico superior a 6,8 mg/dL e doença renal crónica moderada a grave [7][35].



**Figura 3** – A fisiopatologia da gota e as diferentes classes de fármacos hipouricemiantes, usados nas diferentes etapas da formação e excreção do AU [15].

### 8.1.1. Inibidores da xantina oxidase

Embora a frequência de crises de gota aumente inicialmente devido à mobilização de cristais de UM, vários estudos demonstram que, se for feito um tratamento de longa duração, há uma redução da taxa de crises de gota e ocorre uma diminuição visível do tamanho e do número de tofos, independentemente de qual dos fármacos for usado (Alopurinol ou Febuxostate) [8][34].

#### 8.1.1.1. Alopurinol

O alopurinol é um fármaco inibidor da xantina oxidase amplamente usado como primeira linha na terapêutica da gota crônica. É um fármaco bastante prescrito para prevenção de crises recorrentes de gota, visto ter revelado eficácia tanto em doentes com produção excessiva de AU, como nos que têm uma deficiente excreção do mesmo [6][36].

##### 8.1.1.1.1. Mecanismo de ação

O alopurinol é um análogo estrutural da hipoxantina e sofre metabolização hepática, dando origem ao seu metabolito oxipurinol, que, por sua vez, é um análogo da xantina [3][6][37][38].

Ambos são inibidores da enzima xantina oxidase, inibindo a via metabólica das purinas, visto que a mesma é responsável pela oxidação da hipoxantina em xantina e a xantina em AU [39][40]. Deste modo, as concentrações de AU no sangue e na urina são reduzidas. Posteriormente, tanto o alopurinol como o seu metabolito são excretados pela via renal [6][8][39].

Atualmente, está indicado para o tratamento da gota, tofos cutâneos, hiperuricemia primária e hiperuricemia devida a uma patologia neoplásica ou a insuficiência renal [37][40]. É usado também para prevenção e tratamento de litíase renal de AU, nefropatia aguda do AU e em doenças neoplásicas onde se obtém concentrações elevadas de uratos. Pode ser também indicado para o síndrome de *Lesch-Nyhan*. É de salientar que não deve ser utilizado para o tratamento de crises agudas de gota, visto que a sua ação só se verifica a longo prazo [3][40].

#### **8.1.1.1.2. Vias de administração e dosagens**

Este fármaco pode ser administrado oralmente ou por via intravenosa, embora a administração por via oral seja a padrão na terapêutica da gota e tem uma biodisponibilidade com valores entre os 67% e os 90% [39][40]. O alopurinol é um inibidor mais potente da enzima xantina oxidase do que o oxipurinol, mas possui um tempo de semi-vida plasmático muito curto (cerca de duas horas) [37][40]. Por sua vez, o oxipurinol tem um tempo de semi-vida superior a este, entre treze e 20h. Desta maneira, assegura-se, após a toma diária do fármaco, uma inibição da enzima durante mais de vinte quatro horas [8][40].

Num adulto, inicialmente, a dose de alopurinol é de 100 mg por dia, exceto em pacientes com disfunção renal, para evitar efeitos adversos [6][24][40]. A terapêutica deve ser monitorizada, pois é importante acompanhar os níveis de uratos no sangue. Se a resposta ao tratamento não for eficiente pode aumentar-se a dose para 300 mg por dia, a dose normal de manutenção, até que os níveis de AU baixem para 6 mg/dL ou menos. Doses ainda mais elevadas podem ser necessárias, nunca ultrapassando a dose máxima recomendada de 800 mg/dia [7][8][24][40].

Visto que a excreção do alopurinol e dos metabolitos ocorre por via renal, no caso de doentes com disfunção renal, deve reduzir-se a dose administrada para menos de 100 mg por dia, ou doses de 100 mg intervaladas por mais de 24h. No entanto, com a devida monitorização para evitar efeitos adversos, doses superiores podem ser usadas [3][7][30].

Em caso de insuficiência hepática deve haver uma monitorização regular da função hepática no início da terapêutica, assim como se deve iniciar a administração com uma dose mais reduzida do fármaco [40].

Em idosos deve administrar-se a dose mais baixa possível, dada a escassez de informação necessária para esta utilização [3][40].

Em crianças e jovens com menos de 15 anos, a dose recomendada é de 10 a 20 mg por quilo de peso corporal, por dia. A dose máxima recomendada é de 400 mg por dia. No entanto, em crianças é menos comum a prescrição deste fármaco, a menos que sejam situações específicas de malignidade ou na síndrome de *Lesch-Nyhan* [40].

### **8.1.1.1.3. Efeitos secundários da terapêutica e interações medicamentosas**

Este fármaco, embora com um bom perfil de segurança, pode causar alguns efeitos adversos, assim como pode interagir com certos fármacos [36][40].

Os efeitos adversos mais comuns e leves associados à toma do alopurinol são gastrointestinais, incluindo diarreia e náuseas, exantema, cefaleia e urticária [5][37].

Em caso de desenvolvimento de erupções cutâneas ou de algum sinal de hipersensibilidade, que são consideradas as reações adversas mais graves, a toma deve ser interrompida. Pode proceder-se a uma reintrodução do fármaco, se a reação for considerada ligeira, iniciando a toma com doses pequenas. No entanto, se a reação ocorrer novamente, a terapêutica deve ser interrompida permanentemente, prevenindo possíveis reações mais graves de hipersensibilidade [3][7][38][40].

O tratamento crónico com o alopurinol pode estar associado a hepatotoxicidade. Estas lesões hepáticas estão normalmente associadas a manifestações como febre, erupção cutânea, eosinofilia, astralgias e edema facial. A maioria destas lesões são autolimitadas num intervalo de sete a dez dias após a interrupção da terapêutica, no entanto, podem ocorrer lesões mais graves e prolongadas [39].

Quanto a interações medicamentosas, é de salientar a interação com azatioprina, um fármaco imunossupressor que suprime a resposta do sistema imunitário em doentes transplantados. A azatioprina sobre metabolização, dando origem à 6-mercaptopurina, que é inativada pela enzima xantina oxidase [6]. Tanto o Alopurinol como o Oxipurinol têm um efeito inibitório no metabolismo de azatioprina, ao bloquear esta enzima, prolongando o

tempo de atividade da 6-mercaptopurina. Caso se administrem alopurinol e/ou oxipurinol concomitantemente com azatioprina, deve haver uma redução da dose da mesma para um quarto da original [3][30][38][40].

É contraindicada a administração concomitante de alopurinol com didanosina, devido ao aumento nas concentrações séricas da mesma [38][40].

Quando tomado concomitantemente com a clorpropamida, visto que ambos competem pela excreção no túbulo renal, a meia-vida plasmática da clorpropamida pode ser prolongada pelo alopurinol [40].

Os médicos que iniciam a terapia com alopurinol devem garantir que não haja interações medicamentosas e que a terapia com o inibidor da xantina oxidase seja a escolha ideal [17][40].

É aconselhado, aos pacientes que iniciam a terapêutica com alopurinol, a administração concomitante de um Anti-inflamatório não esteroide (AINE), colquicina ou um corticosteróide em baixas doses, como prevenção para possíveis crises que possam ocorrer [7][17][23]. Este tratamento deve continuar por pelo menos três meses, mesmo após os níveis de AU atingirem os valores pretendidos, ou por 6 meses se o doente possuir historial de tofos gotosos. Caso uma crise aguda ocorra durante o tratamento com este fármaco, a toma do mesmo não deve ser interrompida, apenas deve ser feito o tratamento adequado da mesma com os fármacos devidos [6][26].

#### **8.1.1.1.4. Monitorização da terapêutica**

São extremamente importantes o acompanhamento e a monitorização adequados da terapêutica, para evitar a subdosagem e a sobredosagem e quaisquer reações adversas que possam advir do tratamento [40].

Deve proceder-se à monitorização da terapêutica para ajuste da dose, através da determinação das concentrações séricas de uratos e dos níveis urinários de uratos/AU, periodicamente [40].

Em doentes com insuficiência renal e insuficiência hepática, as doses devem ser ajustadas para que os níveis plasmáticos de fármaco não sejam elevados, daí que a monitorização seja muito importante [30][40].

O início da terapêutica do alopurinol deve ocorrer após a conclusão de uma crise aguda de gota, tendo em conta que o mesmo pode desencadear novas crises [30].

### **8.1.1.2. Febuxostate**

O Febuxostate é um fármaco inibidor da xantina oxidase, aprovado e considerado um agente de primeira linha para o tratamento da hiperuricemia no caso de doentes com gota crónica, com historial ou presença de tofos [15][41].

#### **8.1.1.2.1. Mecanismo de Ação**

Durante anos, apenas o alopurinol era aprovado pela FDA para o tratamento crónico da hiperuricemia, como medicamento redutor de urato [15]. Comparado com o alopurinol, o febuxostate possui uma estrutura diferente e tem um mecanismo alternativo de inibição enzimática [13][15]. Ao contrário deste, não sofre metabolização em Oxipurinol e é capaz de inibir tanto a forma reduzida como a forma oxidada da xantina oxidase, enzima que catalisa as duas reações finais na via metabólica das purinas, que levam à formação do AU, reduzindo assim os seus níveis séricos [13][42]. Em ensaios clínicos em pacientes com gota, o Febuxostate reduziu estes níveis numa maior extensão do que o alopurinol, mostrando-se mais potente e não apresentando tantos efeitos adversos associados [15]. Este fármaco, em concentrações terapêuticas, não é seletivo para purinas, não promovendo a inibição de outras enzimas envolvidas no metabolismo das purinas ou das pirimidinas, o que acontece com o Alopurinol e com o oxipurinol, que são análogos da xantina e hipoxantina [15][42].

#### **8.1.1.2.2. Vias de administração e dosagens**

Existem disponíveis no mercado comprimidos das três dosagens, 40, 80 e 120 mg. O Febuxostate é administrado oralmente, pode ser tomado antes ou após a ingestão de alimentos e a dose indicada para iniciar a terapêutica é de 40 mg por dia. No entanto, a sua dose recomendada é de 80 mg por dia [8][13][15]. Desta forma, com uma toma diária ajuda a manter os níveis de AU baixos, impedindo a acumulação de cristais e, conseqüentemente, reduzindo os sintomas da gota [30].

Caso os níveis de AU permaneçam elevados e os doentes não consigam alcançar o efeito terapêutico desejado de valores inferiores a 6 mg/dL em duas a quatro semanas, pode considerar-se a administração de 120 mg diária [41].

Após a toma, as concentrações máximas no plasma são alcançadas em aproximadamente uma hora, a ligação às proteínas plasmáticas é elevada, principalmente com a albumina e tem um tempo de semi-vida de 5 - 8h. O tempo de semi-vida é de sensivelmente nove horas e meia, para uma dose de 120 mg [15].

A principal via de metabolização deste fármaco é a hepática. O febuxostate sofre metabolismo, principalmente, por conjugação por meio do sistema enzimático uridina 5'-difosfato-glucuronosiltransferase, dando origem a metabolitos acilglucuronídeos, embora uma pequena porção seja oxidada em metabolitos hidroxilo pelo sistema enzimático do Citocromo P450 [42]. Os metabolitos do febuxostate sofrem recirculação entero-hepática. Cerca de 25 a 45% é excretado como um conjugado, cerca de 2 a 8% como um metabolito oxidativo, e apenas 1 a 6% deste é eliminado na forma inalterada através da urina [8][15][42].

#### **8.1.1.2.3. Efeitos secundários da terapêutica e interações medicamentosas**

O Febuxostate é, normalmente, bem tolerado pelos doentes com gota e hiperuricemia e praticamente todos os efeitos adversos relacionados com a sua toma são considerados de baixa a média gravidade, mas podem ser a causa para a interrupção da terapêutica, se o profissional de saúde a acompanhar o caso assim o considerar. As reações adversas mais frequentemente relatadas são as possíveis anormalidades na função hepática, erupções cutâneas, náuseas, diarreia e artralguas [13][15]. Num estudo recente, concluiu-se que o Febuxostate não é recomendado em doentes com doença cardíaca grave [26].

No início da terapêutica é ainda comum o doente sofrer crises de gota aguda, devido à rápida mobilização de urato nos tecidos. A fim de o prevenir, é recomendado o tratamento profilático com um AINE ou com colquicina, com os quais o Febuxostate pode ser administrado com segurança [7][17][42]. O tratamento com Febuxostate deve apenas ser iniciado após o término de um ataque agudo que possa estar a ocorrer [26][30].

As crises de gota aguda podem também continuar a ocorrer durante o decurso da terapêutica com febuxostate e é importante realçar que a toma do mesmo não deve ser interrompida, mas a crise deve ser devidamente tratada simultaneamente. Por esta razão, é extremamente recomendado que seja feita a administração de colquicina ou de AINES durante os primeiros três a seis meses de tratamento com febuxostate [23][30]. No caso de algum destes ser contra-indicado para o doente pode considerar-se a administração de um corticosteroide [26][30][42].

Quanto a interações medicamentosas, o fármaco pode interferir com o metabolismo da azatioprina e mercaptopurina, visto que a xantina oxidase participa no processo de metabolização de todos [7][41][42]. Embora ainda poucos estudos tenham sido realizados para se poder ter certezas, a inibição da XO pelo febuxostate pode causar aumento das

concentrações plasmáticas destes medicamentos que podem levar a toxicidade [1]. Quando a toma concomitante com algum destes medicamentos não pode ser evitada é aconselhada a monitorização regular dos doentes e a redução da dose de mercaptopurina, azatioprina é recomendada [8][30][41].

A ingestão simultânea de antiácido não é desaconselhada [42].

#### **8.1.1.2.4. Monitorização da terapêutica**

É recomendada a realização de exames da função hepática antes e regularmente durante o tratamento, para que seja feito um acompanhamento de todas as possíveis alterações de valores [30][42].

Em doentes com insuficiência renal, as concentrações plasmáticas de Febuxostate e metabolitos podem alcançar valores ligeiramente elevados, muito provavelmente devido à diminuição da clearance e ao subsequente aumento da excreção biliar e recirculação entro hepática, mas não representam uma adversidade a nível clínico. Por conseguinte, não são requeridos ajustes de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada e a dosagem inicial recomendada nestes casos é igual à de um doente com a função renal inalterada [8][40][41]. Contudo, deve ser feita a terapêutica com precaução em pacientes com insuficiência renal grave (com clearance de creatinina inferior a 30 ml por minuto), visto que ainda não foram feitos estudos suficientes para avaliar a sua eficácia e segurança nesta situação [30][42].

#### **8.1.2. Fármacos uricosúricos**

O AU é excretado maioritariamente pelos rins, os quais reabsorvem 90% do respetivo filtrado. Estes fármacos inibem a reabsorção de AU no túbulo renal, levando a um aumento da sua eliminação, considerados benéficos para doentes com comprometimento da função renal [3][8].

A terapêutica deve ser começada com doses baixas e aumentada gradualmente para diminuir o risco de cristalização nas vias urinárias e a formação de cálculos renais, devido ao aumento significativo de excreção do AU. De modo a evitar que esta formação ocorra, é recomendada a ingestão de uma grande quantidade de água e a diminuição da acidez da urina durante o período de terapêutica com estes fármacos [3][8][43].

Atualmente, o Probenecide, a Benzobromarona, o *Lesinurad* e a Sulfinpirazona, que são fármacos uricosúricos, não se encontram disponíveis no mercado em Portugal [30].

### **8.1.2.1. Probenecide**

A terapêutica com Probenecide promove a diminuição rápida dos níveis de AU plasmáticos e o uso prolongado, por conseguinte, contribui para a diminuição dos episódios agudos de gota. A dose recomendada para o início da terapêutica é de 250 mg até 500 mg, duas vezes por dia e pode ser aumentada, se houver necessidade, até à dose máxima de 2000 mg por dia, sendo que normalmente a terapêutica é realizada concomitantemente com outros fármacos usados no tratamento de crises agudas de gota [6][44]. Este fármaco está contraindicado em doentes com doença renal crónica grave [30][44] e deve ser usado com precaução com vários fármacos, como por exemplo a penicilina e o naproxeno, por poder aumentar a concentração plasmática dos mesmos, ao inibir a sua excreção tubular [44].

### **8.1.2.2. Benzobromarona**

A benzobromarona também leva a uma eficaz diminuição das concentrações de AU em poucas semanas, através de uma potente inibição da reabsorção tubular e a terapêutica crónica pode diminuir os níveis a valores inferiores ao nível recomendado de 6 mg/dL. As doses administradas podem ir de 50 a 150 mg por dia [34]. Embora eficaz e seguro, a benzobromarona tem associada à sua utilização uma elevada hepatotoxicidade, pelo que só está disponível no mercado de uma quantidade reduzida de países [6][30][34].

### **8.1.2.3. Lesinurad**

O *Lesinurad* é um inibidor seletivo da reabsorção do AU e deve ser administrado em casos em que o doente já se encontra a realizar uma terapêutica com um inibidor da xantina-oxidase [6]. Esta combinação promove uma maior redução dos níveis de AU, em doentes que ainda não tenham conseguido alcançar os resultados desejados com monoterapia. A dose diária recomendada é de 200 mg, quando combinada com alopurinol ou febuxostate [30]. Não deve ser administrado em doentes com insuficiência renal grave [6][45].

### **8.1.2.4. Sulfinpirazona**

A sulfinpirazona é um fármaco uricosúrico e pode ser administrado também como fármaco anti plaquetário [15][46]. Devido a diversos efeitos secundários e interações medicamentosas já não se encontra no mercado dos estados unidos [46].

## **8.1.3. Fármacos Uricolíticos – Urato-Oxidase**

A Urato-Oxidase (Uricase) é uma enzima que catalisa a oxidação do AU em alantoína, e que se encontra em quase todos os mamíferos, mas não no humano. A alantoína é uma molécula

mais solúvel e com uma mais fácil excreção pela urina [15]. Na conversão do urato em alantoína é produzido, como produto secundário, o peróxido de hidrogénio, que leva a um aumento do potencial oxidativo. A ausência da enzima nos humanos, embora sem razão biológica, pode ser vista assim como uma vantagem evolutiva. Em variados países tem vindo a ser utilizada no tratamento da hiperuricemia associada a doenças malignas. No entanto, a longo prazo sofre uma perda de eficácia, dada a possibilidade de originar uma resposta do sistema imunitário [3].

A Rasburicase, que é uma uricase recombinante, é usada no tratamento e prevenção de elevados níveis de AU em doentes com síndrome da lise tumoral, de modo a evitar nefropatia aguda [3][15].

## **9. Gota tofácea crónica**

A gota tofácea é a fase mais grave de gota. Qualquer articulação ou tecido mole pode ser afetado, podendo até desenvolver-se tofos nas articulações e tecidos do ouvido. Verifica-se, normalmente, em doentes com uma prolongada evolução de gota, com falta de seguimento médico ou que não sigam a terapêutica e mudanças no estilo de vida recomendados [5][6][8].

Frequentemente, o desenvolvimento dos tofos (deposições de cristais de UM visíveis subcutaneamente) está associado a dor crónica e à deformação visível do local onde crescem. No decurso do tempo, os mesmos podem sofrer um agravamento, causando danos nas articulações ou tecidos, conduzindo a uma progressiva perda de mobilidade e incapacidade motora [3][5]. São comuns também os danos e o desgaste dos ossos adjacentes [5][8].

Ocasionalmente, os tofos podem dilatar e causar ulceração na pele, ocorrendo a secreção de um exsudado branco, líquido ou pastoso, composto por cristais de AU. É necessária uma maior precaução e acompanhamento do estado do tofo, dada a elevada possibilidade de se gerar uma infeção [2][5].

Não é necessário proceder à drenagem dos tofos, se os mesmos forem pequenos e não interferirem com a mobilidade do paciente [4].

No entanto, quando os tofos gotáceos são já vários e grandes podem levar à deformação dos membros do doente e à sua conseqüente incapacidade. Nestes casos, embora raramente, é possível a realização de cirurgia para a remoção dos mesmos e a reparação dos

danos que causaram. Este tratamento é normalmente evitado devido a todos os riscos de infeção e de má cicatrização das feridas. Em raras situações pode ser mesmo inevitável a cirurgia, se os tofos se localizarem nas articulações dos dedos das mãos e pés ou nos tendões [4][43].

É importante complementar a terapêutica com tratamento de reabilitação para combater as sequelas que podem estar associadas aos sintomas da gota [4][43].

## **10. Caso Prático - Gota tofácea crónica**

No enquadramento do tema da gota, considereei relevante a abordagem do caso clínico apresentado de seguida:

C.A., doente do sexo masculino, de 67 anos, com historial de hipertensão e gota há cerca de 40 anos. Inicialmente, com crises agudas de gota, mas, devido à falta de acompanhamento profissional médico especializado, ocorreu o desenvolvimento para a cronicidade da doença.

### **História Clínica:**

Aos 20 anos, foi diagnosticada gota ao doente, por apresentar análises com valores aumentados de uricémia, sintomas de inflamação e dor em articulações e por ter antecedentes familiares da doença. Foi acompanhado por um médico de Clínica Geral, que, dado o diagnóstico, recomendou a administração de um inibidor da xantina oxidase e de um anti-inflamatório não esteróide nos períodos de crise aguda. C.A. tomava 1 comprimido de alopurinol (Zyloric<sup>®</sup>) de 300 mg por dia e, inicialmente, uma injeção de diclofenac (Voltaren<sup>®</sup>) nos episódios de mais inflamação e dor [47][48]. Posteriormente, o Voltaren<sup>®</sup> passou a ser administrado sob a forma farmacêutica de comprimidos [48].

Esta terapêutica foi continuada durante sensivelmente 24 anos, até a autorização do mercado dos comprimidos de colquicina (Colchicine<sup>®</sup>) [33], fazendo a substituição do anti-inflamatório não esteróide, com a toma de um comprimido de 1 mg por dia durante as crises agudas. A toma de Zyloric<sup>®</sup> manteve-se diariamente durante anos, até à evolução para a fase crónica da doença, após os sintomas de inflamação e dor se tornarem constantes, o surgimento de tofos gotáceos visíveis e que, ao longo do tempo, levaram a uma diminuição da capacidade de mobilidade das mãos, dos joelhos, dos pés e dos cotovelos e ao desgaste do osso adjacente ao cotovelo esquerdo [5][8].

Dada a ineficácia do alopurinol no caso, a toma do mesmo foi interrompida, passando a tomar apenas Colchicine® 1 mg durante as crises agudas. O esquema de toma que foi recomendado era o de 3 comprimidos no primeiro dia de crise, dois no segundo e um nos terceiro e quarto dias. Este fármaco apenas teve uma ação terapêutica na inflamação, dor, contribuindo para que as crises fossem menos severas. No entanto, mais tarde, C.A. passou a tomar 1 comprimido diariamente [33].

C.A. fez terapêutica com Colchicine®, 1 mg por dia, durante aproximadamente 6 anos, evitando que ocorressem crises de maior severidade, mas não atuando na diminuição dos níveis séricos de AU [33]. O único acompanhamento clínico que obteve neste período foi o de Medicina Geral, sendo que nunca foi encaminhado para qualquer consulta de Reumatologia por parte dos médicos.

Clinicamente, os tofos nas mãos eram numerosos e de grandes dimensões, e eram frequentes as ulcerações da pele, com exsudação de uma substância branca. Consequentemente, ocorriam por vezes infeções nos dedos das mãos. Os episódios agudos de gota mais dolorosos ocorriam ocasionalmente, não só após a ingestão de alimentos mais propícios ao aumento do AU, mas também em momentos sem aparente estímulo, atingindo articulações em várias partes do corpo. A deposição de cristais no cotovelo levou a uma deformação visível na articulação e ao desgaste do osso adjacente. Neste caso, o dano é irreversível e a mobilidade do braço foi diminuindo. Os pés apresentavam ligeiras deformações na zona dos dedos e *Hallux valgus*, aparentando inchaço e disformidade na anatomia dos pés, interferindo na mobilidade e deslocação [42][45][49].

Há aproximadamente ano e meio, C.A. foi referenciado para uma consulta de Reumatologia.

Durante a primeira consulta, foram analisados os níveis de AU no sangue e na urina e foi feita a mudança de terapêutica, interrompendo a toma de Colchicine®, iniciando a terapêutica de febuxostate, com um comprimido de 80 mg por dia [40]. Na consulta não lhe foi dada qualquer informação sobre a necessidade da administração concomitante de Colchicine® ou outro anti-inflamatório, em caso de crise aguda. Dado isto, os episódios agudos não foram tratados devidamente e, durante um período inicial do tratamento, C.A. experienciou inflamação nas articulações das mãos, dos braços, dos cotovelos e dos joelhos, dores permanentes no corpo e falta de mobilidade [7][17][23].

No entanto, após a fase inicial aguda de gota, os níveis de AU baixaram significativamente e os sinais de melhoras foram visíveis. Na consulta seguinte, e após revisão detalhada de análises de sangue e de urina, a dose do fármaco foi aumentada para 120 mg [40].

A reversibilidade das lesões e dos tofos, provocados pela quantidade de anos de gota crónica não controlada, foi sendo alcançada, não totalmente, ao longo deste tempo. A mobilidade do braço esquerdo foi recuperada significativamente, o inchaço nos pés diminuiu, levando à recuperação de uma maior capacidade de mobilidade e a uma maior facilidade em calçar. Os tofos nas mãos e nos dedos diminuíram ligeiramente no tamanho, mas não em número. Contudo, a frequência com que a pele sofre ulceração diminuiu, reduzindo a ocorrência de secreção do fluido contendo cristais de UM (**Anexos 1, 2, 3**). Até à data, não ocorreram crises agudas que justificassem a toma concomitante de qualquer outro fármaco e os níveis de AU continuam a diminuir (**Tabela 1**) [43].

**Tabela 1.** Valores das análises dos níveis de ácido úrico do sangue de C.A. feitas a 19 de agosto de 2021, e o histórico de valores mais recentes, referentes a 2020.

<i>Análise</i>	<i>Resultado</i>	<i>Valores de referência</i>	<i>Histórico</i>	
<i>Ácido Úrico</i>	<i>5,3 mg/dL</i>	<i>3,4 – 7,0 mg/dL</i>	<i>26/08/2020</i>	<i>15/06/2020</i>
			<i>6,5</i>	<i>6,7</i>

A intervenção cirúrgica nas mãos foi desaconselhada pela possibilidade de complicações devido à localização dos tofos e à severidade dos mesmos. Nos pés, dado que houve melhorias na diminuição da inflamação, foi proposta uma cirurgia possível na zona do *Halux valgus* [4][43].

## **11. Conclusão e Considerações Futuras**

A gota é uma doença com cada vez maior prevalência. Embora não coloque o doente em perigo de vida, pode manifestar-se com sintomas e sinais que causam impacto na sua qualidade de vida [4].

A gota tofácea é a forma mais grave de gota, podendo causar a formação de tofos sob a pele, sobre as articulações e tecidos [18].

Atualmente, com as muitas e variadas opções terapêuticas disponíveis no mercado, os doentes tratam a gota crónica tofácea ao baixar os níveis de AU séricos, e controlam e previnem muito mais facilmente e rapidamente as crises agudas. Com a terapêutica certa e eficaz, a longo prazo, o doente apresenta uma diminuição significativa dos sintomas associados à gota e uma melhoria da qualidade de vida [49][51].

Embora os fármacos disponíveis para o tratamento da doença sejam já múltiplos, têm vindo a aumentar ao longo dos tempos. O futuro passa pelo desenvolvimento de alternativas, como agentes biotecnológicos, para tratamento de doentes com intolerâncias ou resistências às terapêuticas existentes. Alguns antagonistas da Interleucina-1, por exemplo, têm sido estudados no sentido de poderem atuar nas crises agudas de gota, como mediadores da inflamação [3].

Para além da intervenção farmacológica, é imprescindível garantir a todos os doentes o acesso a toda a informação e aconselhamentos sobre as possíveis alterações em comportamentos do dia a dia, necessários para o controlo da doença. É importante entrar em contato com um médico o mais rápido possível, se houver algum sinal de gota ou tofos, visto que a cronicidade da gota pode ser evitada, se a hiperuricemia for precocemente detetada e devidamente revertida [4][16][50]. A colaboração entre os vários profissionais de saúde envolvidos é essencial para garantir o sucesso das terapêuticas, tendo o farmacêutico o papel de auxiliar o doente, monitorizando as possíveis interações farmacoterapêuticas com a restante medicação e evitando a toma de fármacos que possam aumentar os níveis de AU [4][51][52].

## Referências Bibliográficas

- [1] DEHLIN M., JACOBSSON L., RODDY E. - **Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors**, *Nature Reviews Rheumatology*, 2020, vol. 16, n.º 7, p. 649-662.
- [2] BRANCO J. C. *et al.* - **Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: Results from EpiReumaPt- a national health survey**, *RMD Open*, 2016 vol. 2, n.º 1, e000166.
- [3] - MIGUEL C., MEDIAVILLA M. J. - **Abordagem actual da gota**, *Acta Med. Port.*, 2011, vol. 24, n.º 5, p. 791-798.
- [4] FIELDS T. R. - **The Challenges of Approaching and Managing Gout**, *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2019, vol. 45, n.º 1. p. 145-157.
- [5] SPÍNOLA A., CALDEIRA M., DIAS G. - **Gota Tofácea Crónica**, *Acta Médica Portuguesa* 2014 Nov-Dec, 27(6), p. 791-791.
- [6] DALBETH N., A. L. GOSLING, A. GAFFO, A. ABHISHEK - **Gout**, *The Lancet*, 202, 1 vol. 397, n.º 10287. Elsevier B.V., p. 1843-1855.
- [7] HAINER B. L., MATHESON E., TRAVIS WILKES R. - **Diagnosis, treatment, and prevention of gout**, *Am. Fam. Physician*, 2014, vol. 90, n.º 12, p. 831-836.
- [8] RAGAB G., ELSHAHALY M., BARDIN T. - **Gout: An old disease in new perspective – A review**, *Journal of Advanced Research*, 2017, vol. 8, n.º 5. p. 495-511.
- [9] SO A., THORENS, B. - **Uric acid transport and disease**, *J. Clin. Invest.*, 2010, vol. 120, n.º 6, p. 1791-1799.
- [10] MAIUOLO J., OPPEDISANO F., GRATTERI S., MUSCOLI C., MOLLACE V. - **Regulation of uric acid metabolism and excretion**, *Int. J. Cardiol.*, 2016, vol. 213, p.8-14.
- [11] YU W., CHENG J. D. - **Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective**, *Frontiers in Pharmacology*, 2020, vol. 11, p. 341-350.
- [12] LEUNG Y. Y., YAO HUI L. L., KRAUS V. B. - **Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses**, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 45, n.º 3. 2015.

- [13] GLIOZZI M., MALARA N., MUSCOLI S., MOLLACE V. - **The treatment of hyperuricemia**, *Int. J. Cardiol.*, 2016, vol. 213, p. 23-27.
- [14] KUTZING M. K., FIRESTEIN B. L. - **Altered uric acid levels and disease states**, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, vol. 324, n.º 1, p. 1-7.
- [15] LOVE B. L., BARRONS R., VEVERKA A., SNIDER K. M. - **Urate-lowering therapy for gout: Focus on febuxostat**, *Pharmacotherapy*, 2010, vol. 30, n.º 6, p. 594-608.
- [16] LIU C. W. *et al.* - **The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia – A systematic review and meta-analysis**, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2019, vol. 29, n.º 10, p. 1011-1022.
- [17] ABHISHEK A., M. DOHERTY - **Education and non-pharmacological approaches for gout**, *Rheumatology (Oxford, England)*, 2018, vol. 57, n.º 1, p. 51-58.
- [18] BARBARULO A. M., SPELTA M. G., GAVAZZA S., FONTANA M. I., BARRERA M., MOYA J., JURJO L. L., ZEITLIN E., AZCUNE R. - **Gota tofácea crónica: presentación clínica atípica**, *Dermatologia Argentina*, 2008, Vol. 14, n.º 4. [Acedido a 23 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/97>
- [19] MONTOYA S. - **What to eat and what to avoid with gout**, *Medical News Today*, 2019 [Acedido a 23 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/315732>
- [20] RICHETTE P., BARDIN T. – **Gout**, *Lancet*; 2010, vol. 375, p. 318-328.
- [21] HARRIS M. D., SIEGEL L. B., ALLOWAY J. A. - **Gout and Hyperuricemia**, *Am Fam Physician*, 1999, 59(4), p.925-934.
- [22] P. RICHETTE *et al.* - **2018 updated European League against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout**, *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 79, n.º 1, p. 31-38.
- [23] FITZGERALD J. D. *et al.* - **2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout**, *Arthritis Care Res.*, 2020, vol. 72, n.º 6, p. 744-760.
- [24] NEOGI T. *et al.* - **2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative**, *Arthritis Rheumatol.*, 2015, vol. 67, n.º 10, p. 2557-2568.

- [25] - P. RICHETTE et al. - **2018 updated European League against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout**, *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 79, n.º 1, p. 31-38.
- [26] STAMP L. K., DALBETH N. - **Prevention and treatment of gout**, *Nature Reviews Rheumatology*, 2019, vol. 15, n.º. 2. Nature Publishing Group, p. 68–70.
- [27] R. MEDZHITOV - **Origin and physiological roles of inflammation**, *Nature*, 2008, vol. 454, n.º 7203, p. 428-435.
- [28] BACCHI S., PALUMBO P., SPONTA A., M. F. COPPOLINO - **Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review**, *Antiinflamm. Antiallergy. Agents Med. Chem.*, 2012, vol. 11, n.º1, p. 52-64.
- [29] BINDU S., MAZUMDER S., BANDYOPADHYAY U. - **Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective**, *Biochemical Pharmacology*, 2020, vol. 180.
- [30] SIMÓN A. - **Tratamento Da Gota**, Centro de informação do medicamento, Ordem dos Farmacêuticos, outubro/ dezembro 2019, p.1-3 [Acedido a 23 de julho de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim\\_out\\_dez2019\\_14049509285e3da4342125c.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_out_dez2019_14049509285e3da4342125c.pdf).
- [31] LEUNG Y. Y., YAO HUI L. L., KRAUS V. B. - **Colchicine - Update on mechanisms of action and therapeutic uses**, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2015, vol. 45, n.º 3, p. 341-350.
- [32] DALBETH N., LAUTERIO T. J., WOLFE H. R. - **Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout**, *Clinical Therapeutics*, 2014, vol. 36, n.º 10, p. 1465-1479.
- [33] INFARMED, I.P. – Resumo das Características do Medicamento - Colchicine®, [Acedido a 27 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [34] AZEVEDO V. F., KOS I. A., VARGAS-SANTOS A. B., DA ROCHA CASTELAR PINHEIRO G., DOS SANTOS PAIVA E. - **Benzbromarone in the treatment of gout**, *Advances in rheumatology (London, England)*, 2019, vol. 59, n.º 1, p.37.
- [35] FRAVEL M. A., ERNST M. E., CLARK E. C. - **Chapter 74. Gout and Hyperuricemia**, *Pharmacother. A Pathophysiol.* 2014, Approach, 9e.
- [36] RAAJU U., GOSAVI S., SRIHARSHA K. - **Allopurinol: Sorrow to the marrow**, *J. Fam. Med. Prim. Care*, 2020, vol. 9, n.º 5, p. 2511.

- [37] PACHER P., NIVOROZHKIN A., SZABÓ C. - **Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: Renaissance half a century after the discovery of allopurinol**, *Pharmacological Reviews*, 2006, vol. 58, n.º 1, p. 87-114.
- [38] MASSEY V., KOMAI H., PALMERS G., ELION G. B. **On the Mechanism of Inactivation of Xanthine Oxidase by Allopurinol and Other Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines**, *The Journal Of Biological Chemistry*, 1970, Vol. 245, n.º 11, p. 2837-2844.
- [39] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases - **LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury - allopurinol**, 2012, [Acedido a 18 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548098/>
- [40] INFARMED, I.P. – Resumo das Características do Medicamento - Zyloric® 100 mg e Zyloric® 300mg [Acedido a 12 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [41] INFARMED, I.P. – Resumo das Características do Medicamento - Febuxostate® [Acedido a 13 de junho de 2021]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adenuric-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adenuric-epar-product-information_pt.pdf)
- [42] ERNST M. E., FRAVEL M. A. - **Febuxostat: A selective xanthine-oxidase/xanthine-dehydrogenase inhibitor for the management of hyperuricemia in adults with gout**, *Clin. Ther.*, 2009, vol. 31, n.º 11, p. 2503-2518.
- [43] ARAÚJO F, CORDEIRO I, TEIXEIRA F, *et al.* **Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout**. *Acta Reumatol Port.* 2014 [acedido a 18 de julho de 2021]; 39(2), p. 158–171. Disponível em: [http://www.actareumatologica.pt/archive\\_detail.php?id=194](http://www.actareumatologica.pt/archive_detail.php?id=194)
- [44] ROBBINS N., KOCH S. E., TRANTER M., RUBINSTEIN J. - **The history and future of probenecid**, *Cardiovascular Toxicology*, 2012, vol. 12, n.º 1, p. 1-9.
- [45] ON P. C. - **Lesinurad (Zurampic) for Gout**, *American family physician*, vol. 97, n.º 6, 2018.
- [46] **Sulfinpyrazone**, in *Meyler's Side Effects of Drugs*, Aronson J. K., 2016. ISBN 9780444537164, p. 552.
- [47] ARAÚJO F., BORGES J. – **Gota**, *Sociedade Portuguesa da Reumatologia*, Lisboa, [Acedido a 16 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://spreumatologia.pt/gota/>

[48] INFARMED, I.P. – Resumo das Características do Medicamento - Voltaren® [Acedido a 12 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

[49] HUIZEN J.. - **What to know about tophaceous gout**, *Medical News Today*, 2021 [Acedido a 03 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/tophaceous-gout>

[50] MATEUS E. F. - **Gota: O impacto de viver com uma doença reumática**, *Jornal Médico*, nº 114, 2020 Disponível na Internet: <https://jornalmedico.pt/opiniao/40286-gota-o-impacto-de-viver-com-uma-doenca-reumatica.html?fbclid=IwAR0RzCQWuIgzsfzmZDMCIzOcwILEp7Nhy3m-cOseCdOfU9ajOlVAvVoNt6A>

[51] R. D. GOLDFIEN *et al.* - **Effectiveness of a pharmacist-based gout care management programme in a large integrated health plan: Results from a pilot study**, *BMJ Open*, 2014, vol. 4, n.º1, e003627.

[52] PASINA L., URRU S. A. M., MINGHETTI P., GIUA C. - **Role of Community Pharmacies for the Detection of Potentially Inappropriate Xanthine Oxidase Inhibitor Prescriptions**, *Drugs - Real World Outcomes*, 2015, vol. 2, n.º1, p. 81-86.

## Anexos



**Anexo 1.** Deformação articular e múltiplos tofos em ambas as mãos.



**Anexo 2.** Deformação articular tofo com exsudação no dedo da mão esquerda.



**Anexo 3.** Deformação articular no cotovelo esquerdo e consequente desgaste do osso adjacente.