



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Liliana Cristina Almeida Pereira

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Ana Patrícia David, da Doutora Marília Rocha e Monografia intitulada “Complicações Cardiovasculares na Doença Inflamatória Intestinal” sob orientação do Professor Doutor André Fonseca, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Liliana Cristina Almeida Pereira

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Ana Patrícia David, da Doutora Marília Rocha e Monografia intitulada “Complicações Cardiovasculares na Doença Inflamatória Intestinal” sob orientação do Professor Doutor André Fonseca, referentes à Unidade Curricular "Estágio", apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023

Eu, Liliana Cristina Almeida Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017267029, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Complicações Cardiovasculares na Doença Inflamatória Intestinal” 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, 12 de julho de 2023.

Liliana Cristina Almeida Pereira

(Liliana Cristina Almeida Pereira)

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, pelo esforço de me permitirem vivenciar esta experiência, por estarem sempre lá quando preciso e por acreditarem sempre em mim. Não há palavras para vos agradecer... Sem vocês, nada disto era possível!

À minha irmã, por ser a minha confidente e por, apesar de mais nova, ser o meu porto de abrigo.

Ao meu namorado, pela paciência e pela tranquilidade nos momentos de maior pressão.

Aos amigos de bioquímica, pelas memórias e por tornarem este percurso inesquecível.

Às amigas da residência, pelos conselhos e por fazerem da resi a minha segunda casa.

Às amigas de longa data, pela compreensão da minha ausência em muitos momentos.

Ao Professor Doutor Diogo Fonseca, por toda a disponibilidade, acessibilidade e pelas sugestões de melhoria para a realização desta monografia.

À Dra. Patrícia David e ao Sr. Rui Fonseca, pelo excelente acolhimento, pelo carinho e pelos ensinamentos.

À Doutora Marília Rocha e a todas as farmacêuticas que me acolheram durante o meu estágio nos CHUC, pelo profissionalismo, conselhos e dedicação na transmissão de conhecimentos.

A todos, o meu sincero obrigada!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Farmácia Nazareth.....	8
3. Análise SWOT.....	9
3.1. Pontos Fortes.....	9
3.1.1. Facilidade de integração na equipa.....	9
3.1.2. Estrutura do plano de estágio.....	10
3.1.3. Contacto com o Sifarma.....	11
3.2. Pontos Fracos.....	11
3.2.1. DCI vs Nome do medicamento.....	11
3.2.2. Preparação de medicamentos manipulados.....	12
3.3. Oportunidades.....	12
3.3.1. Localização da farmácia e heterogeneidade de clientes.....	12
3.3.2. Dispensa de medicamentos hospitalares.....	13
3.4. Ameaças.....	13
3.4.1. Medicamentos esgotados.....	13
3.4.2. Receitas manuais.....	14
4. Casos Práticos.....	14
5. Conclusão.....	16
6. Bibliografia.....	18

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Abreviaturas.....	20
1. Introdução.....	21
2. Unidades orgânicas dos SFH.....	21
3. Análise SWOT.....	22
3.1. Pontos Fortes.....	22
3.1.1. Alinhamento inicial com descrição de cada setor.....	22
3.1.2. Plano de estágio e caderno do estagiário.....	22
3.1.3. Permanência com o mesmo farmacêutico em cada setor.....	23
3.1.4. Contacto com os diversos setores e atividades farmacêuticas.....	23
3.1.5. Contacto com a área de oncologia.....	26
3.2. Pontos Fracos.....	27
3.2.1. Pouco tempo em cada setor.....	27
3.2.2. Conhecimento dos medicamentos de uso exclusivo hospitalar.....	27
3.3. Oportunidades.....	27
3.3.1. Estágio no CHUC.....	27
3.3.2. Contacto com outros profissionais de saúde.....	28
3.4. Ameaças.....	28
3.4.1. Obras no serviço de urgência.....	28
3.4.2. Desvalorização do farmacêutico hospitalar.....	29
4. Conclusão.....	29
5. Bibliografia.....	31
6. Anexos.....	32

Parte III – Monografia: “Complicações Cardiovasculares na Doença Inflamatória Intestinal”

Abreviaturas.....	41
Resumo.....	43

Abstract	44
1. Introdução	45
2. O que é a DII?.....	45
3. A Doença Inflamatória Intestinal e a Doença Cardiovascular	47
3.1. Trombose Venosa Profunda e Embolia Pulmonar.....	48
3.2. Fibrilhação Auricular.....	48
3.3. Acidente Vascular Cerebral	50
3.4. Síndrome Coronária Aguda e Enfarte Agudo do Miocárdio.....	50
3.5. Insuficiência Cardíaca.....	52
3.6. Isquemia Mesentérica Aguda.....	53
4. Fatores de risco CV em doentes com DII	53
5. Possíveis mecanismos responsáveis	54
5.1. Alterações nas plaquetas e na coagulação	54
5.2. Inflamação e desregulação imunológica	55
5.3. Disfunção endotelial	57
5.4. Rigidez arterial.....	58
5.5. Aterosclerose.....	59
5.6. Disbiose intestinal.....	60
6. Possíveis riscos associados às terapêuticas farmacológicas utilizadas	61
7. Marcadores do risco de complicações.....	64
8. Medidas de prevenção.....	67
9. Perspetivas futuras e lacunas	70
10. Conclusão.....	72
11. Bibliografia	73

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Nazareth – Coimbra



Sob a orientação da Dra. Ana Patrícia David

Abreviaturas

DCI – Denominação Comum Internacional

FC – Farmácia Comunitária

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

1. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é um curso com a duração de 5 anos e que permite a obtenção do título de farmacêutico. Segundo a Diretiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia, este título é apenas atribuído findo quatro anos de formação teórica e prática e, posteriormente, a realização de, pelo menos, um estágio em farmácia (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2013).

A farmácia comunitária (FC) desempenha um papel muito relevante junto da população, sendo muitas vezes a primeira escolha do doente para o acesso a cuidados de saúde, não só pela facilidade, como também pela confiança que é criada na relação doente-farmacêutico. Enquanto farmacêutico e, portanto, profissional de saúde, este deve apresentar uma formação académica distinta e uma manutenção contínua dos conhecimentos relacionados com o medicamento e o seu uso racional, de modo a oferecer ao doente os melhores serviços e garantir a saúde e o bem-estar do mesmo. No exercício profissional de qualquer farmacêutico deve estar sempre presente a tríade da qualidade, da eficácia e da segurança, assim como, fomentar uma adesão à terapêutica e, juntamente com todos os serviços prestados nas farmácias, deve promover a “literacia em saúde, prevenção de doença e promoção de estilos de vida saudáveis” (Ordem dos Farmacêuticos, 2018).

Neste sentido torna-se indispensável a realização de um estágio curricular numa FC para proporcionar a interligação de conceitos, obtidos durante todo o curso, em contexto real promovendo uma consolidação mais eficiente dos mesmos pelo contacto direto com o doente.

O presente relatório diz respeito ao meu estágio curricular em FC. A sua análise será feita através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) e incluirá a exposição de cinco casos práticos com os quais me cruzei durante esta experiência.

O estágio foi realizado na farmácia Nazareth, em Coimbra, tendo iniciado no dia 9 de janeiro e terminado a 17 de abril de 2023, perfazendo uma duração total de 648 horas. A orientação do mesmo foi efetuada pela Dra. Ana Patrícia David, farmacêutica substituta.

2. Farmácia Nazareth

A farmácia Nazareth foi fundada em 1815, sendo por isso, uma das mais antigas da zona e esteve a maior parte da sua existência na Baixa de Coimbra, no entanto, desde 2017 esta encontra-se na Avenida Dom Afonso Henriques. Apesar desta mudança de localização, são vários os utentes, que uma vez fidelizados, não deixaram de a frequentar, o que evidencia, claramente, a importância da confiança dos utentes nos serviços prestados na farmácia. O horário de funcionamento compreende o período das 9h às 19h30 nos dias úteis e das 9h às

13h aos sábados e, ainda, efetua o horário de serviço segundo as orientações da Administração Regional de Saúde do Centro, IP. cumprindo 24 horas de funcionamento ininterrupto para assegurar a resposta a emergências (ARS | Centro, [s.d.]).

A propriedade e direção técnica da farmácia Nazareth é atualmente assumida pelo Dr. Pedro Amaro e a restante equipa, para além da Dra. Ana Patrícia David (Farmacêutica), é constituída pelo Sr. Rui Fonseca (Técnico de farmácia).

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma metodologia que permite uma avaliação detalhada da dimensão interna, integrando pontos fortes e fracos, e externa, com oportunidades e ameaças, de uma determinada atividade ou organização. Corresponde ao acrónimo de *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças) e, neste caso, será aplicada ao meu estágio curricular permitindo identificar os fatores que foram críticos durante a sua realização (Tabela I).

Tabela I - Síntese da análise SWOT

<i>Strengths</i> Pontos Fortes	Facilidade de integração na equipa Estrutura do plano de estágio Contacto com o Sifarma
<i>Weaknesses</i> Pontos Fracos	DCI vs Nome do medicamento Preparação de medicamentos manipulados
<i>Opportunities</i> Oportunidades	Localização da farmácia e heterogeneidade de clientes Dispensa de medicamentos hospitalares
<i>Threats</i> Ameaças	Medicamentos esgotados Receitas manuais

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Facilidade de integração na equipa

Como anteriormente mencionado, a equipa da Farmácia Nazareth é bastante reduzida, tendo a maioria dos dias apenas duas pessoas. Isto permitiu-me uma fácil integração e simplificou muito o meu processo de aprendizagem, não só pela disponibilidade demonstrada no esclarecimento das minhas dúvidas, assim como, pelo excelente ambiente de trabalho sentido, permitindo-me adquirir uma rápida confiança em mim e nas tarefas que executei. O facto de na maior parte do tempo ter sido a única estagiária presente na farmácia constituiu um ponto essencial no meu desempenho, pois possibilitou-me, nas fases mais cruciais do estágio, uma maior atenção depositada em mim, conseguindo, por isso, uma participação ativa em todas as atividades executadas na farmácia e uma evolução mais eficaz.

3.1.2. Estrutura do plano de estágio

O estágio foi orientado segundo um plano sequencial e coerente que me permitiu interagir com todas as vertentes que uma farmácia possui. Numa fase inicial as tarefas foram centradas no *backoffice* incluindo, assim, receção de encomendas e armazenamento dos produtos no devido local. Esta fase permitiu-me conhecer os produtos disponíveis e, simultaneamente, a sua disposição na farmácia, o que numa fase posterior, tornou mais rápido e intuitivo o processo de atendimento. Esta fase ainda incluiu, através de uma breve explicação da minha orientadora, a oportunidade de relembrar conhecimentos já adquiridos e aspetos fundamentais do aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica e produtos de dermocosmética ao doente, possibilitando a consolidação de conhecimentos e a colocação de dúvidas de cariz mais prático sobre o aconselhamento destes mesmos produtos. Durante esta fase também assisti a atendimentos realizados pela equipa, o que permitiu uma introdução à abordagem que se deve prestar ao utente. Seguidamente, iniciei o meu processo de contacto mais próximo com os doentes, com atendimentos supervisionados, passando depois para atendimentos e aconselhamentos autónomos, numa fase final.

Paralelamente, realizei tarefas como controlo de prazos de validade, gestão de devoluções e verificação de *stocks* de medicamentos específicos, em consequência da emissão de circulares de recolha ou suspensão de produtos (por ordem do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. – ou do laboratório em causa) por cessação de comercialização ou por alterações do n.º de registo, do nome ou do titular da autorização de introdução no mercado. Semanalmente, realizava a verificação das temperaturas e valores de humidade relativa registados nos termo-higrómetros presentes na farmácia e procedia ao arquivo dos mesmos e, também, semanalmente, retificava as faturas emitidas pelo fornecedor preferencial, a Plural+Udifar, e acompanhava a regularização das notas de crédito emitidas pelo mesmo.

No fim de cada mês tive oportunidade de estar sempre presente no processo de faturação. Os lotes das receitas eletrónicas eram verificados ainda abertos e, só depois de fechados, procedia-se à sua faturação. No caso das receitas manuais relativas ao Sistema Nacional de Saúde (SNS), estas eram enviadas para o Centro de Controlo e Monitorização do SNS, na Maia, e as receitas referentes a outros organismos eram enviadas para a Associação Nacional de Farmácias. O envio incluía o verbete identificador de lote, o resumo dos lotes e a fatura. Adicionalmente, acompanhava a retificação de faturas com emissão de notas de crédito referentes a receitas manuais com erros e defeitos detetados, caso existissem. Como procedimento interno para evitar estes erros, as receitas eram conferidas diariamente ou sempre que possível, com o objetivo de retificar possíveis lapsos que pudessem ter escapado

no momento do atendimento. No início de cada mês eram conferidas as entradas e as saídas de medicamentos estupefacientes ou substâncias psicotrópicas sendo enviada para o INFARMED a lista das saídas dos mesmos acompanhada com uma cópia das receitas manuais, nos casos em que estes tinham sido cedidos através destas.

Todas as fases foram realizadas numa sequência lógica e a participação ativa em todas as tarefas realizadas na farmácia permitiu-me ter uma noção muito realista do funcionamento da farmácia e que acredito que será muito vantajoso, numa próxima etapa, na entrada no mercado de trabalho.

3.1.3. Contacto com o Sifarma

O *software* utilizado na farmácia Nazareth é o Sifarma, desenvolvido pela Glintt, sendo esta uma farmácia piloto no desenvolvimento do mesmo. Este sistema informático é utilizado em 90% das farmácias em Portugal como ferramenta, tanto em processos de gestão como de atendimento sendo por isso importante o contacto com o mesmo (Glintt, [s.d.]). Durante o meu estágio tive a oportunidade de contactar com o Sifarma 2000[®] sendo este mais utilizado em tarefas de *backoffice* (como receção de encomendas, devoluções, gestão de produtos) e, também, com o novo Sifarma Módulo Atendimento, que por ser mais intuitivo torna o atendimento mais rápido e benéfico para o doente. Neste último, destaco uma grande vantagem que me permitiu uma melhor abordagem ao doente no momento de responder às suas necessidades, que é o acesso facilitado ao histórico da ficha do utente, que não só possibilita a verificação da terapêutica ativa do doente, como também da medicação anteriormente adquirida. A obtenção deste tipo de dados permite um acompanhamento mais eficiente do doente facilitando a verificação da sua adesão à terapêutica.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. DCI vs Nome do medicamento

A prescrição por denominação comum internacional (DCI) entrou em vigor em 2012 com a Lei n.º 11/2012 de 8 de março e é regulamentada segundo a Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio. Esta legislação resulta de um incentivo à utilização de medicamentos genéricos, uma vez que a prescrição passou a ser feita pela DCI da substância ativa e não pela denominação comercial do medicamento. Este método de prescrição pode ser muito vantajoso para o doente pois, não só permite efetuar a escolha de um medicamento mais económico, como em caso de medicamentos esgotados, possibilita a cedência de uma alternativa. No entanto, e principalmente no início do meu estágio curricular, deparei-me com muita dificuldade em associar o nome do medicamento à respetiva DCI. Esta dificuldade teve

maior impacto numa fase inicial do atendimento ao público, tornando o processo mais lento e difícil, uma vez que muitos utentes solicitam a medicação pelo nome comercial.

Apesar de em algumas unidades curriculares, ao longo do curso, ter tido contacto com alguns dos nomes comerciais, em nada se compara ao que nos é apresentado durante o estágio na farmácia, exigindo assim um esforço acrescido. Este estudo paralelo era feito em tempos mortos na farmácia e ajudou a que conseguisse efetuar a associação mais facilmente e, assim, oferecer ao doente um melhor desempenho no meu atendimento.

3.2.2. Preparação de medicamentos manipulados

Tal como a deliberação n.º 1502/2014 de 3 de julho enuncia, a farmácia Nazareth dispõe de um laboratório obrigatório para a preparação de medicamentos manipulados (INFARMED I.P., 2014). Estes medicamentos permitem responder, de forma individualizada, às necessidades de cada doente e são muitas vezes utilizados na população pediátrica. No entanto, devido à sua reduzida procura na farmácia Nazareth, não é justificável a sua execução por fomentar um desperdício de matérias-primas.

Assim, considero que, por não ter tido a oportunidade para explorar esta vertente da FC, tenha sido um dos pontos fracos do meu estágio curricular, pois não me permitiu consolidar conhecimentos adquiridos em unidades curriculares como Farmácia Galénica.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Localização da farmácia e heterogeneidade de clientes

A farmácia Nazareth está localizada numa zona residencial e encontra-se na mesma rua que o centro de saúde de Celas e a escola secundária José Falcão tendo, assim, uma heterogeneidade de utentes bastante visível. Apesar de existirem várias farmácias na zona é muito habitual que muitos dos utentes que se deslocam ao centro de saúde frequentemente, de seguida, a farmácia Nazareth para adquirirem a medicação prescrita devido a esta proximidade e comodismo. Este tipo de utentes normalmente procura medicação para patologias crónicas e frequenta a farmácia muito esporadicamente. Por outro lado, devido à zona residencial em que se insere há uma grande quantidade de clientes que são fidelizados à farmácia. A sua frequência com regularidade, em oposição ao grupo de clientes anteriores, torna mais fácil a prática de um correto acompanhamento farmacoterapêutico com verificação da adesão à terapêutica, pois possibilita o acesso a um histórico mais fidedigno da medicação aviada que permite facilmente detetar possíveis interações medicamentosas, assim como, identificar os laboratórios da medicação que fazem habitualmente no momento da cedência dos mesmos. A proximidade da farmácia com a escola e por ser uma zona muito frequentada por estudantes estrangeiros potencia a diversidade de faixas etárias que a frequentam. Para além destes, a

farmácia tem um grande grupo de utentes com grau de literacia mais elevado, como médicos, muitos deles já aposentados, obrigando a diferentes abordagens no ato do atendimento. Muitos deles chegam à farmácia já com uma ideia daquilo que necessitam e não estão abertos a outras opções ou aconselhamento, no entanto, por outro lado, há aqueles que apesar do conhecimento que detêm procuram aconselhamento personalizado e esclarecimento de dúvidas derivado, também, da confiança que têm na equipa da farmácia.

Em geral, esta heterogeneidade permitiu-me praticar diferentes tipos de abordagens que se deve ter perante o doente que nos aborda.

3.3.2. Dispensa de medicamentos hospitalares

A dispensa de medicamentos hospitalares em regime ambulatorio, através das farmácias comunitárias surgiu em resposta à pandemia da Covid-19 de forma a minimizar as deslocações dos doentes aos hospitais e, assim, minimizar o risco de exposição. A cedência destes medicamentos em FC deve ser realizada por um farmacêutico e, em alguns casos, deve ser enviada para o hospital de origem uma confirmação da receção e cedência do medicamento para rastreabilidade do processo de dispensa (Ordem dos Farmacêuticos *et al.* 2020). Um exemplo disso é o Instituto Português de Oncologia de Lisboa que solicita o envio de dados, como data de receção do medicamento na farmácia, data de entrega ao utente e preenchimento por parte do utente declarando que recebeu a medicação.

Este procedimento não é muito comum na farmácia Nazareth, sendo poucos os doentes que necessitavam deste tipo de medicação e, por isso, considero uma excelente oportunidade ter assistido ao processo desde a receção à dispensa com registo no programa informático Sifarma.

3.4. Ameaças

3.4.1. Medicamentos esgotados

Devido a diversos problemas atuais, o esgotamento de medicamentos a nível da FC é uma grande ameaça. Durante o meu estágio deparei-me inúmeras vezes com medicamentos que não estavam disponíveis nos fornecedores e que, muitas vezes, não tinham alternativa terapêutica. Na impossibilidade de ceder um medicamento do mesmo grupo homogêneo, aconselhava a pessoa a dirigir-se a outra farmácia ou contactar a linha 1400 de modo a que fosse possível, ainda, a aquisição do medicamento. Em último caso os doentes tinham de se dirigir novamente ao médico para que fosse prescrito outro medicamento alternativo. Como é de prever isto tem um grande impacto nos doentes, assim como nos farmacêuticos comunitários que não têm grandes alternativas para auxiliar o doente.

3.4.2. Receitas manuais

Como referido anteriormente, é notável o número de médicos, alguns já aposentados, que residem na zona e são clientes da farmácia Nazareth e que ainda prescrevem medicação com recurso a receitas manuais. Por esta razão, estas constituem um número considerável de prescrições que nos eram solicitadas. No entanto, a cedência de medicamentos através deste tipo de prescrição promove a ocorrência de uma maior quantidade de erros porque a interpretação do que é escrito é efetivamente bastante dúbia. Nestes casos, o farmacêutico ou o utente deve contactar o médico, ou em último caso, não deve ser cedido o medicamento. Apesar de numa fase final do estágio já sentir uma maior facilidade em interpretar algumas das receitas manuais, não deixa de ser um problema a grande possibilidade que há em ceder um medicamento ou dose errada. Assim, este tipo de prescrição deveria ser mais regulamentado e utilizado apenas em casos de emergência em que a prescrição eletrónica está indisponível.

4. Casos Práticos

O estágio curricular em FC fornece, entre muitas outras coisas, a oportunidade do contacto com o doente e, finalmente, aplicar o conhecimento adquirido durante anos em benefício daqueles que entram na farmácia e que procuram ajuda sendo uma das partes mais recompensadoras deste processo.

Caso I

Utente do sexo masculino com cerca de 50 anos dirige-se à farmácia e, após a cedência dos medicamentos prescritos na receita médica que trazia, refere que tem tido tosse e que, portanto, queria um xarope para resolver a situação. Devido às diferentes etiologias da tosse questionei se se tratava de uma tosse mais seca ou se tinha expetoração, há quanto tempo andava com este sintoma, se tinha outros associados e, ainda, se já tinha tomado algo para aliviar a situação. O doente referiu que tinha apenas aquela tosse com expetoração e que era recente, não tendo ainda tomado nada para o efeito. Pela prescrição médica que se fazia acompanhar, assim como, pelo histórico presente na ficha do utente constatei que era um doente diabético, pois tomava dapagliflozina (10mg) e uma associação de metformina (1000mg) com vildagliptina (50mg). Assim, e tendo em conta que o doente referiu que queria um xarope aconselhei a toma do Bisolvon Linctus Adulto[®] que contém cloridrato de bromexina, um mucolítico, facilitando a remoção das secreções por estimulação do movimento dos cílios permitindo um aumento da depuração mucociliar e, para além disto, não contém sacarose sendo aconselhado para diabéticos. Assim, recomendei a toma de uma colher de chá (5ml) 3 vezes por dia e medidas não farmacológicas, como a ingestão frequente de água. Ainda alertei

para a possibilidade de aumento das secreções devido ao efeito do xarope e que se não melhorasse num período de 4 a 5 dias seria melhor a consulta com um médico.

Caso 2

Utente do sexo feminino com 67 anos dirige-se à farmácia e solicita Aspirina Xpress®. Perante este pedido questionei qual era a finalidade e a senhora respondeu que era para dores de cabeça que tem de vez em quando, referindo ainda que como é muito eficaz costuma comprar para ter em casa. Após o acesso à ficha da doente na farmácia e, portanto, acesso à medicação já adquirida pela doente, apercebi-me que a doente tomava Xarelto® 20 mg. Neste sentido, questionei a doente acerca da toma deste medicamento confirmando que era uma medicação habitual da própria.

O Xarelto® tem como substância ativa o rivaroxabano, um anticoagulante, que atua na inibição do fator Xa impedindo a formação de trombina pela via intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação. A Aspirina Xpress®, com o ácido acetilsalicílico como princípio ativo, atua por inibição irreversível da ciclooxigenase-I que está envolvida na síntese das prostaglandinas. Este anti-inflamatório não esteroide juntamente com anticoagulantes orais aumenta o risco de hemorragia.

Neste sentido, expliquei à utente quais os riscos que podiam ocorrer se tomasse a aspirina juntamente com a sua medicação habitual e recomendei a toma de paracetamol 500mg para a situação que mencionou, recomendando a toma de 1 comprimido e, no caso de a dor não aliviar, informei da possibilidade de tomar 2 comprimidos, no máximo 3 vezes ao dia.

Caso 3

Uma jovem com cerca de 25 anos dirige-se à farmácia com queixas de ardor no estômago e pede algo que possa aliviar. Perante a situação, questionei se a situação era recorrente, tendo a doente respondido que era de vez em quando e que associava a possíveis alturas de stress. Assim sendo e, para direcionar o meu aconselhamento, questionei se apresentava flatulência e se sofria de obstipação tendo a utente negado ambas. Posto isto, aconselhei a toma de Kompensan® que é constituído por carbonato de di-hidróxido de alumínio e sódio, antiácidos que vão auxiliar na neutralização do ácido clorídrico presente no estômago. Recomendei a toma de um comprimido, chupando este entre refeições. Alertei ainda para o uso apenas em caso de sentir o ardor referido e não como prevenção da mesma, não usar por um período prolongado porque pode mascarar outro tipo de sintomas decorrentes de uma patologia mais grave, assim como, a ida ao médico caso os sintomas não desaparecessem.

Caso 4

Uma utente do sexo feminino com cerca de 20 anos dirige-se à farmácia para adquirir uma pílula do dia seguinte. Perante este pedido questionei há quanto tempo tinha ocorrido a relação sexual que motiva a toma, se utiliza algum método contraceutivo ou se foi falha de algum método barreira. A utente referiu que ocorrera há menos de 24 horas, e o método contraceutivo utilizado e, que acidentalmente falhou, teria sido o preservativo masculino não utilizando nenhum outro método adicional. Neste sentido cedi a Postinor® (levonorgestrel), que deve ser utilizado como contraceção de emergência nos casos em que a relação sexual, não protegida ou com falha do método contraceutivo, tenha ocorrido há menos de 72 horas. Como aconselhamento, questionei se não havia nenhuma contraindicação para a toma de contraceuticos e alertei que possíveis efeitos secundários como náuseas e cefaleias poderiam ocorrer sendo que, no caso de ocorrer vômitos até 3 horas após a toma deveria repetir a mesma. Ainda referi que a pílula do dia seguinte poderia originar irregularidades no surgimento da menstruação seguinte.

Caso 5

Utente do sexo masculino com cerca de 20 anos dirige-se à farmácia e solicita algo para limpeza do rosto e refere que tem acne. Pela observação da pele do rosto do utente verifiquei que possuía marcas de acne não estando numa fase ativa no momento. Em conversa sobre o tipo de pele o utente refere que tem pele oleosa e que se sente incomodado com as imperfeições causadas pelas borbulhas. A acne é uma dermatose inflamatória ao nível do folículo pilossebáceo e pode originar pápulas, pústulas ou nódulos. Estas lesões podem facilmente originar marcas na pele e provoca um grande desconforto ao doente. Neste sentido, aconselhei o Effaclar Gel® purificante com efeito micropeeling para utilização diária. A presença de ácido salicílico e de LHA (*Capryloyl Salicylic Acid*) com propriedades queratolíticas permite uma microesfoliação suave da pele ajudando na remoção das marcas de acne existentes. Ainda me certifiquei de que o utente já utilizava creme hidratante diário adequado ao seu tipo de pele e proteção solar, reforçando que este último deveria ser usado diariamente, pois é essencial para não agravar o aparecimento de novas manchas.

5. Conclusão

Apesar do curso de MICEF ser muito completo e transmitir uma perspetiva bastante ampla das diversas áreas em que o farmacêutico atua, a realização deste estágio é uma mais-valia para permitir uma noção mais clara do que realmente é o mundo do trabalho, neste caso, como farmacêutico comunitário. Tendo em conta que a maioria dos farmacêuticos em

Portugal exerce a sua profissão na FC acresce, assim, a grande importância que esta oportunidade possui na reta final da conclusão do curso.

O farmacêutico comunitário desempenha um papel muito importante na sociedade, sendo este um dos aspetos que se identifica facilmente com o contacto diário com estes profissionais. A confiança que é criada entre o doente e o farmacêutico atribui uma responsabilidade ainda maior a esta profissão que, muitas vezes, acaba por ser o primeiro recurso de muitos dos doentes no esclarecimento das suas dúvidas.

Este estágio curricular permitiu-me aprender e fortalecer conhecimentos já adquiridos, mas também crescer a nível pessoal. Estes meses foram muito gratificantes e foram sem dúvida uma excelente preparação para o que aí vem.

Por fim, agradeço uma vez mais à Dra. Ana Patrícia David e ao Sr. Rui Fonseca que me receberam de braços abertos e que estiveram sempre prontos a transmitir os seus conhecimentos e experiências e a ajudar em todas as dúvidas e inseguranças.

6. Bibliografia

ARS | CENTRO, I. P. - **Farmácias de serviço 2023** [Consult. 27 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.arscentro.min-saude.pt/farmacias/farmacias-de-servico-2023/#tab3>

GLINTT - **Sifarma** [Consult. 28 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>

INFARMED I.P. - GABINETE JURÍDICO E CONTENCIOSO - **Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho**. [S.l.]: Diário da República, 2014

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas de Farmácia Comunitária** Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt>

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - COLÉGIO DE ESPECIALIDADE FARMÁCIA COMUNITÁRIA - **Orientações sobre acesso de proximidade a medicamentos e outros dispensados em regime ambulatorio de farmácia hospitalar**. Disponível em <https://ordemfarmaceuticos.pt>

PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013. **Jornal Oficial da União Europeia**. (2013) 132–170.

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra



Sob orientação da Doutora Marília Rocha

Abreviaturas

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

GAL – Gestão, Aprovisionamento e Logística

HP – Hospital Pediátrico

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PEMProxi – Programa de Entrega de Medicamentos em Proximidade

SFH – Serviços de Farmácia Hospitalar

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UFAP – Unidade de Farmacocinética Avançada e Terapêutica Personalizada

UMIV – Unidade de Misturas Intravenosas

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

1. Introdução

Em consonância com a Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia, a obtenção do título de farmacêutico inclui a realização do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) com um estágio que pode, além do realizado em farmácia comunitária, ser concretizado em farmácia hospitalar (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2013).

A farmácia hospitalar é um serviço de saúde que desempenha funções desde a seleção, preparação, armazenamento e distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde, bem como o aconselhamento aos doentes, aos seus cuidadores e a outros profissionais de saúde do uso racional do medicamento assegurando a qualidade, eficácia e segurança do mesmo. O farmacêutico hospitalar está envolvido em todas as etapas do circuito do medicamento e tem como principal objetivo a otimização dos resultados em saúde (Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, 2020).

O Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), em conformidade com o Decreto-Lei n.º 30/2011 de 2 de março, resultou de uma fusão das seguintes unidades de saúde: Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar de Coimbra e Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra. Atualmente, integra os Hospitais da Universidade de Coimbra, Hospital Geral, Hospital Pediátrico (HP), Hospital Sobral Cid, Maternidade Bissaya Barreto e Maternidade Dr. Daniel de Matos (Ministério da Saúde, 2011). No organograma do CHUC, os serviços de farmácia hospitalar (SFH) inserem-se nos serviços de apoio geral na área de suporte à prestação de cuidados (SNS, 2017). Os SFH possuem como diretor o Dr. José Feio e são constituídos por uma equipa multidisciplinar incluindo, para além dos farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes operacionais e assistentes técnicos.

O presente relatório é relativo ao meu estágio curricular realizado nos SFH do CHUC e decorreu do dia 2 de maio a 30 de junho de 2023. A orientação do mesmo foi realizada pela Doutora Marília João Rocha e o balanço deste será apresentado segundo uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*). Assim, esta análise possibilita uma revisão da dimensão interna do estágio com os pontos fortes e pontos fracos que influenciaram a minha aprendizagem e, ainda, das oportunidades e ameaças verificadas durante esta etapa da minha formação.

2. Unidades orgânicas dos SFH

Atualmente a disposição dos SFH no CHUC inclui o setor de Farmacotecnia que engloba o setor de Radiofarmácia, a Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV) e a Unidade de

Preparação de Citotóxicos (UPC), o setor de Gestão, Aprovisionamento e Logística (GAL) que inclui a logística e gestão de medicamentos, a Distribuição e o Programa de Entrega de Medicamentos em Proximidade (PEMProxi), o setor de Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica, o setor de Ensaio Clínicos e, ainda, o setor de Informação de medicamentos e Auditoria interna.

3. Análise SWOT

A esquematização da análise do presente estágio está representada na Tabela I.

Tabela I - Síntese análise SWOT

<p>Strengths Pontos Fortes</p>	<p>Alinhamento inicial com descrição de cada setor Plano de estágio e caderno do estagiário Permanência com o mesmo farmacêutico em cada setor Contacto com os diversos setores e atividades farmacêuticas Contacto com a área de oncologia</p>
<p>Weaknesses Pontos Fracos</p>	<p>Pouco tempo em cada setor Conhecimento dos medicamentos de uso exclusivo hospitalar</p>
<p>Opportunities Oportunidades</p>	<p>Estágio no CHUC Contacto com outros profissionais de saúde</p>
<p>Threats Ameaças</p>	<p>Obras no serviço de urgência Desvalorização do farmacêutico hospitalar</p>

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Alinhamento inicial com descrição de cada setor

A planificação do estágio e a apresentação global de cada setor na primeira semana constitui, sem dúvida, um dos pontos fortes deste estágio, pois permitiu adquirir uma ideia geral do funcionamento e organização dos diversos serviços. Os SFH são constituídos por diversos setores e cada um deles desempenha funções específicas para possibilitar que o doente tenha à sua disposição o medicamento certo, a forma farmacêutica certa, na dose certa, para a via de administração certa, na hora certa, para o tempo de administração certo, com a informação certa, a documentação certa e a monitorização certa. A diversidade de funções desempenhadas e a disposição dos diversos setores, acrescido pelo facto da ocorrência das obras no serviço de urgência que afetam o normal funcionamento de muitos destes setores, numa fase inicial, pode ser confuso e daí a importância deste enquadramento nesta fase.

3.1.2. Plano de estágio e caderno do estagiário

O plano de estágio foi definido desde o início com a disposição dos diferentes setores ao longo das semanas. Esta organização permitiu não só uma melhor organização e facilidade

de integração nos diversos setores, pois já estavam previamente preparados para inclusão de mais um membro externo, como também a possibilidade de ter contacto com a maioria dos setores integrantes do SFH mesmo com o tempo reduzido de estágio.

O caderno de estagiário constituiu um fator importante durante o meu estágio, pois permitiu uma consolidação de conhecimentos, mas também uma monitorização dos conhecimentos adquiridos em cada setor. O caderno de estagiário inclui para cada unidade orgânica dos SFH o âmbito e os objetivos desta, os conhecimentos a adquirir e as atividades de aprendizagem a desenvolver e, ainda, as atividades a executar pelo estagiário de acordo com os setores em que esteve, assim como a análise de um caso clínico.

3.1.3. Permanência com o mesmo farmacêutico em cada setor

A estrutura do estágio incluiu a permanência de uma semana em cada setor sob orientação do mesmo farmacêutico durante a mesma. Este facto permitiu uma melhor aquisição de conhecimentos e a rentabilidade do pouco tempo concedido, pois o farmacêutico já tinha conhecimento daquilo que já tinha sido previamente explicado, assim como, das tarefas que já tinha presenciado, constituindo um ponto benéfico na minha aprendizagem.

3.1.4. Contacto com os diversos setores e atividades farmacêuticas

Um dos pontos que considero mais cruciais na aquisição de conhecimentos e na obtenção de uma noção geral da realidade do funcionamento de uma farmácia hospitalar foi ter tido a oportunidade de contactar com a maioria dos setores que integram os SFH. Apesar de alguns dos conhecimentos terem sido adquiridos de forma pontual ao longo das unidades curriculares que integram o MICEF, em nada se compara à experiência de estar em contexto real e presenciar a organização e todos os processos diários para o funcionamento dos SFH.

O primeiro setor farmacêutico com o qual tive contacto foi com a Farmacotecnia, que é responsável pela preparação de medicamentos não estéreis, estéreis, citotóxicos e radiofármacos que não existem no mercado, contribuindo para a possibilidade de uma terapêutica mais personalizada ao doente.

A UMIV presente, neste momento, no HP, está destinada para a preparação de formas farmacêuticas não estéreis e estéreis como misturas intravenosas e nutrição parentérica. Durante esta semana tive oportunidade de estar presente e conhecer todas as fases da elaboração das formas farmacêuticas desde a validação da prescrição, individualização, verificação, manipulação e libertação do lote com a embalagem para, posteriormente ser distribuído e administrado ao doente. Dentro das preparações estéreis, as que são mais frequentemente manipuladas são preparações de medicamentos biológicos, antifúngicos, colírios, soros autólogos e nutrição parentérica, que seguem depois para o Hospital de Dia e

serviços de internamento, tanto do HP como para os restantes polos do CHUC. Na UPC, também integrante do setor de Farmacotecnia, tive oportunidade de contactar, igualmente, com todas as fases da preparação do medicamento, mas neste caso de medicamentos citotóxicos para tratamentos de quimioterapia e imunoterapia. A validação incluía a consulta e interpretação dos dados clínicos do doente para a avaliação dos protocolos prescritos, dias e ciclos de tratamento, bem como a verificação das concentrações dos fármacos a serem produzidos. Esta fase incluía, ainda, a impressão do mapa de produção com o protocolo de citotóxicos, assim como, os rótulos que depois iam acompanhar a medicação para as câmaras de preparação.

A UPC está situada no edifício de São Jerónimo e os medicamentos aí produzidos eram, maioritariamente, para serem administrados nas salas de tratamento nesse mesmo edifício sendo a exceção, os doentes internados nos diversos serviços com necessidade destes tipos de tratamentos. Ainda durante esta semana estive também no ambulatório de oncologia e tive oportunidade de ter contacto com estes doentes. A cedência desta medicação, numa primeira vez ao doente, era acompanhada de uma explicação mais detalhada do tratamento com exposição de informação acerca do medicamento como a posologia, forma de administração e precauções a ter, como por exemplo, a toma com alimentos, alerta para as condições de armazenamento do mesmo, os principais efeitos secundários que poderão surgir, o esclarecimento de dúvidas por parte dos doentes, assim como, a cedência da identificação e contacto do farmacêutico hospitalar, para o caso de surgir dúvidas a posteriori, e a definição da data da próxima cedência.

Posteriormente, estive no setor de GAL que, para além de incluir a distribuição e o PEMProxi (setores em que estive presente), compreende os processos de seleção de produtos farmacêuticos com gestão económica, balanço de existências do medicamento, receção e o correto armazenamento.

A distribuição assegura o acesso de medicamentos e a produtos de saúde a doentes em regime de internamento ou ambulatório cumprindo os procedimentos legais destes. Esta é uma etapa crucial no circuito do medicamento, pois muitos erros podem ser cometidos nesta fase, para além da sua importância na redução de desperdícios. Quanto aos erros, uma das metodologias para diminuir este tipo de erros é a utilização do método *Look-Alike Sound-Alike* (LASA), que consiste na inserção de letras maiúsculas no meio das designações dos medicamentos para ser mais perceptível a diferença entre designações semelhantes. Quanto à redução de desperdícios, esta pode ser feita recorrendo à distribuição em dose unitária. A distribuição pode ser não personalizada, integrando a distribuição tradicional ou distribuição por reposição de *stocks* nivelados nos respetivos serviços e distribuição por pedido

extraordinário, ou distribuição personalizada integrando a distribuição individual diária em dose unitária e a distribuição de medicamentos e produtos de saúde a doentes em regime de ambulatório. No caso de pedidos extra-formulário, que correspondem a medicamentos que requerem justificação clínica e posterior parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), deve ser preenchido o documento presente no Anexo I.

As atividades realizadas no setor da distribuição incluem a urgência farmacêutica que permanece em funcionamento, diariamente, durante 24 horas, e contava com pelo menos a permanência de dois farmacêuticos. Para além do atendimento de hemoderivados, realizavam-se validações de prescrições médicas e atendiam-se os pedidos de novas ou de alterações de prescrições de carácter urgente. Também, diariamente, efetuava-se a conferência da existência de hemoderivados, assim como de estupefacientes. Os atendimentos destes medicamentos são sujeitos a legislação específica, sendo obrigatoriamente realizados por um farmacêutico hospitalar e a cedência destes é feita de forma individualizada, por doente e medicamento. Os estupefacientes e psicotrópicos estão legislados pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro com alterações pela Lei n.º 45/96, de 03 de setembro, enquanto os procedimentos de registo da requisição, distribuição e administração dos medicamentos derivados de plasma encontram-se legislados pelo Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro (Assembleia da República, 1996). Este último inclui uma ficha modelo para registo da requisição, distribuição e administração dos medicamentos hemoderivados. O modelo utilizado no CHUC está representado no Anexo 2. A “Via Farmácia”, documento original, fica arquivado nos SFH e a “Via Serviço”, documento duplicado, fica arquivado no respetivo serviço requerente (Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, 2000).

O PEMProxi é um programa que facilita o acesso dos doentes aos seus medicamentos mediante critérios de inclusão predefinidos. A minha participação neste setor incluiu algumas tarefas de logística devido à presença de feriados, que interferiam com o transporte destes medicamentos, e acompanhei a fase inicial do desenvolvimento de uma nova aplicação que está a ser testada para melhorar a rastreabilidade destes medicamentos.

Posteriormente, tive oportunidade de contactar com a Unidade de Farmacocinética Avançada e Terapêutica Personalizada (UFAP) incluído no setor de Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica, acompanhando a monitorização de fármacos como antibióticos e antifúngicos. No caso dos antibióticos, a verificação da necessidade de acertos posológicos e a proposta de novos regimes é feita diariamente, para os diversos doentes, consoante os doseamentos das concentrações séricas e tendo em conta os parâmetros clínicos e análises laboratoriais realizadas. Posteriormente, estas sugestões de alterações são propostas ao médico através do sistema informático SClínico (processo clínico informatizado do doente).

No caso dos antifúngicos, como estes apresentam uma semivida mais elevada e, portanto, demoram mais a atingir o estado de equilíbrio, são monitorizados apenas duas vezes por semana. Para além disto, participei na elaboração de um documento de avaliação da prescrição de antibióticos com duração superior a 10 dias, em doentes dos diversos serviços. O objetivo desta monitorização assenta na verificação da adequabilidade da antibioterapia prescrita no CHUC com base nas características farmacocinéticas do antibiótico, nos dados clínicos e laboratoriais do doente, no local da infeção, no microrganismo identificado, na duração média recomendada do tratamento tendo em conta a bibliografia disponível e, assim, após esta avaliação por parte do farmacêutico, emitir notificações de aviso sobre o descalonamento para antibióticos mais dirigidos, a passagem para a via oral e possível suspensão da antibioterapia.

Durante esta semana tive ainda a atribuição de um caso clínico onde avalei a medicação habitual do doente no momento de admissão tendo em conta os antecedentes pessoais, o diagnóstico pelo qual este deu entrada no hospital, os sinais vitais, exames complementares, tratamento médico durante o internamento, assim como, a tabela terapêutica e interações medicamentosas. A sua apresentação está presente no Anexo 3.

Na última semana de estágio estive ainda no setor dos Ensaio Clínicos onde presenciei a cedência do medicamento experimental ao doente, a receção da medicação e o processo de ocultação para assegurar a confidencialidade do ensaio. Para além disto, adquiri conhecimentos dos intervenientes e etapas de um ensaio clínico e das responsabilidades e atividades diárias dos farmacêuticos que integram este setor.

3.1.5. Contacto com a área de oncologia

Durante as restantes unidades curriculares do MICE, a área de oncologia não é muito aprofundada, pelo que contactar com estes fármacos e protocolos de tratamento permitiu adquirir uma ideia mais geral do que é feito. Um dos protocolos que observei foi o protocolo de dessensibilização com paclitaxel no serviço de imunoalergologia apresentado no Anexo 4 e o protocolo de preparação no Anexo 5. A dessensibilização é utilizada em doentes que desenvolvem reações de hipersensibilidade a um determinado fármaco. Esta consiste na administração do fármaco em concentrações iniciais mínimas, com posterior escalonamento da concentração, até que a soma das doses seja igual à dose inicial pretendida. Este tipo de administração pretende reduzir os sintomas causados pela resposta do sistema imunitário ao fármaco e, assim, permitir que o doente consiga tolerar o tratamento. No entanto, para isso há um conjunto de medicamentos utilizados antes da dessensibilização e medicamentos utilizados em SOS listados no Anexo 6.

A possibilidade de adquirir novos conhecimentos nesta área e ter contacto com as técnicas de preparação e medidas de segurança necessárias para a preparação destes fármacos constituiu, assim, um ponto forte deste estágio.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Pouco tempo em cada setor

Tendo em conta a duração total do estágio, e numa tentativa de contactar com o máximo de setores possível, a planificação do estágio culminou na permanência de apenas uma semana em cada um deles. Se por um lado é muito positivo a oportunidade de conhecer cada um deles e, assim, conseguir participar na maioria das atividades realizadas pelos SFH, também é desafiante o facto de tentar adquirir o máximo de conhecimentos de cada um deles apenas numa semana. No entanto, e apesar de representar um ponto fraco, exigiu desta forma uma maior concentração nas atividades realizadas para conseguir acompanhar os farmacêuticos nas suas tarefas.

Em consequência disto, houve algumas áreas de intervenção farmacêutica que acabei por não contactar da mesma forma que as restantes, como foi o caso da radiofarmácia, gestão e aprovisionamento e ambulatório. Desta forma, a ideia que fica acaba por ser muito geral e reconheço a inegável importância de participar de alguma forma em todos os setores.

3.2.2. Conhecimento dos medicamentos de uso exclusivo hospitalar

Um dos pontos que influenciou o meu estágio foi, numa fase inicial, o desconhecimento de muitos dos fármacos utilizados em ambiente hospitalar. Durante as restantes unidades curriculares do MICF, a ênfase dada a este tipo de medicamentos não é o mesmo comparando com os restantes. Desta forma, medicamentos utilizados em determinadas terapêuticas, como por exemplo na área de oncologia, constituíram uma dificuldade durante a minha permanência no setor de UPC. Este obstáculo repercutia-se na interpretação de algumas prescrições médicas durante o processo de validação.

No entanto, no decorrer do estágio, sinto que consegui aprofundar o meu conhecimento em relação a muitos destes fármacos permitindo estabelecer uma relação entre estes e algumas das suas indicações.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Estágio no CHUC

A realização deste estágio curricular em farmácia hospitalar no CHUC foi por si só uma excelente oportunidade que possibilitou a interação com uma realidade hospitalar distinta oferecendo uma ampla aquisição de conhecimentos. O CHUC é um centro hospitalar que detêm inúmeras valências e cada uma das unidades de saúde que o compõem abrange uma

extensa área de influência. Isto faz com que os CHUC sejam dos maiores centros hospitalares do país pelo que foi uma excelente oportunidade integrar a equipa dos SFH. A diversidade de pessoas que integra os SFH e o contacto com diferentes farmacêuticos permitiu uma formação mais abrangente tendo diferentes perspetivas acerca do funcionamento dos SFH e da atividade farmacêutica num contexto mais prático.

3.3.2. Contacto com outros profissionais de saúde

A ação farmacêutica a nível hospitalar é desempenhada muito além do espaço físico atribuído aos SFH. A atividade farmacêutica deve ser centrada no doente e na garantia da segurança deste. No entanto, para que isto seja totalmente assegurado tem de haver uma interação próxima entre os profissionais que têm contacto com este. Assim, durante o meu estágio e, estando em setores distintos, acompanhei diversas vezes a ida dos farmacêuticos aos serviços clínicos. Primeiramente, durante a minha passagem pela área da distribuição, tive oportunidade de ir aos serviços clínicos de cirurgia, radiologia, bloco operatório e urgências, contactando com a equipa de enfermagem, não só para a verificação de possíveis falhas a nível do *stock* avançado, assim como, assistir ao processo de revertências e inutilização de estupefacientes e psicotrópicos não utilizados pelos doentes. Depois, durante o contacto com a unidade de farmacocinética em que, na sequência da deteção de uma incongruência de um esquema posológico de um antibiótico num doente, o farmacêutico foi ao serviço de cardiologia onde, em conversa com o médico presente, averiguou a falta de motivo para o regime que a doente estava a receber. Esta interação resultou na alteração da posologia da antibioterapia da doente, tendo em conta os seus parâmetros clínicos e análises laboratoriais, de modo a obter uma melhor resposta terapêutica. Assim, desta forma, percebe-se o quão fundamental é o envolvimento dos farmacêuticos com os médicos e enfermeiros de modo a proporcionar ao doente a melhor qualidade de cuidados de saúde.

3.4. Ameaças

3.4.1. Obras no serviço de urgência

Durante o decorrer do estágio, o serviço de urgência esteve em obras o que obrigou à reorganização dos SFH. A UMIV foi obrigada a ser deslocada para o HP, uma vez que as salas de preparação deixaram de reunir condições para se realizar a manipulação dos medicamentos. Além disto, muitos outros setores tiveram de se adaptar devido às salas que deixaram de estar aptas para trabalhar causando muita entropia em todas as áreas funcionais. Acrescido a isto, muitas vezes o barulho devido à proximidade com as obras era desconcertante. Neste sentido, esta adversidade afetou o estágio e impediu a visualização do funcionamento normal dos SFH. Apesar disto, os farmacêuticos e toda a equipa que compõem

os SFH demonstraram elevado poder de adaptação às diversidades e o esforço no cumprimento das suas funções de acordo com as condições apresentadas foi notório.

3.4.2. Desvalorização do farmacêutico hospitalar

Os farmacêuticos já possuem um cargo relevante a nível hospitalar há muito tempo, no entanto, esta carreira farmacêutica é caracterizada pela estagnação. O desânimo por parte dos farmacêuticos é notável e muitos confessam o cansaço que têm em não obter o reconhecimento do seu trabalho. A dificuldade de progressão na carreira e a falta de recursos humanos aliado a um aumento da carga de trabalho são as razões mais apontadas por estes para o descontentamento apresentado. Por outro lado, muitos referem também as suas falhas e que estes têm permitido a atuação de outro tipo de profissionais em áreas que até agora eram dominadas por farmacêuticos. Recentemente, a instituição da residência farmacêutica, regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 6/2020, de 24 de fevereiro, vem alterar o acesso à carreira de farmácia hospitalar e possibilitar uma formação teórica e prática a fim de capacitar estes profissionais para um exercício profissional diferenciado (Presidência do Conselho de Ministros, 2020). Assim, e tendo em conta uma possível resolução da escassez dos recursos humanos, é imprescindível a mudança de atitude, a reorganização das funções desempenhadas aliadas a um aumento da proatividade e espírito crítico para dignificar os conhecimentos de evidência científica que estes possuem. Os farmacêuticos hospitalares detêm capacidades distintas e que são úteis na otimização tanto da terapêutica instituída ao doente, como na redução dos custos económicos proporcionando maiores ganhos em saúde. Para a concretização destes objetivos é imprescindível o crescimento de áreas como a farmacocinética e a farmácia clínica e a implementação da consulta farmacêutica.

4. Conclusão

O farmacêutico hospitalar desempenha funções fulcrais em todo o circuito do medicamento. A rastreabilidade do medicamento e a segurança do doente com a preservação dos seus direitos são as premissas mais importantes destes profissionais de saúde. Uma maior integração do farmacêutico hospitalar em equipas clínicas multidisciplinares para a melhoria dos cuidados prestados ao doente, deve ser um dos caminhos a percorrer num futuro próximo, uma vez que este é um elo crucial na deteção de erros da medicação com a concretização da revisão e validação da terapêutica, mas também com a reconciliação da mesma.

Este estágio foi bastante enriquecedor e determinante no meu percurso académico, pois permitiu-me consolidar e adquirir novos conhecimentos e perspetivas através do contacto com a prática diária de uma realidade hospitalar. O contacto com diversas pessoas

com visões e métodos de trabalho diferentes enriqueceu sem dúvida esta experiência. A exigência e a resiliência que estes profissionais demonstram perante as adversidades é bastante notável e fez-me valorizar ainda mais a importância do farmacêutico hospitalar.

5. Bibliografia

CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR - Capítulo A: Processos de Suporte. **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. 2020) 1–93.

Decreto-Lei n.º 30/2011. **Diário da República** (11- 1274–1277).

Decreto-Lei n.º 48/547, de 27 de Agosto de 1968 - Exercício da actividade farmacêutica. **Diário da República** (68- 1235–1248).

Lei n.º 45/96, de 3 de setembro. **Diário da República** (96- 2899–2901).

PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Diretiva 2013/55/UE de 20 de novembro de 2013. **Jornal Oficial da União Europeia**. 2013) 132–170.

Decreto-lei 6/2020, de 24 de Fevereiro. **Diário da República** (20- 2–20).

Despacho conjunto n.º 1051/2000. **Diário da República** (00- 17584–17585).

SNS - **Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE – SNS**, atual. 2017. [Consult. 9 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/centro-hospitalar-e-universitario-de-coimbra-epe/>

6. Anexos

Anexo I – Justificação Clínica de Medicamentos Extra Formulário

CHUC
CENTRO HOSPITALAR DE
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Justificação Clínica
de Medicamentos**

Autorização (D.C./C.A.)
Data: / /

• A justificação clínica é da responsabilidade do médico que solicita de assistência, assistência adaptada ou chefe de serviço. O médico prescriptor deverá preencher, **informadamente**, integralmente todos os campos da página 1 deste formulário, **devidamente datado**.
 • A justificação clínica preenchida é enviada aos Serviços Farmacêuticos, que elaboram informação técnica e enviam ao Diretor de Serviço, devidamente datada.
 • O Diretor de Serviço emite parecer e informa sobre cabimentação de custos ao Orçamento Sectorial do Serviço e emite para o Diretor Clínico, **devidamente datado**.
 • O Diretor Clínico emite parecer.
 • O médico prescriptor é informado pelos Serviços Farmacêuticos do parecer.

Médico:
Nome do doente: _____ P.U.I. _____
Idade: _____ Residência: _____
Diagnóstico (s): _____

Medicamento ou medicamentos integrantes dum tratamento ou protocolo:

D.C./C.A.	F. J. adm.	V. Adm.	Dose	Freq.

N.º de ciclos ou tratamentos: _____
 Justificação clínica da opção terapêutica (Incluir resumo da história clínica, obrigatório em situações a definir pela C.T.), outros elementos de referência e/ou a pedido do médico para melhor fundamentação. E em caso de medicamentos similares no formulário (C.H.U.C.), sem do duplicitar as razões que em favor desta opção.

Duração prevista do tratamento: _____ Data de monitorização da eficácia terapêutica: _____

Médico:
Nome legível: _____ Tur. Mec.: _____ Telef./Telem.: _____
 Serviço: _____ E-mail: _____
 Assistente: Assistente graduado Chefe de Serviço
 Data de prescrição: _____ Assinatura: _____
 Clique aqui para introduzir

1/2

Informação do(a) Farmacêutico(a):

Custo total do tratamento: _____
 Data: / / O(A) Farmacêutico(a) _____ Mec. Nº _____

Informação do Diretor do Serviço de Farmácia Hospitalar:

Data: / / O Diretor do Serviço de Farmácia Hospitalar _____

Informação do Diretor de Serviço:

(Obrigatória) Existe cabimentação de custos no Orçamento Sectorial do Serviço: Sim Não
 Data: / / O(A) Diretor(a) do Serviço _____

Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica:

Data: / / O Presidente da CFT _____

Parecer do Diretor Clínico:

Data: / / O Diretor Clínico _____

2/2

Anexo 2 – Documento de registo de medicamentos hemoderivados no CHUC

Número de série: 3120263

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/REGISTRAÇÃO
(Preencher pelo Serviço Farmacêutico)

HOSPITAL
SERVIÇO

QUADRO A
Médico: _____
N.º Mec. ou Viteheta: _____
Assinatura: _____
Data: / /

QUADRO B
Hemoderivado: _____
Dose/Frequência: _____
Diagnóstico/Justificação Clínica: _____
Duração do tratamento: _____

QUADRO C
REGISTRO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____
Enviado: / / Farmacêutico: _____ N.º Mec.: _____
Recibido: / / Serviço requerente (Assinatura): _____ N.º Mec.: _____

QUADRO D
REGISTRO DE ADMINISTRAÇÃO (a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração)
Data: / /

1. Instruções relativas à documentação:
 a) A requisição, constituída por 2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requerente. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.
 VIA FARMÁCIA - Preencher e enviar ao Serviço Farmacêutico. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado, tratada, bem como o arquivo da via Farmácia, podem ser feitos pelos Serviços de Transfusão Hematológica.
 VIA SERVIÇO - A preencher pelo serviço requerente e arquivar no processo clínico do doente.
 b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do produto serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada pelo requerente.

2. Instruções relativas ao produto medicamentoso:
 a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requerente.
 b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do produto serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada pelo requerente.

Número de série: 3120263

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Preencher no processo clínico do doente)

HOSPITAL
SERVIÇO

QUADRO A
Médico: _____
N.º Mec. ou Viteheta: _____
Assinatura: _____
Data: / /

QUADRO B
Hemoderivado: _____
Dose/Frequência: _____
Diagnóstico/Justificação Clínica: _____
Duração do tratamento: _____

QUADRO C
REGISTRO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____
Enviado: / / Farmacêutico: _____ N.º Mec.: _____
Recibido: / / Serviço requerente (Assinatura): _____ N.º Mec.: _____

QUADRO D
REGISTRO DE ADMINISTRAÇÃO (a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração)
Data: / /

1. Instruções relativas à documentação:
 a) A requisição, constituída por 2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requerente. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.
 VIA FARMÁCIA - Preencher e enviar ao Serviço Farmacêutico. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado, tratada, bem como o arquivo da via Farmácia, podem ser feitos pelos Serviços de Transfusão Hematológica.
 VIA SERVIÇO - A preencher pelo serviço requerente e arquivar no processo clínico do doente.
 b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do produto serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada pelo requerente.

2. Instruções relativas ao produto medicamentoso:
 a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requerente.
 b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do produto serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada pelo requerente.

 CHUC Centro Hospitalar de Coimbra	PROCEDIMENTO GERAL DE ESTÁGIO NAS DIFERENTES UNIDADES FUNCIONAIS DOS SERVIÇOS FARMÁCIA HOSPITALAR DO CHUC	PG-07.01 Próxima Revisão Dezembro/2026
Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágios		Página 6 de 71

10/05

- Análise do pús de abcesso/ ferida cirúrgica

Exame Cultural:

- Bactérias Aeróbias: Positivo
- Fungos Leveduriformes: Negativo

Cultura para: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Ceftazidima	I
Meropenem	S
Levofloxacina	I
Gentamicina	R
Ciprofloxacina	I
Tobramicina	S
Piperacilina/Tazobactam	I
Colistina	R
Cefepima	I
Ceftazozano/Tazobactam	S
Ceftazidima/Avibactam	S

S – suscetível; R – Resistente; I – Suscetível com aumento de exposição

- Serologia
 - × CMV – infeção prévia
 - × EBV – infeção prévia
 - × Sfilis – negativo
 - × Hepatite B – sem anticorpos ou antígenos específicos
 - × Hepatite C – sem anticorpos ou antígenos específicos
 - × Hepatite E – infeção prévia
 - × HIV – negativo
- Gasometria
 - × pH - 7.38 (7,35-7,45)
 - × pCO₂ - 31 (33-45)
 - × pO₂ - 103.7 (75-105)
 - × HCO₃ - 17.8 (22-26)
 - × SATO₂ - 97.9
 - × Lact - 2.34 (4,5-14,4)

 CHUC Centro Hospitalar de Coimbra	PROCEDIMENTO GERAL DE ESTÁGIO NAS DIFERENTES UNIDADES FUNCIONAIS DOS SERVIÇOS FARMÁCIA HOSPITALAR DO CHUC	PG-07.01 Próxima Revisão Dezembro/2026
Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágios		Página 5 de 71

⇒ Dados das análises mais recentes demonstram o agravamento da função hepática e renal

09/06

Urina amostra única		Análise sumária de Urina	
Unidade	Valor de referência	Unidade	Valor de referência
Creatinina	89,3 mg/dL	Cor	Casos escuros
Proteínas	199,2 mg/dL	Aspecto	Multa turva
Sódio	24,0 mmol/dL	Densidade	1,016
Osmolalidade	246 mOsm/kg	pH	5,5
Albumina	745,4 mg/g	Glicose	Negativo
		Cetonas	Negativo
		Bilirrubina	0,5 mg/dL
		Urobilogenio	>12,0 mg/dL
		Proteínas	100 mg/dL
		Hemoglobina	1,00 mg/dL
		Nitritos	Negativo
		Leucócitos	500 0,0-25,0

15/06

Bioquímica - Sangue		Citometria Hemograma com leucograma	
Valores de referência	Unidade	Valores de referência	Unidade
Glicose	132 60-109 mg/dL	Leucócitos	10,2 3,6-10,5 x10 ⁹ /L
Azoto Ureico	33,4 7,9-20,9 mg/dL	Neutrófilos	1,50-7,70 x10 ⁹ /L
Creatinina	1,87 0,55-1,02 mg/dL	Linfócitos	1,10-4,40 x10 ⁹ /L
Sódio	115 136-146 mmol/L	Monócitos	0,10-0,90 x10 ⁹ /L
Potássio	5,2 3,5-5,1 mmol/L	Eosinófilos	0,02-0,50 x10 ⁹ /L
Cloro	88 101-109 mmol/L	Basófilos	0,00-0,20 x10 ⁹ /L
Cálcio	7,4 8,8-10,6 mg/dL	Eritrócitos	3,22 3,85-5,2 x10 ¹² /L
Osmolalidade	241 260-302 mOsm/Kg	Hemoglobina	10,0 11,8-15,8 g/dL
PCR	1,68 < 0,50 mg/dL	Hematócrito	27,3 35-45,5 %
Proteínas totais	5,4 6,6-8,3 g/dL	Volume Corpuscular Medio	84,8 80-101 fL
Albumina	2,7 3,5-5,2 g/dL	Hemoglobina Corpuscular Media	31,1 27-34 pF
LDH	291 < 247 U/L	C. Hemoglobina Corpuscular Media	36,6 31-37 g/dL
AST (GOT)	55 < 31 U/L	Coefficiente de Variação	15,9 11,5-15,0 %
ALT (GPT)	5 < 34 U/L	Eritrindo	
Fosfatase Alcalina	328 30-120 U/L	Plaquetas	81 140-385 x10 ⁹ /L
Gama GT	348 < 38 U/L	Volume Plaquetar Medio	9,4 8,5-12,0 fL
Bilirrubina total	1,8 0,2-1,2 mg/dL	Plaquetócrito	0,08 0,20-0,45 %
Bilirrubina Direta	1,0 < 0,5 mg/dL	Coefficiente de Variação	8,7 9,0-17,0 %
C.K. (Creatinina cinase)	83 < 145 U/L		
Colesterol total	103 < 190 mg/dL		
Colesterol HDL	32 > 60 mg/dL		
Índice aterogénico	3,2 risco elevado		
Triglicéridos	56 < 150 mg/dL		

 CHUC Centro Hospitalar de Coimbra	PROCEDIMENTO GERAL DE ESTÁGIO NAS DIFERENTES UNIDADES FUNCIONAIS DOS SERVIÇOS FARMÁCIA HOSPITALAR DO CHUC	PG-07.01 Próxima Revisão Dezembro/2026
Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágios		Página 6 de 71

Análise dos exames complementares:

A doente apresenta hiponatremia e hipercalemia constantes. A proteína C reativa apresentou sempre valores elevados indicativos do estado inflamatório.

Os valores de creatinina permaneceram sempre superiores ao intervalo de referência. Tendo em conta, o valor médio durante o primeiro mês de internamento, o valor de creatinina é de 1,29 mg/dL, o que corresponde a taxa de filtração glomerular (TFG) de 43,43 ml/min/1.73m². Este valor, segundo as diretrizes da KDIGO, corresponde a níveis de uma doença renal crónica **IIIb**. Recentemente com as análises do dia 15/06 a clearance da creatinina piora para valores de TFG de 28,29 ml/min/1.73 m². Este valor juntamente com os valores da albumina de 745,4 mg/g na urina fornece informação para um prognóstico mais completo do agravamento da função renal.

Quando se avalia o hemograma da doente, esta apresenta valores de hemoglobina abaixo dos valores de referência, mas com o volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média em valores normais refletindo assim a presença de uma anemia normocítica e normocromica.

Os valores da gasometria arterial apresentados revelam uma acidose metabólica compensada por resposta respiratória.

Os valores das análises mais recentes (15/06) demonstram um agravamento da função hepática, renal, assim como trombocitopenia, para além da anemia presente.

Outros exames realizados para avaliação hepática:

- 04/05 - Ecografia abdominal
- 12/05 - Tomografia computadorizada abdominal

 CHUC Centro Hospitalar de Coimbra	PROCEDIMENTO GERAL DE ESTÁGIO NAS DIFERENTES UNIDADES FUNCIONAIS DOS SERVIÇOS FARMÁCIA HOSPITALAR DO CHUC	PG-07.01 Próxima Revisão Dezembro/2026
Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágios		Página 7 de 71

6. Tratamento médico (até 17/05)

Ortopedia - Na sequência de uma artroplastia total do joelho direito no dia 08/04 a doente é internada.

A evolução é positiva até ao dia 29/04 em que começa a apresentar um conteúdo ligeiro e seroso no penso assim como hematomas e edema ao longo da perna. Neste sentido aumenta a dose de furosemida 40mg de 1id para 2 id e inicia cefuroxima devido a sinais inflamatórios no local de sutura.

No dia 10/05 a doente volta novamente ao bloco operatório devido a complicações da cirurgia da prótese do joelho direito com deiscência da ferida sendo que se procedeu à lavagem e desbridamento da mesma. Iniciou piperacilina e tazobactam nesse mesmo dia, tendo alterado a antibioterapia para meropenem após o conhecimento dos resultados do antibiograma acima descrito com previsão de 6 semanas de tratamento. A 08/06 o meropenem, inicialmente com uma dose de 1g a cada 8 horas, foi ajustado com base no valor de clearance da creatinina estimada de 38ml/min para uma dose de 1g de 12/12h.

Medicina Interna – Pedido de colaboração devido a hiponatremia e cansaço fácil apresentada pela doente.

Para além do cansaço fácil e ligeira dispneia a doente apresentava obstipação condicionada por fecalomas e distensão abdominal. Iniciou-se terapêutica com laxantes (bisacodilo e lactulose). No entanto, a doente não apresentou melhorias e iniciou a toma de um preparado de colonoscopia de 200 mL por dia.

Tendo em conta a anemia normocítica normocromica da doente esta é sujeita a duas transfusões de 2 UCE (Unidade de concentrado eritrocitário) a 21/04 e a 02/05. A etiologia foi atribuída a uma provável perda hemorrágica no local cirúrgico.

Para além disto, a doente começou a apresentar icterícia e ascite, sendo por isso realizada uma ecografia abdominal na qual foi detetada, no lobo direito, uma volumosa formação nodular, sólida e incharacterizável por este método de imagem, mas sugestiva de uma neoplasia primária do fígado. Seguidamente foi realizada uma tomografia computadorizada (TAC) confirmando um hepatocarcinoma com 7cm de diâmetro.

Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágio

Lista de problemas atualizada:

- × Artroplastia total do joelho direito a 18/04 por gonartrose
- × Deiscência de ferida operatória - lavagem e desbridamento cirúrgico a 10/05
- × Carcinoma hepatocelular e doença hepática crônica avançada Child-Pugh B descompensada
→ Ascite + Hipertrêmia + LRA
→ Etiologia da doença hepática: Em estudo
- × Insuficiência cardíaca com PEVE preservada de provável etiologia hipertensiva
- × Anemia normocítica normocrômica de etiologia provável a perda hemorrágica no local cirúrgico
- × Trombocitopenia leve
- × Hipertrêmia crônica
- × Hipercalemia leve
- × Lesão renal aguda AKIN 1

Classificação de Child-Pugh

Classificação	Classe	Prognóstico
Classe A	5-6 pontos	Bom prognóstico
Classe B	7-9 pontos	Prognóstico intermediário
Classe C	10-15 pontos	Pouco bom prognóstico

Table of Therapy of AKI

Classificação	Classe	Prognóstico
Classe A	5-6 pontos	Bom prognóstico
Classe B	7-9 pontos	Prognóstico intermediário
Classe C	10-15 pontos	Pouco bom prognóstico

Para além destas medidas farmacológicas foram prescritas outras ao longo do internamento como o reforço hídrico, dieta hipoglicídica, determinação da glicémia capilar às refeições e noite (4id), monitorização de sinais vitais, monitorização de eliminação urinária (desde 13/06).

7. Tabela Terapêutica – INTERNAMENTO (dados até 14/06)

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	Início	Termo	OBS
Albumina humana 200g/L sol inj Fr 50ml IV	sol inj	200g/L	IV	4 id	0h; 6h; 12h; 18h	4	09/06	11/06	
Amlodipina	comp	5mg	Oral	1 id	7h	1	18/04	05/06	
Atorvastatina 10mg comp	comp	10mg	Oral	1id	22h	1	18/04	10/06	
Bisacodilo 5mg comp	comp	5mg	Oral	1id	23h	1	01/05	09/06	
Carboximaltose férrica 50mg/ml Sol inj Fr 10ml IV	Sol inj	50mg/ml	IV		9h		29/04	29/04	
Cefazolina 1000 mg po sol inj Fr IV	po sol inj	1000 mg	IV	3 id	6h; 14h; 22h	3	18/04	20/04	

Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágio

Página 9 de 71

Ceftazidima 1000 mg Po sol inj Fr IM IV	Pó sol inj	1000 mg	IV	3id	6h; 14h; 22h	3	16/05	19/05	
Cefuroxima 500 mg comp	comp	500 mg	Oral	2id	9h; 21h	2	29/04	05/05	
Cefuroxima 750 mg Po sol inj Fr IV	Pó sol inj	750 mg	IV	3id	6h; 14h; 22h	3	05/05	10/05	
Cloreto de sódio 9mg/ml Sol inj Fr/Sac 1000 ml IV	Sol inj	9mg/ml	IV				20/04	29/04	
Enoxaparina sódica 60mg/0.6ml Sol inj Ser 0.6ml IV SC Extracorp	Sol inj	60mg/0.6ml	SC	2id	9h; 19h	2	18/04	09/05	Suspensão a 05/06 por hemorragia
Enoxaparina sódica 40mg/0.4ml Sol inj Ser 0.4ml IV SC Extracorp	Sol inj	40mg/0.4ml	SC	1id	19h	1	11/05	30/05	
Espirinolactona 25mg comp	comp	25mg	Oral	1 id	12h	1	11/06	13/06	
Furosemda	Comp	40mg	Oral	1id	7h	1	18/04	29/04	
Furosemda 20 mg/2ml Sol inj Fr 2ml IM IV	Sol inj	20 mg/2ml	IV	2id	7h; 19h	2	01/05	01/05	
Insulina humana (solúvel) 100 U/ml Açúcar curta Sol inj Fr 10 ml IV Sc	Sol inj	100 U./ml	SC	SOS até 4id			SOS		Mediante a glicémia capilar: 2UI- 181 a 200 4UI- 201 a 240 6UI- 241 a 320
Lactulose 10g/15ml xar saq 15ml	xar	10g/15ml	Oral	3id	9h;12h;19h	3	01/05	10/06	
Lisinopril 20mg comp	comp	20mg	Oral	1id	7h	1	19/04	05/06	
Meropemem 1000 mg po sol inj Fr IV	po sol inj	1000 mg	IV	3id	7h; 15h; 23h	3	15/05	08/06	
Metamizol magnésico 575 caps	caps	575	Oral	até 3id			SOS		01/05 10/06
Metamizol magnésico 2000mg/5ml sol inj Fr 5ml IM IV	sol inj	2000mg/5ml	IV		21h e 19h	2	18/04	24/04	18/04; 19/04; 20/04
Multivitamina + Sais minerais + ácido fólico				1 id	12h	1	11/06		

Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágio

Página 10 de 71

Ondasetrom 8mg/4ml Sol inj Fr 4ml IV	Sol inj	8mg/4ml	IV	até 3id	SOS				18/05; 25/05; 02/06
Oxazepam 15mg comp	comp	15mg	Oral	1id	23h	1	07/06		
Oxigênio 100 % Gás inal cilind gds 50 l inalatória	Sol inal	1 l/min	Inalatória	Continua	Continua	1	02/06		Saturações periféricas de oxigênio alvo: 94-98%
Pantoprazol 40 mg comp GR	comp	40 mg	Oral	1 id	7h	1	19/04		
Paracetamol	comp	500mg	Oral	3 id	6h 14h 22h	3	20/04	04/05	
Paracetamol 10mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	Sol inj	10mg/ml	IV	3 id	6h 14h 22h	3	18/04	20/04	
Parecoxib 40 mg Po sol inj Fr IM IV	Pó sol inj	40 mg	IV	2 id	21h e 9h	2	18/04	20/04	
Petidina 50mg/2ml sol inj Fr 2 ml IM IV SC	sol inj	50mg/2ml	SC	até 3 id	SOS		18/04		Administrada apenas no dia 01/05
Piperacilina + tazobactam 4000 mg + 500mg po sol inj Fr IV	po sol inj	4000 mg + 500mg	IV	3 id	6h; 14h; 22h	3	10/05	12/05	
Tiamina 100 mg/2ml Sol inj Fr 2 ml IM IV SC	Sol inj	100 mg/2ml	IV	1	12h	1	11/06	12/06	
Tiamina 100 mg comp	comp	100 mg	Oral	1	9h	1	14/06	15/06	

8. Interações

Associação	Efeito	Mecanismo
Cefazolina ou Cefuroxima + Enoxaparina	Aumento do risco hemorrágico	A cefazolina tem sido associada a um aumento no tempo de protrombina e a episódios hemorrágicos
Piperacilina/Tazobactam + Enoxaparina	Alteração da coagulação sanguínea	Inibição da agregação plaquetária
Enoxaparina + Espirinolactona	Hipercalemia	Supressão da secreção de aldosterona e antagonismo da mesma ao nível dos receptores no túbulo contornado distal do rim
Enoxaparina + Lisinopril	Hipercalemia	Supressão da secreção de aldosterona
Enoxaparina + diabetes mellitus ou acidose metabólica	Hipercalemia	Supressão da secreção de aldosterona

Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágio

Página 12 de 61

9. Orientação Terapêutica a prosseguir



Gráfico 3 - Evolução das glicémias da doente

Pela análise da medicação habitual quando da admissão hospitalar a doente realizava o controlo da diabetes tipo 2 pela toma de 3 antidiabéticos orais: metformina, dapagliflozina e vilidagliptina. Durante o internamento apenas era realizada o controlo com insulina de ação curta tendo sido prescrita de acordo com o seguinte esquema:

- 2UI - 181 a 200 mg/dL
- 4UI - 201 a 240 mg/dL
- 6UI - 241 a 320 mg/dL

Tabela 3 - Glicémias e administração da insulina

Data	hora	glicemia (mg/dL)									
18/04	08:00	180	18/04	18:00	180	18/04	08:00	180	18/04	18:00	180
18/04	12:00	180	18/04	22:00	180	19/04	08:00	180	19/04	18:00	180
18/04	16:00	180	19/04	02:00	180	19/04	12:00	180	19/04	22:00	180
18/04	20:00	180	19/04	06:00	180	19/04	16:00	180	19/04	20:00	180
19/04	00:00	180	19/04	10:00	180	19/04	14:00	180	19/04	18:00	180
19/04	04:00	180	19/04	14:00	180	19/04	18:00	180	19/04	22:00	180
19/04	08:00	180	19/04	18:00	180	20/04	08:00	180	20/04	18:00	180
19/04	12:00	180	20/04	02:00	180	20/04	12:00	180	20/04	22:00	180
19/04	16:00	180	20/04	06:00	180	20/04	16:00	180	20/04	20:00	180
20/04	00:00	180	20/04	10:00	180	20/04	14:00	180	20/04	18:00	180
20/04	04:00	180	20/04	14:00	180	20/04	18:00	180	20/04	22:00	180
20/04	08:00	180	20/04	18:00	180	21/04	08:00	180	21/04	18:00	180
20/04	12:00	180	21/04	02:00	180	21/04	12:00	180	21/04	22:00	180
20/04	16:00	180	21/04	06:00	180	21/04	16:00	180	21/04	20:00	180
21/04	00:00	180	21/04	10:00	180	21/04	14:00	180	21/04	18:00	180
21/04	04:00	180	21/04	14:00	180	21/04	18:00	180	21/04	22:00	180
21/04	08:00	180	21/04	18:00	180	22/04	08:00	180	22/04	18:00	180
21/04	12:00	180	22/04	02:00	180	22/04	12:00	180	22/04	22:00	180
21/04	16:00	180	22/04	06:00	180	22/04	16:00	180	22/04	20:00	180
22/04	00:00	180	22/04	10:00	180	22/04	14:00	180	22/04	18:00	180
22/04	04:00	180	22/04	14:00	180	22/04	18:00	180	22/04	22:00	180
22/04	08:00	180	22/04	18:00	180	23/04	08:00	180	23/04	18:00	180
22/04	12:00	180	23/04	02:00	180	23/04	12:00	180	23/04	22:00	180
22/04	16:00	180	23/04	06:00	180	23/04	16:00	180	23/04	20:00	180
23/04	00:00	180	23/04	10:00	180	23/04	14:00	180	23/04	18:00	180
23/04	04:00	180	23/04	14:00	180	23/04	18:00	180	23/04	22:00	180
23/04	08:00	180	23/04	18:00	180	24/04	08:00	180	24/04	18:00	180
23/04	12:00	180	24/04	02:00	180	24/04	12:00	180	24/04	22:00	180
23/04	16:00	180	24/04	06:00	180	24/04	16:00	180	24/04	20:00	180
24/04	00:00	180	24/04	10:00	180	24/04	14:00	180	24/04	18:00	180
24/04	04:00	180	24/04	14:00	180	24/04	18:00	180	24/04	22:00	180
24/04	08:00	180	24/04	18:00	180	25/04	08:00	180	25/04	18:00	180
24/04	12:00	180	25/04	02:00	180	25/04	12:00	180	25/04	22:00	180
24/04	16:00	180	25/04	06:00	180	25/04	16:00	180	25/04	20:00	180
25/04	00:00	180	25/04	10:00	180	25/04	14:00	180	25/04	18:00	180
25/04	04:00	180	25/04	14:00	180	25/04	18:00	180	25/04	22:00	180
25/04	08:00	180	25/04	18:00	180	26/04	08:00	180	26/04	18:00	180
25/04	12:00	180	26/04	02:00	180	26/04	12:00	180	26/04	22:00	180
25/04	16:00	180	26/04	06:00	180	26/04	16:00	180	26/04	20:00	180
26/04	00:00	180	26/04	10:00	180	26/04	14:00	180	26/04	18:00	180
26/04	04:00	180	26/04	14:00	180	26/04	18:00	180	26/04	22:00	180
26/04	08:00	180	26/04	18:00	180	27/04	08:00	180	27/04	18:00	180
26/04	12:00	180	27/04	02:00	180	27/04	12:00	180	27/04	22:00	180
26/04	16:00	180	27/04	06:00	180	27/04	16:00	180	27/04	20:00	180
27/04	00:00	180	27/04	10:00	180	27/04	14:00	180	27/04	18:00	180
27/04	04:00	180	27/04	14:00	180	27/04	18:00	180	27/04	22:00	180
27/04	08:00	180	27/04	18:00	180	28/04	08:00	180	28/04	18:00	180
27/04	12:00	180	28/04	02:00	180	28/04	12:00	180	28/04	22:00	180

Após a avaliação destes parâmetros o serviço de ortopedia do HG foi contactado de modo a averiguar se a doente tomava medicação "de casa". A resposta obtida foi de que a glicémia apenas era controlada com recurso à insulina de ação curta presente na tabela de internamento.

A diabetes descontrolada atrasa o processo de cicatrização, o que nesta doente é um aspeto crucial tendo em conta o motivo pelo qual foi internada e pelas complicações que ocorrerem no membro inferior direito da mesma. Nesta doente seria importante a inclusão de uma insulina de ação prolongada de modo a reduzir os picos excessivamente elevados que esta apresentou.

Meropenem e ajuste renal

O meropenem é um carbapenemo que tem diversas indicações, sendo uma delas a infeção na prótese articular por *Pseudomonas aeruginosa*. Este caso a duração indicada do tratamento é indicado de 4 a 6 semanas com a administração de 1g a cada 8 horas. No entanto, a sua dose deve ser ajustada aos níveis da clearance da creatinina. Assim, no dia 08/06 foi realizado um ajuste posológico deste devido ao agravamento da função renal da doente. A ClCr estimada foi de 38ml/min tendo sido feito o ajuste para 1g a cada 12 horas tendo a 13/06 passado a 500mg a cada 12 horas.

Compromisso renal	Ajuste se ClCr < 51 ml/min		Frequência
	ClCr (ml/min)	Dose (de acordo com a recomendada a cada 8 horas)	
renal	>25 a 150	1 Dose	A cada 12 horas
	10 a 125	½ Dose	A cada 12 horas
	<10	¼ Dose	A cada 24 horas
	Hemodiálise	¼ Dose	A cada 24 horas

10. Tabela Terapêutica – AMBULATÓRIO EXTERNO

11. Reconciliação terapêutica

→ A doente ainda se encontrava internada no momento da análise deste caso pelo que a terapêutica de ambulatório externo e reconciliação terapêutica não são aplicáveis.

Anexo 4 – Protocolo de dessensibilização com Paclitaxel.

Serviço de Imunoalergologia - CHUC

Protocolo de dessensibilização com PACLITAXEL

Protocolo ev com bomba de infusão contínua e sistema de árvore de 5 entradas

Nome: _____ PU: _____

Data: 05/2023 (1º tratamento de dessensibilização)

Local: Ginecologia

Tempo de duração: 6h 06min

Frasco A: 0.001 mg/ml (48.13 ml → 0.04813 mg)

Frasco B: 0.01 mg/ml (43.75 ml → 0.4375 mg)

Frasco C: 0.1 mg/ml (43.75 ml → 4.375 mg)

Frasco D: 1 mg/ml (298 ml → 298 mg)

Monitorizar o doente antes de iniciar o protocolo e colocar ao seu lado a medicação de SOS.

NÃO USAR PROLONGADORES E COLOCAR UMA TORNEIRA JUNTO AO CATETER!

Antes de iniciar o protocolo, **abrir o frasco A** e fechar o **soro fisiológico** da hidratação prévia; pôr a correr a 900ml/h durante 2 minutos. Depois manter o frasco A aberto e começar na velocidade do passo 1 (2g.5 ml/h). Continuar, após 15 minutos, para as velocidades seguintes.

No passo 6 do frasco A, fechar o frasco A e **abrir o frasco B** antes deste passo.

No passo 9 do frasco B, fechar o frasco B e **abrir o frasco C** antes deste passo.

No passo 12 do frasco C, fechar o frasco C e **abrir o frasco D** antes deste passo.

O frasco D, que começa a ser infundido no passo 13, corre até terminar o tempo do último passo. Fazer lavagem retirando o sistema de árvore e ligando um soro com um sistema simples.

Passos	Frasco	Ritmo de infusão (ml/h)	Tempo (min)	Volume (ml)	Dose infundida (mg)	Dose acumulada (mg)	Hora de início	TA FC SatO2
0	Soro/A	900	2	30	0	0		
1	A	2.5	15	0.63	0.00063	0.00063		
2	A	5	15	1.25	0.00126	0.00189		
3	A	10	15	2.5	0.00252	0.00441		
4	A	25	15	6.25	0.00625	0.01066		
5	A	50	15	12.5	0.0125	0.02316		
6	A/B	100	15	25	0.025	0.04816		
7	B	25	15	6.25	0.0625	0.11066		
8	B	50	15	12.5	0.125	0.23566		
9	B/C	100	15	25	0.25	0.48566		
10	C	25	15	6.25	0.625	1.11066		
11	C	50	15	12.5	1.25	2.36066		
12	C/D	100	15	25	2.5	4.86066		
13	D	20	15	5	5	9.86066		
14	D	40	15	10	10	19.86066		
15	D	80	30	40	40	59.86066		
16	D	100	30	50	50	109.86066		
17	D	120	96 (1h 36min)	193	193	302.5		

Anexo 5 – Mapa de produção do protocolo de dessensibilização.

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
Mapa de Produção - Protocolo de Citotóxico

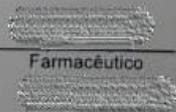
Nome: _____	Data Prescrição: 05/2023
Serviço: Ginecologia	
Prescritor: _____	

PROTOCOLO DE DESSENSIBILIZAÇÃO				
Data:	Hora:	Ciclo/Dia:	Id. Prep:	Frasco D
Grupo: Paclitaxel 6mg/ml				
Medicamento		Dose	Volume	Qty
	Paclitaxel 6mg/ml	350 mg	58,3 mL	
Obs:				
	Cloreto de Sódio 9 mg/mL	291,7 mL	291,7 mL	
Obs:				
			Volume Final: 350 mL	
			Volume a Administrar: 298 mL	
			Concentração Final: 1 mg/mL	

Data:	Hora:	Ciclo/Dia:	Id. Prep:	Frasco C
Grupo: Paclitaxel 6mg/ml				
Medicamento		Dose	Volume	Qty
	Paclitaxel 6mg/ml	10 mg	1,7 mL	
Obs:				
	Cloreto de Sódio 9 mg/mL	98,3 mL	98,3 mL	
Obs:				
			Volume Final: 100 mL	
			Volume a Administrar: 43,75 mL	
			Concentração Final: 0,1 mg/mL	

Data:	Hora:	Ciclo/Dia:	Id. Prep:	Frasco B
Grupo: Paclitaxel 6mg/ml				
Medicamento		Dose	Volume	Qty
	Paclitaxel 6mg/ml	1 mg	10 (Frasco C) mL	
Obs:				
	Cloreto de Sódio 9 mg/mL	90 mL	90 mL	
Obs:				
			Volume Final: 100 mL	
			Volume a Administrar: 43,75 mL	
			Concentração Final: 0,01 mg/mL	

Data:	Hora:	Ciclo/Dia:	Id. Prep:	Frasco A
Grupo: Paclitaxel 6mg/ml				
Medicamento		Dose	Volume	Qty
	Paclitaxel 6mg/ml	0,1 mg	10 (Frasco B) mL	
Obs:				
	Cloreto de Sódio 9 mg/mL	90 mL	90 mL	
Obs:				
			Volume Final: 100 mL	
			Volume a Administrar: 48,13 mL	
			Concentração Final: 0,001 mg/mL	

 Farmacêutico	_____ Técnico	_____ Auxiliar
---	------------------	-------------------

Anexo 6 – Pré-medicação e medicação de SOS para realização da dessensibilização.

NOTA: Não pode fazer **Beta-bloqueante** ou **IECA** no dia do tratamento.

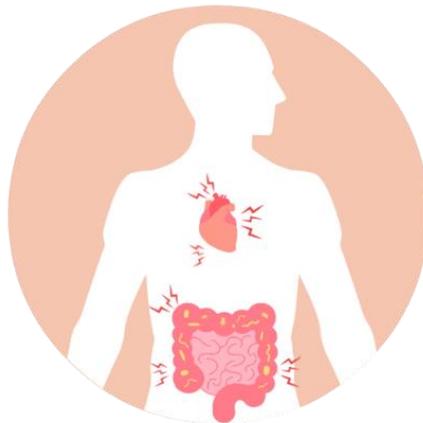
PREMEDICAÇÃO E MEDICAÇÃO DE SOS
(intercalar a toma da medicação oral com a medicação ev):

Fármaco	Dose	Via de Admin.	Freq./Horário (intervalos de 20 min entre as tomas)
Montelucaste	10 mg	Oral	1º Toma única
AAS	300 mg	Oral	2º Toma única
Famotidina	20 mg	Oral	3º Toma única
EV			
Hidratar com SF 100 ml em 10 minutos			
Dexametasona 15 mg + Palonossetrom 0.25 mg	Misturar as ampolas de dexametasona ev + 1 ampola de palonossetrom em 100cc SF	E.V. 10 minutos	Toma única
Lavagem com SF 100 ml em 10 minutos			
Clemastina	1 ampola em 100cc SF	E.V. 10 minutos	Toma única
Lavagem rápida com SF 100 ml			
Começar a dessensibilização			
Retirar o sistema de árvore e fazer lavagem com soro fisiológico a 100cc/hora com um sistema simples novo			
SOS			
Adrenalina 1/1000	0,5 mg	I.M.	SOS2
Clemastina	2mg	I.M.	SOS2
Metilprednisolona	125 mg	I.V.	SOS2
Cetirizina	10 mg	Oral	SOS2
Famotidina	20 mg	Oral	SOS2
Brometo de Ipratrópio + Salbutamol	0,5mg/2,5 mL + 2,5 mg/2,5 mL	Inalação	SOS3

Parte III

Monografia

Complicações Cardiovasculares na Doença Inflamatória Intestinal



Sob orientação do Professor Doutor Diogo Fonseca

Abreviaturas

5-ASA – 5-Aminosalicilato
AAS – Ácido acetilsalicílico
AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteróides
APCs – Células Apresentadoras de Antígenos
aPTT – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado
AVC – Acidente Vascular Cerebral
CST – Catestatina
CIM – Camada íntima-média
COX – Cicloxigenase
CV – Cardiovascular
CU – Colite Ulcerosa
DII – Doença Inflamatória Intestinal
DC – Doença de Crohn
EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio
ECG – Eletrocardiograma
EP – Embolia Pulmonar
EPCs – Células Progenitoras Endoteliais
FA – Fibrilhação Auricular
FDA – Food and Drug Administration
FMD – Dilatação mediada por fluxo
FT – Fator Tecidual
FVW – Fator de Von Willebrand
HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular
HDL – Lipoproteína de Alta Densidade
HNF – Heparina Não Fracionada
hs-PCR – Proteína C Reativa de alta sensibilidade
IAP-I – Inibidor do Ativador de Plasminogénio
IC – Insuficiência Cardíaca
ICAM-I – Molécula de Adesão Intercelular
IL – Interleucina
IMA – Isquemia Mesentérica Aguda
IMC – Índice de Massa Corporal
LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

Lp-PLA2 – Fosfolipase A2 associada à Lipoproteína
LPS – Lipopolissacarídeo Bacteriano
NO – Óxido Nítrico
NOACs – Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K
PCR – Proteína C Reativa
ROS – Espécies Reativas de Oxigénio
SCA – Síndrome Coronária Aguda
TEV – Tromboembolismo Venoso
TFPI – Inibidor da Via do Fator Tecidual
TGI – Trato Gastrointestinal
TGT – Tempo de Geração de Trombina
Th – Célula T *helper*
TLR – Recetor *Toll-Like*
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral
TP – Tempo de Protrombina
TVP – Trombose Venosa Profunda
VCAM-I – Proteína de Adesão Celular Vascular
VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VHS – Velocidade de Sedimentação de Eritrócitos
VOP – Velocidade de Onda de Pulso

Resumo

A Doença Inflamatória Intestinal, que compreende a colite ulcerosa e a doença de Crohn, caracteriza-se por um estado de inflamação crônica que pode estar na origem de complicações cardiovasculares. A trombose venosa profunda, a embolia pulmonar, a fibrilhação auricular, o acidente vascular cerebral, a síndrome coronária aguda e o enfarte agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca e a isquemia mesentérica aguda são algumas das complicações que podem ocorrer. O risco do desenvolvimento destas resulta da conjugação de fatores tradicionais, idênticos aos da restante população, aliado a um estado de inflamação sistêmica, hipercoagulabilidade sanguínea, alterações plaquetárias, disfunção endotelial e disbiose intestinal sendo que estas são características dos doentes com doença inflamatória intestinal. A prevenção deste tipo de complicações deve incluir uma escolha criteriosa da terapêutica utilizada para a doença inflamatória intestinal, monitorização de biomarcadores e, em casos justificáveis, implementação de terapêuticas profiláticas. Assim, a estratégia para minimizar o risco de complicações cardiovasculares em doentes com doença inflamatória intestinal implica a associação de medidas preventivas e o prolongamento das fases de remissão da doença.

Palavras-chave: doença inflamatória intestinal; complicação cardiovascular; inflamação; risco; terapêutica profilática.

Abstract

Inflammatory bowel disease, encompassing ulcerative colitis and Crohn's disease, is characterized by a state of chronic inflammation, which can contribute to cardiovascular complications. Some of the potential complications include deep venous thrombosis, pulmonary embolism, atrial fibrillation, stroke, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction and acute mesenteric ischemia. The risk of developing these results from the combination of traditional factors, identical to those of the remaining population, combined with a state of systemic inflammation, blood hypercoagulability, platelet modifications, endothelial dysfunction and intestinal dysbiosis, being these the characteristics of patients with inflammatory bowel disease. Prevention of this type of complication should include a careful choice of therapy used for inflammatory bowel disease, monitoring of biomarkers, and, in justifiable cases, implementation of prophylactic therapies. Thus, a strategy to minimize the risk of cardiovascular complications in patients with inflammatory bowel disease implies the association of preventive measures and the extension of the remission phases of the disease.

Keywords: inflammatory bowel disease; cardiovascular complication; inflammation; risk; prophylactic therapy.

I. Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) implica diversas complicações intestinais, mas também extraintestinais que detêm grande importância, pois podem agravar o estado clínico do doente. O impacto da doença cardiovascular (CV) e das suas complicações representa cada vez mais um problema económico para os sistemas de saúde. Segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia surgem cerca de 20 milhões de casos de doença CV num ano e, destes, 4 milhões acabam por falecer sendo a doença cardíaca isquémica e o acidente vascular cerebral as principais causas desta mortalidade (Timmis *et al.*, 2020). Os fatores de risco e comportamento tradicionais como a hipertensão, a dislipidemia, a diabetes, obesidade, tabagismo e alcoolismo já são bem conhecidos, no entanto, existem inúmeras patologias que estão na base de um aumento de risco CV, entre elas as DII (Visseren *et al.*, 2021). No entanto, apesar do conhecimento acerca do aumento de risco CV em doentes com doenças inflamatórias, ainda não se encontram bem clarificadas as complicações que carecem de maior precaução na DII, os mecanismos que estão na sua génese, assim como as medidas preventivas para este tipo de complicações extraintestinais.

Assim, o objetivo desta monografia é avaliar o risco de complicações CV nos doentes com DII elucidando os mecanismos fisiológicos propostos para as mesmas, assim como os riscos inerentes à terapêutica, utilizada no controlo da DII, e marcadores e medidas preventivas para impedir que este tipo de complicações agravem o estado clínico do doente.

2. O que é a DII?

A DII é uma doença crónica, idiopática e que se apresenta, maioritariamente, sob a forma de Colite Ulcerosa (CU) ou Doença de Crohn (DC) (Hedin, *et al.*, 2019). Apesar de ambas resultarem de respostas imunes inflamatórias excessivas no trato gastrointestinal (TGI) apresentam características distintas na localização, sintomas e complicações. A CU é limitada ao cólon e a inflamação é circunscrita ao revestimento interno da mucosa e submucosa podendo originar, em casos mais simples, apenas espessamento da mucosa com edema ou até ulcerações com sangramento, colite fulminante e megacólon tóxico. Nestes casos mais graves, o doente pode apresentar taquicardia, leucocitose e redução da frequência de defecação por perda da motilidade intestinal. A DC, por sua vez, pode envolver qualquer parte do TGI sendo o íleo distal a porção mais frequentemente afetada. Além disso, pode afetar toda a espessura do intestino com formação de fístulas que se podem alongar e formar um abscesso. Geralmente, os principais sintomas são diarreia sanguinolenta, cólicas abdominais inferiores e dor localizada no quadrante inferior direito do abdómen e cansaço. Nos casos em que já há presença de fístulas pode ocorrer febre secundária a abscessos na zona perianal, por exemplo.

Visto que a DC pode afetar o TGI em toda a sua extensão há outros sintomas adicionais que podem surgir ao nível da boca, esófago, estômago e intestino delgado proximal (Winter e Weinstock, 2020).

A patogênese da DII resulta de uma resposta inflamatória a estímulos provenientes da interação de fatores ambientais, genéticos, imunológicos e da barreira intestinal. Ao nível da componente genética já foram identificadas mais de 240 mutações de risco possíveis que afetam as vias intracelulares de reconhecimento de produtos bacterianos, alterações nos genes que regulam a função barreira do epitélio intestinal, vias que regulam a imunidade inata e adaptativa e, ainda, vias de autofagia que possibilitam a reciclagem e remoção de microrganismos intracelulares. Todas estas alterações podem ter um impacto significativo na manutenção de um ambiente intestinal saudável, no entanto, o peso da genética parece ter mais impacto na DC comparando com a CU e, apenas 25% da herdabilidade parece ter origem genética. Assim, a vertente ambiental parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento da DII em indivíduos com predisposição genética. Vários fatores estão associados a um aumento do risco de DII, nomeadamente o tabaco, a toma de antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), contraceptivos e estatinas, uma dieta rica em alimentos processados e gorduras saturadas, assim como, acontecimentos como o tipo de parto e amamentação, exposição a animais e infeções. Estes fatores provocam uma alteração da composição da microbiota intestinal, pelo que são responsáveis pela patogênese da DII interligando a componente ambiental e a perda da integridade da mucosa intestinal (Ramos et al., 2019).

O epitélio intestinal é uma sequência de inúmeras vilosidades e criptas de Lieberkühn (invaginações) de apenas uma camada de células ligadas por *tight junctions* e intercaladas com células do sistema imunitário. A sua constituição permite uma eficiente absorção de nutrientes ao mesmo tempo que assume uma função de barreira física perante o conteúdo intestinal. O ser humano é colonizado por triliões de microrganismos, no entanto, a maioria habita no intestino. Nestes estão incluídos bactérias, vírus, protozoários e fungos, que constituem o microbioma, sendo o íleo distal e o cólon as porções intestinais que possuem maior quantidade e diversidade de bactérias. Este conjunto de bactérias tem um papel importante na metabolização dos nutrientes da dieta, mas também na proteção contra a colonização de agentes patógenos através do correto funcionamento do sistema imunológico, na produção de vitamina B12, ácido fólico e vitamina K, um importante fator de coagulação do sangue e, ainda ácidos gordos de cadeia curta que funcionam como fonte de energia para as células epiteliais. A alteração na composição da microbiota intestinal denomina-se por disbiose intestinal que está na gênese tanto da DC como da CU e reflete-se na redução do número e

diversidade de bactérias provocando desequilíbrios na homeostase intestinal (Chang *et al.*, 2020). O sistema imunitário num intestino saudável atua com diferentes frentes de ação. A barreira intestinal formada pelas células epiteliais justapostas permite um bloqueio físico a possíveis entradas de contaminantes na lâmina própria; as células caliciformes, os plasmócitos e as células de Paneth produzem, respetivamente, glicoproteínas de mucina que forma a camada de muco, imunoglobulina A e peptídeos antimicrobianos como a α -defensina; a produção do polissacarídeo A, pela *Bacteroides fragilis* que, através das células dendríticas intestinais, leva à indução de células T reguladoras e posterior produção de interleucina (IL) 10; e a ativação das células da imunidade inata como os macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, assim como, células de imunidade adaptativa como os linfócitos T e B (Zhang *et al.*, 2017). Na DII estes processos estão alterados e, conseqüentemente, há uma desregulação imunológica com uma resposta inflamatória excessiva que está na origem dos mecanismos desta patologia.

Para além de todas as implicações gastrointestinais que a DII apresenta, há ainda outras que podem surgir no seguimento do estado de inflamação que é criado. As manifestações extraintestinais mais frequentes surgem ao nível da pele (eritema nodoso e pioderma gangrenoso), olhos (uveíte), boca (úlceras aftosas), articulações (artropatia não destrutiva das extremidades) e, menos frequente, na região hepatobiliar (colangite esclerosante primária e colecistite). Adicionalmente, a DII também pode estar associada a outras doenças imunomediadas como a psoríase, esclerose múltipla, asma e alopecia areata (Winter e Weinstock, 2020).

3. A Doença Inflamatória Intestinal e a Doença Cardiovascular

A associação de um maior risco da ocorrência de complicações CV dependente da presença de uma DII ainda não reúne consenso, assim como os mecanismos que as interligam. No entanto, são várias as meta-análises que apoiam esta correlação positiva de um risco aumentado da ocorrência de eventos CV em doentes com CU e DC associando um risco mais elevado ao sexo feminino (Sun e Tian, 2018). O risco destas complicações pode aumentar cerca de 20% em doentes com uma DII ativa e, portanto, estes doentes com condições inflamatórias crónicas devem ser intervencionados da mesma forma que os doentes considerados de alto risco CV (Visseren *et al.*, 2021). Quando são avaliadas as causas de morte de doentes com DII verificamos que a causa predominante é a doença CV, consequência da inflamação sistémica de longo prazo que agudiza este risco. Entre as complicações mais frequentes estão o EAM, a doença cardíaca isquémica crónica e a hemorragia intracerebral (Follin-arbelet, Småstuen e Hovde, 2022). Perante isto, é importante conhecer os mecanismos

que estão na génese destas complicações, assim como, fazer uma avaliação de risco e prevenção eficiente de modo a melhorar a qualidade de vida e longevidade destes doentes.

3.1. Trombose Venosa Profunda e Embolia Pulmonar

A trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP) são manifestações clínicas do tromboembolismo venoso (TEV) em que ocorre a formação de um trombo geralmente devido a fatores que integram a tríade de Virchow: estase do fluxo venoso, dano vascular e hipercoagulabilidade. A TVP ocorre tipicamente em zonas em que o fluxo sanguíneo é menor, como é o caso das veias profundas dos membros inferiores. No caso de o coágulo se mover e ocluir uma artéria pulmonar, denomina-se por EP e pode alterar a capacidade respiratória do indivíduo levando mesmo à morte (Wenger *et al.*, 2021).

Com base em dois estudos populacionais foi possível verificar que, por um lado, doentes com DII apresentam duas vezes mais risco de sofrer uma TVP ou uma EP, e por outro que, estão associados a estes eventos fatores de risco como a idade, sexo feminino, alto score de CCI (Índice de Comorbilidade de Charlson), doença renal crónica, administração de AINEs e hospitalização (Chung *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2022). As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia referentes ao diagnóstico e tratamento da EP também mencionam como fator moderado de risco a existência de uma DII e, portanto, estas complicações venosas devem ser tidas em consideração aquando da abordagem de doentes com DII (Konstantinides *et al.*, 2020).

Assim, é de extrema importância não só prevenir a ocorrência deste tipo de eventos como detetá-los com facilidade para evitar complicações mais graves para o doente. Neste sentido, a existência de um marcador, que seja facilmente quantificado no momento de admissão de um doente para internamento e durante o mesmo, facilita a previsão da ocorrência de um evento tromboembólico permitindo identificar os doentes de risco muito elevado (Ohta *et al.*, 2018). É o caso dos D-dímeros que resultam da degradação da fibrina e estão aumentados na fase aguda da trombose devido à coincidente ativação da coagulação e fibrinólise. Estes valores apresentam elevados valores de sensibilidade e de valor preditivo negativo e a sua especificidade varia entre os 35,2% e 62,3% sendo os falsos positivos verificados em caso de gravidez, neoplasia, infeção e puerpério (Soeiro *et al.*, 2021).

As hipóteses propostas dos mecanismos responsáveis para o risco elevado deste tipo de eventos são desenvolvidas na secção 5.

3.2. Fibrilhação Auricular

A fibrilhação auricular (FA) é uma arritmia, ou seja, deriva de uma ativação elétrica descoordenada, que provoca uma contração ineficiente da aurícula (Hindricks *et al.*, 2021). A

ligação desta patologia com a DII pode ter como base a inflamação, uma vez que esta altera a eletrofisiologia e a estrutura da aurícula aumentando a sua suscetibilidade. Nos fibroblastos presentes nas aurículas foi verificado que a trombina originava respostas inflamatórias e fibróticas e, por isso, processos de coagulação ativada desempenham um papel na remodelação da aurícula (Zhou e Dudley, 2020). Estas alterações podem originar uma condução mais lenta do sinal, o que coincide com o observado num estudo em que o objetivo foi avaliar o tempo de condução auricular e verificar a existência de atraso eletromecânico auricular através de uma ecocardiografia. As conclusões retiradas confirmam que a inflamação e elevação dos marcadores inflamatórios característicos da DII contribuem tanto para o início como para a persistência da FA, pois o atraso eletromecânico auricular foi prolongado, assim como os valores de proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-PCR) e a velocidade de hemossedimentação foram elevados, confirmando o estado infamatório (Efe *et al.*, 2016). Também com vista às alterações na contração cardíaca foi avaliada a presença de irregularidades ao nível do ECG de doentes com DII. As conclusões revelam uma elevada dispersão da onda P em relação ao grupo controlo, não sendo esta associada à duração, atividade ou extensão da doença. Ao nível da dispersão e prolongamento da onda QT não houve alterações significativas (Dogan *et al.*, 2011).

Os estudos de coorte realizados apoiam também estas hipóteses. Um estudo dinamarquês incluiu todos os cidadãos com idade superior a 15 anos entre 1996 e 2011 com diagnóstico de DC ou CU perfazendo um total de 24500 doentes. O risco de desenvolver FA detetado foi acentuadamente elevado durante as crises e durante os períodos de atividade persistente e, foi observado um risco semelhante nos grupos de controlo nas fases de remissão da doença. A avaliação do nível de atividade da doença teve como base a avaliação de três marcadores: prescrição de corticosteroides, internamento hospitalar com diagnóstico primário de DII e início de tratamento com medicamentos biológicos (Kristensen *et al.*, 2014). Com as mesmas conclusões surge um estudo retrospectivo mais recente com avaliação de doentes da Coreia do Sul entre 2010 e 2014 que teve como objetivo avaliar o risco de FA tendo em conta também o período da doença. O medicamento de primeira linha na DII leve a moderada nos asiáticos é o 5-aminosalicilato (5-ASA) e, portanto, foram classificados doentes com DII moderada a grave aqueles cujo tratamento incluiu a associação de 5-ASA com imunomoduladores ou medicamentos biológicos. Para além de um maior risco de FA em doentes com DII moderada a grave também foi detetado um maior risco em doentes com DC comparando com os que possuem CU (Choi *et al.*, 2019). Estes resultados demonstram claramente que o risco de desenvolver FA depende da atividade da doença revelando um risco aumentado da ocorrência de tromboembolismo.

3.3. Acidente Vascular Cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC), que resulta numa perda súbita da função neuronal, é frequentemente uma consequência de tromboembolismo arterial e que, assim sendo, pode ter ligação com a DII. Ainda assim, este risco pode ser indiretamente associado ao risco de desenvolver FA e foi com esse intuito que o estudo dinamarquês, anteriormente mencionado, também analisou o impacto no risco de AVC (Kristensen *et al.*, 2014). A verdade é que os dados demonstram também um aumento de risco para AVC, no entanto, o impacto relativo deste risco atribuível à FA foi significativamente menor em doentes com DII comparando com os controlos. Isto pode ser justificado pelo facto de a FA ser um fator de risco tão elevado para o AVC que mascarou o risco associado à DII. O risco é aumentado nas fases ativas da doença e os mecanismos responsáveis mencionados, para além do estado inflamatório, incidem nos fármacos utilizados no tratamento da DII e na predisposição a cirurgias e infeções destes doentes (Kristensen *et al.*, 2014). Adicionalmente, também há outros fatores de risco para o AVC que estão mais frequentemente presentes em doentes com DII do que na população em geral, como é o caso da hipertensão e da diabetes (Ghoneim *et al.*, 2020). Um estudo de coorte retrospectivo com adultos de Taiwan entre 1998 e 2011 confirma este mesmo risco tendo sido de 1,12 vezes maior de ocorrer em doentes com DII sendo maior no grupo de indivíduos com DC (Huang *et al.*, 2014).

3.4. Síndrome Coronária Aguda e Enfarte Agudo do Miocárdio

A síndrome coronária aguda (SCA) pode apresentar-se com diversas manifestações clínicas, no entanto o principal sintoma é o desconforto torácico com dor, pressão, aperto e sensação de queimadura. Com base no eletrocardiograma (ECG) é possível distinguir dois tipos de SCA: a que apresenta elevação persistente do segmento ST e que, frequentemente, reflete uma oclusão total ou subtotal da artéria coronária resultando muitas vezes num Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM); ou uma SCA sem elevação persistente do segmento ST. O EAM é definido como a necrose dos cardiomiócitos devido à supressão do aporte de oxigénio provocado pela formação de um trombo com origem na placa aterosclerótica (Collet *et al.*, 2021).

O tromboembolismo arterial não é uma complicação tão consensual quando comparado com o TEV, uma vez que não é clara a consistência dos resultados obtidos nos estudos realizados. Por um lado, dois estudos de coorte que analisaram doentes com CU e DC demonstraram não existir risco aumentado de EAM comparando com doentes sem estas patologias (Osterman *et al.*, 2011). Na análise de dados destes dois estudos, as variáveis que constituem fatores de risco conhecidos (idade, sexo, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*,

hipercolesterolemia, tabagismo, IMC e toma de aspirina) para a ocorrência do EAM foram ajustadas de modo a serem independentes e a não interferirem na correlação desta complicação com a DII. No entanto, estes estudos foram realizados com um acompanhamento dos doentes por um período inferior a 5 anos e, no período do estudo, os doentes não tinham todas as terapêuticas que atualmente estão disponíveis e, que facilmente podem interferir no risco de ocorrência deste tipo de eventos (Osterman *et al.*, 2011). Com conclusões similares também surge um estudo transversal retrospectivo com dados do NIS (*Nationwide Inpatient Sample*) dos EUA e com análise por um período de 11 anos (2000-2011). Os resultados obtidos indicam que os doentes que apresentam DII recebem alta hospitalar por diagnóstico de EAM com menos frequência, com ajuste ou não dos fatores de risco conhecidos e, também menor probabilidade de ocorrência desta complicação comparando com outras patologias inflamatórias crónicas como a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistémico. Assim, como nos estudos anteriores, há grandes limitações associadas sendo uma delas o facto de o banco de dados utilizado não incluir a medicação habitual do doente no momento de admissão e durante o internamento. Neste sentido, a avaliação paralela da utilização de, por exemplo, corticosteroides e terapia imunossupressora, seria uma mais-valia. Ao confrontar com os restantes estudos também se verifica a ausência de dados acerca da gravidade e da duração da DII no momento de admissão e, daí não ser possível a avaliação do efeito prolongado da inflamação (Barnes *et al.*, 2016).

Em contrapartida, há outros estudos cujos resultados divergem dos anteriores. Um estudo norte americano que incluiu uma base de dados com 29 milhões de doentes, em que 0,45% (131.680) apresentavam CU e 0,55% (158.750) DC, concluiu que a DII está associada a um maior risco de EAM, mesmo com os ajustes dos fatores de risco. Este risco foi mais elevado em: doentes com DC comparando com os com CU, explicado por ser uma DII mais agressiva e apresentar mais complicações extraintestinais e, portanto, estará associada a uma carga inflamatória mais intensa; indivíduos mais jovens, pois sendo o diagnóstico feito precocemente revela a presença de uma doença mais severa e longa; em mulheres jovens quando comparado com o sexo masculino. Este estudo ainda demonstrou que, contrariamente à maioria dos estudos, a presença de fatores de risco está aumentada nos doentes com DII, no entanto também é referido que tal facto possa ocorrer por viés de deteção (Panhwar *et al.*, 2019). Adicionalmente, outro estudo conclui também que a ocorrência de EAM num doente com DII pode ser três vezes superior à população controlo, nomeadamente casos em que apresentam DC com localização ileal/ileocecal e doentes com CU extensa (Aniwan *et al.*, 2018).

Em relação aos estudos sobre a ocorrência de SCA, os resultados surgem na mesma ordem de ideias com um aumento do risco para doentes com DII (Tsai *et al.*, 2014)

(Pemmasani *et al.*, 2021). A maioria dos estudos realizados descreve que os fatores de risco CV convencionais estão diminuídos na DII, o que permite inferir que esta suscetibilidade vascular por parte destes doentes deve-se em grande parte à aterosclerose mediada pela inflamação. Assim, uma avaliação antecipada da disfunção microvascular coronária seria útil como fator preditor deste tipo de complicações que podem surgir nestes doentes (Caliskan *et al.*, 2016).

Tendo em conta as conclusões distintas no que toca ao risco de ocorrer SCA ou EAM, a melhor abordagem clínica passará por avaliar individualmente os casos tendo em consideração que os doentes jovens, o sexo feminino e a fase ativa da doença são os fatores que consensualmente mais favorecem a ocorrência deste tipo de eventos CV sem esquecer os fatores de risco convencionais.

3.5. Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) resulta de uma anomalia estrutural e/ou funcional do coração que resulta numa incapacidade de garantir uma correta ejeção sanguínea culminando num aumento das pressões intracardíacas e/ou diminuição do débito cardíaco em repouso ou durante a atividade física. A etiologia da IC deve ser conhecida a fim de determinar o melhor tratamento e esta pode variar entre disfunção sistólica e/ou diastólica, arritmias, pericardites, endocardites e patologias valvulares (McDonagh *et al.*, 2021).

A inflamação intestinal da DII que é gerada principalmente durante as crises pode induzir também um risco aumentado de desenvolvimento de IC. Um estudo de coorte dinamarquês confirma esta associação de desenvolver IC em doentes com DII. O aumento de risco verificado foi de 2,5 vezes maior em períodos ativos da doença, enquanto o risco em fase de remissão é semelhante ao da população de referência (Kristensen *et al.*, 2014). O mecanismo subjacente plausível tem origem no dano da barreira intestinal que leva a uma translocação de endotoxinas e outros compostos para a corrente sanguínea como é o caso dos lipopolissacarídeos bacterianos (LPS). Os cardiomiócitos expressam o recetor *toll-like 4* (TLR-4) que com o CD14 solúvel permitem a ligação do LPS induzindo uma resposta inflamatória com dano do tecido e uma diminuição da capacidade contrátil do coração. Mesmo em pequena quantidade, o LPS pode induzir a libertação do fator de necrose tumoral α (TNF- α) dos macrófagos e, associado ao estado de inflamação com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, induz efeitos supressores do músculo cardíaco com alterações na expressão de metaloproteinases, na homeostase do cálcio intracelular do miocárdio e ainda hipertrofia e apoptose dos cardiomiócitos. A IC, por sua vez, devido à diminuição do débito cardíaco leva a uma reduzida perfusão intestinal com fornecimento inadequado de oxigénio alterando a

função barreira favorecendo a colonização bacteriana e a infiltração do LPS, viciando assim o ciclo (Rogler e Rosano, 2014). Contudo, o tratamento administrado na DII pode também ter influência no desenvolvimento deste tipo de patologia como é o caso dos corticosteroides e dos anti-TNF, sendo recomendada uma avaliação individualizada e com especial atenção aos doentes em períodos de crise (Kristensen *et al.*, 2014).

3.6. Isquemia Mesentérica Aguda

A isquemia mesentérica aguda (IMA) resulta numa súbita diminuição da perfusão sanguínea ou obstrução de uma artéria ou veia que impossibilita uma satisfação adequada das necessidades metabólicas do intestino. A IMA pode ter várias etiologias diferentes podendo ser devido a uma embolia arterial, trombose arterial, trombose venosa e isquemia mesentérica não oclusiva (Tilsed *et al.*, 2016).

Como já foi demonstrado com as complicações CV anteriormente apresentadas, há um risco superior de TEV e tromboembolismo arterial em doentes com DII. A IMA apesar de ser uma complicação mais rara e conseqüentemente menos estudada, não deve ser ignorada, uma vez que, para além do risco aumentado de ocorrer nestes doentes, o risco é particularmente mais elevado no primeiro ano de acompanhamento médico, segundo um estudo de coorte retrospectivo da população de Taiwan entre 1998 e 2010. Os mecanismos fisiopatológicos propostos para estes resultados são perturbações na coagulação (tal como no TEV) devido à inflamação, mas, também, à disfunção endotelial e angiogénese disfuncional que, com o aumento de células inflamatórias e a produção excessiva de citocinas, provoca um aumento das necessidades de oxigénio criando hipóxia numa determinada região intestinal (Tsai *et al.*, 2015).

4. Fatores de risco CV em doentes com DII

Os principais fatores de risco de eventos CV incluem a hipertensão, dislipidemia, Diabetes *Mellitus*, síndrome metabólica, doença renal crónica, tabagismo e alcoolismo, obesidade, sedentarismo e hábitos alimentares (Benjamin *et al.*, 2019). Estes são os fatores de risco considerados tradicionais sendo alguns considerados comportamentais e, que portanto, podem ser modificáveis. Tendo em conta estes fatores, a ligação de um maior risco de eventos CV podia ser integralmente associado a estes e, deste modo, ser possível monitorizar com alguma facilidade a sua incidência. No entanto, na DII há outro tipo de fatores que podem estar na origem deste risco elevado de complicações CV, sendo estes denominados de fatores não tradicionais. Para avaliar o impacto dos diferentes fatores foi realizado um estudo de coorte com 108789 indivíduos sendo que 1203 apresentavam uma das formas de DII. Os parâmetros avaliados incluíram níveis plasmáticos de lípidos, glicose, marcadores inflamatórios,

biomarcadores da função hepática e pancreática, pressão arterial sistólica e diastólica, peso, altura e circunferência da cintura e da anca. O tabagismo, alcoolismo, atividade física e medicação habitual foram avaliados por questionários. As conclusões obtidas indicam que o risco CV nos doentes com DII não pode ser justificado pela maior presença de fatores CV tradicionais, mas sim pelos que advêm da fisiopatologia da doença. Isto porque os resultados demonstram que não há presença de valores alterados, por parte da população com DII, de glicose no sangue, medidas antropométricas, valores de HDL e triglicerídeos. As pressões arteriais sistólica e diastólica e os níveis de colesterol e LDL foram, na verdade, menores que os controlos. Por sua vez, os doentes com DII que foram avaliados independentemente da atividade da doença apresentaram, previsivelmente, níveis mais elevados de marcadores inflamatórios (Aarestrup *et al.*, 2019). Estes dados confirmam a existência de outros mecanismos fisiopatológicos das DII que podem estar na base das complicações CV que poderão ocorrer.

5. Possíveis mecanismos responsáveis

Os possíveis mecanismos para o desenvolvimento das complicações CV nos doentes com DII estão ilustrados na Figura 1.

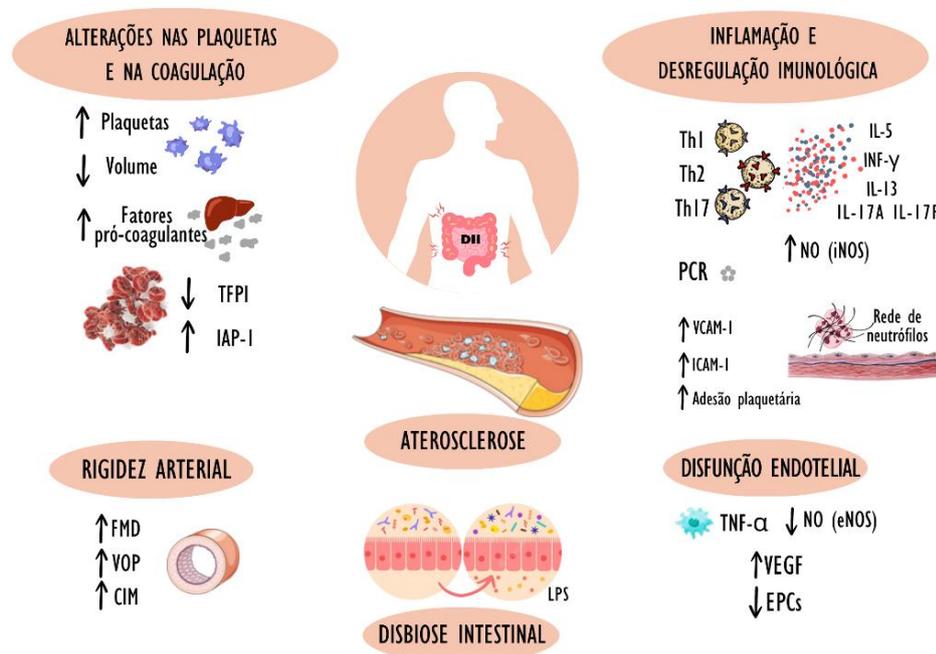


Figura 1 - Mecanismos propostos para as complicações CV.

5.1. Alterações nas plaquetas e na coagulação

O risco aumentado de TEV pode ser justificado por três alterações que podem ocorrer ao nível das células sanguíneas e moléculas envolvidas na sua homeostasia. A primeira diz respeito a um aumento, nos doentes com DII, da contagem das plaquetas, da diminuição do

volume plaquetário médio e do aumento dos níveis circulantes do Fator de *Von Willebrand* (FVW) que resulta, em conjunto com a inflamação existente, numa intensa atividade pró-coagulante (Lagrange *et al.*, 2021). Esta trombocitose característica da DII é associada a elevados níveis de IL-6, IL-3 e trombopoietina. A produção e libertação de citocinas como a IL-1 β , TNF- α e IL-16 e fatores como o ligante CD40 (CD40L), uma glicoproteína expressa à superfície das plaquetas, promove a ativação do fator tecidual (FT) e contribui para o aumento de risco de tromboembolismo (Senchenkova, Seifert e Granger, 2015). Em seguida, surgem alterações na coagulação com aumento de fatores pró-coagulantes como o FVII, FV e FX que leva a uma conversão aumentada da protrombina em trombina, assim como a diminuição da atividade do inibidor da via do fator tecidual (TFPI). Por último, surge a desregulação no processo de fibrinólise, em que o fibrinogénio está aumentado com a inflamação, tendo impacto na formação de trombina e, posteriormente, na ativação do fator FXIII, levando a uma estabilização do coágulo. E por outro lado, a fibrinólise encontra-se diminuída por aumento do inibidor do ativador de plasminogénio (IAP-1), reduzindo os níveis de plasmina (Lagrange *et al.*, 2021).

5.2. Inflamação e desregulação imunológica

A desregulação imunológica e a inflamação crónica associada, característica das DII, são uns dos mecanismos que podem aumentar o risco de complicações CV. A desregulação imunológica é desencadeada pela alteração da microbiota intestinal, por fatores genéticos e ambientais, e resulta numa inflamação crónica e prolongada. A patogenicidade deriva das células apresentadoras de antígeno (APCs), células dendríticas e macrófagos e as células T *helper* (Th) que inclui as células Th1, Th2 e Th17 que ao libertarem elevadas quantidades de citocinas desenvolvem um ambiente inflamatório. Na DC, a resposta imune anormal deve-se maioritariamente às células Th1, enquanto que na CU a resposta deve-se essencialmente às células Th2, devido à expressão das IL-5 e IL-13, respetivamente. As células Th17, por sua vez, estão presentes tanto na DC como na CU e são responsáveis pela sobreexpressão de IL-17A e IL-17F. As citocinas libertadas por estes diversos tipos de células T estão na génese da inflamação exacerbada. As células Th1 ao produzir INF- γ induzem a apoptose dos enterócitos e, para além de estimular a libertação de TNF- α pelos macrófagos presentes na mucosa intestinal, também o produzem. Este TNF- α é responsável pela diferenciação das células do estroma em miofibroblastos e promove a produção de metaloproteinases da matriz, enzimas que degradam o tecido conjuntivo, degradando a membrana. As células Th2 ao produzirem a IL-13 provocam danos ao nível da permeabilidade intestinal por apoptose dos enterócitos. A IL-17A e a IL-17F, produzidas pelas células Th17, aumenta a produção de moléculas pró-

inflamatórias, como o óxido nítrico (NO), via sintase indutível, e IL-1 β , criando um ambiente inflamatório por recrutamento de neutrófilos. A IL-17A, adicionalmente, mostrou evidências de que desempenha um papel protetor da mucosa, deprimindo a inflamação, por inibir diretamente as células Th1 (Geremia *et al.*, 2014). A IL-23 acaba por fazer a ligação entre o sistema imune inato e adaptativo porque, para além de induzir a produção de células Th17, também participa na indução de respostas precoces a produtos bacterianos.

Esta inflamação gerada pode ser detetada pela presença de elevados níveis de proteína C reativa (PCR) que é produzida pelos hepatócitos imediatamente após a libertação de citocinas pró-inflamatórias e é um biomarcador de inflamação muito usado na prática clínica. A concentração desta proteína em adultos saudáveis é de cerca de 1mg/L, no entanto, em caso de infeção aguda pode variar de 50 a 500mg/L. Nas DII em doentes com a infeção leve a moderada, os valores registados foram de 50 a 100mg/L em 4-6h (Liu *et al.*, 2022). A exposição a níveis elevados desta proteína ao longo dos anos pode estar na base de eventos CV e, desta forma, propiciar complicações graves num doente com DII (Wang *et al.*, 2017).

A inflamação endotelial promovida pela desregulação imunológica culmina no recrutamento de plaquetas e leucócitos, sendo estes maioritariamente neutrófilos e monócitos. Os neutrófilos acabam por formar uma rede extracelular de neutrófilos que provoca a formação de trombina iniciando a via intrínseca da coagulação e, os monócitos que possuem o FT iniciam a via extrínseca com formação do coágulo. As isoformas da PCR, uma vez formadas por contacto com células endoteliais inflamadas, agravam este ambiente por quatro processos: agravam a inflamação endotelial com inibição da produção de NO e aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-8); aumenta a adesão dos leucócitos com maior expressão de moléculas de adesão como a proteína de adesão celular vascular (VCAM-1) e a molécula de adesão intercelular (ICAM-1); ativa as plaquetas pela estimulação do recetor de adesão plaquetária GPIIb/IIIa; ativa a via clássica do complemento pela ligação à subunidade C1q, que para além de ser um importante fator na imunidade inata, pode interagir com as plaquetas e com o FVW aumentando a adesão plaquetária (Dix *et al.*, 2022).

Se por um lado os níveis de PCR auxiliam na monitorização da inflamação sistémica, a fosfolipase A2 associada à lipoproteína (Lp-PLA2) é considerada um marcador de inflamação ao nível da parede arterial, não sendo afetada pela inflamação sistémica e, portanto, com grande interesse em doentes com DII (Theocharidou *et al.*, 2016). A Lp-PLA2 é uma enzima da família da fosfolipase A2 que é secretada por macrófagos e por outras células inflamatórias da parede arterial. O seu papel na inflamação e na aterosclerose advém da sua capacidade de hidrolisar a LDL oxidada originando produtos pró-inflamatórios e aterogénicos, como ácidos gordos oxidados e lisofosfatidilcolina, de romper membranas plasmáticas causando morte

celular, de induzir apoptose de macrófagos e células musculares lisas e, ainda, de provocar disfunção endotelial. Para além disto, ainda circula na corrente sanguínea ligada à LDL e os seus níveis estão correlacionados com o risco de desenvolver eventos CV (Sudhir, 2005).

A ligação entre a inflamação e a hipercoagulabilidade dos doentes com DII pode ainda ter outro intermediário, o ácido hialurónico. A sua ação tem implicações tanto na coagulação como na reatividade plaquetária que estes doentes apresentam. Por um lado, muitos dos mediadores inflamatórios conhecidos por catalisar o processo de coagulação (como o TNF- α e IL-6) também ativam a síntese de ácido hialurónico. A sua ligação com o fibrinogénio facilita a formação e a migração de células para o coágulo, interage com a trombina e com os processos catabólicos da mesma e, ainda, demonstra a inibição da antitrombina *in vitro*. Assim, demonstra ter um impacto direto na promoção do recrutamento de leucócitos e na coagulação. Por outro lado, para além da desregulação plaquetária inerente à atividade da doença, o ácido hialurónico presente em matrizes nas células endoteliais promove uma adesão plaquetária e de células do sistema imunitário, como os monócitos (Petrey e Motte, 2019).

Apesar da inflamação ser um fator muito marcante na DII, esta não explica por si só o maior risco destes doentes sofrerem complicações CV.

5.3. Disfunção endotelial

A disfunção endotelial resulta de uma desregulação nas substâncias que são produzidas pelas células endoteliais. Estas substâncias diferem entre vasodilatadoras, como o NO, e vasoconstritoras, como a endotelina. O desequilíbrio criado favorece um ambiente tromboembólico, pois compromete a função barreira, aumenta o tónus do músculo liso, favorece a diapedese dos leucócitos e aumenta a ação das moléculas de adesão celular (Gravina *et al.*, 2018). Adicionalmente, a disfunção endotelial para além de ser um mecanismo que deriva da patogénese da DII, também está presente na tríade de Virchow, sendo um dos fatores que promove a formação de coágulos. Ao mesmo tempo, esta disfunção interliga o processo inflamatório e a aterosclerose e, por isso, torna-se importante perceber os mecanismos implícitos na origem do elevado risco CV dos doentes com DII.

O NO desempenha uma função importante na homeostase vascular, tanto pela sua capacidade de vasodilatação, como pela função anti-inflamatória ao inibir a expressão de citocinas e substâncias de adesão celular e, ainda, pela interferência na agregação e adesão das plaquetas. Na DII há uma diminuição da produção de NO pela sintase endotelial do NO devido à sua inibição pelo TNF- α ou desacoplamento mediado por espécies reativas de oxigénio (ROS) decorrente do stress oxidativo característico da inflamação crónica presente na doença (Steyers e Miller, 2014). O TNF- α , por sua vez, para além desta ação no NO, está associado

a processos de inflamação e coagulação pela expressão de ICAM-1 e pela produção de ROS através da estimulação da atividade das NADPH oxidases que levam à produção de iões superóxido (Gravina *et al.*, 2018). As melhorias verificadas na sintomatologia das DII com os anti-TNF demonstram bem o impacto que o TNF- α tem na progressão da doença.

A angiogénese patológica também é um dos processos que promove a disfunção endotelial. A hipoxia ao nível da área intestinal inflamada ativa a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), sendo o VEGF do tipo A, produzido por leucócitos, o mais associado a distúrbios inflamatórios crónicos. A sua expressão para além de atuar na angiogénese também agrava a resposta inflamatória, uma vez que regula positivamente a expressão de ICAM-1 aumentando a adesão dos neutrófilos à mucosa (Scaldaferri *et al.*, 2009). Estes novos vasos possuem uma elevada permeabilidade, um risco trombótico elevado e apresentam, frequentemente, estenoses. Deste modo, a neutralização deste VEGF-A poderia ser vantajoso, no entanto as evidências atuais revelam um agravamento das lesões no cólon, pois a angiogénese acaba por ser um mecanismo que auxilia na cicatrização da mucosa resultando numa melhoria da inflamação intestinal *in vivo* (Britzen-Laurent, Weidinger e Stürzl, 2023).

Tendo em conta os níveis elevados de VEGF circulantes seria expectável um elevado número do número de células progenitoras endoteliais (EPCs), uma vez que são fortemente estimuladas por este. No entanto, paradoxalmente, nas DII observamos um reduzido número de EPCs circulantes, que pode ser justificado por vários motivos: pelos elevados níveis de TNF- α , que inibem a angiogénese e, conseqüentemente, as EPCs; pela exaustão causada pelo processo inflamatório, que dessensibiliza o mecanismo da medula óssea na proliferação das EPCs; pela diminuição de testosterona apresentada pelos doentes com DII que reflete uma diminuição conseqüente das EPCs (Garolla *et al.*, 2009).

Com isto, será importante a avaliação do grau de disfunção endotelial, a qual pode ser medida pela dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (FMD), que mostra estar comprometida nos doentes com DII (Ozturk *et al.*, 2015).

5.4. Rigidez arterial

A rigidez arterial é um importante indicador da aterosclerose e de eventos CV, pois reflete a diminuição nas propriedades elásticas da parede arterial, que aceleram o processo aterosclerótico. Várias estudos e meta-análises já foram realizadas com o objetivo de perceber a relação deste parâmetro em doentes com DII. A avaliação da rigidez arterial foi realizada através da medição da velocidade de onda de pulso (VOP) e, as conclusões indicaram um aumento significativo da VOP carótida-femoral em doentes com DII, assim como, um aumento

da camada íntima-média (CIM) da artéria aorta confirmando o elevado risco CV destes indivíduos (Wu *et al.*, 2022; Ozturk *et al.*, 2015).

A inflamação crónica, mais uma vez, é a hipótese apontada para esta alteração nas propriedades arteriais. Com os elevados níveis de TNF- α e IL-1, há promoção da infiltração de leucócitos e, conseqüentemente, a alteração do fenótipo do músculo liso com libertação de metaloproteinases, como a MMP-9. Adicionalmente, a atividade destas metaloproteinases podem ser reguladas pela presença de stress oxidativo e das moléculas de adesão. Para além de aumentarem a fragmentação das moléculas de elastina, as metaloproteinases estão envolvidas na produção de colagénio, tendo por isso, um impacto direto na estrutura da artéria. Contudo, há outros fatores responsáveis pela rigidez arterial que podem variar entre os níveis de NO e endotelina-1 circulantes originando a disfunção arterial anteriormente explicada ou a hipertrofia das células musculares lisas (Zanoli *et al.*, 2016).

A homocisteína é um aminoácido resultante do metabolismo celular e é influenciada pelo aporte nutricional, como a vitamina B6, B12 e ácido fólico, e por polimorfismos nas enzimas que estão na sua origem. Os doentes com DII apresentam elevados níveis de homocisteína no plasma e na mucosa do cólon, que se pode traduzir num impacto negativo na parede arterial, pois induz inflamação, stress oxidativo e reduz a capacidade vasodilatadora do NO (Zhu *et al.*, 2015). Estas alterações também foram associadas a um aumento da VOP, interligando os níveis de homocisteína e a rigidez arterial do doente (Korkmaz *et al.*, 2014). A relação da homocisteína e a ocorrência de eventos tromboembólicos ainda não está totalmente esclarecida pelo que serão necessários mais estudos a fim de identificar se a suplementação com vitamina B12 ou ácido fólico seria benéfico em doentes com DII, do mesmo modo que é recomendada a suplementação de ácido fólico após o tratamento com metotrexato em doentes com DII (Ratajczak *et al.*, 2021).

5.5. Aterosclerose

A aterosclerose surge como consequência dos processos de desregulação imunológica desencadeando processos inflamatórios, da disfunção endotelial e da rigidez arterial e, compreende a camada íntima da parede arterial resultando num estreitamento do vaso devido à deposição de lípidos, células e elementos do tecido conjuntivo. A sua ligação com a DII é alvo de muitos estudos e há evidências de que esta doença inflamatória é um fator potenciador para o desenvolvimento de aterosclerose prematura (idade ≤ 40 anos) (Lee *et al.*, 2021). No entanto, como já foi anteriormente mencionado, os doentes com DII apresentam fatores de risco CV tradicionais (IMC, pressão arterial, colesterol total e LDL) inferiores ao expectável, pelo que a aterosclerose subclínica é consequência da inflamação, que é característica dos

doentes com DII, e não dos fatores vulgarmente responsáveis. Esta inflamação traduz-se tanto na formação das interleucinas, que ao participarem na expressão de moléculas de adesão, aumentam a facilidade de formação de placas ateroscleróticas, como nas alterações do metabolismo lipídico. Estas últimas consistem numa diminuição da capacidade das HDL no processo do transporte reverso do colesterol e num aumento da oxidação das LDL, o que facilita o desenvolvimento da aterosclerose (Pepe *et al.*, 2021).

Adicionalmente, há outra hipótese que foi estudada com o objetivo de esclarecer a origem desta aterosclerose subclínica e que interage com o risco de complicações CV. Esta hipótese incide sobre o tecido adiposo hipertrófico que, apesar de a maioria dos doentes com DII apresentarem um IMC igual ou inferior aos restantes, o rácio da gordura intra-abdominal e da gordura abdominal total é maior. Esta gordura produz, em resposta à translocação de produtos bacterianos devido à disfunção endotelial, moléculas pró-inflamatórias como a leptina e a resistina, moléculas anti-inflamatórias como a adiponectina e, ainda, citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e IL-6 e IL-8. A avaliação dos níveis de adiponectina e resistina permitem inferir que os doentes com DII apresentam níveis significativamente superiores de resistina comparando com os controlos, sendo esta mais elevada nas fases de crise da doença, e que não foram encontradas diferenças ao nível da adiponectina, sendo apenas visível que os doentes com DC apresentam valores inferiores aos doentes com CU. Estes resultados permitem prever que estes doentes, uma vez mais, estão mais predispostos a um processo de aterogénese acelerado, pois a resistina é uma adipocina que induz resistência à insulina, reduz a produção de NO, aumenta a expressão de moléculas de adesão e, ainda, agrava a disfunção endotelial por mecanismos de stress oxidativo. A adiponectina, por sua vez, demonstra um efeito protetor do endotélio pois inibe o TNF- α e, por isso, a expressão de moléculas de adesão, regulando a inflamação da parede arterial (Theocharidou *et al.*, 2016).

Com base nestes mecanismos propostos torna-se necessário a existência de métodos/marcadores preditivos para uma deteção precoce da aterosclerose subclínica e, assim, diminuir o risco de complicações CV graves.

5.6. Disbiose intestinal

A composição da microbiota intestinal varia de pessoa para pessoa e durante a vida, sendo um resultado de fatores genéticos e ambientais. No entanto, na DII devido à disfunção da barreira epitelial há um extravasamento de produtos bacterianos e outros metabolitos que facilmente atingem a circulação sistémica, daí ser um fator que poderá ser responsável pela ocorrência de complicações CV nestes indivíduos. Adicionalmente, a DII também apresenta disbiose intestinal que provoca a alteração da diversidade bacteriana refletindo-se num

desequilíbrio entre as bactérias anaeróbias comensais (que devem representar mais de 95%) e as bactérias potencialmente patogénicas e pró-inflamatórias, como por exemplo bactérias da família Enterobacteriaceae. A junção destas desregulações cria um ambiente de inflamação que associado à disbiose aumenta a incidência de eventos tromboembólicos. O LPS, uma endotoxina derivada da membrana externa das bactérias Gram negativas, é um dos produtos bacterianos que atravessa facilmente a barreira intestinal na DII, tendo estes doentes elevados níveis séricos deste comparando com os controlos (Hasan, Koh e Zia, 2020). Este LPS pode funcionar como padrão molecular associado a patogénios (PAMPs) e, uma vez reconhecido pelas células, ativa uma resposta imune inata. Este reconhecimento é feito através dos TLRs sendo o LPS reconhecido pelo tipo 4 (TLR4). Os níveis de TLR foram estudados de modo a perceber a extensão da ativação de repostas imunes inatas na DII e constatou-se que nestes doentes os níveis séricos de TLR2 e TLR4 são elevados. Ambos os recetores são expressos tanto em plaquetas como em células endoteliais e a sua sinalização, nas plaquetas, origina uma resposta tromboinflamatória e, nas células endoteliais, leva à libertação de mediadores pró-inflamatórios que ativam a cascata inflamatória. Esta associação foi comprovada pela ligação dos níveis de LPS, pelos fragmentos de fibrina (Dímero-D) e pelos fragmentos de protrombina (Pastorelli *et al.*, 2015).

Os eventos tromboembólicos resultam, assim, de uma interação entre a inflamação, resultante da disbiose intestinal característica da DII, o processo de coagulação e o sistema imune inato.

6. Possíveis riscos associados às terapêuticas farmacológicas utilizadas

Atualmente, a terapêutica indicada para as DII varia entre a terapêutica convencional e a terapêutica biológica (Tabela 1). O vedolizumab, que se liga e inibe especificamente a integrina $\alpha_4\beta_7$ expressa em linfócitos T no intestino, só é indicado em caso de DC ou CU moderada a grave e em que não houve resposta à terapêutica convencional e/ou terapêutica com os anti-TNF (INFARMED, 2018). Mais recentemente foi aprovado o uso de ustecinumab, um anticorpo monoclonal que inibe as IL-12 e IL-23, interrompendo as vias dos linfócitos Th1 e Th17, respetivamente. Este está indicado tanto na DC como na CU em casos de doença moderada a grave e que apresentem uma resposta inadequada, que deixaram de responder, que demonstrem ser intolerantes ou apresentem contraindicações médicas à terapêutica convencional ou a um anti-TNF α (INFARMED, 2020). Também com introdução recente surge o tofacitinib para a CU, um imunossupressor que inibe as *Janus Associated Kinases* (JAK), sendo neste caso a modulação das respostas imunitária e inflamatória feitas pela inibição da JAK1 e

da JAK3 atenuando a sinalização das IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 e de INF-I e INF-II (INFARMED, 2021).

Tabela I - Terapêutica indicada na DII (Spinelli et al., 2022; Torres et al., 2020; Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2022).

Terapêutica	Classe		Fármaco	Indicação
Convencional	Aminossalicilatos		Sulfassalazina Messalazina	DC, CU
	Corticosteroides		Budesonida	DC, CU
	Imunossuppressores	Tiopurinas	Mercaptopurina Azatioprina	DC, CU
		Antagonista ácido fólico	Metotrexato	DC, CU
		Inibidor da calcineurina	Ciclosporina Tacrolímus	DC, CU
	Antibióticos		Ciprofloxacina Metronidazol	DC
Biológica	Imunomoduladores	Anti-TNF	Infliximab	DC, CU
			Adalimumab	DC, CU
			Golimumab	CU
		Inibidor da integrina $\alpha_4\beta_7$	Vedolizumab	DC, CU
		Inibidor da IL-12 e IL-23	Ustekinumab	DC, CU
		Inibidor das JAK	Tofacitinib	CU

Tendo em conta a terapêutica utilizada nestes doentes é importante avaliar os riscos que estão associados a estas para minimização dos efeitos secundários que poderão ocorrer. Neste caso é de elevada importância avaliar os efeitos a nível CV das terapêuticas. Um exemplo claro de que esta monitorização é importante é o caso dos inibidores das JAK, neste caso o tofacitinib. Este imunossupressor, inibidor das JAK, surge como 2ª linha apenas para a CU e a sua utilização engloba algumas condições que surgem na sequência da circular n.º 127/CD/550.20.001 de 03/11/2022 que adverte para a utilização deste medicamento em caso de inexistência de outra alternativa em: doentes com mais de 65 anos, doentes que possuam um risco acrescido de problemas CV graves, fumadores ou com histórico de tabagismo, predisposição para desenvolver cancro e, ainda, em doentes com risco para TEV (INFARMED, 2022). O estudo que esteve na origem destas recomendações, que foram feitas tanto pela Agência Europeia do Medicamento como pela *Food and Drug Administration* (FDA), realizou a comparação dos inibidores das JAK, neste caso o tofacitinib, com os anti-TNF (adalimumab e etanercept), em doentes com artrite reumatoide. As conclusões foram claras e demonstraram um risco mais elevado de morte devido a causas de origem CV, EAM, AVC, TVP e EP, para além do maior risco de sofrer infeções e de contrair alguns cancros com a toma de 10mg duas vezes ao dia (Ytterberg et al., 2022). No entanto, este risco ainda não foi diretamente detetado em doentes com CU e, segundo a *European Crohn's and Colitis Organisation*, esta extrapolação da artrite reumatoide para a CU pode não ser apropriada. Isto porque, para além das diferentes patogénese, facilmente identificadas pelos diferentes efeitos dos fármacos nos respetivos doentes, a diferente prevalência dos fatores de risco também pode enviesar as

conclusões. As recomendações passam por uma avaliação individual do doente analisando o risco/benefício com base em fatores de risco do próprio. O tratamento com tofacitinib também pode ter efeitos a nível do perfil lipídico com aumento considerável nos níveis de LDL colesterol, no entanto, são necessários estudos com avaliação a longo prazo para compreender o efeito na aterosclerose subclínica e a preponderância que pode ter em possíveis fatores desencadeantes das complicações CV (Sleutjes *et al.*, 2022).

O uso de 5-ASA, tiopurinas e metotrexato não demonstrou ter nenhum efeito a nível do tromboembolismo. Apesar do metotrexato estar ligado a um aumento dos níveis de homocisteína e, daí a necessidade da suplementação com ácido fólico, esta associação não demonstrou efeitos na coagulação do sangue (Olivera *et al.*, 2021). Ainda sobre o efeito dos 5-ASA, um estudo, que acompanhou 28833 doentes com DII durante 13 anos e que concluiu um maior risco de doença cardíaca isquémica, relatou um efeito positivo destes 5-ASA, sendo que o risco de desenvolver esta complicação era menor nos doentes cujo tratamento incluía este grupo terapêutico. Isto pode ser um indício de um provável efeito protetor destes a longo prazo, no entanto seriam necessários mais estudos de modo a interligar a fase da doença com o risco e a toma dos 5-ASA (Rungoe *et al.*, 2013). Paradoxalmente é relatado o efeito negativo destes fármacos com desenvolvimento de miocardites, pericardites e bradicardia.

Alguns destes medicamentos podem favorecer a ocorrência de eventos tromboembólicos, sendo já bem conhecido o impacto que os corticosteroides em doses elevadas têm ao nível das doenças CV. O efeito tromboembólico que estes apresentam é independente da inflamação, resultando num aumento dos níveis dos fatores de coagulação e fibrinogénio, sendo que o risco de desenvolver TEV pode ser duas vezes superior nos doentes com esta terapêutica (Sarlos *et al.*, 2018). O impacto dos corticosteroides na ocorrência de complicações CV é um efeito dose-dependente sendo que mesmo em doses baixas há um aumento deste. A sua utilização deve ser sempre acompanhada da monitorização do risco de desenvolver estes eventos e deve ter em conta a exposição cumulativa destes fármacos, uma vez que estes não deixam de apresentar efeitos negativos como desequilíbrio eletrolítico, edema, descompensação da IC, aumento da glicémia e pressão arterial que, a longo prazo se traduz numa resistência à insulina, hipertensão e obesidade que fomenta ainda mais o risco de complicações CV (Pujades-Rodriguez *et al.*, 2020; Sinh e Cross, 2021).

Os antagonistas do TNF α , por sua vez, demonstram efeitos positivos tanto na ocorrência de eventos tromboembólicos venosos como arteriais. O seu efeito no TEV não é claro, uma vez que, pode ter origem no seu efeito direto na inflamação ou do facto de inibir o TNF α que está diretamente ligado à formação de trombos. Quanto à sua influência na aterosclerose subclínica, estes apresentam discrepância quanto à sua influência no perfil

lipídico, no entanto, demonstram um aumento da sensibilidade à insulina e uma melhoria da função endotelial, fibrinólise e rigidez arterial (Paschou *et al.*, 2018; Sleutjes *et al.*, 2022). A principal limitação deste tipo de terapêutica relaciona-se com a IC, no entanto, esta ligação não está esclarecida. Estudos iniciais demonstraram que a administração de infliximab provocou um agravamento da IC congestiva moderada a grave que se estendeu até 5 anos após a cessação da terapêutica (Chung *et al.*, 2003). Estas declarações motivaram várias recomendações de sociedades europeias, como a britânica e a italiana, com a contraindicação do uso deste grupo terapêutico em doentes com IC de classe III e IV da classificação da *New York Heart Association* (Orlando *et al.*, 2011; Mowat *et al.*, 2011).

O vedolizumab segundo o sistema de notificação de eventos adversos da FDA está ligado a uma maior incidência de AVC e hemorragias ao nível do sistema nervoso central. No entanto, esta ligação não está ainda esclarecida, pois a sua origem pode ter início na fisiopatologia da doença e não propriamente no mecanismo de ação do vedolizumab (Cross *et al.*, 2019).

7. Marcadores do risco de complicações

A possibilidade da ocorrência de complicações CV em doentes com DII é maior que a restante população e as consequências que podem surgir deste risco podem agravar muito o prognóstico clínico de cada doente, pelo que a monitorização de alguns marcadores pode auxiliar na prevenção e na melhoria da sua qualidade de vida.

Alguns dos biomarcadores utilizados para diagnóstico das DII e a avaliação do grau de inflamação são também comuns aos que podem ser aplicados para a previsão de possíveis eventos CV. A PCR, o TNF- α , a IL-1 e a IL-6 são exemplos disso, pois são biomarcadores inflamatórios que estão presentes não só na patogénese das DII, como também no processo de desenvolvimento das complicações referidas, como é o caso do EAM (Ruparelia *et al.*, 2017). A concomitância destes marcadores cria a necessidade de parâmetros, que de forma independente, se correlacionem com o risco CV em doentes com DII, tendo em conta que estas complicações podem ser divididas quanto à sua génese em complicações do foro arterial e venoso e, portanto, terão medidas de monitorização e prevenção distintas. As complicações venosas incluem a TVP, EP e a FA e nas complicações arteriais temos o AVC, a SCA e EAM, IC e IMA.

Os parâmetros que podem estar presentes numa identificação precoce de eventos de TEV incluem marcadores da homeostasia do sangue como o tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT), D-dímeros, fibrinogénio, tempo de geração de trombina (TGT), proteína C, proteína S e antitrombina, plaquetograma, TFPI e marcadores

de inflamação como a PCR, velocidade de sedimentação de eritrócitos (VHS) e a selectina P solúvel (Ramli *et al.*, 2023). Os marcadores inflamatórios simultaneamente presentes na DII e no TEV não detêm muito interesse, pois acabam por não fornecer informações concretas da possibilidade da ocorrência destas complicações nestes doentes. No entanto, como referido anteriormente, o risco de TEV pode ser monitorizado pelo valor dos D-dímeros, um produto de degradação da fibrina, que quando se apresenta mais elevado que o normal pode ser preditivo da presença de um coágulo. No entanto, apesar de apresentar uma elevada sensibilidade, tem baixa especificidade, sendo apenas útil em casos de despiste em que a probabilidade, segundo critérios predefinidos, é baixa ou moderada. Nos restantes casos, o diagnóstico deve ser feito com recurso a uma ultrassonografia com Doppler (Pinheiro, 2015). Os testes mais comumente utilizados para detetar desequilíbrios hemostáticos são o TP e o aPTT. Porém, estes testes avaliados *in vitro* não refletem o que ocorre *in vivo*. É certo que estes tempos se encontram alterados quando há anormalidades ao nível do processo de coagulação, mas não refletem a atividade dos fatores anticoagulantes, como a proteína C. Isto acontece por duas razões: na medição do TP e aPTT, o plasma coagula tendo sido formada apenas 5% da trombina possível, resultando em 95% da trombina não contabilizada; por outro lado, os fatores anticoagulantes sanguíneos não exercem a sua atividade na totalidade porque, como é o caso da proteína C, esta não é ativada na totalidade, pois não possui trombomodulina que é um recetor expresso nas células endoteliais necessário para a sua ativação. Assim sendo, a homeostasia do processo de coagulação não é bem caracterizada e daí surgiu a necessidade da medição de um outro parâmetro que pudesse complementar os marcadores anteriores, o TGT. Este teste avalia tanto a formação de trombina, através dos fatores pró-coagulantes, como o seu declínio por ação dos fatores anticoagulantes. A medição é feita com adição de reagentes para promover a coagulação e a atividade da trombina é avaliada por fluorescência, registado num software específico. Assim, através de um trombograma que é fornecido, é possível, entre outras coisas, a medição da quantidade total de trombina que uma amostra de plasma pode formar e a velocidade a que ocorre, sendo possível avaliar a hipercoagulabilidade sanguínea. Para além disto, tem vantagens como a possibilidade desta medição ser realizada em plasma rico em plaquetas, importante nos doentes com DII, e também, a possibilidade da adição de fatores como a trombomodulina e glicosaminoglicanos que são necessários à atividade das moléculas anticoagulantes endógenas (Tripodi, 2016). A avaliação deste parâmetro em doentes com DII confirmou o estado de hipercoagulabilidade sanguínea que estes apresentam, sendo estes valores significativamente mais proeminentes na fase ativa da doença, pois evidenciou uma relação direta com os valores de PCR (Saibeni *et al.*, 2010).

Quando se avaliam as complicações de origem arterial nestes doentes, o principal mecanismo responsável, para além da inflamação sistémica, é a aterosclerose que se pode desenvolver precocemente e, por isso, impulsionar complicações como AVC, SCA e EAM, IC e IMA. Neste caso, a existência de parâmetros que possam ser avaliados auxiliará na monitorização destas complicações. Biomarcadores da resposta imune alterada (fibrinogénio, TNF- α) e da disfunção endotelial (CD40-CD40L, EPCs, MMPs, VCAM-I, ICAM-I, selectina-P, FVW, VEGF, t-PA, PAI-I) permitem inferir informações acerca da aterosclerose subclínica nestes doentes, assim como, a avaliação de parâmetros físicos da função vascular que incluem FMD, VOP e espessura da CIM (Lugonja *et al.*, 2023). Estes últimos representam testes não invasivos em que a FMD avalia a função vascular *in vivo*, a VOP dá informação da disfunção endotelial pela rigidez arterial e, a avaliação da espessura da CIM que resulta da hiperplasia do músculo liso, que é característica da aterosclerose, consegue uma identificação mais facilitada da aterosclerose precoce que é comum nos doentes com DII. Estes marcadores funcionam como fortes indicadores de eventos CV futuros como o EAM ou o AVC (Wu *et al.*, 2022). Neste sentido e tendo em conta que a inflamação e a disfunção endotelial representam os elementos base do desenvolvimento da aterosclerose subclínica, a pesquisa de parâmetros imunológicos, hematológicos e bioquímicos é essencial para complementar os testes da avaliação da função vascular. Assim, realizou-se um estudo comparando quatro grupos de doentes: primeiro grupo com doentes com CU e aterosclerose, segundo grupo com apenas CU, terceiro grupo com apenas aterosclerose e um quarto grupo sem CU e aterosclerose. Os resultados obtidos mostram níveis mais elevados de VHS, PCR, plaquetas e agregação plaquetária, leucócitos, TNF- α e IL-6, e valores mais baixos de vitamina B₁₂ e B₆, ferro sérico e saturação da transferrina. A leucocitose surge em consequência da inflamação e a trombocitose resulta do aumento da trombopoiese pelos elevados níveis de trombopoietina e IL-6 ou pela deficiência de ferro (Lugonja *et al.*, 2023). A deficiência descrita de vitamina B₁₂, B₆ e ácido fólico pode traduzir-se num aumento da homocisteína e, conseqüentemente, num risco aumentado de tromboembolismo. Apesar da sua ligação com o tromboembolismo arterial surgir pela sua ação na rigidez arterial e conseqüente desenvolvimento facilitado da aterosclerose, a homocisteína em níveis elevados não tem demonstrado associação direta com o TEV, nem nenhum dos seus metabolitos (cisteína e metionina) (Hensen *et al.*, 2019). No entanto, a sua medição ainda continua a ser usada juntamente com outros parâmetros. A verdade é que todos estes resultados são úteis e permitem uma melhor abordagem ao doente, pois quantificam a extensão do processo aterosclerótico em doentes com DII a fim de evitar complicações arteriais que têm maior risco de ocorrer.

8. Medidas de prevenção

O principal objetivo nos doentes com DII deve passar por evitar as fases ativas da doença, tentando maximizar a remissão das mesmas. Para além disto, e uma vez que estes doentes apresentam um elevado risco de desenvolver complicações CV, devem ser tomadas medidas preventivas para minimizar estes eventos.

Decorrente do risco elevado de desenvolver TEV, a profilaxia para doentes com DII deve ser avaliada tendo em conta fatores de risco (Tabela 2) e a sua durabilidade, isto é, se é um fator de risco transitório ou um fator persistente, sendo que este último requer, por isso, uma terapêutica profilática de longo prazo (Olivera *et al.*, 2021). Todos estes fatores devem ser seriamente considerados quando se avalia, sobretudo, um doente com DII, pois a própria doença já é um fator suficientemente propício para desencadear um episódio de TEV (Kakkos *et al.*, 2021).

Tabela 2 - Fatores de risco para o desenvolvimento de TEV (Olivera *et al.*, 2021)

Principais fatores de risco	Fatores de menor risco
Cirurgia (até 3 meses) com anestesia geral por um tempo superior a 30 minutos	Cirurgia (até 3 meses) com anestesia geral por um tempo inferior a 30 minutos
Processo maligno ativo	Idade superior a 65 anos
Lesão nos membros inferiores	Gravidez e período pós-parto (até 2 meses)
Imobilização superior a 3 dias	Uso de contraceptivos orais com estrogénio na sua composição
Trombofilia de risco elevado, como por exemplo deficiência de antitrombina	Terapêutica hormonal de substituição
	Hiperhomocisteinémia
	Trombofilia de reduzido risco, como por exemplo uma mutação do gene da protrombina

A trombopprofilaxia e o tratamento da TVP e da EP em doentes com DII segue os mesmos protocolos que os restantes doentes, sendo realizada com heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) ou fondaparinux. No tratamento a longo prazo recorre-se a antagonistas da vitamina K, como a varfarina, ou aos anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACs), como o dabigatrano, rivaroxabano, apixabano ou edoxabano (Harbord *et al.*, 2016). Particularmente no caso dos doentes com DII, é importante avaliar a segurança deste tipo de fármacos a fim de não agravar o estado clínico do doente. A HBPM, a opção preferencial atualmente, demonstrou estar associada a taxas mais baixas de EP, TVP, hemorragias e trombocitopenia induzida pela heparina, comparando com a HNF e, no caso de doentes internados, demonstrou maior eficácia em relação aos NOACs (Kakkos *et al.*, 2021; Olivera *et al.*, 2021). Uma das principais reservas dos médicos em relação à trombopprofilaxia surge de incertezas acerca do risco hemorrágico principalmente a nível

gastrointestinal. As recomendações asseguram que a tromboprofilaxia, em doentes com DII ativa, não aumenta o risco de hemorragia intestinal e, apesar da hemorragia gastrointestinal ser uma contraindicação inerente à administração de terapêutica anticoagulante, esta continua a ser indicada nestes doentes que estejam hospitalizados com hemorragia não grave, ou seja, em que não se deteta comprometimento hemodinâmico. Em casos de hemorragia grave ou em que a profilaxia está contraindicada por outro motivo deve ser feita a profilaxia mecânica, mas retomando a terapêutica anticoagulante assim que a gravidade da hemorragia diminuir (Nguyen *et al.*, 2014).

O TEV está diretamente relacionado com a atividade da doença sendo, por isso, recomendada a profilaxia, em contexto de ambulatório, para doentes em fase ativa da doença e, em contexto hospitalar, em doentes internados por qualquer causa, sendo também necessária após alta hospitalar em casos de cirurgia recente (Harbord *et al.*, 2016). Nos doentes com DII ativa em contexto de ambulatório, as recomendações indicam que a profilaxia só deve ser implementada naqueles que apresentam fatores de risco conhecidos e deve ser mantida até que estes entrem em remissão da mesma ou até que desapareça o fator de risco desencadeante. No entanto, faltam evidências claras da eficácia e segurança deste tipo de profilaxia sendo recomendado uma avaliação individualizada do doente (Olivera *et al.*, 2021).

No caso do tratamento de um episódio de TEV em doentes com DII as orientações são baseadas, como referido anteriormente, no que é sugerido para todos os doentes. As indicações da *European Society for Vascular Surgery* defendem que o tratamento inicia com uma primeira fase de até 10 dias, que tem como objetivo evitar a propagação da TVP e da EP, depois surge uma segunda fase que ocorre nos primeiros três meses com o objetivo de reduzir o risco de um evento de TEV recorrente, e uma terceira fase sem término definido cujo objetivo é evitar complicações a longo prazo. Esta última fase de profilaxia depende fortemente dos fatores de risco do doente ou da sua condição clínica (Kakkos *et al.*, 2021). No entanto, considerando as orientações existentes para os doentes com DII, estas são referentes apenas ao período de internamento, não existindo descritas orientações específicas para a duração da terapêutica profilática após a alta hospitalar. Neste sentido, foi realizado um estudo retrospectivo que analisou 1160 internamentos de doentes com DII por reincidência de eventos de TEV. O objetivo seria determinar os doentes que poderiam beneficiar da profilaxia após a alta hospitalar e a duração mais indicada desta. As conclusões descritas indicam que 90% dos internamentos por reincidência de TEV ocorreram nos primeiros 60 dias após a alta hospitalar, sendo que a maioria ocorre nos primeiros 10 dias (Faye *et al.*, 2020). Desta forma verifica-se que seria benéfico uma manutenção da terapêutica profilática durante 2 a 8 semanas após alta hospitalar em doentes com elevado risco de sofrer TEV (Olivera *et al.*, 2021).

O risco de complicações arteriais não reúne tanto consenso como o venoso e a prevenção destas complicações assenta essencialmente no controlo ativo dos fatores de risco CV como obesidade, tabagismo, hipertensão, diabetes e dislipidemia. É de notar, também, a importância da avaliação de outro tipo de patologias que possam aumentar ainda mais este risco, como hipercolesterolemia familiar, doença renal crónica, síndrome metabólica, história familiar de doenças CV ou até mesmo a coexistência de outras doenças inflamatórias (Olivera *et al.*, 2021).

Para prevenção primária e secundária de eventos CV arteriais os estudos feitos, com estes doentes em particular, avaliaram a utilização de ácido acetilsalicílico (AAS) em doses baixas. Os AINEs apresentam efeitos secundários ao nível do TGI o que nestes doentes não é o desejável. Este impacto deve-se à inibição da cicloxigenase (COX) impedindo assim a síntese de prostaglandinas interferindo no papel importante que estas possuem ao nível da integridade da mucosa digestiva. Assim, existe o risco de agravamento do estado clínico e, daí, vários estudos referirem uma maior probabilidade de recaída do doente com a administração de AINEs, assim como, o aumento de internamentos destes. Apesar disto, um estudo de coorte com mais de 700 doentes relatou a ausência de uma associação entre a toma diária de AAS e o agravamento da condição clínica dos mesmos, tendo sido avaliada pelo número de hospitalizações, cirurgias e prescrição de corticosteroides. Esta afirmação é justificada pelo facto de apesar de o AAS, em baixas doses, também inibir a COX, a sua inibição é seletiva, tendo efeito apenas na COX-1 e um efeito inibitório da COX-2 limitado. No entanto, este estudo não incluiu uma análise do grau de inflamação da mucosa com recurso a técnicas endoscópicas para possibilitar uma melhor perceção do impacto que poderá ter na mucosa. Apesar disto, o estudo referido assegura que o AAS em doses baixas é seguro para doentes com risco CV elevado, contudo sublinha a necessidade de mais estudos para garantir uma utilização mais segura deste medicamento nestes doentes (Patel *et al.*, 2021).

As recomendações a este respeito são muito escassas e tanto na prevenção primária como na secundária é indicado a toma de AAS em doses baixas, sendo que a primária apenas é recomendada em doentes jovens com alto risco CV que apresentem fatores de risco não controlados e é desaconselhada em indivíduos com idade superior a 70 anos e, a prevenção secundária é recomendada em doentes com história de trombose arterial anterior (Olivera *et al.*, 2021).

Quando se avalia o perfil lipídico em doentes com DII, os resultados evidenciam uma grande heterogeneidade de conclusões e, para além disto, não se conhece se a atividade da DII tem influência nestes resultados e qual o mecanismo envolvido. No entanto, sabe-se que as estatinas, um dos medicamentos mais prescritos, para além do seu efeito na dislipidemia,

também demonstraram, em diversos estudos, o seu efeito na redução da inflamação e atividade imunomoduladora. A inibição da via do mevalonato resulta numa modificação da resposta imune pela redução de alguns metabolitos que interferem com proteínas chave em diversos processos moleculares (Tabela 3) (Cote-Daigneault *et al.*, 2016).

Tabela 3 - Efeitos imunomoduladores das estatinas (Cote-Daigneault *et al.*, 2016)

Efeito	Processo
Diminuição da apresentação de antígenos às células T pelas células dendríticas	Inibição de citocinas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II Diminuição da maturação das células dendríticas
Perturbação da proliferação de células T	Diminuição de citocinas pró-inflamatórias Aumento das citocinas anti-inflamatórias
Previne a quimiotaxia de leucócitos e a sua adesão à parede vascular	Aumento da expressão da sintase endotelial do NO
Redução do recrutamento de leucócitos para os locais de inflamação	Diminuição da expressão de moléculas de adesão celular Diminuição da expressão da integrina CD11b Diminuição da expressão de metaloproteínases

Para além destes efeitos, as estatinas provocam uma alteração substancial da microbiota intestinal que, em associação com probióticos, podem reverter fatores desencadeantes da disbiose intestinal e minimizar o processo inflamatório da doença. Os estudos mais atuais assentam na hipótese das estatinas serem usadas como prevenção do aparecimento da sintomatologia da DII, no entanto, as conclusões, até ao momento, são muito limitadas, controversas e necessitam de mais investigação para avaliar a fiabilidade desta questão (Peppas *et al.*, 2020). Portanto, no caso de ser diagnosticada uma dislipidemia, a opção terapêutica mais vantajosa será as estatinas.

Ainda pode ser ainda considerada, para a prevenção de eventos trombóticos arteriais, na sequência da presença de níveis de homocisteína elevados, a suplementação com ácido fólico e vitaminas do complexo B, especialmente B₆ (Ratajczak *et al.*, 2021).

A verdade é que não existem recomendações oficiais e específicas para os riscos CV de origem arterial nestes doentes. O importante será avaliar a situação praticando uma abordagem individualizada, tendo em conta a história clínica do doente, os fatores de risco presentes, a evolução e a fase da doença em que se encontra.

9. Perspetivas futuras e lacunas

As complicações CV nos doentes com DII estão pouco fundamentadas e os estudos atualmente documentados, apesar de grande relatar um maior risco destes doentes no desenvolvimento destes eventos, não são consensuais quanto às complicações que têm efetivamente maior risco de ocorrer, daí ser difícil instituir orientações detalhadas de medidas

profiláticas como scores de estratificação de risco validados nestes doentes, métodos a aplicar e terapêuticas preventivas a administrar.

O desenvolvimento de novos biomarcadores, que permitam uma interligação mais fiável, também possui um grande interesse e a catestatina (CST) é um exemplo disso. A CST é um peptídeo que deriva da clivagem da cromogranina A e atua como inibidor da secreção de catecolaminas e estimulador da libertação de histamina. O interesse da avaliação da CST surge porque a inflamação intestinal é associada a uma produção disfuncional da cromogranina A e a função da CST ao nível do sistema CV demonstrou efeitos protetores com supressão da aterosclerose, efeito inotrópico negativo, redução do stress oxidativo no miocárdio, diminuição da inflamação endotelial, entre outros. Para além disto, os estudos experimentais que já foram realizados recorrendo a uma injeção de CST humana em animais reduziu significativamente a inflamação intestinal e a gravidade da ativação de vias inflamatórias com regulação negativa de citocinas e atividade dos macrófagos. Estes resultados são bastante promissores e com elevado interesse para um futuro alvo terapêutico para estes doentes. Dos poucos estudos realizados sabe-se que a CST está elevada em doentes com DII, no entanto, quando foi avaliada a correlação desta com parâmetros do sistema CV, o estudo obteve como resultados, para além do aumento já conhecido dos níveis de CST em doentes com DII, a confirmação desta correlação, de forma independente. As explicações para este paradoxo são diversas, porém nenhuma está atualmente comprovada. Os mecanismos propostos são relativos à hiperatividade do sistema nervoso simpático, característica dos doentes com CU, que leva à produção de elevados níveis de CST para contrabalançar os níveis elevados das catecolaminas. Esta atividade do sistema nervoso simpático como contribui para o desenvolvimento de propriedades vasculares patológicas, como a rigidez arterial, explica a dualidade de resultados obtidos. Por outro lado, também pode ser explicada pelo efeito imunomodulador da CST em resposta à disfunção endotelial das DII, ou então pelo facto de como estes doentes se encontram num estado inflamatório persistente, mesmo com a presença de CST em níveis elevados e desta desempenhar efeitos vasculares e cardíacos protetores, não é suficiente para colmatar as alterações provocadas tanto pela inflamação como pelo sistema adrenérgico (Zivkovic *et al.*, 2020). Assim, será necessária mais investigação na associação entre a CST e os parâmetros clínicos dos doentes com DII a fim de avaliar o papel desta no risco CV que estes possuem, pois, futuramente, pode ser uma possível solução para controlar as complicações descritas.

Outro aspeto que carece de alguma atenção futuramente é a ausência da distinção, de muitos estudos realizados, entre as duas formas da DII, a DC e a CU. Estas duas patologias apresentam características diferenciadas apesar de serem ambas de cariz inflamatório e, tal

como são distintas as diretrizes das abordagens terapêuticas a ter com estes doentes, também seria interessante a avaliação de complicações CV de forma independente.

10. Conclusão

A interligação entre a presença de uma DII e a ocorrência de complicações CV é multifatorial, no entanto, a inflamação é indicada como o fator principal. Este estado inflamatório determina tanto a gravidade das crises das DII, como é o fator desencadeante da maioria dos mecanismos propostos, tanto para complicações de origem venosa como arterial. Neste sentido, o ajuste da terapêutica instituída tendo em conta o risco CV subjacente, de modo a minimizar eficientemente o estado inflamatório sistémico e prolongar o estado de remissão, é fortemente recomendado nestes doentes, uma vez que entre os grupos de doentes mais suscetíveis a desenvolver estas complicações encontram-se aqueles que apresentam uma DII em fase ativa.

Apesar das complicações e respetivos mecanismos propostos não reunirem consenso, e alguns serem mesmo desconhecidos, não deve ser ignorado o risco de ocorrência significativamente superior nestes doentes e as consequências que podem comprometer a condição clínica dos mesmos. As complicações de origem venosa reúnem mais consenso que as complicações arteriais, no entanto, ambos os tipos de biomarcadores devem ser avaliados porque estes doentes para além da hipercoagulabilidade sanguínea e disfunção endotelial e, portanto, facilidade em desenvolver trombos a nível venoso, também são mais propensos a desenvolver aterosclerose subclínica, fundamental para complicações de origem arterial. Assim sendo, é de extrema importância a implementação de uma consulta de avaliação CV para estes doentes, para numa fase inicial realizar uma triagem dos fatores de risco e história clínica associada e, posteriormente, a verificação da evolução desse risco. Esta avaliação, tendo em conta os scores que são utilizados na restante população, podem subestimar o risco nestes doentes, daí a importância de técnicas complementares como a VOP, FMD ou a espessura da CIM da artéria aorta.

Tendo em conta as lacunas existentes, o enfoque futuro deve ser direcionado para uma investigação mais exaustiva da preponderância dos mecanismos propostos para permitir o desenvolvimento de diretrizes de terapêutica profilática mais direcionada e eficaz a estes doentes. A avaliação clínica, com monitorização do risco destas complicações, deve ser feita durante todo o acompanhamento do doente e não apenas no momento do diagnóstico.

11. Bibliografia

- AARESTRUP, Julie *et al.* - Cardiovascular risk profile among patients with inflammatory bowel disease: A population-based study of more than 100 000 individuals. **Journal of Crohn's and Colitis**. ISSN 18764479. 13:3 (2019) 319–323. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijy164.
- ANIWAN, Satimai *et al.* - Increased Risk of Acute Myocardial Infarction and Heart Failure in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. 16:10 (2018) 1607–1615. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.031.
- BARNES, Edward L. *et al.* - Hospitalizations for Acute Myocardial Infarction Are Decreased among Patients with Inflammatory Bowel Disease Using a Nationwide Inpatient Database. **Inflammatory Bowel Diseases**. ISSN 15364844. 22:9 (2016) 2229–2237. doi: 10.1097/MIB.0000000000000899.
- BENJAMIN, Emelia J. *et al.* - **Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association**. ISSN 15244539. 139:10 (2019) 56-528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- BRITZEN-LAURENT, Nathalie; WEIDINGER, Carl; STÜRZL, Michael - Contribution of Blood Vessel Activation, Remodeling and Barrier Function to Inflammatory Bowel Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 24:6 (2023) 5517. doi: 10.3390/ijms24065517.
- CALISKAN, Zuhul *et al.* - Is activation in inflammatory bowel diseases associated with further impairment of coronary microcirculation? **International Journal of Cardiology**. ISSN 0167-5273. 223:2016) 176–181. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.141.
- CHANG, John; LONGO, Dan - Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. **The New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 383:27 (2020) 2652–2664. doi: 10.1056/NEJMra2002697.
- CHOI, You-Jung *et al.* - Increased risk of atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study. **World Journal of Gastroenterology**. 25:22 (2019) 2788–2798. doi: 10.3748/wjg.v25.i22.2788.
- CHUNG, Eugene S. *et al.* - Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH). **Circulation**. ISSN 00097322. 107:25 (2003) 3133–3140. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.

- CHUNG, Wei Sheng *et al.* - Inflammatory bowel disease increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the hospitalized patients: A nationwide cohort study. **Thrombosis Research**. ISSN 18792472. 135:3 (2015) 492–496. doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.025.
- COLLET, Jean Philippe *et al.* - 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. **European Heart Journal**. ISSN 15229645. 42:14 (2021) 1289–1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- COMISSÃO NACIONAL DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA - Medicamentos Biológicos utilizados em doenças reumáticas, psoríase e doença inflamatória intestinal - Linhas de tratamento e alternativas terapêuticas.
- COTE-DAIGNEAULT, Justin *et al.* - Potential Immunomodulatory Effects of Statins in Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**. ISSN 15364844. 22:3 (2016) 724–732. doi: 10.1097/MIB.0000000000000640.
- CROSS, Raymond K. *et al.* - Assessment of the real-world safety profile of vedolizumab using the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system. **PLOS ONE**. 14:12 (2019) 1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0225572.
- DIX, Caroline *et al.* - C-reactive protein, immunothrombosis and venous thromboembolism. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 13: September (2022) 1–11. doi: 10.3389/fimmu.2022.1002652.
- DOGAN, Yuksel *et al.* - Evaluation of QT and P wave dispersion and mean platelet volume among inflammatory bowel disease patients. **International Journal of Medical Sciences**. . ISSN 14491907. 8:7 (2011) 540–546. doi: 10.7150/ijms.8.540.
- EFE, Tolga Han *et al.* - Atrial Electromechanical Properties in Inflammatory Bowel Disease. **Echocardiography**. ISSN 15408175. 33:9 (2016) 1309–1316. doi: 10.1111/echo.13261.
- FAYE, Adam S. *et al.* - Acute Venous Thromboembolism Risk Highest Within 60 Days After Discharge From the Hospital in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 15427714. 18:5 (2020) 1133–1141. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.028.
- FOLLIN-ARBELET, Benoit; SMÅSTUEN, Cvancarova; HOVDE, Øistein - Mortality in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from 30 Years of Follow-up in a Norwegian

- Inception Cohort. **Journal of Crohn's and Colitis**. October (2022) 1–7. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac156.
- GAROLLA, Andrea *et al.* - Reduced Endothelial Progenitor Cell Number and Function in Inflammatory Bowel Disease: A Possible Link to the Pathogenesis. **The American Journal of Gastroenterology**. 104:10 (2009) 2500–2507. doi: 10.1038/ajg.2009.332.
- GEREMIA, Alessandra *et al.* - Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. **Autoimmunity Reviews**. ISSN 15689972. 13:1 (2014) 3–10. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.004.
- GHONEIM, Sara *et al.* - The risk of cerebrovascular accidents in inflammatory bowel disease in the United States: A population-based national study. **Clinical and Experimental Gastroenterology**. ISSN 11787023. 13:2020) 123–129. doi: 10.2147/CEG.S250182.
- GRAVINA, Antonietta Gerarda *et al.* - Vascular endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pharmacological and nonpharmacological targets. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. ISSN 19420994. 2018:2018). doi: 10.1155/2018/2568569.
- HARBORD, Marcus *et al.* - The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**. 10:3 (2016) 239–254. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
- HASAN, Rida Abid; KOH, Andrew Y.; ZIA, Ayesha - The gut microbiome and thromboembolism. **Thrombosis Research**. ISSN 0049-3848. 189:2020) 77–87. doi: 10.1016/j.thromres.2020.03.003.
- HEDIN, Charlotte; RIOUX, John D.; D'AMATO, Mauro - **Molecular genetics of inflammatory bowel disease**. 2. ed. [S.l.]: Springer Cham, 2019. ISBN 978-3-030-28702-3.
- HENSEN, Annefleur D. O. *et al.* - Hyperhomocysteinaemia and the risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. **British Journal of Haematology**. . ISSN 13652141. 187:2 (2019) 219–226. doi: 10.1111/bjh.16075.
- HINDRICKS, Gerhard *et al.* - 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). **European Heart Journal**. ISSN 15229645. 42:5 (2021) 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- HUANG, Wei Shih *et al.* - Inflammatory bowel diseases increase future ischemic stroke risk: A Taiwanese population-based retrospective cohort study. **European Journal of**

Internal Medicine. ISSN 18790828. 25:6 (2014) 561–565. doi: 10.1016/j.ejim.2014.05.009.

INFARMED, Centro De Informação Do Medicamento E Dos Produtos De Saúde - **Circular Informativa N.º 127/CD/550.20.001.** Lisboa: [s.n.] Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/5261813/Medicamentos+da+classe+de+Inibidores+das+JAK+usados+em+doenças+inflamatórias+;+recomendações+sobre+medidas+de+minimização+do+risco+de+RAM+graves /e0c315c2-3f0f-4f936c80c2a1f4d7d556>

INFARMED, I. P. Direção De Avaliação Das Tecnologias De Saúde (DATS) - **Relatório público de avaliação - STELARA (USTECINUMAB)**

INFARMED, I. P. Direção De Avaliação Das Tecnologias De Saúde (DATS) - **Relatório público de avaliação - XELJANZ (TOFACITINIB)**

INFARMED; SAÚDE, Ministério Da - **Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar, DCI-Vedolizumab**

KAKKOS, Stavros K. *et al.* - Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.** ISSN 15322165. 61:1 (2021) 9–82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023.

KIM, Su Young *et al.* - Venous Thromboembolism Risk in Asian Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Nationwide Inception Cohort Study. **Gut and Liver.** ISSN 20051212. 16:4 (2022) 555–566. doi: 10.5009/gnl210190.

KONSTANTINIDES, Stavros V. *et al.* - 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). **European Heart Journal.** ISSN 15229645. 41:4 (2020) 543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.

KORKMAZ, Huseyin *et al.* - Increased pulse wave velocity and relationship with inflammation, insulin, and insulin resistance in inflammatory bowel disease. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology.** ISSN 14735687. 26:7 (2014) 725–732. doi: 10.1097/MEG.000000000000104.

KRISTENSEN, Søren Lund *et al.* - Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: A nationwide study. **Europace.** ISSN 15322092. 16:4 (2014) 477–484. doi: 10.1093/europace/eut312.

- KRISTENSEN, Søren Lund *et al.* - Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of hospitalization for heart failure: A danish nationwide cohort study. **Circulation: Heart Failure**. ISSN 19413297. 7:5 (2014) 717–722. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001152.
- LAGRANGE, Jeremy *et al.* - Shedding Light on Hemostasis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 15427714. 19:6 (2021) 1088–1097. doi: 10.1016/j.cgh.2019.12.043.
- LEE, Michelle T. *et al.* - Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. **American Journal of Medicine**. ISSN 15557162. 134:8 (2021) 1047-1051.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.02.029.
- LIU, Dandan *et al.* - Inflammatory bowel disease biomarkers. **Medicinal Research Reviews**. ISSN 10981128. 42:5 (2022) 1856–1887. doi: 10.1002/med.21893.
- LUGONJA, Sofija I. *et al.* - Atherosclerotic cardiovascular disease in inflammatory bowel disease: The role of chronic inflammation. **Medicina**. ISSN 1648-9144. 59:3 (2023) 554. doi: 10.3390/medicina59030554.
- MCDONAGH, Theresa A. *et al.* - 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal**. ISSN 15229645. 42:36 (2021) 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- MOWAT, Craig *et al.* - Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**. ISSN 00175749. 60:5 (2011) 571–607. doi: 10.1136/gut.2010.224154.
- NGUYEN, Geoffrey C. *et al.* - Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian association of gastroenterology. **Gastroenterology**. ISSN 15280012. 146:3 (2014) 835–848. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.042.
- OHTA, Yuki *et al.* - Comparison of a novel predictor of venous thromboembolic complications in inflammatory bowel disease with current predictors. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 14401746. 34:5 (2018) 870–879. doi: 10.1111/jgh.14472.
- OLIVERA, Pablo A. *et al.* - International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 17595053. 18:12 (2021) 857–873. doi: 10.1038/s41575-021-00492-8.

- ORLANDO, Ambrogio *et al.* - The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease. **Digestive and Liver Disease**. ISSN 15908658. 43:1 (2011) 1–20. doi: 10.1016/j.dld.2010.07.010.
- OSTERMAN, Mark T. *et al.* - No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or crohn's disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. . ISSN 15423565. 9:10 (2011) 875–880. doi: 10.1016/j.cgh.2011.06.032.
- OZTURK, Kadir *et al.* - Pulse wave velocity, intima media thickness, and flow-mediated dilatation in patients with normotensive normoglycemic inflammatory bowel disease. **Inflammatory Bowel Diseases**. ISSN 15364844. 21:6 (2015) 1314–1320. doi: 10.1097/MIB.0000000000000355.
- PANHWAR, Muhammad Siyab *et al.* - Risk of Myocardial Infarction in Inflammatory Bowel Disease: A Population-based National Study. **Inflammatory Bowel Diseases**. ISSN 15364844. 25:6 (2019) 1080–1087. doi: 10.1093/ibd/izy354.
- PASCHOU, Stavroula A. *et al.* - Favorable effect of anti-TNF therapy on insulin sensitivity in nonobese, nondiabetic patients with inflammatory bowel disease. **International Journal of Endocrinology**. ISSN 16878345. 2018:2018) 10–15. doi: 10.1155/2018/6712901.
- PASTORELLI, Luca *et al.* - Procoagulatory state in inflammatory bowel diseases is promoted by impaired intestinal barrier function. **Gastroenterology Research and Practice**. ISSN 1687630X. 2015:2015). doi: 10.1155/2015/189341.
- PATEL, Parita *et al.* - Daily Aspirin Use Does Not Impact Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**. ISSN 15364844. 27:2 (2021) 236–241. doi: 10.1093/ibd/izaa060.
- PEMMASANI, Gayatri *et al.* - Epidemiology and Clinical Outcomes of Patients with Inflammatory Bowel Disease Presenting with Acute Coronary Syndrome. **Inflammatory Bowel Diseases**. ISSN 15364844. 27:7 (2021) 1017–1025. doi: 10.1093/ibd/izaa237.
- PEPE, Martino *et al.* - Inflammatory Bowel Disease and Acute Coronary Syndromes: From Pathogenesis to the Fine Line between Bleeding and Ischemic Risk. **Inflammatory Bowel Diseases**. ISSN 15364844. 27:5 (2021) 725–731. doi: 10.1093/ibd/izaa160.

- PEPPAS, Spyros *et al.* - Statins and inflammatory bowel disease: Where do we stand? **European Journal of Internal Medicine**. ISSN 18790828. 75: January (2020) 10–14. doi: 10.1016/j.ejim.2020.02.017.
- PETREY, Aaron C.; MOTTE, Carol A. De La - Hyaluronan in inflammatory bowel disease: Cross-linking inflammation and coagulation. **Matrix Biology**. ISSN 15691802. 78–79:2019) 314–323. doi: 10.1016/j.matbio.2018.03.011.
- PINHEIRO, Luís Filipe - TROMBOSE VENOSA PROFUNDA - DIAGNÓSTICO. Em ALVES, C. PEREIRA; ALMEIDA, C. COSTA; BALHAU, A. PRATAS (Eds.) - **TROMBOEMBOLISMO VENOSO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**. Lisboa: [s.n.] Disponível em https://www.spcir.com/wpcontent/uploads/2016/06/Tromboembolismo_Venoso_Diagnostico_e_Tratamento_2015.pdf. p. 35–42
- PUJADES-RODRIGUEZ, Mar *et al.* - Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immunemediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. **PLoS Medicine**. ISSN 15491676. 17:12 (2020) 1–19. doi: 10.1371/journal.pmed.1003432.
- RAMLI, Noor Nabila *et al.* - Haemostasis and Inflammatory Parameters as Potential Diagnostic Biomarkers for VTE in Trauma-Immobilized Patients. **Diagnostics**. ISSN 20754418. 13:1 (2023) 150. doi: 10.3390/diagnostics13010150.
- RAMOS, Guilherme; PAPADAKIS, Konstantinos - Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. **Mayo Clinic Proceedings**. ISSN 19425546. 94:1 (2019) 155–165. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013.
- RATAJCZAK, Alicja Ewa *et al.* - Does folic acid protect patients with inflammatory bowel disease from complications? **Nutrients**. ISSN 20726643. 13:11 (2021) 4036. doi: 10.3390/nu13114036.
- ROGLER, Gerhard; ROSANO, Giuseppe - The heart and the gut. **European Heart Journal**. ISSN 0195668X. 35:7 (2014) 426–430. doi: 10.1093/eurheartj/eh271.
- RUNGOE, Christine *et al.* - Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide Danish cohort study. **Gut**. ISSN 00175749. 62:5 (2013) 689–694. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303285.
- RUPARELIA, Neil *et al.* - Inflammatory processes in cardiovascular disease: A route to targeted therapies. **Nature Reviews Cardiology**. ISSN 17595010. 14:3 (2017) 133–144. doi: 10.1038/nrcardio.2016.185.

- SAIBENI, Simone *et al.* - Increased thrombin generation in inflammatory bowel diseases. **Thrombosis Research**. ISSN 00493848. 125:3 (2010) 278–282. doi: 10.1016/j.thromres.2009.10.012.
- SARLOS, Patricia *et al.* - Steroid but not biological therapy elevates the risk of venous thromboembolic events in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. **Journal of Crohn's and Colitis**. ISSN 18764479. 12:4 (2018) 489–498. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx162.
- SCALDAFERRI, Franco *et al.* - VEGF-A Links Angiogenesis and Inflammation in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis. **Gastroenterology**. ISSN 00165085. 136:2 (2009) 585–595. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.064.
- SENCHEKOVÁ, Elena; SEIFERT, Hilary; GRANGER, D. Neil - Hypercoagulability and Platelet Abnormalities in Inflammatory Bowel Disease. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**. ISSN 10989064. 41:6 (2015) 582–589. doi: 10.1055/s-0035-1556590.
- SINH, Preetika; CROSS, Raymond - Cardiovascular Risk Assessment and Impact of Medications on Cardiovascular Disease in Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**. 27:7 (2021) 1107–1115. doi: 10.1093/ibd/izaa258.
- SLEUTJES, Jasmijn A. M. *et al.* - Lipid Changes After Induction Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Effect of Different Drug Classes and Inflammation. **Inflammatory Bowel Diseases**. ISSN 1078-0998. May 2022 (2022) 531–538. doi: 10.1093/ibd/izac100.
- SOEIRO, Bárbara *et al.* - D-Dímeros no Diagnóstico de Tromboembolismo Venoso num Serviço de Urgência. **Medicina Interna**. ISSN 0872-671X. 28:1 (2021) 28–34. doi: 10.24950/o/245/20/1/2021.
- SPINELLI, Antonino *et al.* - ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. **Journal of Crohn's and Colitis**. ISSN 18764479. 16:2 (2022) 179–189. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab177.
- STEYERS, Curtis M.; MILLER, Francis J. - Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 15:7 (2014) 11324–11349. doi: 10.3390/ijms150711324.
- SUDHIR, Krishnankutty - Clinical review: Lipoprotein-associated phospholipase A2, a novel inflammatory biomarker and independent risk predictor for cardiovascular disease.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. ISSN 0021972X. 90:5 (2005) 3100–3105. doi: 10.1210/jc.2004-2027.

SUN, Hong-Hao; TIAN, Feng - Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: A meta-analysis. **European Journal of Preventive Cardiology.** ISSN 20474881. 25:15 (2018) 1623–1631. doi: 10.1177/2047487318792952.

THEOCHARIDOU, Eleni *et al.* - Hypertrophic Mesenteric Adipose Tissue May Play a Role in Atherogenesis in Inflammatory Bowel Diseases. **Inflammatory Bowel Diseases.** ISSN 15364844. 22:9 (2016) 2206–2212. doi: 10.1097/MIB.0000000000000873.

TILSED, J. V. T. *et al.* - ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. **European Journal of Trauma and Emergency Surgery.** ISSN 16153146. 42:2 (2016) 253–270. doi: 10.1007/s00068-016-0634-0.

TIMMIS, Adam *et al.* - European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. **European Heart Journal.** ISSN 15229645. 41:1 (2020) 12–85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.

TORRES, Joana *et al.* - ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. **Journal of Crohn's and Colitis.** ISSN 18764479. 14:1 (2020) 4–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.

TRIPODI, Armando - Thrombin generation assay and its application in the clinical laboratory. **Clinical Chemistry.** ISSN 15308561. 62:5 (2016) 699–707. doi: 10.1373/clinchem.2015.248625.

TSAI, Ming Shian *et al.* - Long-term risk of acute coronary syndrome in patients with inflammatory bowel disease: A 13-year nationwide cohort study in an asian population. **Inflammatory Bowel Diseases.** ISSN 15364844. 20:3 (2014) 502–507. doi: 10.1097/01.MIB.0000441200.10454.4f.

TSAI, Ming Shian *et al.* - Long-term risk of mesenteric ischemia in patients with inflammatory bowel disease: A 13-year nationwide cohort study in an Asian population. **American Journal of Surgery.** ISSN 18791883. 210:1 (2015) 80–86. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.08.026.

VISSEREN, Frank L. J. *et al.* - 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. **European Heart Journal.** ISSN 15229645. 42:34 (2021) 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

- WANG, Aitian *et al.* - Cumulative exposure to high-sensitivity C-reactive protein predicts the risk of cardiovascular disease. **Journal of the American Heart Association**. ISSN 20479980. 6:10 (2017). doi: 10.1161/JAHA.117.005610.
- WENGER, Nicolas *et al.* - Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Similar but different. **Thrombosis Research**. ISSN 18792472. 206: August (2021) 88–98. doi: 10.1016/j.thromres.2021.08.015.
- WINTER, Michael; WEINSTOCK, Joel - Inflammatory bowel disease. Em **The Autoimmune Diseases**. 6. ed. [S.l.]: Elsevier, 2020. ISBN 978-0-12-812102-3. p. 871–894.
- WU, Hao *et al.* - Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**. ISSN 20770383. 11:11 (2022) 3179. doi: 10.3390/jcm11113179.
- YTTERBERG, Steven R. *et al.* - Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 386:4 (2022) 316–326. doi: 10.1056/nejmoa2109927.
- ZANOLI, Luca *et al.* - Arterial stiffness in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Hypertension**. ISSN 14735598. 34:5 (2016) 822–829. doi: 10.1097/HJH.0000000000000867.
- ZHANG, Ming *et al.* - Interactions between Intestinal microbiota and host immune response in inflammatory bowel disease. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 8:942 (2017). doi: 10.3389/fimmu.2017.00942.
- ZHOU, Xiaoxu; DUDLEY, Samuel C. - Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**. ISSN 2297055X. 7: April (2020) 1–8. doi: 10.3389/fcvm.2020.00062.
- ZHU, Siying *et al.* - Diet-Induced Hyperhomocysteinaemia Increases Intestinal Inflammation in an Animal Model of Colitis. **Journal of Crohn's & colitis**. ISSN 18764479. 9:9 (2015) 708–719. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv094.
- ZIVKOVIC, Piero Marin *et al.* - Serum catestatin levels and arterial stiffness parameters are increased in patients with inflammatory bowel disease. **Journal of Clinical Medicine**. ISSN 20770383. 9:3 (2020) 1–16. doi: 10.3390/jcm9030628.