



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Terapêutica farmacológica da pré-eclâmpsia e eclâmpsia no CHCB, EPE

**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação**

Gonçalo Miguel Antunes Peres

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão
Co-orientador: Prof. Doutor Manuel Morgado

Covilhã, abril de 2017

Agradecimentos

Aos meus Pais, por toda a educação que me deram, pelos valores que me passaram, por todas as condições que me ofereceram e sacrifícios que fizeram por mim ao longo da vida - palavras são insuficientes para algum dia expressar o meu agradecimento e orgulho por tê-los na minha vida e por tudo o que representam para mim.

À Melissa, por todo o apoio, paciência e crença depositadas em mim, pela força, carinho e dedicação que guiaram ao longo de todo este caminho e por constituir uma parte tão importante da minha vida.

Aos meus irmãos, por todos os bons e maus momentos, por crescermos e aprendermos tanto uns com os outros.

À minha orientadora, Professora Doutora Elisa Cairrão, pela confiança, disponibilidade, ajuda e paciência demonstrada na orientação do meu trabalho. Foi um gosto enorme trabalhar consigo.

Ao meu coorientador, Professor Doutor Manuel Morgado, por toda a ajuda disponibilizada, pela constante dedicação e preocupação na obtenção de um trabalho mais completo e rigoroso.

A todos os profissionais da Farmácia São João, sem exceção, pela paciência, confiança e partilha de conhecimentos ao longo e após o meu estágio. Jamais imaginei que poderia aprender tanto, a nível profissional e pessoal, com uma equipa tão jovem. O meu sincero agradecimento por toda a formação prestada.

A todos os meus amigos que fizeram parte do meu percurso académico, em especial à Bohdana, ao Nuno, à Joana e à Patricia, pela companhia, alegria e ajuda tantas vezes demonstrada.

A todos os docentes, auxiliares, técnicos e funcionários da Universidade da Beira Interior, que contribuíram direta ou indiretamente para o meu percurso académico.

A todos vós, OBRIGADO.

Resumo

A presente dissertação está dividida em dois capítulos distintos. O primeiro capítulo, no qual é descrito o trabalho de investigação e estudo retrospectivo relativos à terapêutica farmacológica da pré-eclâmpsia e eclâmpsia, no Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã. O segundo capítulo apresenta informação relativa à experiência adquirida no estágio curricular em farmácia comunitária.

O trabalho de investigação descrito no capítulo 1 é baseado num trabalho de revisão efetuado sobre a epidemiologia, patofisiologia e tratamento da pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Estas duas doenças hipertensivas da gravidez são uma importante causa de mortalidade materna e perinatal a nível mundial. As medidas de prevenção atuais limitam-se ao ácido acetilsalicílico em doses baixas. Deste modo, é importante estabelecer qual o tratamento mais seguro e eficaz a administrar. Neste contexto, realizou-se um estudo retrospectivo, anonimizado, sobre a terapêutica farmacológica instituída no Centro Hospitalar Cova da Beira em mulheres diagnosticadas com as referidas doenças, no período de 1 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2016, de modo a estabelecer uma comparação com a terapêutica administrada neste hospital com as recomendações das mais recentes *guidelines* nacionais e internacionais. Foi verificado, para a pré-eclâmpsia leve, uma prevalência na administração de metildopa e nifedipina. No caso da pré-eclâmpsia grave, o labetalol é o fármaco de escolha, com a nifedipina a servir de alternativa. A prevenção da eclâmpsia é efetuada com sulfato de magnésio. Após o estudo retrospectivo, é possível concluir que o Centro Hospitalar Cova da Beira segue as recomendações de diversas *guidelines* abordadas neste trabalho de investigação.

O capítulo 2 deste trabalho relata o estágio realizado em farmácia comunitária, nomeadamente na Farmácia São João, na Covilhã. O relatório de estágio descreve todos os conhecimentos adquiridos ao longo das 800 horas de trabalho, englobando as áreas da farmácia relativas a: atendimento ao público, aconselhamento, dispensa de medicamentos, realização e receção de encomendas, outros serviços de saúde, faturação e legislação. O estágio permitiu-me perceber e familiarizar com as responsabilidades e contributos do farmacêutico na sociedade.

Palavras-chave

Pre-eclâmpsia, eclâmpsia, terapêutica farmacológica, *guidelines*, revisão, estudo retrospectivo, farmácia comunitária.

Abstract

This dissertation is divided in two distinct chapters. The first chapter describes the investigation and retrospective cohort study about the pharmacological therapy in pre-eclampsia and eclampsia, in Centro Hospitalar Cova da Beira, in Covilhã. The second chapter presents information regarding the acquired experience in the curricular community pharmacy internship.

The investigation work described in chapter one is based in a review on the epidemiology, pathophysiology and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. These two hypertensive disorders of pregnancy are an important cause of maternal and perinatal death worldwide. Pharmacological prevention measures are limited to low dose aspirin. It is important to establish the safest and most effective treatment available. In this context, an anonymised retrospective cohort study was performed, regarding the pharmacological therapy given to women diagnosed with this diseases at Centro Hospitalar Cova da Beira, between the 1st of January 2015 and 31st of December 2016. The objective was to compare the drugs given at this hospital with the recommended therapies found in the most recent national and international guidelines for the quoted diseases. For moderate pre-eclampsia, it was found a prevalence in the use of methyldopa and nifedipine. In case of severe pre-eclampsia, it was found that the drug of choice was labetalol, being nifedipine the alternative. For the prevention of eclampsia, magnesium sulphate was the drug of choice. After this retrospective cohort study, it was concluded that Centro Hospitalar Cova da Beira follows the recommendations of some of the guidelines used in this investigation.

The second chapter of this work describes the community pharmacy internship, held at Farmácia São João, in Covilhã. The report for this internship describes all the knowledge acquired during the 800 hours of work field, encompassing all the areas of the pharmacy regarding of: customer service, pharmaceutical counselling, drug dispensing, order fulfilment and receipt, other health services, invoices and legislation. This internship allowed me to understand and to get familiar with the pharmacist's responsibilities and contribution in the society.

Keywords

Pre-eclampsia, eclampsia, pharmacotherapy, *guidelines*, review, retrospective cohort study, community pharmacy.

Índice

CAPÍTULO 1 - TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA PRÉ-ECLÂMPسيا E ECLÂMPسيا NO CHCB, EPE 1

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Objetivos.....	3
1.2	Métodos.....	4
2.	PATOLOGIAS HIPERTENSIVAS DA GRAVIDEZ.....	5
2.1	Hipertensão crónica (pré-existente).....	5
2.2	Hipertensão gestacional.....	6
2.3	Pré-eclâmpسيا sobreposta a hipertensão crónica.....	7
3.	PRÉ-ECLÂMPسيا.....	8
3.1	PATOFISIOLOGIA.....	11
3.1.1	Isquémيا da Placenta.....	11
3.1.2	Transformação das artérias espiraladas uterinas.....	12
3.1.3	Invasão dos trofoblastos.....	13
3.1.4	Hipoxia.....	14
3.1.5	Stress do retículo endoplasmático.....	15
3.1.6	Stress oxidativo.....	15
3.1.7	Anticorpos para o receptor tipo-1 da angiotensina II.....	16
3.1.8	Inflamação intravascular.....	16
3.1.9	Ativação e/ou disfunção das células endoteliais.....	17
3.1.10	Ativação de plaquetas e trombina.....	17
3.1.11	Desregulação da angiogénese.....	18
3.1.12	O papel do óxido nítrico (NO).....	19
3.2	FORMAS MAIS SEVERAS DA PRÉ-ECLÂMPسيا.....	20
3.2.1	Eclâmpسيا.....	20
3.2.2	Síndrome <i>HELLP</i> :.....	21
3.3	COMPLICAÇÕES MATERNAS FUTURAS.....	22
3.3.1	Aumento dos fatores de risco cardiovascular após pré-eclâmpسيا.....	22
3.3.2	Associação de pré-eclâmpسيا com risco cardiovascular futuro.....	23
3.3.3	Associação de pré-eclâmpسيا e risco de hipertensão crónica no futuro.....	23
3.3.4	Associação de pré-eclâmpسيا e rigidez arterial.....	23
3.3.5	Associação de pré-eclâmpسيا com hiperlipidémيا gestacional ou resistência à insulina.....	23
3.3.6	Associação de pré-eclâmpسيا com doenças vasculares periféricas e enfarte cardíaco.....	24
3.4	COMPLICAÇÕES FUTURAS EM CRIANÇAS NASCIDAS DE MULHERES COM PRÉ-ECLÂMPسيا.....	24
3.5	PREVENÇÃO.....	24
3.5.1	Ácido Acetilsalicílico.....	25

3.5.2	Suplementação de Cálcio	25
3.5.3	Outros suplementos	25
3.5.4	Intervenções no estilo de vida	26
4.	TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA PRÉ-ECLÂMPسيا	27
4.1	GUIDELINES	30
4.1.1	Pré-eclâmpسيا leve	31
4.1.2	Pré-eclâmpسيا grave	32
4.1.3	Eclâmpسيا	33
4.1.4	Maturação pulmonar fetal	34
4.2	CONTROLO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO	35
4.2.1	Nifedipina, Amlodipina e Isradipina - Antagonistas dos canais de cálcio.....	35
4.2.2	Metildopa - Agonista dos recetores α -adrenérgicos	36
4.2.3	Atenolol - Antagonista dos recetores β -adrenérgicos	37
4.2.4	Labetalol - Antagonista dos recetores α_1 e β -adrenérgico	37
4.2.5	Vasodilatadores diretos - Hidralazina.....	38
4.3	PREVENÇÃO DE CONVULSÕES	39
4.3.1	Sulfato de magnésio	39
4.3.2	Benzodiazepinas - Diazepam	40
4.4	MATURAÇÃO DO FETO	41
4.4.1	Corticosteroides - Betametasona e Dexametasona.....	41
5.	ESTUDO RETROSPETIVO.....	43
5.1	Objetivo	43
5.2	Metodologia.....	43
5.3	Resultados	43
5.3.1	Fatores relacionados com a gestante	44
5.3.2	Fatores relacionados com o recém-nascido	45
5.3.3	Terapia farmacológica instituída no CHCB.....	46
6.	DISCUSSÃO	50
6.1	Pré-eclâmpسيا leve	51
6.2	Pré-eclâmpسيا sobreposta a hipertensão crónica	52
6.3	Pré-eclâmpسيا grave	52
6.4	Críticas/limitações do estudo e perspetivas futuras	53
7.	CONCLUSÃO.....	54
CAPÍTULO 2: ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA		55
1.	INTRODUÇÃO	55
2.	ORGANIZAÇÃO DA FARMÁCIA	56
2.1	Recursos Humanos.....	56
2.2	Espaço físico da farmácia	58
2.2.1	Área de atendimento ao público	59

2.2.2	Área de receção e envio de encomendas	59
2.2.3	Armazém de medicamentos	60
2.2.4	Gabinets	60
2.2.5	Laboratório	60
2.2.6	Escritório.....	61
2.2.7	Armazém secundário.....	61
2.2.8	Área de repouso e refeição	61
2.3	Elementos exteriores e interiores distintivos.....	61
2.4	Sistema Informático.....	62
2.5	Equipamentos.....	63
3.	INFORMAÇÃO E DOCUMENTAÇÃO CIENTÍFICA	64
4.	MEDICAMENTOS E OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE	65
4.1	Definições e Sistemas de Classificação dos medicamentos.....	65
4.2	Produtos de saúde disponíveis na Farmácia São João.....	66
5.	APROVISIONAMENTO E ARMAZENAMENTO.....	68
5.1	Fornecedores	68
5.2	Encomendas	68
5.2.1	Processamento	68
5.2.2	Receção	69
5.3	Armazenamento	71
5.4	Gestão de <i>stocks</i>	72
5.5	Gestão dos prazos de validade	72
5.6	Devoluções.....	73
6.	INTERAÇÃO FARMACÊUTICO-UTENTE-MEDICAMENTO	75
6.1	Princípios éticos e deontológicos	75
6.2	Farmacovigilância	76
6.3	Gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso	77
7.	DISPENSA DE MEDICAMENTOS	78
7.1	Sistemas de classificação de medicamentos.....	78
7.2	Dispensa de MSRM	78
7.3	Dispensa de MSRM de prescrição renovável.....	81
7.4	Dispensa de MSRM especial	82
7.5	Regimes de participação	83
7.6	Dispensa de MNSRM.....	84
7.6.1	Dispensa de MNSRM por indicação farmacêutica.....	84
7.6.2	Automedicação.....	85
8.	ACONSELHAMENTO E DISPENSA: OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE.....	87
8.1	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	87
8.2	Produtos dietéticos para alimentação especial	87

8.3	Produtos dietéticos a nível pediátrico	88
8.4	Fitoterapia e suplementos alimentares	88
8.5	Medicamentos de uso veterinário	89
8.6	Dispositivos médicos	89
9.	OUTROS CUIDADOS DE SAÚDE PRESTADOS NA FARMÁCIA	91
10.	PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS	92
10.1	Preparação de manipulados	92
10.2	Preparações extemporâneas	92
11.	CONTABILIDADE E GESTÃO	93
11.1	Gestão de receituário e documentos contabilísticos.....	93
12.	A FARMÁCIA SÃO JOÃO.....	95
13.	CONCLUSÃO.....	96
	BIBLIOGRAFIA	97
	ANEXOS	106

Lista de Figuras

Figura 1 - Teoria da resposta hipertensiva com origem placentária. Adaptado de Romero et al. 1988 [38].	12
Figura 2 - Falha na transformação das artérias espiraladas. Adaptado de Chaiworapongsa et al. 2014 [32].	13
Figura 3 - Representação esquemática do útero em 3 situações: não gestante, gestante com pré-eclâmpsia e gestação normal. Na pré-eclâmpsia, a invasão do citotrofoblasto é superficial e limitada a regiões mais externas da decídua e não há uma remodelação das artérias espiraladas. Adaptado de Bell E [48].	14
Figura 4 - Desenvolvimento fetal e organogénese consoante a semana de gestação. Adaptado de Moore 1993 e The National Organization on Fetal Alcohol Syndrome (NOFAS) 2009.	30
Figura 5 - Reação de metabolização da metildopa. Adaptado de Patrick [118].	36
Figura 6 - Defeito na embalagem blister de um medicamento, na qual falhou a colocação dos comprimidos.	74

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Complicações derivadas de doenças hipertensivas severas durante a gravidez. Adaptado de Moussa et al. 2014 [11].....	2
Tabela 2 - Distribuição do total de complicações hipertensivas e suas várias formas/tipos de apresentação. Fonte: Póvoa et al, 2008 [12].	3
Tabela 3 - Critérios para diagnóstico de pré-eclâmpsia sobreposta e pré-eclâmpsia sobreposta com características severas. Adaptado de: Moussa et al. 2014 [11].....	7
Tabela 4 - Fatores de risco moderado e elevado para a pré-eclâmpsia. Adaptado de Normas de orientação clínica do Hospital São Teotónio, Viseu [31].	9
Tabela 5 - Sintomas da pré-eclâmpsia associados com o comprometimento de órgãos-alvo. Adaptado de Mol, 2016 [34].	10
Tabela 6 - Complicações maternas e fetais mais frequentes após situações de eclâmpsia. Adaptado de Freire et al. 2009 [23].	21
Tabela 7 - Critérios laboratoriais de diagnóstico da Síndrome HELLP. Adaptado de: Protocolos de atuação da Maternidade Dr. Alfredo da Costa [87].	22
Tabela 8 - Classificação dos fármacos na gravidez, pela FDA. Adaptado de FDA [110].	28
Tabela 9 - Proposta de atuação e terapêutica a instituir na pré-eclâmpsia leve.	32
Tabela 10 - Proposta de atuação terapêutica a instituir na pré-eclâmpsia grave.....	33
Tabela 11 - Terapêutica proposta para a prevenção de convulsões na pré-eclâmpsia e eclâmpsia.....	34
Tabela 12 - Terapêutica proposta para a maturação pulmonar fetal	34
Tabela 13 - Nº de casos das diversas formas de pré-eclâmpsia e eclâmpsia e respetiva incidência no CHCB durante os anos 2015 e 2016.....	44
Tabela 14 - Principais fatores de risco maternos para a pré-eclâmpsia e respetiva incidência na amostra estudada.	44
Tabela 15 - Dados relativos ao tempo de gestação na amostra estudada.	45
Tabela 16 - Dados relativos ao peso à nascença do recém-nascido na amostra estudada.	46
Tabela 17 - Incidência da restrição do crescimento intrauterino amostra estudada.	46
Tabela 18 - Terapêutica farmacológica instituída antes do parto em grávidas diagnosticadas com pré-eclâmpsia leve.	47
Tabela 19 - Terapêutica farmacológica instituída antes do parto em grávidas diagnosticadas com pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crónica.	48
Tabela 20 - Terapêutica farmacológica instituída antes do parto em grávidas diagnosticadas com pré-eclâmpsia grave.....	49

Lista de Acrónimos

ACOG	<i>American Congress of Obstetricians and Gynecologists</i>
ACSS	<i>Administração Central dos Sistemas de Saúde</i>
ADSE	<i>Direcção-Geral de Protecção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública</i>
ADM	<i>Assistência da Doença aos Militares</i>
AIM	<i>Autorização de Introdução no Mercado</i>
AINE	<i>Anti-Inflamatório Não Esteróide</i>
ANF	<i>Associação Nacional de Farmácias</i>
ARAs	<i>Antagonistas dos Recetores da Angiotensina</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
CCF	<i>Centro de Conferência de Faturação</i>
CHCB	<i>Centro Hospitalar da Cova da Beira</i>
CNP	<i>Código Nacional do Produto</i>
COMT	<i>Catecol-O-Metil-Transferase</i>
DCI	<i>Denominação Comum Internacional</i>
DNA	<i>Ácido desoxirribonucleico</i>
DGS	<i>Direção Geral da Saúde</i>
DPOC	<i>Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica</i>
DRE	<i>Diário da República Eletrónico</i>
EPE	<i>Entidade Pública Empresarial</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	<i>Gamma Amino Butyric Acid</i>
GMP	<i>Guanosina monofosfato</i>
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet Count</i>
HIF	<i>Hypoxia-Inducible Factor</i>
HO	<i>Heme-Oxygenase</i>
HTA	<i>Hipertensão Arterial</i>
IASFA	<i>Instituto de Ação Social das Forças Armadas</i>
IECAs	<i>Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina</i>
IGF	<i>Insulin Growth Factor</i>
IGFBP	<i>Insulin Growth Factor Binding Protein</i>
IL	<i>Interleucina</i>
IP3	<i>Inositol Trifosfato</i>
ISSHP	<i>International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</i>
IUGR	<i>Intra-Uterine Growth Restriction</i>
IVA	<i>Imposto sobre Valor Acrescentado</i>

HtrA1	<i>High temperature requirement A1</i>
MEP	<i>Medicamentos Estupefacientes e Psicotr3picos</i>
MICF	<i>Mestrado Integrado em Ci4ncias Farmac4uticas</i>
mmHg	<i>Mil3metros de merc3rio (unidade de medi3o da press3o arterial)</i>
MNSRM	<i>Medicamentos N3o Sujeitos a Receita M3dica</i>
MSRM	<i>Medicamentos Sujeitos a Receita M3dica</i>
MUV	<i>Medicamentos de Uso Veterin3rio</i>
NHBPEP	<i>National High Blood Pressure Education Program</i>
NHS	<i>National Health Services</i>
NICE	<i>National Institute for health and Care Excellence</i>
NO	<i>3xido n3trico</i>
NOS	<i>Sintases do 3xido n3trico</i>
OMS	<i>Organiza3o Mundial de Sa3de</i>
PAD	<i>Press3o arterial diast3lica</i>
PAS	<i>Press3o arterial sist3lica</i>
PF	<i>Fator plaquet3rio</i>
PIGF	<i>Placental Induced Growth Factor</i>
PKG	<i>Protein Kinase G</i>
PLLR	<i>Pregnancy and Lactation Labeling final Rule</i>
PP-13	<i>Placental Protein 13</i>
PT/CTT	<i>Portugal Telecom/Correios, Tel3grafos e Telefones</i>
PVF	<i>Pre3o de Venda 3 Farm3cia</i>
PVP	<i>Pre3o de Venda ao P3blico</i>
PWV	<i>Pulse Wave Velocity</i>
RAM	<i>Rea3o3es Adversas a Medicamentos</i>
RNA	<i>3cido ribonucleico</i>
ROS	<i>Esp3cies reativas de oxig3nio</i>
RSP	<i>Receita Sem Papel</i>
SAD/PSP	<i>Servi3o de Assist4ncia a Doen3as para a Pol3cia de Seguran3a P3blica</i>
SAMS	<i>Servi3o de Assist4ncia M3dico-Social do Sindicato dos Banc3rios</i>
sEng	<i>Endogлина sol3vel</i>
sFlt	<i>Soluble Fms-like tyrosine-kinase</i>
SNC	<i>Sistema Nervoso Central</i>
SNF	<i>Sistema Nacional de Farmacovigil3ncia</i>
SNS	<i>Servi3o Nacional de Sa3de</i>
SPH	<i>Sociedade Portuguesa de Hipertens3o</i>
sVEGFR	<i>soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TNF	<i>Tumour Necrosis Factor</i>
UBI	<i>Universidade da Beira Interior</i>

VCAM *Vascular Cell Adhesion Molecule*
VEGF *Vascular Endothelial Growth Factor*

CAPÍTULO 1 - TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA PRÉ-ECLÂMPسيا E ECLÂMPسيا NO CHCB, EPE

1. INTRODUÇÃO

A gravidez é um processo fisiológico normal que compreende todo o período de desenvolvimento do feto no corpo da mulher, cuja duração é, aproximadamente, 40 semanas, sendo estas divididas em três períodos (trimestres) distintos, sendo que o 1º trimestre (1ª à 12ª semana) é considerado como o mais importante, pois é neste período que ocorre o desenvolvimento fetal mais significativo [1]. A gravidez ocorre, geralmente, sem riscos para a mãe e para o feto, contudo, devido à complexidade e à quantidade de alterações e reestruturações fisiológicas no corpo da mulher, algumas gravidezes podem resultar em complicações indesejadas. Estas alterações fisiológicas maternas são mais evidentes nos sistemas cardiovascular, renal, gastrointestinal, respiratório, musculoesquelético, dermatológico e no tecido mamário, sendo ainda descritas alterações no sistema nervoso central e periférico [2].

As alterações mais significativas verificam-se ao nível dos sistemas cardiovascular (com o objetivo de melhorar a oxigenação e nutrição do feto) e renal (provocado pela atividade acentuada do sistema cardiovascular) [2].

Assim, a nível cardiovascular e circulatório, está descrito um aumento do débito cardíaco (30-50%) durante o 1º trimestre de gestação, com conseqüente aumento do volume plasmático (40-50%), com um pico na 32ª semana de gestação [3, 4]. A resistência periférica é diminuída em cerca de 25%, devido ao aumento de substâncias vasodilatadoras (prostaglandinas, monóxido de azoto) e relaxamento do músculo liso pela progesterona. Os fatores de coagulação também se encontram aumentados e foi verificada uma diminuição da viscosidade do sangue (até 20%). A pressão arterial diastólica diminui cerca de 10 mmHg (entre a 24ª e a 26ª semana de gestação), sendo que esta diminuição começa a ser registada a partir da 7ª semana de gestação - o retorno aos valores normais verifica-se durante o 3º trimestre [3, 5]. As pulsações por minuto também revelam uma tendência para aumentar ao longo da gestação (10-18 pulsações por minuto) [2, 6].

Relativamente às alterações a nível renal, verifica-se um acentuado aumento da carga renal - exigência do aumento da função cardiovascular, mantendo assim o equilíbrio ácido-base [2]. Como conseqüência do aumento do volume plasmático, verifica-se vasodilatação renal, hiperfiltração e uma estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (a aldosterona aumenta até dez vezes a sua concentração normal, enquanto a renina e a angiotensina aumentam cinco vezes), impossibilitando uma ação vasoconstritora da angiotensina II [3-5]. O aumento do fluxo sanguíneo renal (até 75% no final da gestação) e um aumento da taxa de filtração glomerular (cerca de 50%) também foram descritas [6]. A excreção de glucose, aminoácidos e vitaminas solúveis (vitamina B12 e ácido fólico) é

aumentada, em contraste com a excreção de proteínas, que não sofre alterações (o aparecimento de proteinúria poderá ser indicativo de uma possível patologia) [6].

Como foi referido anteriormente, nem todas as gestações estão isentas de complicações. Em termos de patologias que afetam a gravidez, a hipertensão arterial (HTA) é a complicação mais prevalente a nível mundial (vários estudos estimam que atinge entre 7-10% de todas as gestações) [7, 8] e está associada a morbimortalidade significativa da mãe e do feto. De facto, a HTA é a segunda maior causa de morte materna direta a nível mundial (14% do total) [9], estimando-se que morram, todos os dias, 192 pessoas devido a doenças hipertensivas na gravidez [10]. Além da importante mortalidade associada a estas doenças, existe também associado um risco de diversas complicações para a mãe e para o feto, que estão resumidas na tabela 1 [11].

Tabela 1 - Complicações derivadas de doenças hipertensivas severas durante a gravidez. Adaptado de Moussa et al. 2014 [11].

Complicações durante a gestação	Descolamento prematuro da placenta
	Coagulopatia intravascular disseminada
	Encefalopatia hipertensiva
	Insuficiência renal aguda
	Hemorragia e/ou insuficiência hepática
	Edema pulmonar
	Hemorragia cerebral
Complicações da mãe a longo prazo	Eclampsia
	Aterosclerose
	Doenças cardiovasculares
	Insuficiência renal crónica
	Retinopatia
Complicações fetais/neonatais	AVC
	Atraso severo do crescimento intrauterino
	Parto prematuro
	Lesões neurológicas
	Hipoxia e/ou acidose
Complicações neonatais a longo prazo	Oligohidramnios (baixo volume de líquido amniótico)
	Paralisia cerebral
	Hipertensão arterial
	Doenças cardiovasculares

Relativamente à epidemiologia em Portugal, um estudo realizado em 2005 por Póvoa et al. [12] em 6726 grávidas de várias maternidades públicas, registou que as doenças hipertensivas da gravidez correspondiam a 6% do total das complicações gestacionais (Tabela 2), destacando-se a hipertensão gestacional, por ser a mais comum (2,5% do total) e a pré-

eclâmpsia e eclâmpsia, que são consideradas as formas mais graves das desordens hipertensivas da gravidez, representando um total de 1,4% e 0,1%, respetivamente [12].

Tabela 2 - Distribuição do total de complicações hipertensivas e suas várias formas/tipos de apresentação. Fonte: Póvoa et al, 2008 [12].

FORMAS DE HIPERTENSÃO	Nº DE CASOS	TAXA DE INCIDÊNCIA (%)
Hipertensão crónica	99	1,5
Hipertensão gestacional	166	2,5
Pré-eclâmpsia	91	1,4
Pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão	16	0,2
Eclâmpsia	5	0,1
Síndrome <i>HELLP</i>	10	0,1
Total de Doenças Hipertensivas na gravidez	387	6
População total do estudo	6726	100

De acordo com dados obtidos no Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE (CHCB), no ano de 2015 e 2016 foram registados 28 casos de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, num total de 1083 partos, correspondentes a uma incidência da doença de 2,59%.

Uma vez que a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia são as desordens hipertensivas da gravidez que mais riscos comportam para a gestante e para o feto, torna-se imperativo avaliar se todas as medidas possíveis e necessárias estão a ser tomadas corretamente, em termos de prevenção, manutenção e tratamento da doença.

1.1 Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo principal o estudo da terapêutica farmacológica da pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Ao longo deste estudo há, igualmente, a necessidade de clarificar a importância que a doença tem para a saúde da mãe e do feto (efeitos imediatos e a longo prazo), os mecanismos de ação propostos para a doença, as formas de diagnóstico e prevenção e, ainda, como distinguir a pré-eclâmpsia de outras patologias hipertensivas da gravidez - esta parte do trabalho irá ser apresentada sob a forma de trabalho de revisão.

De modo a poder contextualizar este trabalho na região da Covilhã, foi ainda efetuado um estudo retrospectivo da terapêutica farmacológica usada em grávidas com diagnóstico de pré-eclâmpsia e eclâmpsia no CHCB. Para isso, recorreu-se a casos clínicos anonimizados, dos anos de 2015 e 2016, de modo a verificar se as terapêuticas instituídas se encontram de acordo com as mais recentes normas e *guidelines* nacionais e internacionais referentes a estas patologias.

Deste modo, optou-se por dividir o trabalho em duas secções: a primeira secção, onde serão expostos dados epidemiológicos, as doenças hipertensivas da gravidez (com as suas respetivas características e aspetos diferenciadores) dando-se um especial ênfase na pré-eclâmpsia e eclâmpsia, nas quais se explica a sua patofisiologia, diagnóstico, prevenção e,

finalmente, a terapêutica farmacológica (segundo as normas e guidelines mais atualizadas). A segunda secção trata da investigação dos casos clínicos, numa análise retrospectiva, de modo a verificar a terapêutica instituída nas grávidas diagnosticadas com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia no CHCB durante o ano de 2015 e 2016.

1.2 Métodos

Para a realização do trabalho de revisão, foi primeiramente realizada uma pesquisa bibliográfica. Para isso, uma das ferramentas usadas foi a base de dados *PubMed*, na qual foram pesquisados os seguintes termos: “pre-eclâmpsia”, “pre-eclâmpsia AND guideline”, “pre-eclâmpsia AND pharmacotherapy”, “pre-eclâmpsia AND pharmacology”, “pre-eclâmpsia AND pathophysiology”, “pre-eclâmpsia AND diagnosis”, “pre-eclâmpsia AND prevention”, “pre-eclâmpsia AND epidemiology”, “hypertension”, “hypertension AND pregnancy”, “hypertension AND pregnancy AND disorders”, “hypertension AND epidemiology”, “eclâmpsia”, “eclâmpsia AND pharmacotherapy”, “eclâmpsia AND pharmacology”. Foi dada primazia a artigos posteriores a 2011, sendo, também, selecionados artigos mais antigos mas de elevada relevância para o tema. De todos os artigos obtidos, foram rejeitados aqueles que se encontravam em duplicado, os que não se relacionavam diretamente com o tema e ainda os que não se encontravam acessíveis por completo. Além desta base de dados, completou-se a pesquisa recorrendo a documentos e *guidelines* disponíveis a partir de organizações governamentais e não-governamentais nacionais e internacionais (por exemplo, Direção Geral da Saúde, INFARMED, *National Institute for Health and Clinical Excellence*, Organização Mundial de Saúde, *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, Sociedade Portuguesa de Hipertensão, Maternidade Alfredo da Costa, Hospital São Teotónio - Viseu, Hospital São João - Porto, entre outros).

Para a realização do estudo retrospectivo, foi solicitado ao CHCB uma autorização para a obtenção de dados clínicos e farmacoterapêuticos anonimizados de grávidas diagnosticadas com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia neste hospital. Foram escolhidas todas as doentes diagnosticadas com estas patologias durante os anos 2015 e 2016. A Comissão de Ética para a Saúde do CHCB concedeu a referida autorização para o Projeto de Investigação nº 91/2016 através do Parecer nº 06/2017 (anexos 1 e 2, respetivamente), sendo os dados clínicos e farmacoterapêuticos obtidos, de forma anonimizada, através do sistema informático hospitalar “*Sclínico*”.

2. PATOLOGIAS HIPERTENSIVAS DA GRAVIDEZ

A classificação das desordens hipertensivas na gravidez não é universal, o que tem colocado grandes desafios ao desenvolvimento de definições precisas para cada um dos tipos de hipertensão na gravidez [13]. No contexto deste trabalho, apesar de ser dado um maior ênfase e importância à pré-eclâmpsia e eclâmpsia, é importante que sejam brevemente descritas outras patologias hipertensivas da gravidez, de modo a que possam ser distinguidos alguns dos sinais típicos ou específicos de cada tipo de doença e diferenciar os graus de risco associados.

De modo geral, a HTA é definida, pela Direção Geral da Saúde (DGS), como a pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg ou a pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg - para o diagnóstico de HTA, é necessário que a pressão arterial se mantenha elevada nas medições realizadas em, pelo menos, duas ocasiões distintas, com pelo menos uma semana de intervalo entre elas. Em cada consulta, deve medir-se a pressão arterial pelo menos duas vezes, com intervalo mínimo de 1 a 2 minutos, sendo registados os valores mais baixos de PAS e PAD. [14].

A classificação das patologias hipertensivas da gravidez mais aceite e mais usada em Portugal é a da Sociedade Portuguesa de Hipertensão (SPH), que está em linha com as normas da Sociedade Europeia de Hipertensão e da Sociedade Europeia de Cardiologia. Assim, a hipertensão na grávida pode surgir sob a forma de [15]:

- Hipertensão crónica ou pré-existente;
- Hipertensão gestacional;
- Pré-eclâmpsia;
- Pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crónica;
- Eclâmpsia.

O National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) [16] dá ainda importante relevância a uma variante bastante grave e particular da pré-eclâmpsia - a síndrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count*).

No contexto de uma gravidez, é fundamental diferenciar a hipertensão que antecede a gravidez daquela que é uma condição específica da mesma, de modo a poder atuar da maneira mais adequada, caso a caso.

2.1 Hipertensão crónica (pré-existente)

A hipertensão na gravidez é classificada como crónica quando a gestante é diagnosticada com hipertensão antes da gravidez ou hipertensão que surgiu antes das 20 semanas de gestação e que se prolonga mais de 12 semanas após o parto [15]. Este tipo de hipertensão afeta até 5% de todas as gestações e corresponde a perto de 50% de todos os casos de hipertensão na gravidez [11]. A hipertensão crónica é mais frequente em gestantes com idade materna avançada.

Este tipo de hipertensão pode ser dividido em primária (ou essencial) e secundária. A primária representa cerca de 90% dos casos de HTA crónica na gravidez e estão habitualmente associados a história familiar de HTA e excesso de peso/obesidade [17, 18]. No caso da secundária, as causas mais comuns desta são a insuficiência renal crónica, lúpus eritematoso sistémico ou desordens endócrinas - estes casos requerem uma vigilância mais apertada, com controlos da pressão arterial mais frequentes e com a deteção criteriosa da causa secundária da doença [11].

As gestantes com hipertensão crónica têm maiores riscos de desenvolver complicações, nomeadamente danos nos órgãos terminais, parto por cesariana, hemorragias pós-parto, descolamento prematuro da placenta e pré-eclâmpsia sobreposta. No que diz respeito ao feto, há uma maior mortalidade perinatal e restrição do crescimento fetal (embora este último esteja quase sempre associado apenas à pré-eclâmpsia sobreposta) [11].

2.2 Hipertensão gestacional

A hipertensão gestacional é uma das complicações mais comuns da gravidez. Anteriormente classificada como “hipertensão induzida pela gravidez” ou como “hipertensão transitória” [10], esta caracteriza-se pela elevação da pressão arterial acima de 140/90 mmHg após as 20 semanas de gestação ou nas primeiras 24 horas após o parto (em mulheres previamente normotensas) e ausência de proteinúria ou outros sinais de pré-eclâmpsia, nomeadamente distúrbios visuais, dor epigástrica, cefaleias ou edema pulmonar [11, 19, 20]. O diagnóstico de hipertensão gestacional é confirmado pela normalização dos valores tensionais após o parto (geralmente até 10 dias pós-parto). Se até 12 semanas após o parto não houver uma normalização dos valores da pressão arterial e esta se mantiver elevada, o diagnóstico deverá ser alterado para hipertensão crónica [11, 21].

Entre alguns dos fatores de risco associados a esta doença estão a doença renal crónica, historial familiar de hipertensão gestacional, idade da gestante superior a 40 anos e nuliparidade [22]. As grávidas com esta doença também têm um maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia - estima-se que cerca de 15 a 45% dos casos podem ter evoluir para pré-eclâmpsia caso a hipertensão gestacional esteja presente após as 24 semanas de gestação [21]. Contudo, este risco torna-se ainda mais significativo caso a gestante tenha hipertensão gestacional precoce, historial de aborto espontâneo ou algum distúrbio hipertensivo numa gravidez anterior - nestes casos, além do risco acrescido de desenvolver pré-eclâmpsia, também se pode verificar descolamento prematuro da placenta, restrição de crescimento intrauterino e lesões em órgãos-alvo [11, 21]. A hipertensão gestacional que surge durante ou após as 37 semanas de gestação tem pouca importância ao nível da mortalidade ou morbidade maternas ou perinatais [11].

2.3 Pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crónica

Esta síndrome é uma das causas menos frequentes de complicações gestacionais em Portugal, com uma incidência de 0,2% do total de gestações [12] e afetando 13-40% das gestações de mulheres com hipertensão crónica [5, 12] - este valor é muito variável, pois depende dos critérios de diagnóstico usados e do facto de o diagnóstico constituir, em si, um desafio para os clínicos [11]. Outro fator que influencia a incidência desta doença é a severidade e o tipo de hipertensão crónica da gestante, consoante seja hipertensão primária ou secundária (a incidência de pré-eclâmpsia sobreposta nestas últimas pode atingir os 50%) [19, 23]. Um historial prévio de pré-eclâmpsia ou a presença de hipertensão arterial com mais de 4 anos de duração são outros fatores de risco desta doença.

Apesar da baixa incidência no global, é das complicações com pior prognóstico materno e fetal e pode surgir através da ocorrência de duas situações distintas:

- Gestante com hipertensão crónica diagnosticada, na qual não é detetada proteinúria até à 20^a semana gestacional, mas que passa a apresentá-la a partir da segunda metade da gestação;
- Gestante com hipertensão crónica diagnosticada e presença de proteinúria na primeira metade da gestação na qual é verificado, a partir das 20 semanas de gestação, um aumento significativo da pressão arterial (previamente controlada) e/ou uma alteração importante nos valores de proteinúria [23, 24].

Em todos os casos, é importante notar que a deteção de trombocitopenia, uma elevação da creatinina sérica, uma elevação das enzimas hepáticas ou uma elevação da pressão arterial para valores $\geq 160/110$ mmHg constituem características típicas deste tipo de hipertensão [11]. Moussa et al. defendem que esta pode ser dividida em 2 grupos: pré-eclâmpsia sobreposta e pré-eclâmpsia sobreposta com características severas (esta última com risco de complicações mais graves e de prognóstico menos favorável). As suas características estão resumidas na tabela 3.

Tabela 3 - Critérios para diagnóstico de pré-eclâmpsia sobreposta e pré-eclâmpsia sobreposta com características severas. Adaptado de: Moussa et al. 2014 [11].

PRÉ-ECLÂMPسيا SOBREPOSTA	PRÉ-ECLÂMPسيا SOBREPOSTA COM CARACTERÍSTICAS SEVERAS
Aumento abrupto de proteinúria pré-existente (substancial e/ou sustentado).	Valores da função hepática anormais: aspartato ou alanina transaminases $>2x$ ao limite superior
Início <i>de novo</i> de proteinúria	Hipertensão severa, apesar de tratamento
Exacerbação da hipertensão previamente controlada, com necessidade de ajuste da terapia anti-hipertensiva.	Dor epigástrica/Dor no quadrante superior direito
	Edema pulmonar
	Distúrbios visuais ou cerebrais
	Trombocitopenia ($<100.000/mm^3$)
	Creatinina sérica $>1,1mg$ (<i>de novo</i>)

3. PRÉ-ECLÂMPسيا

A pré-eclâmpsia é uma doença multissistémica, de etiologia desconhecida, que afeta entre 3-5% de todas as gestações e é a maior causa de mortalidade e morbidade materna e perinatal [8], contando com mais de 60.000 mortes maternas e 500.000 mortes fetais anualmente, em todo o mundo [25]. Em Portugal, atinge 1,4% das grávidas e é responsável por 7,5% dos partos prematuros e 3,3% dos recém-nascidos com baixo peso [12, 26]. Por esta causa, a pré-eclâmpsia é considerada, por diversos autores, a pior complicação da gravidez, estando associada a consequências graves na mãe e no feto [8, 10].

Tradicionalmente, esta doença era diagnosticada apenas pela presença de HTA após as 20 semanas de gestação (numa mulher previamente normotensa) e presença de proteinúria (>300mg/dia) [10]. Contudo, verificou-se que algumas mulheres com pré-eclâmpsia apresentavam HTA e sinais sistémicos, mas não apresentavam proteinúria. Por esta razão, alguns autores e entidades [11, 27] alteraram a definição da doença. Assim, a *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP) classifica a pré-eclâmpsia, atualmente, como o desenvolvimento de hipertensão após as 20 semanas de gestação, numa mulher previamente normotensa, combinado com proteinúria ou insuficiência de órgãos-alvo na mãe (por exemplo insuficiência renal, hepática ou neurológica) ou restrição do crescimento fetal [27]. Já Moussa et al. simplificaram a definição, onde determinam que a pré-eclâmpsia é o desenvolvimento de hipertensão (após as 20 semanas de gestação) com presença de proteinúria ou, na ausência desta, de sinais ou sintomas consequentes da lesão de órgãos-alvo [11] (resumidos na Tabela 4). De referir que o diagnóstico, em qualquer caso, compreende uma remissão dos sintomas da doença até 6-12 semanas após o parto [28]. Excecionalmente, os sinais da pré-eclâmpsia podem surgir antes das 20 semanas de gestação [29].

O diagnóstico da doença é dificultado pela elevada variabilidade de apresentações clínicas, sendo possível, inclusive, existirem casos em que, apesar de a patologia estar diagnosticada, a grávida se apresentar assintomática [30].

Tal como noutras patologias hipertensivas da gravidez, a incidência e a probabilidade de uma grávida ter pré-eclâmpsia está associada com diversos fatores de risco, que incluem historial de hipertensão, pré-eclâmpsia numa gravidez anterior, um índice de massa corporal elevado (>35Kg/m²), extremos de idade materna (principalmente se superior a 40 anos), primeira gestação, insuficiência renal e doenças autoimunes [11, 31].

Tabela 4 - Fatores de risco moderado e elevado para a pré-eclâmpsia. Adaptado de Normas de orientação clínica do Hospital São Teotónio, Viseu [31].

FATORES DE RISCO MODERADO PARA A PRÉ-ECLÂMPسيا:	FATORES DE RISCO ELEVADO PARA A PRÉ-ECLÂMPسيا:
Primeira gestação	Hipertensão crónica
Idade materna < 20 anos ou ≥ 40 anos	Distúrbio hipertensivo em gravidez anterior
Intervalo intergestacional ≥ 10 anos	Doença renal crónica
Obesidade de grau II ou III (IMC ≥ 35 Kg/m ²) na 1 ^a consulta pré-natal	Diabetes mellitus tipo I ou II
Gravidez múltipla	Doença autoimune
História familiar de pré-eclâmpsia	Trombofilia

A pré-eclâmpsia, devido à sua complexidade e gravidade (que varia consoante o grau e tipo da sintomatologia ou sinais apresentados pela grávida), tem sido classificada em diversas categorias, numa tentativa de estratificação de risco, tendo por base valores da HTA e proteinúria ou envolvimento de um ou mais órgãos-alvo [32]. É importante definir a gravidade da pré-eclâmpsia, uma vez que o grau desta vai determinar a conduta e a terapêutica farmacológica a ser instituída na grávida. Assim, pode classificar-se a doença como:

- Pré-eclâmpsia leve ou moderada - considerada quando se tem valores de pressão arterial superior a 140/90 mmHg e proteinúria > 300mg/24h (ou aumento significativo dos valores basais) [31, 33];
- Pré-eclâmpsia grave ou pré-eclâmpsia com características severas - pressão arterial superior a 160/110 mmHg (contínuo) ou proteinúria severa (> 2g/24h) ou sinais/sintomas de atingimento de órgãos-alvo (independentemente dos valores da tensão arterial) [31, 33]. As mulheres com pré-eclâmpsia grave podem apresentar sintomas como cefaleias, distúrbios visuais (incluindo cegueira), dor epigástrica ou náuseas e vômitos. As complicações neurológicas também incluem eclâmpsia. Por sua vez, o comprometimento hepático pode apresentar-se na forma de insuficiência, hematoma ou rutura hepáticas; ao nível dos rins, pode surgir insuficiência renal, que pode chegar a requerer diálise. Outros sinais de que a doença afetou órgãos-alvo podem apresentar-se na forma de edema pulmonar, coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia e ainda complicações relacionadas com a placenta ou restrição do crescimento intrauterino [34]. A tabela 5 apresenta os sintomas associados com o atingimento dos diversos órgãos-alvo.

Tabela 5 - Sintomas da pré-eclâmpsia associados com o comprometimento de órgãos-alvo. Adaptado de Mol, 2016 [34].

SISTEMA AFETADO	SINTOMAS/APRESENTAÇÃO
Nervoso Central	Cefaleias
	Distúrbios visuais
	Convulsões (eclâmpsia)
Renal	Proteinúria
	Oligúria
	Testes da função renal anormais
	Hipertensão
Vascular	Hipertensão severa
Cardiorespiratório	Dor peito
	Dispneia
	Baixa saturação de oxigénio
	Edema pulmonar
Hepático	Testes da função hepática anormais
	Dor epigástrica
	Náuseas
	Vômitos
Hematológico	Hemorragias
	Defeitos na coagulação
	Coagulação intravascular disseminada
	Choque

Apesar de não ser uma componente obrigatória para o diagnóstico da doença, a proteinúria é uma característica-chave que distingue a pré-eclâmpsia das outras desordens hipertensivas da gravidez [10]. Além da proteinúria e da hipertensão, tal como foi dito anteriormente, as mulheres com pré-eclâmpsia podem ter como patologias associadas a trombocitopenia, oligúria, elevação de enzimas hepáticas, níveis de creatinina e ácido úrico, restrição do crescimento intrauterino e doença neurológica [10].

Uma outra classificação da pré-eclâmpsia tem como base a idade gestacional da instalação da patologia, onde se classificou a doença como precoce (surge antes das 34 semanas de gestação) ou tardia (surge após as 34 semanas de gestação) [35]. Esta classificação, defendem alguns autores, aparenta ser aquela que melhor traduz a gravidade da apresentação e o prognóstico materno e fetal [28]. Assim, pode-se caracterizar a pré-eclâmpsia precoce como aquela que apresenta um pior prognóstico materno, com maiores riscos a nível cardiovascular e de mortalidade. O prognóstico perinatal revela uma taxa de mortalidade fetal 6 vezes superior e uma taxa de morbidade neonatal 16 vezes superior à pré-eclâmpsia tardia, estando associada a restrição do crescimento intra-uterino [28]. Esta forma precoce é, provavelmente, mediada por alterações na placentação e é a forma menos comum,

correspondendo a cerca de 7% dos casos [36]. A pré-eclâmpsia tardia é mais comum (cerca de 93% dos casos) e está associada a um prognóstico materno e fetal mais favoráveis que a forma precoce [35]. Esta forma tardia está relacionada com fatores de suscetibilidade materna, como o índice de massa corporal.

Alguns autores defendem que a pré-eclâmpsia precoce e tardia devem ser consideradas entidades diferentes, uma vez que resultam de diferentes vias fisiopatológicas [37].

3.1 PATOFISIOLOGIA

A pré-eclâmpsia é considerada, primariamente, como uma disfunção ao nível vascular. As manifestações clínicas envolvem múltiplos órgãos, incluindo o fígado, rins, cérebro, coração, pulmões, pâncreas e vasculatura.

A patofisiologia da doença não está completamente esclarecida. Embora muitos estudos já tenham sido realizados na tentativa de a descrever, ainda não se atingiu um consenso científico/médico absoluto relativamente a este tema. A complexidade desta patologia, a diversidade de mecanismos apresentados/propostos e de estudos efetuados (muitos dos quais com resultados contraditórios), têm dificultado a obtenção desse consenso.

Em seguida, apresentam-se vários mecanismos patogénicos propostos da pré-eclâmpsia (representados resumida e esquematicamente no anexo 3).

3.1.1 Isquémia da Placenta

Esta hipótese considera que a pré-eclâmpsia resulta a partir de isquémia da placenta, que, por sua vez, vai causar a libertação de diversos fatores na circulação materna (citocinas e mediadores inflamatórios, por exemplo) capazes de induzir as manifestações clínicas da doença - esta hipótese foi originalmente proposta por Young em 1914 e foi suportada por vários estudos subsequentes [32]. Um estudo efetuado em caninos suportou a hipótese de que a resposta hipertensiva teria origem uteroplacentária (Figura 1) [38].

Trabalhos mais recentes verificaram que mulheres com pré-eclâmpsia apresentavam um fluxo sanguíneo uteroplacentário diminuído, em comparação com gestantes normais. Uma das razões apontadas para esta descoberta é a apoptose das células do sinciotrofoblasto ou a sua reduzida capacidade invasora, que iriam comprometer a remodelação das artérias e resultariam em hipoperfusão e isquémia placentárias [39]. Os sinciotrofoblastos são formados a partir da diferenciação dos trofoblastos e estão presentes na camada epitelial das vilosidades placentárias embrionárias [40].

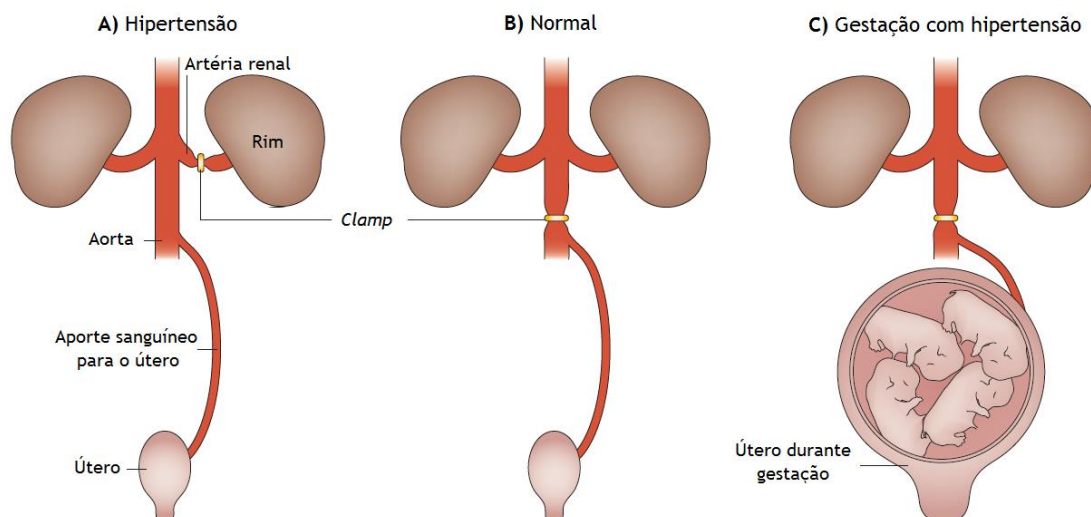


Figura 1 - Teoria da resposta hipertensiva com origem placentária. Adaptado de Romero et al. 1988 [38].

- A. No modelo Goldblatt da hipertensão renovascular, o *clamping* da artéria renal leva ao desenvolvimento de hipertensão, através da isquemia renal (não-gestante);
- B. Em contraste ao anterior, o *clamping* da aorta não induz hipertensão (não-gestante);
- C. No caso de uma gestante, o *clamping* da aorta leva a hipertensão, sugerindo que a isquemia uteroplacentária é a fonte de sinais que levam a hipertensão sistêmica.

3.1.2 Transformação das artérias espiraladas uterinas

Numa gravidez normal, as células do sinciotrofoblasto invadem a decídua e o miométrio, substituindo o músculo liso e tecido elástico das artérias espiraladas uterinas por um material fibrinóide. Assim, estas artérias são fisiologicamente transformadas em vasos com maior diâmetro e menor resistência, criando um aumento do fluxo sanguíneo uterino de modo a permitir uma adequada perfusão do espaço intervilo da placenta e o crescimento fetal [32].

Na pré-eclâmpsia, o segmento miometrial da artéria espiralada tem uma transformação incompleta, o que pode explicar a isquemia uteroplacentar observada nesta patologia. Adicionalmente, as artérias espiraladas que falham a transformação estão sujeitas a aterosclerose, que pode impedir ainda mais o fluxo de sangue para a placenta. Como se pode observar na Figura 2, numa gravidez normal (esquerda) ocorre a transformação fisiológica do segmento miometrial da artéria espiralada - os trofoblastos estendem para o segmento decidual e para o primeiro terço do miométrio. O meio arterial e o endotélio são destruídos pelos trofoblastos, convertendo as artérias em vasos de grande calibre, aumentando, assim, a irrigação sanguínea do espaço intervilo. No caso da pré-eclâmpsia (direita), não se verifica uma invasão dos trofoblastos para o segmento miometrial da artéria espiralada, o que vai impedir a transformação fisiológica dos vasos sanguíneos, resultando em artérias espiraladas estreitas e, conseqüentemente, um fluxo sanguíneo insuficiente e uma perfusão uteroplacentar reduzida [32].

Os mecanismos pelos quais a falha da transformação das artérias espiraladas ocorre ainda não foram completamente elucidados. De notar que este processo não é exclusivo da pré-

eclâmpsia, sendo observado noutras complicações obstétricas, como aborto espontâneo, morte fetal [41] ou parto prematuro [42].

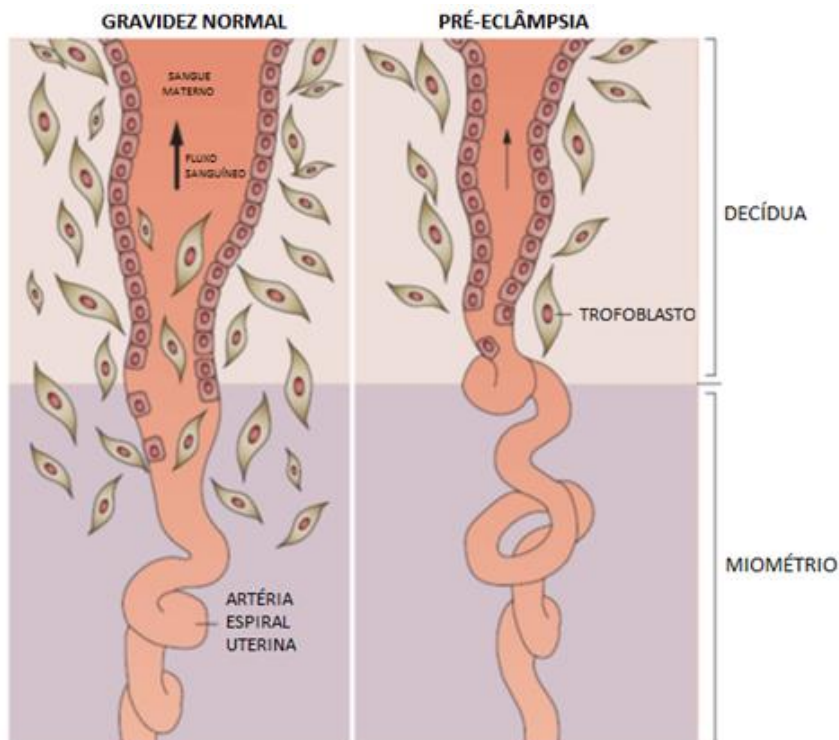


Figura 2 - Falha na transformação de artérias espiraladas. Adaptado de Chaiworapongsa et al. 2014 [32].

3.1.3 Invasão dos trofoblastos

A correta invasão de trofoblastos nas artérias espiraladas maternas é essencial para a gestação e, em caso de falha, é considerada um dos pontos-chave da patofisiologia da pré-eclâmpsia (Figura 3). Esta invasão depende da interação entre o trofoblasto e a matriz extracelular. A incorreta invasão trofoblástica tem sido associada a diversas causas [32].

Yang et al. [43] verificaram que a prostasina (uma serina protéase, reconhecida como supressora da invasão de diversas neoplasias) se encontrava aumentada nos tecidos placentários de grávidas com pré-eclâmpsia. Associado a este aumento, os autores verificaram uma diminuição das metaloproteínases MMP2 e MMP9 (estas têm função reguladora da invasão celular), que verificaram ser provocado pela prostasina. Deste modo, o aumento da expressão da prostasina na pré-eclâmpsia provoca, direta e indiretamente, uma inibição da invasão trofoblástica e da remodelação do tecido endometrial [43].

Uma outra proteína envolvida na pré-eclâmpsia é a PP-13 (placental protein 13), expressa ao nível do sinciotrofoblasto, que se pensa ter uma ação vasodilatadora e na remodelação das artérias uterinas. Esta proteína está presente em menores concentrações em grávidas com pré-eclâmpsia grave, sendo a redução desta considerada como o indicador mais precoce de desenvolvimento da doença [44], tendo alguns autores obtido taxas de deteção até 80% dos casos ou mesmo 90% se associado ao estudo Doppler das artérias uterinas [45].

Uma invasão trofoblástica incompleta também foi associada aos fatores de crescimento semelhantes à insulina, cuja ação se dá ao nível da proliferação e diferenciação das células do trofoblasto. Estas ações estão dependentes do IGF-1 (*Insulin Growth Factor 1*) e do respetivo ligando IGFBP-1 (*Insulin Growth Factor Binding Protein 1*), que inibe o IGF-1 caso ocorra comprometimento da nutrição fetal. Vatten et al. [46] verificaram, nos casos de grávidas com pré-eclâmpsia, uma diminuição do IGF-1 e um aumento do IGFBP-1, sendo estas alterações mais significativas quanto mais precoce fosse a instalação da doença. Estes dados estão associados a um comprometimento da invasão trofoblástica e desenvolvimento fetal, estando o aumento do IGFBP-1 mais associado a uma nutrição fetal comprometida [46].

Um estudo efetuado por Quinn identificou uma desregulação na atividade imunológica, com diminuição das células T reguladoras, em grávidas com pré-eclâmpsia. Este defeito produz uma atividade citotóxica local (devido ao aumento das células T citotóxicas) que pode provocar dano vascular e trofoblástico [47].

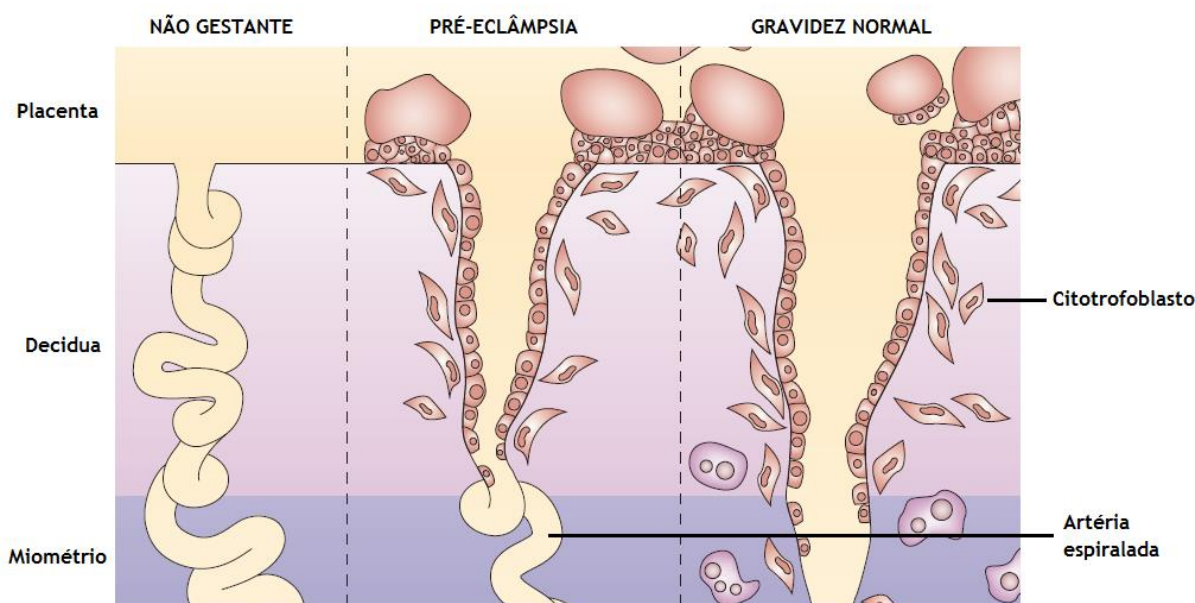


Figura 3 - Representação esquemática do útero em 3 situações: não gestante, gestante com pré-eclâmpsia e gestação normal. Na pré-eclâmpsia, a invasão do citotrofoblasto é superficial e limitada a regiões mais externas da decidua e não há uma remodelação das artérias espiraladas. Adaptado de Bell E [48].

3.1.4 Hipoxia

Nas fases iniciais da implantação uterina do blastocisto, há um ambiente de baixa tensão de oxigénio, que favorece a proliferação dos trofoblastos - estes vão “ancorar” o blastocisto aos tecidos maternos e ligam as artérias espiraladas uterinas ao segmento decidual [49].

Assim, pode-se afirmar que a fase inicial da implantação ocorre em condições relativas de hipoxia, algo que é suportado pela presença de elevados níveis de HIF-1 α (*Hypoxia-Inducible Factor*, um marcador celular de hipoxia) nos trofoblastos. Diversos estudos apontaram a hipoxia como uma condição que predispõe a desordens de implantação do blastocisto e a pré-

eclâmpsia: a expressão do HIF-1 α e HIF-2 α é superior em mulheres com pré-eclâmpsia. Estudos laboratoriais em ratos verificaram que uma sobre-expressão de HIF-1 α provocava hipertensão, proteinúria e restrição do crescimento fetal [50], sendo que os animais com deleção do gene da COMT (*Catecol-O-Metil-Transferase*, uma enzima que cataboliza o estradiol a 2-metoxiestradiol) apresentavam hipertensão e proteinúria durante a gestação - estes resultados são consistentes com outros estudos que revelaram que mulheres com pré-eclâmpsia apresentavam valores séricos da COMT e de 2-metoxiestradiol inferiores em relação a mulheres saudáveis [51]. De realçar que a sobre-expressão de HIF-1 α é mediada não só pela hipoxia, mas também por estímulos inflamatórios (trombina, citocinas, espécies reativas de oxigénio).

Durante a implantação do blastocisto, após a ligação das artérias espiraladas uterinas ao espaço interviloso, cria-se um aumento da tensão de oxigénio (pela maior irrigação desse espaço) que vai gerar *stress* oxidativo nos trofoblastos, provocando uma diferenciação destes do fenótipo proliferativo para invasivo. Um estado de hipoxia persistente ou a falha na regulação do fator de transformação TGF- β 3 (*Transforming Growth Factor*), após as 9 semanas de gestação, podem resultar na não diferenciação dos trofoblastos para o tipo invasivo, invasão superficial dos trofoblastos ou inadequada transformação das artérias espiraladas uterinas [52].

3.1.5 *Stress* do retículo endoplasmático

O *stress* do retículo endoplasmático pode ser causado por lesões no espaço interviloso, derivadas de situações de isquémia-reperfusão, devido ao reduzido diâmetro das artérias espiraladas uterinas [32].

Durante estados energéticos insuficientes (como hipoxia), o retículo endoplasmático suspende o *fold*ing das proteínas - isto pode levar à cessação da proliferação celular e, quando severo, à apoptose [53]. A apoptose de trofoblastos pode estimular uma resposta inflamatória intravascular [54].

3.1.6 *Stress* oxidativo

O *stress* oxidativo pode causar apoptose placentária e libertação de mediadores inflamatórios para a circulação materna e está intimamente relacionado com o *stress* do retículo endoplasmático [32]. Pensa-se que a causa de *stress* oxidativo na placenta de mulheres com pré-eclâmpsia é a hipoxia intermitente e a reoxigenação, consequentes de uma placentação incompleta e de uma perfusão placentária insuficiente, que vão causar uma alteração na homeostasia e desencadear estes mecanismos de *stress* [55] - isto é relevante para a patologia da doença, uma vez que induz a libertação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e detritos de trofoblastos [56].

O *stress* oxidativo surge quando a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) excede a capacidade antioxidante dos tecidos. Uma exposição aumentada a estas ROS pode levar a

carboxilação de proteínas, peroxidação de lípidos e oxidação do DNA, sendo que todas estas situações foram observadas em placentas de mulheres com pré-eclâmpsia [57]. Além disso, os mecanismos antioxidantes nestas doentes estão comprometidos, como demonstrado pela expressão diminuída de superóxido dismutase e glutathione peroxidase, em comparação com mulheres durante uma gravidez normal [58].

Num estudo efetuado em mulheres durante a sua 11^a semana de gestação, foi observada uma expressão diminuída do RNA_m da isoforma 1 da heme-oxigenase (HO-1) nos trofoblastos das grávidas que desenvolveram pré-eclâmpsia [59]. A expressão do RNA_m de superóxido dismutase e da catalase também estavam diminuídos [60]. Estes dados permitiram fazer uma associação entre pré-eclâmpsia e uma deficiência de enzimas antioxidantes na placenta e, provavelmente, no sangue periférico [60].

A HtrA1 (*High temperature requirement A1*) é uma serina protease produzida a nível placentário e que tem função de proteção contra condições de *stress* (inflamação, *stress* oxidativo ou hipoxia, por exemplo). Diversos autores verificaram uma perturbação desta serina em grávidas com pré-eclâmpsia, tendo observado uma maior concentração de HtrA1 nos casos precoces da doença, possivelmente como uma resposta compensatória ao *stress* oxidativo provocado pela doença [61].

3.1.7 Anticorpos para o receptor tipo-1 da angiotensina II

Uma gravidez normal é caracterizada por uma reduzida resposta vascular à angiotensina II. Contudo, na pré-eclâmpsia verifica-se uma sensibilidade aumentada aos efeitos da angiotensina II - detetável desde as 24 semanas de gestação. O mecanismo responsável inclui predisposição genética, resposta imune incorreta e fatores ambientais [62]. No caso de mulheres com pré-eclâmpsia, podem ser detetados auto-anticorpos contra o recetor tipo-1 da angiotensina II (AT₁). Estudos em roedores demonstraram que estes auto-anticorpos provocam hipertensão, proteinúria, endoteliose capilar glomerular, aumento da produção de sVEGFR-1 (*soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) e sEng (endoglina solúvel) e estimular a síntese da NADPH oxidase - estas ações, coletivamente, podem levar a *stress* oxidativo, aumento da produção de trombina, fibrinólise debilitada (e, conseqüentemente, a deposição de fibrina) e a um estado anti-angiogénico [32].

Um outro estudo efetuado por Girardi em roedores sugere que os auto-anticorpos anti-AT₁ mediam a hipertensão durante a gestação através da ativação do complemento C3 e produção de fatores anti-angiogénicos [63].

3.1.8 Inflamação intravascular

Uma gravidez normal é caracterizada por uma ativação fenotípica e funcional de granulócitos e monócitos, sendo maior esta resposta inflamatória intravascular na pré-eclâmpsia - comprovado pela presença de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no sangue materno [64].

Alguns estudos experimentais mostraram que algumas características da pré-eclâmpsia, como a hipertensão e o *stress* oxidativo placentário, podem ser demonstrados pela administração de TNF, IL-6 ou IL-17 [65].

Contudo, a inflamação intravascular, apesar de estar presente na pré-eclâmpsia, não é exclusiva desta doença (também está presente na pielonefrite ou no parto prematuro) e, sozinha, não é suficiente para causar esta patologia [32].

3.1.9 Ativação e/ou disfunção das células endoteliais

A ativação e/ou disfunção das células endoteliais, que é postulada como sendo secundária à inflamação intravascular, tem sido proposta como uma das características principais da pré-eclâmpsia, uma vez que o vasoespasma é um componente chave desta patologia. A proteinúria também pode ser considerada como uma manifestação do dano no endotélio glomerular fenestrado [32].

Diversos estudos demonstraram que os níveis da seletina-E e VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule 1*), duas proteínas de adesão, estão elevadas em doentes com pré-eclâmpsia [66, 67]. Bretelle et al. verificaram no seu estudo que a elevação da VCAM-1 seria exclusivo da pré-eclâmpsia e parecia correlacionar-se diretamente com a severidade desta. Por outro lado, o mesmo autor verificou uma elevação pouco significativa da seletina-E na pré-eclâmpsia, sendo esta elevação mais pronunciada em síndromes obstétricas associados a restrição do crescimento uterino - a conclusão é que esta elevação da seletina-E não é exclusiva da pré-eclâmpsia [67].

3.1.10 Ativação de plaquetas e trombina

A pré-eclâmpsia está associada a trombocitopenia, sendo que esta última pode surgir antes do desenvolvimento de hipertensão. Diversos estudos suportam o papel da ativação de plaquetas na pré-eclâmpsia: aumento do tamanho das plaquetas, diminuição do tempo de vida das plaquetas, aumento dos níveis plasmáticos do PF4 (fator plaquetário) e β -tromboglobulina e produção aumentada de tromboxano A2 [68].

Uma vez que o vasoespasma e o consumo de plaquetas são característicos da pré-eclâmpsia, propôs-se que esta doença representaria uma desordem relacionada com uma deficiência em prostaciclina, uma vez que esta tem efeito vasodilatador e inibe a agregação plaquetária. Para suportar esta teoria, vários estudos já demonstraram que as placentas de mulheres com pré-eclâmpsia produzem mais tromboxano A2 do que prostaciclina [69].

Um outro fator característico da pré-eclâmpsia é a ativação de fatores solúveis da cascata de coagulação. A produção excessiva de trombina tem sido consistentemente demonstrada nesta doença e pode estar relacionada com disfunção de células endoteliais, ativação de plaquetas, quimiotaxia dos monócitos, proliferação dos linfócitos, ativação dos neutrófilos ou excessiva produção de fatores teciduais na resposta a citocinas pró-inflamatórias. A ativação da trombina também pode levar a uma deposição de fibrina em diversos órgãos - um fator importante na patologia da pré-eclâmpsia [32].

3.1.11 Desregulação da angiogénese

A angiogénese é essencial para a ocorrência de uma gravidez bem-sucedida. Contudo, uma angiogénese anormal - ou seja, uma condição antiangiogénica - pode conduzir ao processo de pré-eclâmpsia [32].

Diversos estudos [70-72] verificaram a presença de níveis séricos mais elevados de sVEGFR-1 em doentes com pré-eclâmpsia, comparativamente com gestantes saudáveis - os autores também verificaram que estes valores eram mais elevados nas formas mais severas da doença. A principal fonte para os elevados níveis séricos de sVEGFR-1 é a placenta - contudo, células mononucleares, macrófagos, células endoteliais e células do músculo liso vascular também podem contribuir. Alguns dos fatores de risco que estão associados com um aumento dos níveis séricos de sVEGFR-1 incluem: historial de pré-eclâmpsia, nuliparidade, gestação multi-fetal, diabetes mellitus, hipertensão crónica e hipertensão gestacional [73]. Estes estudos também revelaram, nestes mesmos doentes, níveis séricos de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) e PlGF (*Placental Induced Growth Factor*) livres inferiores ao normal [70].

Atualmente, diversos mecanismos estão propostos como responsáveis pela alteração do balanço entre os fatores angiogénicos e antiangiogénicos, a favor destes últimos, causando a tal condição antiangiogénica característica da pré-eclâmpsia. Dentro desses mecanismos incluem-se o *stress* oxidativo, fluxo sanguíneo uteroplacentário reduzido, dano nas vilosidades, citocinas pró-inflamatórias, hipoxia, excesso de trombina e autoanticorpos anti-AT1 [32].

Contudo, a disfunção/desregulação do balanço angiogénico/antiangiogénico não é exclusivo ou específico da pré-eclâmpsia, sendo verificado noutras condições como a restrição do crescimento intrauterino, parto prematuro espontâneo, morte fetal, aborto espontâneo e descolamento prematuro da placenta.

Soto et al. concluíram, através dos seus estudos, que a pré-eclâmpsia tardia estaria mais relacionada com uma diminuição dos fatores angiogénicos e que a pré-eclâmpsia precoce estaria mais relacionada com um aumento dos fatores antiangiogénicos [74]. Tal como referido anteriormente, uma correta angiogénese é essencial para uma gravidez bem-sucedida. O sVEGFR-1 e a sEng são dois fatores antiangiogénicos que estão aumentados na pré-eclâmpsia e desempenham um papel importante na doença. De seguida é abordada em maior detalhe a forma como estes dois compostos participam na progressão da pré-eclâmpsia.

a) Hipertensão e proteinúria induzida pela sVEGFR-1

A sVEGFR-1 (também conhecida como sFlt-1 - *soluble Fms-like tyrosine-kinase 1*) é um fator anti-angiogénico que exerce os seus efeitos através da sua ligação à VEGF e PlGF em circulação (ambos com ação angiogénica) - isto vai resultar na inibição da atividade biológica destas últimas e em disfunção endotelial [71, 75].

A VEGF é importante para a manutenção da função das células endoteliais e é reconhecida pela sua importância na regulação das adaptações vasculares placentárias [76]. A VEGF também tem função vasodilatadora - este efeito pode ser inibido pela elevada concentração da sVEGFR-1, resultando em hipertensão [70]. Adicionalmente, a sVEGFR-1 pode antagonizar ou bloquear os efeitos da VEGF-A, resultando numa maior sensibilidade das células endoteliais a fatores pró-inflamatórios e a proteinúria, respetivamente [32].

b) Papel da sEng (endoglina solúvel)

A endoglina, um coreceptor do TGF- β 1 e TGF- β 3, que tem elevada expressão na superfície das células endoteliais e do sinciotrofoblasto, participa na regulação da vasodilatação dependente do óxido nítrico, o que faz com que esteja aumentada em tecidos onde ocorra angiogénese. A sua relação com a pré-eclâmpsia advém da sua sobre-regulação na placenta de mulheres com esta doença, que está associada à libertação, através de uma reação proteolítica, da endoglina solúvel (sEng) na circulação materna. O excesso de sEng vai interferir com a sinalização normal dos TGF- β [77], comprometendo a capacidade angiogénica dos tecidos [76].

Assim, a sEng poderá ser considerada um fator antiangiogénico, envolvido na patogénese da pré-eclâmpsia, estando presente em maiores concentrações em grávidas com esta patologia [32].

3.1.12 O papel do óxido nítrico (NO)

O óxido nítrico (NO) é a substância vasodilatadora predominantemente produzida pelo endotélio, em resposta a estímulos mecânicos e químicos. É sintetizada a partir da L-arginina pela ação das NOS (*nitric oxide synthases*), sendo a mais importante a NOS-endotelial (eNOS). O NO causa relaxamento do músculo liso vascular através da ativação da guanilato ciclase (sGC) que, por sua vez, vai aumentar a concentração intracelular de cGMP e ativação de cinases dependentes do cGMP (também conhecidas por *Protein Kinase G* - PKG) [78].

Um dos pontos-chave da disfunção endotelial na pré-eclâmpsia é a redução da biodisponibilidade de NO - isto pode levar a um aumento na pressão sanguínea devido a uma perturbação no equilíbrio entre as funções vasodilatadoras e vasoconstritoras no músculo liso vascular. Por outro lado, as espécies reativas de oxigénio (ROS) também influenciam negativamente a expressão e função do NO, uma vez que podem levar a formação de peroxinitrilo, que pode causar lesão direta nos tecidos placentários - a consequência é uma neovascularização desordenada que culmina em hipoxia placentária [79].

Uma outra característica da pré-eclâmpsia é o aumento da agregação plaquetária e uma ativação sistémica de plaquetas generalizada - o NO também atua como inibidor da agregação e ativação plaquetária - uma redução na biodisponibilidade do NO pode levar a estes sintomas. Outras funções atribuídas ao NO incluem a inibição da proliferação de células do músculo liso vascular e a inibição da ativação de células inflamatórias.

Adicionalmente, o NO pode modular a função de proteínas através da S-nitrosilação. Na pré-eclâmpsia, verificam-se alterações no proteoma S-nitroso placentário. A S-nitrosilação de tióis endógenos (sendo que destes o mais abundante é a glutatona) produz os S-nitrosotióis (RSNO), que têm um papel importante na fisiologia do NO, uma vez que vão atuar como reservatórios do NO biodisponível [78].

Uma característica comum encontrada em mulheres com pré-eclâmpsia é um aumento nos marcadores de *stress* oxidativo. Nestas doentes, o angiotensinogénio está, predominantemente, na forma oxidada, o que vai provocar a ativação do sistema renina-angiotensina - isto pode explicar, em parte, o aumento da pressão arterial normalmente visto na pré-eclâmpsia. Alguns autores verificaram uma redução de fatores antioxidantes [80] e ainda níveis de glutatona e rácios de glutatona-hemoglobina mais baixos que o normal [81].

Os níveis de diversos fatores pró-inflamatórios e anti-angiogénicos estão aumentados na pré-eclâmpsia, incluindo o sVEGFR, que se vai ligar ao VEGF e ao PlGF, reduzindo a sua biodisponibilidade. Os níveis de sVEGFR podem ser correlacionados com a severidade da doença e com o aparecimento da mesma [71], sendo mesmo observada uma correlação positiva com o grau de proteinúria [72]. A endogлина também está relacionada com a pré-eclâmpsia - a sua sobre-regulação na placenta de mulheres com esta doença está associada à libertação de endogлина solúvel (sEng) na circulação materna, que vai interferir com a sinalização normal dos TGF- β [77]. Estes aumentos nos níveis de sVEGFR e sEng observados na pré-eclâmpsia levam a uma redução na angiogénese e a uma diminuição da produção e biodisponibilidade de NO.

3.2 FORMAS MAIS SEVERAS DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A pré-eclâmpsia, nas suas formas mais graves, pode evoluir para eclâmpsia ou para a síndrome HELLP (*Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*). Estas duas situações aportam riscos imediatos graves para o feto e para a mãe. Além disso, uma mulher que tenha experimentado qualquer uma destas patologias, tem uma elevada probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia numa futura gravidez (25%) [82].

3.2.1 Eclâmpsia

A eclâmpsia representa a consequência cerebral das lesões sistémicas da pré-eclâmpsia e é considerada a forma mais grave [83] e rara [12] das complicações hipertensivas da gravidez, com uma mortalidade materna de 0,5% e uma mortalidade fetal de 30% [84]. A incidência da eclâmpsia diminuiu bastante nos últimos anos, principalmente nos casos em que esta ocorria nas 48h após o parto - este facto deve-se à melhoria significativa dos cuidados médicos em geral e às atitudes de prevenção, diagnóstico e tratamento da pré-eclâmpsia. Contudo, em países em vias de desenvolvimento, a incidência da eclâmpsia é muito superior e esta permanece uma das causas mais importantes de morte materna e perinatal.

Esta doença é definida como a pré-eclâmpsia com desenvolvimento abrupto de convulsões tônico-clônicas generalizadas ou coma durante o período de gestação ou no pós-parto, sem outras doenças neurológicas que justifiquem o quadro convulsivo (por exemplo historial de epilepsia, enfarte cerebral ou hemorragia cerebral) [11, 31]. A convulsão generalizada, geralmente de curta duração (15-20 segundos), é muitas vezes precedida de sinais premonitórios, como cefaleias, escotomas, visão turva ou alterações do estado de consciência [85]. Após esta fase, segue-se uma crise tônico-clônica, que pode demorar mais de 1 minuto, sendo esta a fase que apresenta um maior risco de traumatismo materno [83]. A duração total da crise não ultrapassa, geralmente, os 90 segundos. Em casos raros podem suceder contraturas generalizadas ininterruptas, com riscos maternos e fetais muito elevados, uma vez que o tempo convulsivo implica uma paragem respiratória e, conseqüentemente, um estado de hipoxia. Estas crises convulsivas podem ocorrer no anteparto (40-50%), durante o trabalho de parto (13-20%) ou no pós-parto (28-40%) [83].

A patofisiologia da eclâmpsia continua desconhecida, sendo a explicação mais provável a lesão do endotélio e a permeabilidade exagerada da microvasculatura cerebral, com o conseqüente edema e hemorragias pericapilares [83].

A mortalidade na eclâmpsia é causada essencialmente por hemorragia cerebral, edema pulmonar agudo, falência multiorgânica, imaturidade fetal e hipoxia [85]. Na tabela 6 estão presentes as complicações maternas e neonatais mais frequentes [23].

Tabela 6 - Complicações maternas e fetais mais frequentes após situações de eclâmpsia. Adaptado de Freire et al. 2009 [23].

COMPLICAÇÕES MATERNAS	COMPLICAÇÕES FETAIS
Descolamento prematuro da placenta	Prematuridade
Coagulopatia	Restrição do crescimento intrauterino
Síndrome <i>HELLP</i>	Hipoxia (e conseqüente lesão neurológica)
Edema pulmonar/aspiração	Complicações cardiovasculares a longo prazo
Insuficiência renal aguda	Morte perinatal
Acidente vascular cerebral	
Complicações cardiovasculares a longo prazo	
Morte	

3.2.2 Síndrome *HELLP*:

A síndrome *HELLP* (*Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*) [11] é considerada como uma variante das formas graves de pré-eclâmpsia [82, 86], embora esta relação seja controversa, uma vez que cerca de 15-20% das doentes não apresentam HTA ou proteinúria [31]. Ocorre em cerca de 10-20% das mulheres com pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia. Caracteriza-se pelo aparecimento de anemia hemolítica microangiopática, disfunção hepática e trombocitopenia, sendo acompanhada de riscos maternos e perinatais consideráveis [86].

Pode surgir em grávidas sem antecedentes de pré-eclâmpsia e em puérperas. As primeiras manifestações surgem após as 25 semanas de gestação e, em cerca de um terço dos casos, ocorrem no período pós-parto [86]. Os sintomas são inespecíficos e incluem sensação de mal-estar geral e cefaleias (90%), náuseas e vômitos (50%), edema, epigastralgias ou dor nos quadrantes abdominais superiores. Mais raramente, podem surgir situações clínicas agudas como coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e hepática agudas, edema pulmonar, descolamento da retina e desprendimento prematuro da placenta [87].

O diagnóstico da síndrome *HELLP* é feito laboratorialmente. A tabela 7 apresenta os critérios laboratoriais de diagnóstico [87].

Tabela 7 - Critérios laboratoriais de diagnóstico da Síndrome HELLP. Adaptado de: Protocolos de atuação da Maternidade Dr. Alfredo da Costa [87].

HEMÓLISE INTRAVASCULAR	LESÃO HEPÁTICA	TROMBOCITOPENIA
Esfregaço periférico alterado (esquizócitos)	AST \geq 70 IU/l (ou 2x o limite superior normal)	Plaquetas \leq 100.000/ μ L
LDH \geq 600 IU/l (ou 2x o limite superior normal)		
Bilirrubina total \geq 1,2 mg/dL		
Haptoglobina \leq 20 mg/dL		

3.3 COMPLICAÇÕES MATERNAS FUTURAS

A associação de uma gestação complicada com pré-eclâmpsia e um risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares após a gestação é um tema que tem sido alvo de estudos bastante intensivos e de longa data (Epstein, em 1964, já o demonstrava) [34]. Os atuais estudos comprovam cada vez mais que as mulheres que tiveram gravidezes complicadas com patologias hipertensivas, diabetes gestacional, restrição do crescimento intrauterino ou parto prematuro, têm um risco aumentado de sofrer doenças cardiovasculares ao longo da sua vida. A *American Heart Association* (AHA) [88] considera, nas suas *guidelines*, o historial de pré-eclâmpsia como um fator de risco *major* no seu sistema de avaliação de risco cardiovascular. Esta entidade também aconselha que seja efetuado um seguimento específico de avaliação da pressão arterial, perfil lipídico e glucose sanguínea em mulheres que tiveram distúrbios hipertensivos durante a sua gestação.

A gravidez pode, assim, ser considerada como uma janela para a saúde futura da gestante. Consequentemente, mulheres que desenvolvem hipertensão durante a gestação podem ser boas candidatas a estratégias de prevenção de doenças cardiovasculares [34].

3.3.1 Aumento dos fatores de risco cardiovascular após pré-eclâmpsia

Um estudo demonstrou um aumento de 12 vezes no risco de doenças cardiovasculares em mulheres com historial de pré-eclâmpsia e síndrome metabólica, em comparação com mulheres sem historial destas patologias [89]. Já Ray et al. verificaram que o risco de desenvolver síndrome metabólica ao longo da vida é maior em mulheres que tiveram pré-eclâmpsia precoce, em comparação com aquelas que tiveram pré-eclâmpsia tardia [90].

3.3.2 Associação de pré-eclâmpsia com risco cardiovascular futuro

Um estudo que envolveu 1,03 milhões de mulheres, das quais nenhuma tinha histórico de doenças cardiovasculares antes da sua primeira gestação, demonstrou que a incidência destas doenças era praticamente o dobro em mulheres que sofreram algum distúrbio mediado pela placenta incorreta (situações como pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional ou descolamento prematuro da placenta) [90]. Lin et al. demonstrou, num grupo com mais de 1,13 milhões de mulheres cuja gravidez foi afetada pela pré-eclâmpsia, que estas tinham um risco aumentado para eventos cardiovasculares *major*, como enfarte do miocárdio, AVC ou ataque cardíaco [91]. Kestenbaum et al., num grupo semelhante de mulheres demonstrou um aumento na taxa de hospitalização devida a eventos cardiovasculares [92].

Diversos outros estudos, com acompanhamento das doentes até 37 anos após a gestação com pré-eclâmpsia, são unânimes na demonstração de maiores riscos para hospitalização, morbidade e mortalidade relacionados com eventos cardiovasculares durante a vida destas mulheres [93].

3.3.3 Associação de pré-eclâmpsia e risco de hipertensão crónica no futuro

O desenvolvimento de hipertensão crónica em mulheres que tiveram gestações com pré-eclâmpsia tem sido demonstrado por diversos estudos [93], sendo este risco mais elevado caso a pré-eclâmpsia surja antes das 30 semanas de gestação [94] ou numa situação de pré-eclâmpsia grave [95]. Um estudo na Noruega relatou um aumento do consumo de anti-hipertensivos em mulheres que tiveram uma patologia hipertensiva durante a sua gravidez, em comparação com mulheres normotensas [57]. O anexo 4 descreve, resumidamente, a associação entre pré-eclâmpsia e hipertensão no futuro.

3.3.4 Associação de pré-eclâmpsia e rigidez arterial

O PWV (*pulse wave velocity*) é uma unidade que serve para determinar o grau de rigidez arterial. Sabe-se que um elevado PWV corresponde a uma rigidez arterial aumentada - ambos são característicos da pré-eclâmpsia [96].

Um estudo realizado por Evans et al. concluiu que poderá haver uma relação entre um aumento persistente da rigidez arterial e a pré-eclâmpsia [97], resultados que foram confirmados por Yinon et al. [98].

3.3.5 Associação de pré-eclâmpsia com hiperlipidémia gestacional ou resistência à insulina

Um estudo efetuado por Carr et al. concluiu que após uma gravidez com pré-eclâmpsia, o risco de desenvolver diabetes mellitus na gestante aumenta até duas vezes [99]. Um estudo retrospectivo anterior, de Callaway, que avaliou a incidência de diabetes mellitus em mulheres de 21 anos após uma gestação complicada com doenças hipertensivas já tinha descrito dados semelhantes, ou seja, um aumento na incidência de diabetes nestas mulheres [100]. Este

maior risco de desenvolver diabetes nesta população reforça uma possível associação entre síndrome metabólica e pré-eclâmpsia.

3.3.6 Associação de pré-eclâmpsia com doenças vasculares periféricas e enfarte cardíaco

O estudo do *The Stroke Prevention in Young Women Study* propôs a pré-eclâmpsia como um fator de risco para enfarte, tendo verificado uma maior incidência de morte por este em mulheres com historial de pré-eclâmpsia, comparado com mulheres normotensas [101, 102]. Estes resultados são consistentes com os estudos de Garovic et al. e Lin et al. que descrevem um risco mais elevado de enfarte em mulheres que tiveram patologias hipertensivas durante a gravidez [57, 91].

3.4 COMPLICAÇÕES FUTURAS EM CRIANÇAS NASCIDAS DE MULHERES COM PRÉ-ECLÂMPسيا

Diversos estudos têm estudado as implicações que a pré-eclâmpsia tem na saúde futura das crianças a nível cardiovascular. Estes estudos têm descrito que a pressão arterial destas crianças está elevada, em média, 2,39 mmHg (sistólica) e 1,35 mmHg (diastólica), em comparação com crianças nascidas de mães normotensas e um aumento no índice de massa corporal de 0,62Kg/m² [103]. O estudo *Helsinki Birth Cohort Study* acrescentou ainda que existe um risco duas vezes superior de estas crianças sofrerem um enfarte durante o seu período de vida [104]. Davis et al. propuseram que as adaptações metabólicas sofridas no feto podem manifestar-se como doenças cardiovasculares com o avançar da idade [105].

Relativamente ao impacto no perfil lipídico ou no metabolismo da glucose em crianças nascidas de mulheres com pré-eclâmpsia, os estudos existentes apontam para um aumento no colesterol total, não se verificando, até hoje, diferenças nos níveis de insulina. Contudo, a escassez de estudos efetuados sobre esta temática impede que sejam retiradas mais conclusões [103].

3.5 PREVENÇÃO

Tendo em conta todos os riscos associados à pré-eclâmpsia, tanto para a mãe como para o feto, seria do maior interesse que, para além de uma deteção precoce da doença e da avaliação do risco de desenvolver a doença, pudessem ser implementadas medidas de prevenção de modo a melhorar o desenvolvimento da gravidez. Neste contexto, cada vez mais estudos têm sido efetuados na tentativa de encontrar intervenções terapêuticas (farmacológicas e não farmacológicas) que possam evitar o desenvolvimento e/ou progressão da pré-eclâmpsia. Até agora, nenhuma terapia eficaz foi descoberta - uma das razões para isto é o facto da patogénese da doença ocorrer semanas antes da doente se tornar sintomática.

3.5.1 Ácido Acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (em baixas doses) foi sugerido como uma potencial terapêutica para reduzir a incidência de pré-eclâmpsia. A base desta proposta é o facto de alguns dos sintomas da pré-eclâmpsia serem devidos a uma disfunção endotelial e, conseqüentemente, da agregação plaquetária. Assim, o ácido acetilsalicílico poderia reduzir a frequência e severidade da pré-eclâmpsia através da sua capacidade de bloquear a produção de tromboxano [33], melhorar a invasão trofoblástica e reduzir a inflamação [106]. Diversos estudos demonstraram um efeito benéfico em doentes com elevado risco para pré-eclâmpsia [34]. Esta continua a ser a terapêutica de eleição na prevenção da pré-eclâmpsia, com diversas organizações (NICE, OMS) a recomendarem o uso de doses baixas de ácido acetilsalicílico (75-100mg/dia) em grávidas com elevado risco de desenvolver a doença, iniciando a sua toma a partir das 12 semanas de gestação, mantendo até ao nascimento da criança [82, 107]. As normas de orientação clínica do Hospital São Teotónio em Viseu aconselham a toma de 100 mg/dia de ácido acetilsalicílico em grávidas com um ou mais fatores de alto risco ou dois ou mais fatores de risco moderado [31]. Relativamente a outros agentes antitrombóticos, o uso da heparina ou dalteparina não revelaram, até hoje, efeito benéfico [106].

3.5.2 Suplementação de Cálcio

Uma dieta pobre em cálcio e concentrações sanguíneas de cálcio baixas estão associadas a pré-eclâmpsia [34]. Atualmente, o suplemento de cálcio para a prevenção da pré-eclâmpsia está apenas aconselhado em mulheres grávidas com baixa ingestão de cálcio (<600 mg/dia), nas quais a OMS recomenda um suplemento de 1,5-2g de cálcio [108], sendo esta de uma importância maior em países e populações em vias de desenvolvimento, reconhecidas pelas suas maiores carências nutricionais. Esta suplementação não está recomendada em mulheres com uma normal ingestão de cálcio na dieta (cerca 1200 mg/dia).

3.5.3 Outros suplementos

Outros tipos de suplementos têm sido sugeridos como potencialmente benéficos na prevenção da pré-eclâmpsia. Apesar da existência de alguns estudos, os resultados têm-se mostrado discrepantes e pouco consensuais.

Assim, de acordo com a NICE [82], com o intuito de prevenir a pré-eclâmpsia (e outras patologias hipertensivas da gravidez), uma vez que as suas ações e efeitos benéficos não estão plenamente descritas, não são recomendados os seguintes suplementos:

- Magnésio;
- Ácido fólico;
- Antioxidantes (vitamina C e E);
- Óleos de peixe;
- Vitamina D;

A NICE também não recomenda qualquer restrição na ingestão de sal somente para a prevenção da pré-eclâmpsia [82].

A suplementação com L-arginina tem-se mostrado promissora em reduzir o risco de pré-eclâmpsia, como demonstrado por diversos estudos [34, 109]. Contudo, mais estudos serão necessários até que a L-arginina se possa confirmar como uma terapêutica válida na prevenção da pré-eclâmpsia.

3.5.4 Intervenções no estilo de vida

No contexto das intervenções ao nível do estilo de vida, os maiores estudos têm sido feitos em relação ao exercício físico. Apesar de a obesidade ser reconhecida como um fator de risco para a pré-eclâmpsia, vários estudos falharam em verificar os efeitos benéficos de uma mudança na dieta ou da prática de exercício físico regular na prevenção desta doença [34, 106].

Resumindo, o ácido acetilsalicílico em baixa dose é o único método de prevenção da pré-eclâmpsia na qual há um consenso e uma evidência robusta nas diversas *guidelines* internacionais. Exceção feita para a suplementação do cálcio numa população específica de grávidas com uma dieta pobre em cálcio, todas as outras intervenções preventivas carecem de eficácia comprovada e não devem ser prescritas.

No futuro, aguardam-se mais estudos de modo a que a prevenção da pré-eclâmpsia se torne cada vez mais eficaz.

4. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA PRÉ-ECLÂMPسيا

O tratamento anti-hipertensivo na população não-grávida está bem definido, tanto a nível da terapêutica farmacológica como não-farmacológica, e nos objetivos a atingir relativamente à pressão arterial consoante a severidade da doença, estando extensivamente comprovados os benefícios para os doentes. Contudo, devido à complexidade inerente à gravidez e aos riscos que a terapêutica farmacológica comporta para o feto e para a mãe, as diversas *guidelines* existentes para o controlo da HTA não podem ser diretamente extrapoladas para as grávidas.

O uso de medicação durante o período de gestação continua a ser um dos grandes desafios da medicina moderna, devido à quantidade de riscos que aporta tanto para a mãe como para o feto. Devido a uma grande escassez de estudos nesta população específica a nível farmacológico, de efeitos adversos e teratogenicidade, os dados disponíveis são insuficientes para garantir a segurança da administração de diversos medicamentos durante a gestação, o que impossibilita uma avaliação mais clara do binómio risco-benefício da terapêutica, sendo este tema alvo de diversas controvérsias [8, 10]. As diversas questões éticas que naturalmente e compreensivelmente se levantam na realização de ensaios clínicos nas gestantes, atrasam a utilização de medicamentos mais recentes ou o desenvolvimento de terapias mais direcionadas para esta população específica.

De modo a tentar estratificar o nível de segurança do uso de fármacos durante a gravidez, a U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) decidiu catalogar os medicamentos em categorias de risco (A, B, C, D e X), baseando-se em dados obtidos de estudos em humanos e animais acerca dos riscos para o feto da exposição a um determinado fármaco [110]. De acordo com esta classificação, de modo resumido, o risco aumenta da categoria A para a categoria X, correspondendo a categoria A a um fármaco seguro. As características de cada categoria estão descritas na Tabela 8 [110]. Em julho de 2015, a FDA, consciente e atenta aos comentários que recebeu acerca deste sistema de cinco letras, que relatavam o facto de essa classificação induzir em erro os clínicos e os doentes, resultando em falsas premissas acerca do real significado da classificação dos fármacos, decidiu alterar este sistema para o *Pregnancy and Lactation Labeling final Rule* (PLLR) [111]. O PLLR, que ainda está em fase de implementação, irá permitir um melhor aconselhamento e informação às gestantes e aos clínicos, apesar de ainda não providenciar um “Sim” ou “Não” definitivo relativamente ao uso de um fármaco, na maioria dos casos. A interpretação do clínico, numa avaliação caso a caso, será, ainda, determinante. O sistema de classificação por letras será descontinuado, de acordo com a FDA, até 29 de junho de 2018, sendo então definitivamente substituído pelo PLLR [111].

Apesar de não obter um consenso absoluto e caminhar para a sua substituição, a classificação por letras ainda é, atualmente, uma ferramenta muito útil quando se pretende instituir uma terapêutica farmacológica numa grávida.

Tabela 8 - Classificação dos fármacos na gravidez, pela FDA. Adaptado de FDA [110].

CATEGORIA	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
A	Estudos não demonstraram riscos para o feto durante o primeiro trimestre da gestação (e não há evidência de riscos nos trimestres seguintes).
B	Estudos em animais não demonstraram riscos para o feto. Contudo, não existem estudos em mulheres grávidas.
C	Estudos em animais demonstraram efeitos adversos no feto, não existindo estudos em humanos. Contudo, os potenciais benefícios podem justificar o seu uso em gestantes, apesar dos riscos potenciais.
D	Existem provas de risco fetal humano, baseado em reações adversas verificadas em estudos humanos ou na investigação. Contudo, os potenciais benefícios podem justificar o seu uso em gestantes, apesar dos riscos potenciais.
X	Estudos em animais ou humanos demonstram anomalias fetais e/ou existem dados que comprovam risco fetal humano baseado em reações adversas verificadas em estudos humanos ou na investigação. Os riscos envolvidos no uso do fármaco em gestantes superam claramente os potenciais benefícios.
M	Classificação baseada na informação do titular do AIM ou do fabricante.

A maioria dos fármacos administrados durante a gravidez pertence à categoria C do sistema de classificação da FDA, segundo diversos autores [5, 21]. A administração desta categoria de fármacos é justificada quando os potenciais benefícios do fármaco são superiores aos riscos potenciais para a gestante e para o feto.

Diversos estudos indicam que há um potencial benefício da terapêutica anti-hipertensora na grávida, pois esta irá reduzir a probabilidade de desenvolver hipertensão severa (e, assim, evitar os riscos associados a esta), melhorar a função renal e ainda reduzir o número de dias de internamento hospitalar. Contudo, em termos de benefício direto para o feto ou de melhoria perinatal, esta terapêutica não demonstrou efeitos benéficos. O tratamento anti-hipertensivo também não é capaz de prevenir a evolução de algumas complicações hipertensivas na grávida, caso da pré-eclâmpsia ou descolamento prematuro da placenta [11].

Atualmente, não existem dados que comprovem a necessidade do uso de anti-hipertensores em grávidas com pré-eclâmpsia leve ou moderada nas quais os valores tensionais reflitam uma HTA leve (<150/100 mmHg), uma vez que estes casos podem evoluir satisfatoriamente sem recorrer à medicação, devido ao efeito hipotensor que acompanha fisiologicamente a gestação [24]. Diversas *guidelines* apontam que o início da terapêutica farmacológica só deverá ter lugar caso a pressão arterial se aproxime dos valores da hipertensão severa (ou seja, PAS \geq 150-160 mmHg ou PAD \geq 100-110 mmHg) [31, 82, 85, 87]. Uma diminuição repentina e extensa da pressão arterial (>25%) não é aconselhada, pois pode aumentar o risco de hipoperfusão de órgãos-alvo maternos e potencialmente colocar em causa a correta circulação sanguínea uteroplacentária [82].

A necessidade da administração de uma terapêutica anti-hipertensora na gestante e a escolha do respetivo fármaco deve ser sempre efetuada tendo em vista a relação custo-benefício, sendo que a escolha da terapêutica é baseada, normalmente, no consenso de

especialistas e na experiência dos clínicos [23]. Independentemente da farmacoterapia instituída, os objetivos, de um modo geral, são [24]:

- Atingir os valores de pressão arterial adequados - no caso das grávidas, é importante garantir que se evitam situações de hipotensão ou hipoperfusão placentária, de modo a não colocar em risco a saúde do feto e da mãe [23];
- Proteger a gestante de situações agudas ou lesões irreversíveis durante e imediatamente após a gestação, almejando sempre um bom prognóstico perinatal [24];
- Para a gestante, especificamente, é essencial a prevenção de complicações cardiovasculares da hipertensão grave (como o descolamento prematuro da placenta, AVC, hipoperfusão e consequente lesão de órgãos-alvo e, no limite, morte) e evitar o agravamento de patologias hipertensivas mais graves, como pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou síndrome *HELLP*, com especial ênfase na proteção do sistema nervoso central [24];
- Para o feto, especificamente e quando possível, é importante prolongar a gestação o tempo suficiente para que sejam evitadas complicações relacionadas com a sua prematuridade ou insuficiente maturação de órgãos (principalmente, os pulmões) [24].

A exposição aos fármacos durante a gestação acarreta possíveis riscos e consequências para a mãe e para o feto, devendo a decisão de instituir a terapêutica farmacológica ser baseada num equilíbrio entre os efeitos na gestante a curto prazo e as possíveis consequências a curto e longo prazo no feto/recém-nascido. Os riscos que a terapêutica anti-hipertensora aportam sobre o feto são, sobretudo, os relacionados com a insuficiente perfusão uteroplacentária.

Na seleção da terapêutica anti-hipertensora na gravidez deve ter-se em especial atenção o tempo de gestação, de maneira a não colocar em risco o correto desenvolvimento e segurança do feto. O primeiro trimestre de gestação é o mais importante, uma vez que é nesse período que surge a organogénese e a formação do tubo neural - a administração de um fármaco durante este período pode ter efeitos teratogénicos e aumentar a incidência de malformações, sendo de vital importância a decisão sobre a necessidade de terapêutica farmacológica e, eventualmente, uma escolha criteriosa do fármaco a administrar à gestante. A exposição a fármacos ao longo do segundo e terceiro trimestres também pode ter consequências para o feto, nomeadamente no seu crescimento e desenvolvimento. Relativamente aos períodos finais da gestação, os fármacos podem condicionar ou precipitar o parto e ainda despoletar efeitos adversos no recém-nascido (Figura 4).

uma apresentação muito heterogênea de gestante para gestante, um tratamento individualizado deverá ser sempre apresentado [8].

Assim, os objetivos da terapêutica farmacológica na pré-eclâmpsia leve são: impedir o agravamento da doença para a forma grave, estabelecer o tempo de gestação e avaliar a prematuridade pulmonar do feto. No caso de se estar perante uma pré-eclâmpsia grave, os objetivos passam pela profilaxia de convulsões, planeamento do parto e controlo apertado da hipertensão.

Embora esta situação seja pouco frequente, a interrupção médica da gravidez é uma medida que pode ser exigida caso a gestante apresente sintomas como HTA grave, persistente e não controlada, deterioração da função renal, síndrome *HELLP* ou eclâmpsia que não responde à terapêutica farmacológica. Caso a gestante apresente um quadro de hipertensão grave descontrolada por 24-48h e sinais de alerta como lesões de órgãos-alvo ou sinais de convulsões (cefaleias, dor epigástrica), opta-se pela antecipação do parto [8]. Em casos menos severos, o objetivo passa por alargar o tempo de gestação através de terapêutica anti-hipertensora, repouso e monitorização da mãe e do feto, de modo a permitir ao feto uma maturação adequada (principalmente pulmonar) e impedir as consequências que advêm de um parto prematuro [23].

O tratamento anti-hipertensor na grávida com pré-eclâmpsia só deve iniciar-se quando a pressão arterial atingir os níveis da hipertensão severa, ou seja, com PAS>150-160 mmHg e PAD>100-110 mmHg (as diversas *guidelines* nacionais e internacionais não são consensuais na definição deste valor). Abaixo desses valores, apenas é aconselhada uma rigorosa monitorização na gestante, uma vez que os benefícios de uma terapêutica anti-hipertensora, nestes casos, são incertos [113].

As mulheres hipertensas que pretendam engravidar devem assegurar que avaliam a sua medicação anti-hipertensora antes da conceção. Por exemplo, os IECAs (Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina) e os ARAs (Antagonistas dos Recetores da Angiotensina) devem ser interrompidos antes da conceção ou imediatamente após confirmação da gravidez e devem ser evitados durante toda a gestação - estes fármacos são teratogénicos e causam restrição do crescimento intrauterino e morte fetal [4, 31].

De seguida apresenta-se um resumo da farmacoterapia instituída na pré-eclâmpsia e eclâmpsia, baseada nas mais recentes *guidelines* nacionais e internacionais, de modo a reunir todas as informações de forma mais consensual possível neste trabalho.

4.1.1 Pré-eclâmpsia leve

Como já foi sendo referido ao longo do trabalho, a terapêutica anti-hipertensora na grávida com pré-eclâmpsia leve só se justifica quando os valores tensionais se elevam até ao postulado para a hipertensão moderada - os valores tensionais que as *guidelines* e a bibliografia apontam variam entre eles, mas pode-se considerar os valores como PAS \geq 150 mmHg ou PAD \geq 100 mmHg. Até estes valores, é tomada uma atitude expectante, na qual é

aconselhado à gestante o repouso relativo no leito, vigilância da pressão arterial e é avaliada a necessidade de internamento. O objetivo é evitar a evolução para a forma grave da doença.

Nos casos em que a grávida apresenta um quadro de hipertensão moderada, a terapia de 1ª linha é a nifedipina, administrada *per os* numa formulação de libertação prolongada (as formas de libertação imediata e sub-linguais estão contraindicadas). Outros fármacos do grupo da nifedipina também podem ser administrados, porém a preferência recai sobre a nifedipina pois esta é o único fármaco da classe que já foi verdadeiramente testado em grávidas, sendo o seu perfil de eficácia e segurança mais conhecido. Alternativamente à nifedipina, pode ser administrada a metildopa ou, mais raramente, o atenolol, também numa forma oral. A NICE refere como fármaco de 1ª linha para a forma leve da doença o labetalol - contudo, este é reservado, em Portugal, para as formas graves da pré-eclâmpsia [82].

A tabela 9 resume a terapêutica farmacológica que deve ser instituída em grávidas com pré-eclâmpsia leve.

Tabela 9 - Proposta de atuação e terapêutica a instituir na pré-eclâmpsia leve.

PRÉ-ECLÂMPسيا LEVE		
Pressão arterial <150/100 mmHg	Pressão arterial ≥150/100 e <160/110 mmHg	
Tratamento expectante. Aconselha-se à gestante: <ul style="list-style-type: none"> • Vigilância regular da pressão arterial; • Repouso relativo no leito em decúbito lateral esquerdo; • Avaliar a necessidade de internamento. 	1ª Linha	2ª Linha
		<ul style="list-style-type: none"> • Nifedipina <i>per os</i>, fórmula de libertação prolongada, 30-60 mg 1 vez/dia (de manhã), máximo 120 mg/dia.

4.1.2 Pré-eclâmpsia grave

A pré-eclâmpsia grave pressupõe um quadro hipertensivo grave na grávida. Devido aos elevados riscos que esta forma da patologia representa para a grávida, o seu internamento hospitalar é aconselhado, com vigilância contínua. De igual modo, deve iniciar-se rapidamente a instituição da terapêutica anti-hipertensora e, caso a grávida apresente sinais de eclâmpsia iminente, iniciar também a profilaxia de convulsões. O objetivo da terapêutica é manter a gestante com valores de pressão arterial inferiores a 150/100 mmHg e evitar a progressão para eclâmpsia.

A primeira linha na pré-eclâmpsia grave é o labetalol (intravenoso). A asma é uma contraindicação para o uso deste fármaco. Como alternativa, pode usar-se a nifedipina *per os*. A hidralazina (intravenosa) também é uma alternativa válida e consensual, contudo este medicamento foi retirado do mercado português devido ao incumprimento das boas normas de fabrico, não tendo obtido, até hoje, nova autorização de colocação no mercado.

A tabela 10 resume a terapêutica farmacológica a instituir na pré-eclâmpsia grave.

Tabela 10 - Proposta de atuação terapêutica a instituir na pré-eclâmpsia grave

PRÉ-ECLÂMPRIA GRAVE		
1ª Linha	2ª Linha	
Labetalol	Nifedipina	Hidralazina
<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar bólus 20mg EV (2 minutos); • Repetir doses de 20-80mg a cada 10 minutos, com dose cumulativa máxima de 300mg; • Dose de manutenção: 6-8 mL/h (ajustar conforme clínica entre 2-12 mL/h). 	<ul style="list-style-type: none"> • 10-20 mg, em fórmulas de liberação imediata (contraindicada administração sublingual). 	<ul style="list-style-type: none"> • Bólus 5 mg EV (2 minutos); • Repetir doses a cada 20 minutos, até total de 20mg; • Dose de manutenção: 2 mg/h.

4.1.3 Eclâmpsia

Na eclâmpsia, a terapêutica mais importante é a anticonvulsiva. Todas as *guidelines* preconizam, para prevenção de convulsões, uma dose de carga endovenosa (EV) de 4-6g de sulfato de magnésio, em infusão lenta.

No caso de a grávida sofrer convulsões devido a eclâmpsia, deve-se aguardar que o episódio cesse (normalmente duram cerca de 90 segundos), devendo-se iniciar a terapêutica com sulfato de magnésio. A prevenção das convulsões deve ser efetuada em todas as situações de pré-eclâmpsia grave com sinais eminentes de eclâmpsia. Nestes casos, é necessário manter-se a farmacoterapêutica por um período de 24h após o parto ou após o último episódio convulsivo. As contraindicações para o uso de sulfato de magnésio são insuficiência cardíaca e *miastenia gravis*. Os valores de magesémia devem ser controlados regularmente, de modo a evitar complicações relacionadas com a hipermagnesémia (estas serão abordadas posteriormente neste trabalho).

Alternativamente ao sulfato de magnésio, pode-se usar o diazepam. Esta terapêutica não reúne o consenso de todas as *guidelines* consultadas - a NICE [114] não recomenda o uso de diazepam, uma vez que este está associado a maior mortalidade fetal e materna do que o sulfato de magnésio. Contudo, todas as outras *guidelines* consultadas indicam o diazepam como terapêutica de 2ª linha na profilaxia de convulsões na eclâmpsia. O resumo da terapêutica com sulfato de magnésio está descrito na tabela 11.

Nas situações de eclâmpsia, além da terapêutica anticonvulsivante, é mandatória a instituição de terapêutica anti-hipertensora semelhante à adotada na pré-eclâmpsia grave (labetalol, nifedipina ou hidralazina).

Tabela 11 - Terapêutica proposta para a prevenção de convulsões na pré-eclâmpsia e eclâmpsia.

SULFATO DE MAGNÉSIO		
Dose de carga	Dose de manutenção	Dose de reforço (se necessária)
<ul style="list-style-type: none"> • 4-6g EV, infusão lenta (20 minutos); • 2-3 ampolas de 10mL a 20% (2000mg/100mL); • Ritmo de perfusão: 200-300mL/h. 	<ul style="list-style-type: none"> • 2-3g EV; • 8 ampolas de 10 mL a 50% (5000mg/100mL); • Ritmo de perfusão: 50-75mL/h <p>Manter por 24h após parto ou após última convulsão.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2g EV, infusão lenta (10 minutos); • 1 ampola de 10mL a 20% (2000mg/100mL) se recorrência de convulsões.
<p>Contraindicação ou refratoriedade ao Sulfato de magnésio: Diazepam, 5mg EV em 5 min, repetir até dose máxima de 20 mg.</p>		

4.1.4 Maturação pulmonar fetal

Neste caso, apesar de todas as *guidelines* referirem os benefícios e aconselharem o uso de corticoterapia para a maturação pulmonar fetal, apenas a NICE [114] e os Protocolos da Maternidade Alfredo da Costa [87] especificam o fármaco a usar (betametasona) e qual a dosagem a usar (Tabela 12). As idades gestacionais a partir do qual se deve administrar o corticosteroide vão desde as 24 semanas de gestação até a um limite que varia entre as 34 e as 36 semanas [87, 114]. Estudos mais recentes apontaram vantagens em alargar o período gestacional para a administração de corticosteroides até às 36 semanas, sendo esse o limite da idade que vai ser considerado neste trabalho.

A corticoterapia será então administrada a uma grávida cujo feto tenha entre 24 e 36 semanas de gestação e cujo parto esteja planeado ou seja provável até um limite de 7 dias.

A dexametasona é uma alternativa à betametasona, possuindo índices de segurança e eficácia semelhantes [135].

Tabela 12 - Terapêutica proposta para a maturação pulmonar fetal

CORTICOSTEROIDES PARA MATURAÇÃO PULMONAR FETAL
Betametasona
<p>Administrar 2 doses de 12mg de betametasona (Intramuscular), intervaladas 24h entre cada dose, se cumprir os seguintes pressupostos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feto com idade gestacional compreendida entre as 24 e 36 semanas; • Parto planeado ou provável até limite de 7 dias.

4.2 CONTROLO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO

4.2.1 Nifedipina, Amlodipina e Isradipina - Antagonistas dos canais de cálcio

Os antagonistas dos canais de cálcio (também conhecidos como “bloqueadores da entrada do cálcio”) são considerados anti-hipertensores de primeira linha, atuando como potentes vasodilatadores de elevada eficácia e segurança. O mecanismo de ação destes fármacos consiste na inibição do influxo de iões cálcio através da sua ligação à subunidade α_1 dos canais de cálcio tipo-L dependentes de voltagem. No caso da classe das dihidropiridinas (à qual pertencem a nifedipina, a amlodipina e a isradipina), a sua ação é mais direcionada ao nível do músculo liso, resultando numa dilatação das artérias e arteríolas (as veias são pouco afetadas) e, conseqüentemente, na diminuição da resistência periférica [115].

O grande destaque deste grupo de fármacos vai para a nifedipina, pois é considerada como um agente anti-hipertensor seguro e eficaz na gravidez, pois não apresenta risco teratogénico para o feto, mesmo durante o 1º trimestre da gravidez [10, 21]. A maioria dos fármacos deste grupo têm um rápido início de ação, têm formas orais disponíveis (úteis na adesão do doente à terapêutica) que são bem absorvidas no trato gastrointestinal. A diferença da nifedipina para a isradipina ou para a amlodipina, reside nas diferentes propriedades farmacocinéticas, que vão determinar o intervalo de dosagem e a intensidade de alguns efeitos secundários (como as cefaleias e rubor) [115].

Os efeitos adversos destes antagonistas dos canais de cálcio estão relacionados com a sua ação farmacológica e incluem taquicardia, cefaleias, tonturas, edema periférico, astenia, náuseas e rubor facial. O uso destes fármacos está contra-indicado no enfarte agudo do miocárdio, no choque e na estenose aórtica grave [116].

A FDA classifica estes fármacos na classe C de risco na gravidez (FDA). Contudo, nalguns estudos mais recentes em animais, as dihidropiridinas não demonstraram efeitos teratogénicos e, de acordo com alguns autores, estes dados parecem ser extensivos ao ser humano [116]. O uso destes fármacos também não revelou diminuição do fluxo sanguíneo uteroplacentário, não havendo uma associação com prematuridade, baixo peso ao nascer e efeitos ao nível do desenvolvimento cognitivo. No entanto, existe a possibilidade de causarem hipotensão materna ou *stress* fetal [21]. Mustafa et al. relataram um possível efeito tocolítico (relaxante) e a capacidade de estes fármacos retardarem a progressão para o parto [5]. Relativamente ao aleitamento, a nifedipina é o único destes fármacos que pode ser usado, uma vez que passa para o leite em quantidades demasiado pequenas para ser perigosa.

Estes fármacos tornaram-se a principal classe de anti-hipertensores usados no tratamento da HTA durante a gravidez, tendo um papel preponderante na terapêutica da pré-eclâmpsia. A nifedipina é o fármaco mais usado devido ao seu perfil de eficácia e segurança para a gestante e para o feto, sendo o fármaco de 1ª linha na pré-eclâmpsia leve (nestes casos, é possível a substituição por amlodipina ou isradipina, que têm perfis semelhantes de eficácia e segurança) [31]. A grande vantagem da nifedipina em relação aos outros fármacos é a sua possibilidade de ser usada durante a lactação [116]. No caso da pré-eclâmpsia grave, apenas

é referido o uso da nifedipina como agente de 2ª linha no tratamento de emergências hipertensivas, sendo uma alternativa válida ao labetalol (o fármaco de 1ª linha nestas situações) [31]. De referir que na terapêutica com nifedipina, são sempre usadas formulações orais (as sublinguais são uma contraindicação absoluta) de libertação prolongada (para a pré-eclâmpsia leve) ou libertação imediata (para a pré-eclâmpsia grave).

4.2.2 Metildopa - Agonista dos recetores α -adrenérgicos

A metildopa é um agente anti-hipertensor de ação central, ou seja, de atuação no sistema nervoso central. Este pró-fármaco é metabolizado nos neurónios adrenérgicos, à sua forma ativa, a α -metilnorepinefrina (Figura 5) que fica retida nas vesículas de armazenamento, podendo ser libertada para a fenda sináptica. Assim que este “falso” neurotransmissor é libertado no terminal nervoso, provoca um *feedback* positivo que leva à inibição da libertação de norepinefrina, ou seja, a neurotransmissão através da norepinefrina é inibida. Esta inibição diminui o efeito do sistema nervoso simpático no coração e nos vasos sanguíneos, reduzindo a resistência vascular sistémica sem causar alterações fisiológicas significativas na frequência ou débito cardíacos [117].

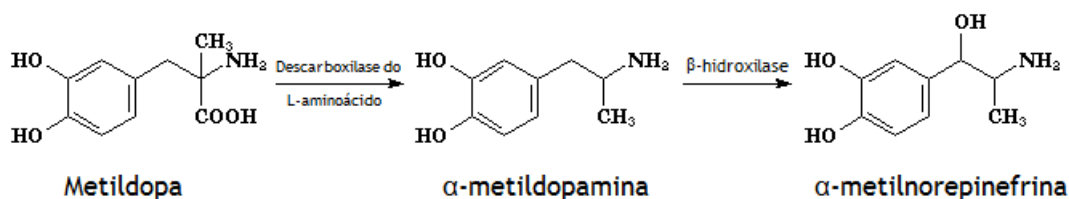


Figura 5 - Reação de metabolização da metildopa. Adaptado de Patrick [118].

A metildopa é um agente eficaz na hipertensão ligeira a moderada, com capacidade para evitar a progressão para formas mais graves de hipertensão [21]. Deve ser apenas administrada *per os*, numa dose que não exceda os 3g diários (geralmente, entre 250-500mg, 2 a 3 vezes por dia é o mais aconselhado) [119]. O seu uso não é recomendado em grávidas com hipertensão grave. Devido ao seu mecanismo de ação, a diminuição da pressão arterial é máxima apenas 6 a 8 horas após a toma de uma dose [117].

Sendo um dos hipertensores mais estudados e, até determinada altura, um dos mais usados na terapia da hipertensão, o seu perfil de segurança e efeitos adversos está muito bem documentado. Assim, diversos estudos demonstraram que a metildopa não é teratogénica, não prejudica a hemodinâmica uteroplacentária ou fetal, não altera o bem-estar fetal nem o peso ao nascimento [21]. A FDA classifica a metildopa como classe B e o seu uso durante o aleitamento mostrou-se seguro (passa para o leite materno em concentrações muito baixas para ser prejudicial). De notar que este é um dos únicos fármacos cujos estudos avaliaram o desenvolvimento, a longo prazo, de crianças sujeitas ao efeito da metildopa durante a gestação - esses estudos comprovaram a tolerância das crianças ao fármaco, não estando associados defeitos congénitos [120].

Os efeitos adversos da metildopa relacionam-se com a diminuição do tônus simpático periférico, revelando-se na forma de sonolência, sedação, depressão, fadiga e xerostomia. Efeitos adversos mais raros e não relacionados com a sua ação farmacológica são a disfunção hepática, anemia hemolítica e trombocitopenia [117, 119].

A metildopa é uma escolha válida e segura como agente de 1ª ou 2ª linha (alternativamente aos antagonistas dos canais de cálcio) no controlo da hipertensão moderada na pré-eclâmpsia leve [31].

4.2.3 Atenolol - Antagonista dos recetores β -adrenérgicos

O atenolol é um dos fármacos indicados nas diversas *guidelines* com uso específico em patologias hipertensivas na gravidez. Este antagonista dos recetores β -adrenérgicos (também chamado β -bloqueador) possui cardiosseletividade, logo é menos propenso a provocar crises de broncoespasmo, e não tem atividade simpaticomimética intrínseca [121].

Diversos estudos têm levantado questões sobre a eficácia e segurança dos β -bloqueadores, principalmente em relação aos bloqueadores dos canais de cálcio, nomeadamente a nifedipina [5, 21, 122]. Contudo, no caso específico do atenolol, devido às características mencionadas no parágrafo anterior, a sua eficácia e menor incidência de efeitos adversos, face a outros fármacos do mesmo grupo, torna-o numa alternativa útil à nifedipina na pré-eclâmpsia leve [31, 86].

O atenolol é classificado pela FDA como categoria D de risco na grávida, sendo o seu uso aconselhado apenas quando os benefícios para a mãe suplantam os riscos para o feto, embora não tenha sido associado a teratogenicidade [123]. O uso deste fármaco durante a gestação tem sido relacionado com baixo peso fetal e restrição do crescimento intrauterino [123]. A lactação deve ser usada com cuidado, uma vez que passa extensivamente para o leite materno. Apesar disso, nas doses que o atenolol é administrado, não deverá representar riscos de maior para o lactente.

Relativamente aos efeitos adversos na mãe, os mais importantes são o broncoespasmo e broncoconstrição (doentes com asma ou DPOC devem evitar a toma de atenolol), agravamento de crises hipoglicémicas, bradicardia, hipotensão postural e tonturas [121]. Deve-se ter em atenção que o efeito anti-hipertensor do atenolol é contrariado pela utilização simultânea de AINEs, sendo assim de evitar a associação destes fármacos.

O atenolol é um agente de 2ª linha indicado para a terapêutica de manutenção da hipertensão crónica em doentes com pré-eclâmpsia leve, servindo como uma alternativa válida aos antagonistas dos canais de cálcio ou à metildopa [31].

4.2.4 Labetalol - Antagonista dos recetores α_1 e β -adrenérgico

O labetalol combina as ações seletiva competitiva no bloqueio dos recetores α_1 -adrenérgicos e ainda uma ação não-seletiva competitiva dos recetores β -adrenérgicos. Assim, esta substância pode ser identificada como um antagonista dos recetores α_1 e β adrenérgicos.

O bloqueio do recetor α_1 leva a um relaxamento do músculo liso vascular, com redução da resistência periférica e, conseqüentemente, vasodilatação. Já o bloqueio dos recetores β_1 faz-se sentir, essencialmente, pelo bloqueio da estimulação simpática do coração, levando a uma diminuição da frequência cardíaca [124]. Adicionalmente, a atividade simpaticomimética intrínseca do labetalol nos recetores β_2 contribui, também, para a vasodilatação [124].

Este fármaco é usado como anti-hipertensor de 1ª linha na pré-eclâmpsia grave e nas emergências hipertensivas (com pressão arterial superior a 160/110 mmHg), administrado via intravenosa, sendo este fármaco considerado o único bloqueador β que deve ser usado por via parentérica para este efeito [31, 125]. O labetalol também é usado na terapia de manutenção da pré-eclâmpsia leve, por via oral [31, 82]. O labetalol produz uma diminuição da pressão arterial dose-relacionada, sem taquicardia reflexa e sem provocar uma redução significativa da frequência cardíaca, sendo rápido a atuar.

O labetalol deve ser administrado com muita cautela em grávidas que tenham problemas respiratórios, principalmente asma. Nestes casos, deve antes optar-se pela administração de nifedipina.

Segundo a FDA, o labetalol é classificado na categoria C de risco na gravidez [123]. Apesar de ser compatível com a amamentação, uma vez que é pouco excretado pelo leite materno, outros fármacos podem ser preferíveis nesta situação [123]. Os efeitos adversos verificados nos recém-nascidos de mães que tomaram labetalol incluem hipotensão, bradicardia, hipoglicémia e depressão respiratória [126].

A administração de labetalol na grávida é considerada segura e eficaz e, devido ao seu perfil de segurança, tornou-se uma opção de 1ª linha nas emergências hipertensivas, suplantando outras alternativas terapêuticas, nomeadamente a hidralazina. O labetalol é mesmo o único anti-hipertensivo aprovado para o uso em grávidas no Reino Unido [82].

4.2.5 Vasodilatadores diretos - Hidralazina

A hidralazina é um fármaco da classe dos anti-hipertensores vasodilatadores. Esta tem a capacidade de atuar como relaxante seletivo do músculo liso das artérias, diminuindo a resistência vascular periférica. O seu mecanismo de ação ainda não está bem elucidado, mas pensa-se que pode interferir com o IP3 (inositol trifosfato) e, deste modo, inibir a libertação de iões cálcio a partir do retículo endoplasmático das células do músculo liso vascular [115].

A hidralazina é um fármaco de uso exclusivo hospitalar, com aplicação apenas nas emergências hipertensivas na pré-eclâmpsia grave, através de administração intravenosa, em tratamentos de curta duração [31]. Este fármaco provoca uma rápida diminuição da pressão arterial - esta situação pode ser considerada positiva para a mãe nos casos de emergência hipertensiva, contudo pode afetar o fluxo uteroplacentário e causar *stress* fetal [127].

No passado, a hidralazina era o fármaco de eleição no tratamento da pré-eclâmpsia grave. Contudo, devido ao seu perfil de efeitos adversos maternos e perinatais, quando comparada com o labetalol e a nifedipina em situações hipertensivas semelhantes, a hidralazina é hoje considerada um fármaco de 3ª linha, sendo usada apenas quando há refratoriedade aos

fármacos supracitados [83]. Os efeitos adversos estão associados com a vasodilatação excessiva ou ativação simpática reflexa e incluem, entre outros, descolamento prematuro da placenta, hipotensão ortostática, cefaleias, dor epigástrica, taquicardia, palpitações e tremores. Um dos grandes problemas destes efeitos adversos é a sua semelhança com os sintomas da pré-eclâmpsia, fazendo com que seja difícil para o clínico e para a doente a distinção entre os sintomas da doença e a iatrogenia do fármaco [21].

A hidralazina é classificada na categoria C do risco de gravidez da FDA [123]. O uso durante o aleitamento é aceitável, pois apesar de o fármaco ser excretado no leite materno, não há evidências suficientes de danos no feto.

Atualmente, a hidralazina não se encontra disponível no mercado português, tendo sido retirada em fevereiro de 2016 por ordem do INFARMED, devido à deteção de não conformidades críticas às Boas Práticas de Fabrico [128]. Contudo, este fármaco continua a ter um uso corrente e aprovado noutros países da União Europeia e nos Estados Unidos da América, confirmando a utilidade e importância da hidralazina a nível hospitalar. Apesar de existirem alternativas, uma nova autorização e reintrodução no mercado seria potencialmente benéfica.

4.3 PREVENÇÃO DE CONVULSÕES

4.3.1 Sulfato de magnésio

O sulfato de magnésio é o fármaco de eleição na profilaxia de convulsões na eclâmpsia e na pré-eclâmpsia. Quando estas convulsões não têm uma natureza auto-limitante, existe igualmente a necessidade de usar este composto para o controlo das mesmas, embora esta situação não ocorra com frequência [114]. O uso do sulfato de magnésio em grávidas com pré-eclâmpsia severa reduz em mais de 50% o risco de progressão para eclâmpsia, sendo também demonstrada uma diminuição na mortalidade materna e perinatal [129].

O mecanismo de ação do sulfato de magnésio ainda não está bem elucidado, mas pensa-se que previne ou controla as convulsões através do bloqueio da transmissão neuromuscular e da diminuição da quantidade de acetilcolina libertada na sinapse neuromuscular. O magnésio também atua a nível periférico, causando vasodilatação [130].

Os níveis normais de magnésio no plasma variam entre 1,5-2,5 mEq/L, sendo os níveis terapêuticos na prevenção das convulsões entre 4-8 mEq/L [31]. Níveis acima dos 9mEq/L começam a ser tóxicos e os sintomas são a perda do reflexo rotuliano, sedação, náuseas, diplopia e diminuição da frequência respiratória e da saturação de oxigénio. Quando os níveis de magnésio excedem os 12 mEq/L, situações de paralisia muscular e paragens respiratórias e cardíacas tornam-se possíveis, colocando a doente numa situação potencialmente fatal [31]. Para evitar que se atinjam quadros de intoxicação severa, a magesémia do doente deve ser determinada regularmente e deve manter-se uma vigilância apertada dos reflexos rotulianos, frequência respiratória e diurese. No caso de sobredosagem, os efeitos do sulfato de magnésio podem ser antagonizados pela administração de gluconato de cálcio. Importa

salientar que se forem cumpridos regimes terapêuticos definidos para o uso do sulfato de magnésio na gestante, os níveis tóxicos de magnesémia serão muito pouco prováveis de se atingirem [114].

O sulfato de magnésio é administrado IV, tendo uma ação anticonvulsivante imediata que dura cerca de 30 minutos, sendo excretado exclusivamente pelos rins.

As reações adversas, quando o fármaco está presente em doses baixas, incluem apenas sudorese excessiva e rubor. Quando em doses mais elevadas, os efeitos adversos são a hipotensão, perda de reflexos rotulianos, depressão do sistema nervoso central, paralisia respiratória e paragem cardíaca [130]. As contraindicações para este fármaco são a isquémia do miocárdio, insuficiência cardíaca e miastenia gravis [87].

O sulfato de magnésio é classificado pela FDA como classe D de risco na gravidez, sendo os maiores efeitos teratogénicos verificados em situações em que o fármaco é administrado continuamente durante mais de 5-7 dias na gestante - nestes casos, foram verificadas no feto anomalias como desmineralização óssea, osteopenia e hipocalcémia, sendo ainda verificadas fraturas neonatais [130]. Contudo, na terapêutica anticonvulsivante da pré-eclâmpsia e eclâmpsia, a infusão de sulfato de magnésio não é mantida por mais de 24 horas, se antes do parto. Nestes casos, o fármaco pode provocar hipotonia e hipotensão no feto. A infusão por mais de 24 horas imediatamente antes do parto pode resultar em depressão neuromuscular ou respiratória no neonato [130].

O sulfato de magnésio é excretado no leite materno em pequenas quantidades, até 24 horas após a cessação da infusão intravenosa do fármaco. Sendo o magnésio pouco absorvido via oral, a magnesémia do lactente não irá sofrer alterações significativas. Assim, o aleitamento é compatível e seguro com o uso do sulfato de magnésio na pré-eclâmpsia e eclâmpsia [130].

O sulfato de magnésio, se usado corretamente na pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, tem um perfil de eficácia e segurança elevados para a gestante e para o feto, tendo comprovados benefícios no controlo e profilaxia das convulsões e, conseqüentemente, na saúde e bem-estar fetais.

4.3.2 Benzodiazepinas - Diazepam

Este fármaco é proposto como alternativa ao sulfato de magnésio na prevenção e controlo das convulsões na pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Contudo, esta alternativa não está isenta de alguma controvérsia, pois existem *guidelines* que expressamente desaconselham o uso deste [114] e outras *guidelines* aconselham o seu uso quando o sulfato de magnésio é contraindicado [31, 83, 85, 87]. O GABA (*Gamma Amino Butyric Acid*) é um neurotransmissor inibitório presente no cérebro que promove a abertura do recetor GABA-A, um recetor pós-sináptico. A abertura deste recetor leva a um aumento na condutância de iões cloro para o espaço intracelular, onde vão induzir hiperpolarização e, conseqüentemente, inibição neuronal. O diazepam é uma benzodiazepina que se liga aos recetores GABA-A, aumentando a sua afinidade para o GABA. Assim, pode-se afirmar que as benzodiazepinas potenciam a

neurotransmissão GABAérgica, tendo ações sedativas, relaxantes musculares e anticonvulsivantes [131].

O diazepam é classificado pela FDA como classe D de risco durante a gravidez, devido ao risco de malformações cardiovasculares e encefalopatia, tendo demonstrado teratogenicidade em estudos animais. A lactação pode causar sedação no lactente, uma vez que o fármaco passa para o leite materno. Contudo, o aleitamento não está contraindicado.

Um estudo realizado por Khan, num grupo de 500 grávidas com eclâmpsia, comparou os efeitos do sulfato de magnésio e do diazepam na mortalidade materna e perinatal. O autor verificou, no grupo das grávidas tratadas com diazepam, uma incidência praticamente duas vezes superior de mortes maternas e neonatais. Este estudo serviu para demonstrar a maior eficácia e segurança do sulfato de magnésio no controlo das convulsões na eclâmpsia [132].

Ainda assim, o diazepam, apesar das referidas desvantagens, pode ser considerado uma alternativa em grávidas refratárias ao sulfato de magnésio.

4.4 MATURAÇÃO DO FETO

4.4.1 Corticosteroides - Betametasona e Dexametasona

Os corticosteroides começaram a ser utilizados nas grávidas com um objetivo muito específico e particular: auxiliar na maturação pulmonar do feto em situações em que a gestante poderia entrar prematuramente em trabalho de parto, sendo esta uma intervenção aconselhada pela Organização Mundial de Saúde. A toma de corticosteroides pela gestante, nestes casos, está associada a uma menor incidência de mortalidade neonatal, síndrome do desconforto respiratório no recém-nascido, de hemorragia cerebroventricular neonatal e enterocolite necrosante. Estes dados registam a importância dos corticosteroides na diminuição dos riscos derivados da prematuridade para o recém-nascido, sendo aconselhado o seu uso em grávidas com pré-eclâmpsia e possibilidade de parto prematuro [133].

Está demonstrado, em diversos estudos, que a exposição fetal aos corticosteroides aumenta a produção de tecido e surfactante alveolares, *compliance* pulmonar (que mede a capacidade de elasticidade e expansibilidade do pulmão, remoção de fluídos nos pulmões, maturação da estrutura do parênquima e redução da permeabilidade vascular) [134]. Estes efeitos ajudam a minimizar algumas das consequências que afetam negativamente o recém-nascido prematuro, nomeadamente as associadas a uma estrutura e função pulmonares imaturas. Ao nível molecular, estes fármacos induzem a transcrição de genes via recetor glucocorticoide, o que leva ao aumento das concentrações de diversas enzimas, incluindo fosfolípidos pulmonares e proteínas surfactantes [134].

Os fármacos mais usados para a maturação pulmonar fetal são a betametasona e a dexametasona [135]. Estes têm, em comparação com outros corticosteroides, uma ação anti-inflamatória melhorada e uma reduzida capacidade de induzir retenção de líquidos e sais no organismo (ou seja, não possuem ação mineralocorticoide tão significativa) [135]. Os seus efeitos imunossupressores também são mais reduzidos, em tratamentos de curta duração.

Estes dois fármacos possuem um perfil de segurança muito semelhante e, apesar de diversos estudos realizados com intuito de concluir acerca de qual o mais indicado para uma grávida, até hoje não foram indicadas vantagens de um sobre o outro [135].

Os corticosteroides demonstraram, em testes animais, serem teratogênicos. Atualmente, não existem dados adequados em humanos, mas está descrito que atravessam a placenta. Ainda assim, tanto a betametasona como a dexametasona são classificados como classe C de risco para a grávida da FDA e o seu uso para a maturação pulmonar fetal tem-se revelado seguro e de grande importância na saúde e bem-estar neonatal [136, 137]. Estes fármacos passam para o leite materno, mas, na dose a que são administrados, é pouco provável que induzam efeitos sistêmicos no lactente [136, 137].

5. ESTUDO RETROSPETIVO

5.1 Objetivo

O objetivo principal deste estudo é avaliar a terapêutica farmacológica instituída nas grávidas com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, estabelecendo uma análise comparativa com as diversas *guidelines* disponíveis, a nível nacional e internacional. De modo a completar o estudo, foram, também, avaliados diversos fatores da mãe e do recém-nascido que possam ser relacionados com as referidas doenças.

5.2 Metodologia

O presente estudo retrospectivo foi alvo de análise e aprovação por parte da Comissão de Ética para a Saúde do CHCB, Conselho de Administração do CHCB e do Departamento de Saúde da Criança e da Mulher do CHCB. Deste modo, foi concedida a autorização para o Projeto de Investigação nº 91/2016 (Parecer nº 06/2017), permitindo a recolha anonimizada de dados clínicos de utentes do referido hospital.

Este estudo tem como população alvo doentes do CHCB diagnosticadas com pré-eclâmpsia leve, pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crónica, pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia durante o período de 1 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2016.

Para a obtenção dos dados, foi realizada uma análise anonimizada dos respetivos processos clínicos, através do programa informático *SClinico* - estes dados relativos à terapêutica farmacológica administrada a nível hospitalar foram disponibilizados pelo Serviço de Informática do CHCB.

5.3 Resultados

De acordo com dados obtidos no CHCB, no ano de 2015 foram registados 18 casos de pré-eclâmpsia em 551 partos, o equivalente a uma incidência da doença de 3,27% do total de partos. Os dados obtidos do ano de 2016 descrevem 10 episódios de pré-eclâmpsia, num total de 532 partos, ou seja, uma incidência de 2,07%. No conjunto dos anos 2015 e 2016 foram registados 30 episódios de pré-eclâmpsia e eclâmpsia em 1083 partos, correspondentes a uma amostra de 28 mulheres (duas doentes deram entrada no hospital em duas ocasiões distintas, o que justifica a discrepância entre o número de episódios e o número da amostra), correspondendo a uma incidência de 2,59% de grávidas diagnosticadas com as referidas doenças. Referência para os casos relativos a pré-eclâmpsia grave, nos quais 5 casos evoluíram para síndrome HELLP e 1 caso evoluiu para eclâmpsia (no período pós-parto).

A tabela 13 apresenta uma análise mais extensiva destes dados.

Tabela 13 - Nº de casos das diversas formas de pré-eclâmpsia e eclâmpsia e respetiva incidência no CHCB durante os anos 2015 e 2016

DOENÇA	Nº DE CASOS	TAXA DE INCIDÊNCIA (%)
Pré-eclâmpsia leve	19	1,75
Pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão	2	0,19
Pré-eclâmpsia grave	7	0,65
Eclâmpsia	1	0,09
Síndrome HELLP	5	0,46
População total do estudo	28	2,59
Nº total de partos no CHCB	1083	100

5.3.1 Fatores relacionados com a gestante

Como foi referido ao longo do trabalho, existem diversos fatores de risco relacionados com a gestante que a predispõem à pré-eclâmpsia (ver tabela 4). Relativamente à população estudada, destacaram-se 4 fatores de risco, devido à sua elevada prevalência - estes fatores estão descritos na tabela 14.

Tabela 14 - Principais fatores de risco maternos para a pré-eclâmpsia e respetiva incidência na amostra estudada.

FATORES DE RISCO	N	MÉDIA	INCIDÊNCIA	TAXA DE INCIDÊNCIA (%)
Idade (Anos)	28	31,4	-	-
1ª Gestação	23	-	13	56,52
Excesso peso	28	IMC = 33,07-33,97 kg/m ²	13	46,43
Antecedentes familiares	28	-	4	14,29
			6	21,43
			7	25,00
			17	60,72

A idade da gestante é um fator de risco moderado para a pré-eclâmpsia - extremos de idade materna estão relacionados com uma maior prevalência da doença, principalmente em mulheres com idades superiores a 35 anos (a incidência da doença é agravada com idades mais avançadas). Na amostra estudada, verificou-se uma média de idades das grávidas de cerca de 31 anos, uma idade mínima de 21 anos e idade máxima 39 anos. Não se verificou, na população estudada, uma correlação entre a idade avançada e a severidade da doença; no entanto, verificou-se uma elevada incidência da doença em grávidas com idade igual ou superior a 30 anos (67,9%).

A primeira gravidez é outro fator de risco moderado para a pré-eclâmpsia. Na amostra estudada, verificou-se uma incidência de 56,5% de primigestas - esta taxa de incidência foi calculada numa amostra de 23 grávidas, devido à ausência de informação relativa a este tema nos processos clínicos das restantes 5 grávidas que compõem a amostra total. De qualquer

modo, este resultado é consistente com a literatura e, de acordo com a população estudada, pode ser considerado um fator de risco para a pré-eclâmpsia.

No que diz respeito ao excesso de peso verificou-se, na amostra em estudo, que 42,9% das grávidas apresentavam um IMC elevado - a média verificada encontrava-se entre 33,07 e 33,97 kg/m², valores considerados como obesidade grau I (um IMC normal, na mulher, corresponde a um valor até 24 kg/m²). Devido à sua prevalência nesta amostra, o excesso de peso pode ser considerado um fator de risco para a pré-eclâmpsia; contudo, não se verificou uma correlação entre o excesso de peso e a gravidade da doença.

Um outro fator que parece influenciar a incidência da pré-eclâmpsia é um historial familiar de doenças cardiovasculares e doenças metabólicas, nomeadamente diabetes mellitus. Neste contexto, verificou-se que 60,7% das gestantes têm familiares diretos com uma ou duas das referidas patologias - a incidência de pré-eclâmpsia era maior em grávidas com historial familiar das duas doenças. Novamente, não foi possível relacionar a presença deste fator com a gravidade da doença.

5.3.2 Fatores relacionados com o recém-nascido

A pré-eclâmpsia, além dos transtornos que causa à gestante, também pode afetar o desenvolvimento fetal, atrasando o seu crescimento intrauterino e colocando em risco a sua saúde e bem-estar. Devido aos riscos que a doença comporta para a gestante e para o feto, o tempo de gestação tem de ser, normalmente, encurtado, de modo a evitar complicações que ponham em causa a vida da grávida. Contudo, um parto prematuro comporta riscos para o feto, sendo a incompleta maturação pulmonar um dos mais importantes.

Nas tabelas 15 e 16, estão descritos dados relativos ao tempo de gestação e ao peso à nascença, fatores que podem comprometer ou colocar em risco a saúde do feto ou recém-nascido. A discrepância verificada entre o total de amostras relativas ao tempo de gestação (N=27) e ao peso à nascença (N=28) são devidas à existência de uma gravidez múltipla.

Tabela 15 - Dados relativos ao tempo de gestação na amostra estudada.

TIPO DE PRÉ-ECLÂMPسيا	N	TEMPO DE GESTAÇÃO (SEMANAS)		
		MÉDIA	MÍNIMO	MÁXIMO
Leve	18	37,61	33	40
Sobreposta a hipertensão crónica	2	35,5	34	37
Grave	7	36	29	40
TOTAL	27	37,04	29	40

Numa grávida com pré-eclâmpsia, o tempo de gestação pode ser muito variável consoante a evolução da doença. Caso a doença esteja bem controlada, a gravidez pode ser continuada até às 38 semanas, ou mais. Caso a gestante apresente um prognóstico mais reservado, descontrolo dos valores tensionais ou sinais indicativos de eclâmpsia, a gravidez deve ser terminada e o feto retirado quando possível - como já foi referido neste trabalho, a doença só termina com a retirada da placenta.

De acordo com os dados obtidos da amostra em estudo, pode-se verificar que a média de tempo de gestação é, aproximadamente, 37 semanas. Embora a amostra disponível seja pequena para inferir acerca da relação entre o tempo de gestação e a severidade da pré-eclâmpsia, não se pode deixar de notar que as duas grávidas com menor tempo de gestação foram diagnosticadas com a forma grave da doença. No global da população em estudo, verificou-se que 55,56% das grávidas tiveram parto prematuro.

Tabela 16 - Dados relativos ao peso à nascença do recém-nascido na amostra estudada.

TIPO DE PRÉ-ECLÂMPسيا	N	PESO À NASCENÇA (GRAMAS)		
		MÉDIA	MÍNIMO	MÁXIMO
Leve	18	2557	1305	3910
Sobreposta a hipertensão crónica	2	2580	2040	3120
Grave	7	2210	770	3050
TOTAL	28	2472	770	3910

O peso à nascença tem influência na morbi-mortalidade perinatal e na saúde futura do bebé. A pré-eclâmpsia, devido ao seu mecanismo fisiopatológico, pode causar restrição do crescimento intrauterino - o principal sintoma desta restrição é o baixo peso fetal, especificamente quando o peso estimado do feto está abaixo do percentil 10, ou seja, o feto tem um peso inferior a 90% dos bebés saudáveis dentro da mesma idade gestacional. O baixo peso à nascença está associado a maior incidência de morbi-mortalidade perinatal, inibição do crescimento e desenvolvimento cognitivo da criança e doenças crónicas ao longo da vida.

Da amostra estudada, pode-se verificar uma média de peso à nascença de 2472 gramas. Dos valores obtidos, é possível apurar uma média de peso inferior nos recém-nascidos de grávidas com pré-eclâmpsia grave - estes resultados são consistentes com a literatura, que descreve a associação entre as formas mais graves da doença e o menor crescimento fetal. Na tabela 17 estão descritas as taxas de incidência da restrição do crescimento intrauterino.

Tabela 17 - Incidência da restrição do crescimento intrauterino amostra estudada.

FATORES	N	INCIDÊNCIA
Restrição do crescimento intrauterino	28	15 (53,57%)

Para a obtenção destes resultados foi efetuada uma análise individual de cada caso clínico, estabelecendo uma comparação entre o peso à nascença verificado e a respetiva semana de gestação com a tabela da OMS de peso fetal estimado, por semana, no percentil 10 [138]. Caso o feto apresente um peso inferior ao da referida tabela, considera-se que existiu restrição do crescimento intrauterino - assim, na amostra estudada, verificou-se uma incidência deste fenómeno em 53,57% dos fetos.

5.3.3 Terapia farmacológica instituída no CHCB

Relativamente à terapia farmacológica administrada às grávidas da amostra em estudo, as tabelas 18, 19 e 20 descrevem quais os fármacos administrados caso a caso, antes do parto.

Tabela 18 - Terapêutica farmacológica instituída antes do parto em grávidas diagnosticadas com pré-eclâmpsia leve.

PRÉ-ECLÂMPسيا LEVE (N=19)		
Nº do Caso Clínico	Fármaco(s) administrado(s) (antes do parto)	Corticoterapia
1	Metildopa 250 mg (Comprimido)	-
2	Metildopa 250 mg (Comprimido)	-
	Nifedipina 10 mg (Cápsula)	
	Nifedipina 30 mg (Comprimido de libertação prolongada)	
3	Metildopa 250 mg (Comprimido)	-
4	Só foram administrados fármacos após o parto	-
5	Metildopa 250 mg (Comprimido)	Dexametasona 5 mg/1mL IV
6	Só foram administrados fármacos após o parto	-
7	Só foram administrados fármacos após o parto	-
8	Nifedipina 10 mg (Cápsula)	-
9	Metildopa 250 mg (Comprimido)	-
	Nifedipina 10 mg (Cápsula)	
10	Nifedipina 10 mg (Cápsula)	-
	Diazepam 5 mg (Comprimido)	
	Nifedipina 30 mg (Comprimido de libertação prolongada)	
11	Metildopa 250 mg (Comprimido)	-
	Diazepam 10 mg (Comprimido)	
12	Metildopa 250 mg (Comprimido)	-
	Nifedipina 10 mg (Cápsula)	
	Nifedipina 5 mg (Cápsula)	
	Nifedipina 30 mg (Comprimido de libertação prolongada)	
13	Nifedipina 5 mg (Cápsula)	-
14	Metildopa 250 mg (Comprimido)	-
15	Metildopa 250 mg (Comprimido)	-
	Nifedipina 10 mg (Cápsula)	
	Nifedipina 30 mg (Comprimido de libertação prolongada)	
16	Metildopa 250 mg (Comprimido)	Dexametasona 5 mg/1mL IV
	Diazepam 5 mg (Comprimido)	
	Nifedipina 30 mg (Comprimido de libertação prolongada)	
17	Sulfato de magnésio 5000mg/10mL (IV)	Dexametasona 5 mg/1mL IV
	Metildopa 250 mg (Comprimido)	
	Sulfato de magnésio 2000mg/10mL (IV)	
	Labetalol 100mg/20mL (IV)	
18	Não foi administrada terapêutica anti-hipertensora	-
19	Não foi administrada terapêutica anti-hipertensora	Dexametasona 5 mg/1mL IV

Na tabela 18 está descrita, caso a caso, a terapia farmacológica que foi administrada, em meio hospitalar, às grávidas diagnosticadas com pré-eclâmpsia leve. Nos casos em que é administrado mais que um fármaco, estes estão apresentados pela ordem a que foram administrados.

O uso de fármacos para o controlo tensional destas gestantes antes do parto, a nível hospitalar, foi necessário em 78,95% dos casos. A metildopa foi o fármaco mais usado na pré-eclâmpsia leve, sendo usado como primeira linha em 80% dos casos em que foi necessário o controlo farmacológico da hipertensão. A nifedipina, nas suas diversas apresentações (5 mg; 10 mg; 30 mg libertação prolongada), foi uma terapêutica de segunda linha ou alternativa à metildopa na maioria dos casos, embora tenha sido usada como primeira escolha em 20% dos casos. Dentro das várias apresentações da nifedipina disponíveis, as mais usadas foram as dosagens de 10 mg e 30 mg de libertação prolongada. O diazepam foi administrado a 3 grávidas, nas dosagens de 5 mg e 10 mg. De notar, que a metildopa, a nifedipina e o diazepam são todos administrados *per os*. A terapia com sulfato de magnésio e labetalol foi usada num caso específico (caso 17), ambos por via intravenosa. Relativamente à maturação pulmonar fetal, foi necessário o recurso à dexametasona em 4 grávidas (21,05%).

A tabela 19 resume os fármacos utilizados para o controlo da pressão arterial das grávidas diagnosticadas com pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crónica. A metildopa foi o único fármaco administrado nestas duas situações.

Tabela 19 - Terapêutica farmacológica instituída antes do parto em grávidas diagnosticadas com pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crónica.

PRÉ-ECLÂMPسيا SOBREPOSTA A HIPERTENSÃO CRÓNICA (N=2)		
Nº do Caso Clínico	Fármaco(s) administrado(s) (antes do parto)	Corticoterapia
20	Metildopa 250 mg (Comprimido)	-
21	Metildopa 250 mg (Comprimido)	-

A tabela 20 descreve os fármacos que foram administrados, em meio hospitalar, às grávidas diagnosticadas com pré-eclâmpsia grave. Em todos os casos, foi necessário o recurso a mais que um fármaco, estando estes apresentados pela ordem de administração.

O labetalol foi o fármaco mais usado (85,71% dos casos), essencialmente como primeira linha terapêutica. A metildopa foi administrada em primeira linha em 2 casos e como segunda linha num caso. A nifedipina, nas dosagens de 10 mg e 30 mg de libertação prolongada, foi usada, essencialmente, como uma alternativa ao labetalol ou à metildopa em duas grávidas. Relativamente ao uso do sulfato de magnésio para prevenção das convulsões, este foi necessário em todas as situações de pré-eclâmpsia grave da amostra em estudo. Foram usadas duas dosagens do fármaco: 5000mg/10mL e 2000mg/10mL. A dexametasona, para maturação pulmonar do feto, foi necessária em 5 casos, correspondendo a 71,43% do total de grávidas com pré-eclâmpsia grave.

Tabela 20 - Terapêutica farmacológica instituída antes do parto em grávidas diagnosticadas com pré-eclâmpsia grave.

PRÉ-ECLÂMPسيا GRAVE (N=7)		
Nº do Caso Clínico	Fármaco(s) administrado(s) (antes do parto)	Corticoterapia
22	Metildopa 250 mg (Comprimido)	Dexametasona 5 mg/1mL IV
	Nifedipina 10 mg (Cápsula)	
	Diazepam 5 mg (Comprimido)	
	Labetalol 100mg/20mL (IV)	
	Sulfato de magnésio 5000mg/10mL (IV)	
23	Metildopa 250 mg (Comprimido)	Dexametasona 5 mg/1mL IV
	Nifedipina 10 mg (Cápsula)	
	Diazepam 5 mg (Comprimido)	
	Nifedipina 30 mg (Comprimido de liberação prolongada)	
	Sulfato de magnésio 2000mg/10mL (IV)	
24	Labetalol 100mg/20mL (IV)	-
	Sulfato de magnésio 2000mg/10mL (IV)	
25	Labetalol 100mg/20mL (IV)	Dexametasona 5 mg/1mL IV
	Sulfato de magnésio 5000mg/10mL (IV)	
	Sulfato de magnésio 2000mg/10mL (IV)	
26	Labetalol 100mg/20mL (IV)	Dexametasona 5 mg/1mL IV
	Sulfato de magnésio 5000mg/10mL (IV)	
	Metildopa 250 mg (Comprimido)	
27	Labetalol 100mg/20mL (IV)	Dexametasona 5 mg/1mL IV
	Sulfato de magnésio 5000mg/10mL (IV)	
28	Labetalol 100mg/20mL (IV)	-
	Sulfato de magnésio 5000mg/10mL (IV)	

6. DISCUSSÃO

A pré-eclâmpsia e a eclâmpsia são patologias hipertensivas da gravidez, com uma elevada incidência de efeitos adversos e mau prognóstico na gestante e no feto, com potenciais sequelas na saúde futura de ambos. Por este motivo, a prevenção e o controlo rigoroso da doença são essenciais. Para a elaboração deste trabalho realizou-se, inicialmente, uma revisão da literatura com o intuito de aprofundar conhecimentos acerca destas patologias, dos seus mecanismos, dos seus efeitos a curto e longo prazo na gestante e no feto e formas de prevenção e tratamento. De seguida, efetuou-se um estudo retrospectivo direcionado às 28 grávidas que foram diagnosticadas com pré-eclâmpsia e/ou eclâmpsia no CHCB em 2015 e 2016, de modo a estabelecer uma comparação entre o tratamento farmacológico administrado neste hospital com as mais recentes *guidelines* e publicações nacionais e internacionais.

Atualmente, as formas de prevenção da pré-eclâmpsia limitam-se à toma diária de ácido acetilsalicílico (75-100mg) em grávidas com dois ou mais fatores de risco moderado para a doença ou com um ou mais fatores de risco elevado para a doença - esta terapêutica deve ser efetuada a partir das 12 semanas até ao final da gestação. Esta terapêutica preventiva está aconselhada por diversas organizações como a OMS, a NICE, a NHS (*National Health Services*, no Reino Unido) ou a ACOG (*American Congress of Obstetricians and Gynecologists*). Após análise dos dados clínicos da população estudada, verificou-se que apenas 4 dessas gestantes tinham descrito a toma deste medicamento para a prevenção da pré-eclâmpsia. Este dado pode ter duas explicações: a medicação foi prescrita à doente e esse facto não vem mencionado no processo clínico ou a medicação não foi prescrita. No caso da primeira explicação, critica-se o facto de tal informação não estar disponível no processo clínico; no caso da última, trata-se de uma falha na prescrição terapêutica, uma vez que os mais recentes estudos e *guidelines* já demonstraram os benefícios do uso do ácido acetilsalicílico em grávidas com elevado risco para a doença, uma vez que é reduzida a severidade e incidência desta.

O uso da dexametasona, para maturação pulmonar do feto, é feito quando há probabilidade de ocorrer parto prematuro. O uso deste corticosteroide está de acordo com as diversas *guidelines* estudadas, que apontam para a administração deste fármaco ou de betametasona, sem que se tenham descortinado diferenças nos perfis de segurança ou eficácia destes 2 fármacos [135]. A terapêutica para maturação pulmonar fetal no CHCB segue as diretrizes recomendadas por outras organizações de saúde europeias e norte americanas (como a NHS e a ACOG, respetivamente).

O tratamento da pré-eclâmpsia varia consoante a sua gravidade. Deve recordar-se novamente, que o tratamento definitivo da doença é a extração da placenta. A terapêutica farmacológica instituída na pré-eclâmpsia visa controlar a pressão arterial da gestante ou evitar a progressão para estados convulsivos (eclâmpsia). Assim, de modo a tratar com o maior rigor possível os dados clínicos obtidos, optou-se por discutir separadamente os três

tipos de pré-eclâmpsia diagnosticados na população estudada: leve, sobreposta a hipertensão crónica e grave.

6.1 Pré-eclâmpsia leve

A terapêutica farmacológica da pré-eclâmpsia leve, quando justificada, é constituída pela administração de nifedipina (preferencialmente, fórmulas de libertação prolongada) ou metildopa, ambas por via oral. O atenolol é outra alternativa mencionada por alguns autores, mas é apenas restrita a casos refratários aos 2 primeiros fármacos.

Na análise dos casos clínicos da população estudada diagnosticada com pré-eclâmpsia leve, verificou-se uma prevalência do uso de metildopa como agente de 1ª linha no tratamento da doença. O uso de nifedipina, em vários tipos de dosagem e formulações, também era comum, ainda que tenham sido usados como agentes de 2ª linha. As entidades britânicas de saúde, como o NHS e a NICE, aconselham o uso de labetalol como primeira linha terapêutica tanto na pré-eclâmpsia leve como na grave, uma vez que, entre a nifedipina, a metildopa e o labetalol, é o único medicamento autorizado especificamente para ser usado em mulheres grávidas com hipertensão [82]. Contudo, este cenário não se verifica nas *guidelines* nacionais ou noutras *guidelines* internacionais, onde a primeira linha de tratamento da pré-eclâmpsia leve está dividida entre o uso de nifedipina ou metildopa (com maior preferência pela primeira), uma vez que ambos os fármacos são seguros e eficazes na gravidez. A metildopa tem a vantagem de estar mais bem documentada e ter um perfil de segurança mais conhecido; a nifedipina, apesar de ser considerada segura, não está tão bem documentada - porém, apresenta a vantagem de ter uma única toma diária, em comparação com as 2 a 3 tomas diárias necessárias com a metildopa. Relativamente à terapêutica com nifedipina nesta forma da doença, alerta-se para o facto de algumas *guidelines* contraindicarem o uso de fórmulas de libertação imediata do fármaco - estas devem ser reservadas para a pré-eclâmpsia grave. A formulação de eleição da nifedipina, neste contexto, é o comprimido de libertação prolongada.

Nos casos estudados, 5 gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia leve não necessitaram de terapêutica farmacológica antes do parto - possivelmente estas grávidas apresentavam valores de pressão arterial inferiores a 150/100 mmHg, valor a partir do qual é aconselhada a instituição dessa terapêutica.

Na análise do caso 17, pensa-se ter existido uma imprecisão no registo de diagnóstico de pré-eclâmpsia leve, uma vez que todos os dados clínicos (primigesta de 39 anos, gestação múltipla (2 fetos) por doação de ovócitos, excesso de peso, historial familiar de diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, presença de proteinúria e alterações hepáticas) e terapêutica instituída (sulfato de magnésio, labetalol e metildopa) são sugestivos de pré-eclâmpsia grave.

Relativamente ao uso do diazepam em 3 grávidas, deve referir-se que este fármaco deve ser evitado, sempre que possível, durante o período de gestação.

6.2 Pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crónica

No caso desta forma de pré-eclâmpsia, o tratamento farmacológico será determinado pelos valores tensionais demonstrados pela grávida - caso esses valores estejam abaixo de 160/110 mmHg, será considerado tratamento semelhante à pré-eclâmpsia leve. Se forem superiores aos valores anteriormente indicados, adota-se tratamento semelhante ao da pré-eclâmpsia severa.

Na amostra estudada, apenas vinham descritos 2 casos de pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crónica. As duas gestantes foram tratadas com metildopa, o que leva a supor que estas apresentavam uma forma leve da doença, sendo este um fármaco indicado para esta situação clínica, tal como já foi referido anteriormente.

6.3 Pré-eclâmpsia grave

A terapêutica a instituir na pré-eclâmpsia grave é constituída por labetalol, o fármaco de 1ª linha, ou, alternativamente, nifedipina (formulações de libertação imediata) e hidralazina (esta última continua indisponível em Portugal, desde a sua retirada do mercado em 2016).

Na população em estudo diagnosticada com a forma grave da pré-eclâmpsia, verificou-se uma prevalência do uso do labetalol como agente de 1ª linha. A metildopa também foi usada como agente de 1ª linha em duas gestantes, possivelmente porque os valores tensionais à altura da indicação para esta terapia não justificavam o uso do labetalol. Relativamente a agentes usados em 2ª linha, verificou-se que foi usada a nifedipina, nas formas de libertação imediata e prolongada. Pode-se dizer que a terapêutica farmacológica instituída é concordante com as recomendações de diversas *guidelines* nacionais e internacionais, nas quais é dada uma preferência consensual para o uso de labetalol como 1ª linha na pré-eclâmpsia grave [31, 82, 87].

Nos casos clínicos estudados, verificou-se ainda o uso do diazepam *per os* - este pode ser indicado na gravidez para o relaxamento muscular e para a ansiedade (não para a profilaxia de convulsões, na qual o fármaco é usado na forma intravenosa). Contudo, recomenda-se que o uso deste fármaco seja evitado sempre que possível.

A profilaxia de convulsões (eclâmpsia) com sulfato de magnésio está indicada em todos os casos de pré-eclâmpsia grave. Na amostra estudada, verifica-se que esta terapêutica foi instituída em todas as grávidas diagnosticadas com esta doença. Esta atitude é consistente com a totalidade das *guidelines* estudadas, estando o uso do sulfato de magnésio na pré-eclâmpsia grave associado a uma melhoria assinalável do *outcome* materno e perinatal. É possível o uso de diazepam (via intravenosa) na profilaxia das convulsões, como agente de 2ª linha. Contudo, diversos estudos demonstraram um perfil de eficácia inferior ao sulfato de magnésio, com a agravante de estar mais associado a morbi-mortalidade materna e fetal. Assim, o uso do diazepam deve ser reservado apenas se existir refratoriedade ao sulfato de magnésio.

6.4 Críticas/limitações do estudo e perspectivas futuras

O principal motivo que conduziu à realização deste estudo foi o facto de a pré-eclâmpsia não ter definida, a nível nacional, uma *guideline* que permita um tratamento *standardizado* ou uniformizado em todos os hospitais em Portugal. Apesar de existirem diversas *guidelines* desenvolvidas em hospitais portugueses, verificaram-se, após o estudo de algumas delas, discrepâncias ao nível do tratamento farmacológico recomendado. Desta forma, seria conveniente trabalhar num projeto de aprovação de uma única *guideline* para a pré-eclâmpsia e eclâmpsia, de forma a uniformizar e melhorar a terapêutica destas doenças, em prol de uma melhor saúde e prognóstico das doentes.

O estudo que aqui foi descrito tem diversas limitações. Por um lado, o número de casos clínicos é insuficiente para estabelecer relações estatísticas relevantes. Um estudo retrospectivo mais alargado ou a eventual continuação deste estudo seriam mais-valias para este trabalho. Uma outra limitação deste estudo é a escassez de dados clínicos relativos aos resultados de análises efetuadas, nomeadamente, proteinúria, transaminases hepáticas, função renal, entre outros, que seriam relevantes para uma avaliação mais rigorosa da doença.

Seria vantajoso que este trabalho pudesse ser completado com mais dados e mais casos clínicos. Um trabalho interessante, que já é realizado noutros países, prende-se com o seguimento das gestantes com pré-eclâmpsia e respetivos recém-nascidos ao longo de diversos anos, para avaliar o impacto da doença na sua saúde futura. Este trabalho poderá constituir um bom ponto de partida para a realização desse seguimento ao longo dos anos.

7. CONCLUSÃO

Ao longo deste trabalho foi possível concluir, mediante uma revisão da literatura, que a incidência da pré-eclâmpsia tem aumentado nos últimos anos. Juntamente com o facto de ainda não ter sido descoberta ou desenvolvida nenhuma forma de prevenção realmente eficaz da doença, pode-se dizer que o tratamento ou controlo da doença assumem, deste modo, uma importância capital. Neste âmbito, após um extenso estudo baseado em *guidelines* nacionais e internacionais, pode-se concluir que continua a existir uma grande discrepância, entre as diversas entidades de saúde, relativamente à terapêutica farmacológica a recomendar, o que dificulta o trabalho do clínico.

Após a realização do estudo retrospectivo, pode-se concluir que o CHCB, ao longo dos anos de 2015 e 2016 nas grávidas com pré-eclâmpsia e eclâmpsia, instituiu um tratamento eficaz e de acordo com as recomendações para estas doenças. A terapêutica farmacológica instituída pelo CHCB para a pré-eclâmpsia leve foi a metildopa (250 mg) e a nifedipina (nas concentrações de 10 mg e 30 mg, neste último em formas de libertação prolongada). Já no caso da pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão grave, o fármaco escolhido foi a metildopa (250 mg). Finalmente, para a pré-eclâmpsia grave, o CHCB instituiu terapêuticas principalmente à base de labetalol (100mg/20mL), sendo a metildopa (250 mg) e a nifedipina (10 mg e 30 mg de libertação prolongada) as alternativas escolhidas. Para a prevenção de convulsões, o CHCB administrava sulfato de magnésio (5000mg/10mL e 2000mg/10mL). A dexametasona (5mg/1mL) era o corticosteroide de eleição para a maturação pulmonar do feto.

É de ressaltar que, na população estudada, não se registaram eventos fatais na gestante ou no feto, mesmo perante casos clínicos mais graves. Estes resultados indicam que foi feito um trabalho rigoroso pelos profissionais de saúde do CHCB, nos quais se incluem os farmacêuticos. O farmacêutico hospitalar está numa posição em que pode contribuir para um melhor tratamento da pré-eclâmpsia e eclâmpsia, promovendo o uso correto dos fármacos recomendados.

CAPÍTULO 2: ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. INTRODUÇÃO

O estágio curricular é uma parte integrante do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), fundamental para a aplicação prática de todos os conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica. No meu caso particular, o período de estágio realizou-se, na sua totalidade, em Farmácia Comunitária. O estágio em Farmácia Comunitária é um processo fundamental na formação profissional e pessoal de um estudante de Ciências Farmacêuticas, no qual o trabalho e aprendizagem são desenvolvidos junto de uma equipa multidisciplinar e no contacto direto com o utente.

A Farmácia Comunitária continua a ser, cada vez mais, uma das áreas de atuação mais importantes no setor da saúde e na comunidade, devido ao seu papel na promoção da saúde pública e bem-estar na população e ao facto de ser um local onde se estabelece uma forte interação e proximidade com o utente - para uma parte considerável da comunidade, a farmácia comunitária continua a ser o primeiro ponto de acesso a serviços de saúde. Assim, neste contexto, o farmacêutico, deve assumir o papel de especialista do medicamento e, ao mesmo tempo, promover e prestar cuidados de saúde de elevado rigor técnico e científico aos seus utentes [139] - isto implica ao farmacêutico uma constante atualização e enriquecimento de conhecimentos e elevado sentido de responsabilidade e profissionalismo.

Os objetivos a atingir neste estágio em Farmácia Comunitária passam por desenvolver uma definição do exercício profissional farmacêutico e de todas as atividades que constituem o ato farmacêutico, estabelecer uma atitude profissional perante o utente, equipa técnica e outros profissionais de saúde e ainda aplicar e aprofundar conhecimentos teóricos e práticos num ambiente de exercício profissional.

O estágio em Farmácia Comunitária decorreu entre 6 de setembro de 2016 e 17 de janeiro de 2017, na Farmácia São João, na Covilhã, num total de 800 horas, sob a orientação do farmacêutico diretor-técnico Dr. João Matias, com a importante colaboração de toda a restante equipa da farmácia. O presente relatório tem como objetivo a descrição e análise das atividades e aprendizagem adquirida, ao longo do estágio, nesta farmácia.

2. ORGANIZAÇÃO DA FARMÁCIA

A organização de qualquer entidade ou estrutura prestadora de serviços de saúde é fundamental para que sejam atingidos os seus objetivos com sucesso. A Farmácia Comunitária não é exceção e, no caso da Farmácia São João, este é um ponto essencial para se conseguir desempenhar com rigor, profissionalismo e excelência o ato farmacêutico.

Para se conhecer um pouco da história da Farmácia São João, esta sofreu um processo de remodelação em 2010, aquando da aquisição pelos seus atuais proprietários, que também já detinham a Farmácia Viriato, em Viseu. Assim, a Farmácia São João e a Farmácia Viriato trabalham em parceria, sempre na perspetiva de melhorar os serviços prestados aos seus utentes. A remodelação da Farmácia São João envolveu obras no espaço da farmácia e uma nova equipa técnica.

2.1 Recursos Humanos

De acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, artigo 23.º, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto (conhecido como Regime Jurídico das Farmácias de Oficina), as farmácias dispõem de, pelo menos, dois farmacêuticos, sendo que um deles assume o cargo de diretor-técnico. Segundo o mesmo decreto-lei, os farmacêuticos devem constituir, tendencialmente, a maioria dos trabalhadores da farmácia, podendo ser coadjuvados por técnicos de farmácia ou outro pessoal devidamente habilitado [140].

A Farmácia São João obedece aos requisitos presentes no Regime Jurídico das Farmácias de Oficina, possuindo uma equipa composta pelos seguintes elementos:

- Farmacêutico diretor-técnico - Dr. João Matias;
- Farmacêutica adjunta - Dra. Dora Albino;
- Dois farmacêuticos - Dra. Dina Esteves e Dr. Carlos Silva;
- Técnica de farmácia - Dra. Cátia Pereira;
- Auxiliar de limpeza - Liliana Melchior.

As variadas responsabilidades são distribuídas e articuladas entre os elementos da equipa, promovendo, deste modo, a prestação de serviços farmacêuticos de referência. Além da equipa citada, esta farmácia colabora com profissionais que prestam serviços adicionais à farmácia em regime de *part-time*, nomeadamente massagens, podologia e nutrição.

O Dr. João Matias, como diretor-técnico de farmácia é, de acordo com o artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, responsável por [140]:

- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;

- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica.

No caso da Farmácia São João, o Dr. João Matias é ainda responsável pelo atendimento e aconselhamento de utentes, gestão de produtos farmacêuticos, gestão de recursos humanos, determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, administração de injetáveis (exceto antibióticos) e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, envio ao INFARMED dos documentos relativos aos Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos e benzodiazepinas, assistência e calibração dos equipamentos da farmácia. O Dr. João Matias também é responsável por ações de marketing da farmácia, criação e divulgação de campanhas e rastreios. Por fim, também está a seu cargo a receção a diversas entidades (por exemplo, entidades com quem a farmácia tenha estabelecido protocolos de colaboração) e inspetores.

A Dra. Dora Albino, como Farmacêutica adjunta, realiza atendimento e aconselhamento dos utentes, determina parâmetros bioquímicos e fisiológicos e cria/participa em ações de campanhas e rastreios. A seu cargo tem, ainda, a responsabilidade pela faturação e receituário. Após a transferência do Dr. Carlos Silva para a Farmácia Viriato, em Viseu, a Dra. Dora Albino ficou responsável pela geração e envio de encomendas, além das funções supracitadas.

A Dra. Dina Esteves, Farmacêutica, tem como funções o atendimento e aconselhamento dos utentes, determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e injetáveis (exceto antibióticos) e criação/participação em ações de campanhas e rastreios. À sua responsabilidade também tem o serviço de revisão da medicação e da preparação individualizada da mesma.

O Dr. Carlos Silva, Farmacêutico, esteve presente na equipa da Farmácia São João até ao final do ano 2016, sendo transferido para a Farmácia Viriato, em Viseu, no início de janeiro de 2017. Até lá, o Dr. Carlos Silva era responsável pelo atendimento e aconselhamento dos utentes, determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e injetáveis (exceto antibióticos) e criação/participação em ações de campanhas e rastreios. Sob a sua alçada estava também a reposição de *stocks* e a geração e envio de encomendas, sendo estes últimos, aquando da sua saída, delegados para a Dra. Dora Albino.

A Dra. Cátia Pereira, Técnica de farmácia, tem como funções o atendimento e aconselhamento de utentes, determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, regularização de devoluções, gestão e reposição de *stocks*, verificação e registo de prazos de

validade, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e injetáveis (exceto antibióticos) e criação/participação em ações de campanhas e rastreios. A Dra. Cátia Pereira está também responsável pelo aconselhamento de dermocosmética.

Todos os membros da equipa estão devidamente identificados por um cartão pessoal, com a inscrição do nome completo e título profissional.

2.2 Espaço físico da farmácia

As áreas e requisitos mínimos de espaço para uma Farmácia Comunitária estão devidamente definidas no Anexo da Deliberação nº 1502/2014, de 3 de julho [141] que define que a área mínima total de uma farmácia deve ser de 95 m². Esta área terá de ser dividida e terá de obedecer às seguintes premissas:

- Sala de atendimento ao público ≥ 50 m²;
- Armazém ≥ 25 m²;
- Laboratório ≥ 8 m²;
- Instalações sanitárias ≥ 5 m²;
- Gabinete de atendimento personalizado, de uso exclusivo para a prestação de serviços de saúde ≥ 7 m².

Opcionalmente, o espaço da farmácia pode dispor de um gabinete da direção técnica, zona de recolhimento ou quarto e área técnica de informática e economato. É importante referir que a existência destes espaços obrigam a que se acresça a área de 95 m² mínimos. No que diz respeito ao espaço interior, a Farmácia São João cumpre com todos os requisitos já citados.

A Farmácia São João encontra-se dividida em dois pisos: o rés-do-chão e o piso -1. O rés-do-chão é composto por uma área de atendimento ao público, uma área de receção e envio de encomendas, armazém de medicamentos, dois gabinetes de atendimento personalizado e duas instalações sanitárias. O piso -1 é constituído por um escritório, um segundo armazém de produtos, um laboratório e uma área de repouso e refeição.

De referir que todo o espaço da farmácia se encontra devidamente climatizado, de modo a manter uma temperatura adequada e uniforme, independentemente da temperatura exterior. A farmácia possui também um sistema autorizado de vídeo-vigilância, que está presente nas áreas de atendimento ao público e de receção de encomendas, armazém, e piso -1.

Durante o meu estágio na Farmácia São João, pude verificar a importância que um espaço amplo, organizado e acolhedor podem ter no farmacêutico e no utente. Da perspetiva do farmacêutico, um espaço como o descrito permite-lhe melhorar o seu rendimento, realizar as suas tarefas com maior comodidade e em menor tempo. Da perspetiva do utente, o espaço da farmácia pode ser um contributo na melhoria do seu conforto, da acessibilidade e na facilidade de aquisição dos produtos de saúde que o utente procura.

De seguida, vão-se descrever com maior detalhe os espaços da Farmácia São João.

2.2.1 Área de atendimento ao público

Nesta área encontram-se quatro balcões de atendimento, todos eles com computador com sistema Sifarma2000, leitor de código de barras, impressora de receitas e faturação, criando todas as condições necessárias para uma correta comunicação e aconselhamento aos utentes (anexo 5). Uma placa com a identificação do farmacêutico diretor-técnico também se encontra presente, assim como símbolos indicativos da proibição de fumar e da existência de Livro de Reclamações. A presença de cadeiras oferece aos utentes e/ou acompanhantes a possibilidade de aguardar o seu atendimento de forma mais cómoda. Neste local encontra-se igualmente disponível um equipamento multifuncional de medição do peso, altura, massa gorda, batimentos cardíacos e pressão arterial.

É na área de atendimento ao público que também estão dispostos alguns dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e medicamentos de uso veterinário, sendo que os primeiros estão dispostos atrás do balcão, fora do alcance dos utentes mas perfeitamente visíveis. Os produtos de cosmética e higiene corporal, fitoterapêuticos, suplementos vitamínicos, nutrição, alimentação infantil, produtos de puericultura, calçado ortopédico, produtos de podologia, entre outros, encontram-se ao alcance dos utentes.

A seleção e modo de exposição de diversos produtos, bem como a disposição da montra, são feitos de acordo com diversos fatores, sejam eles quadras festivas (como o Natal), publicidade, campanhas em vigor, sazonalidade e respetiva incidência de problemas de saúde ou necessidades pessoais (por exemplo, xaropes, antigripais, protetores solares, entre outros) e surgimento de novos produtos de saúde.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de aprender como selecionar e exibir os produtos na montra e no espaço da farmácia, onde pude auxiliar na sua elaboração. Uma das outras preocupações em relação à exposição de todos os produtos era a sua disposição, essencial para a boa imagem e organização da farmácia - pude aprender e ajudar na disposição lógica e ordenada de todos os produtos da área de atendimento. A reposição de produtos também é de vital importância e essa foi outra das tarefas nas quais participei ativamente.

Referir que é essencial que a equipa da farmácia tenha conhecimento de toda a variedade de produtos disponíveis neste espaço e das suas características, de modo a que seja feito um aconselhamento de referência, profissional e acessível ao utente.

2.2.2 Área de receção e envio de encomendas

A área de receção e envio de encomendas localiza-se na parte posterior da farmácia e está equipada com uma mesa de trabalho, completa com computador com Sifarma2000 e telefone, de modo a poder-se realizar a geração, receção e envio de encomendas. Neste espaço também são tratadas as devoluções de encomendas e respetivas regularizações.

Este espaço também compreende, atualmente, o receituário e faturação.

2.2.3 Armazém de medicamentos

O armazém principal de medicamentos situa-se na parte posterior da farmácia, ao lado da área de receção de encomendas (anexo 6). Neste espaço, localiza-se um armário com múltiplas gavetas, identificadas pelas iniciais dos produtos nelas guardados, por ordem alfabética. É neste armário que são guardados todos os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) disponíveis na farmácia e diversos MNSRM, inclusive xaropes, ampolas, pomadas, colírios e injetáveis, devidamente separados e identificados. Alguns dispositivos médicos são também armazenados neste local, tendo gavetas específicas para o efeito.

Nesta área existem ainda mais dois armários: um armário específico para colocar e organizar reservas de produtos para utentes (seja MSRM, MNSRM, dermocosmética ou outros) e outro armário onde se situam produtos ortopédicos, tiras de glicémia e lancetas.

Durante o meu estágio, pude participar nas atividades de organização e arrumação do armazém, identificar a localização dos diversos tipos de medicamentos e dispositivos médicos disponíveis na Farmácia São João. A identificação dos medicamentos psicotrópicos e benzodiazepinas foi outra atividade na qual pude participar.

2.2.4 Gabinetes

A Farmácia São João contém dois gabinetes de atendimento e consulta farmacêutica, os quais devidamente equipados para a prestação de diversos serviços farmacêuticos e com condições ideais para que se estabeleça um diálogo privado e confidencial entre o farmacêutico e o utente.

O primeiro gabinete (anexo 7) destina-se à determinação de diversos parâmetros bioquímicos e fisiológicos, incluindo a pressão arterial, glicémia, triglicéridos, colesterol total e ácido úrico. O gabinete possui equipamentos adequados às suas determinações, devidamente calibrados. Este espaço serve também para as consultas de nutrição, que são realizadas todas as sextas-feiras, estando estas a cargo de uma dietista. Este gabinete tem anexada uma das instalações sanitárias da farmácia.

O segundo gabinete (anexo 8) é usado para consultas de podologia, sessões de massagens, aconselhamento no âmbito da dermocosmética e administração de injetáveis (exceto antibióticos) e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação. Neste gabinete, pode encontrar-se uma maca, com ajuste lombar.

2.2.5 Laboratório

O laboratório está localizado no piso -1 e é composto por uma bancada, uma zona de lavagem de material, um exaustor, diversos armários equipados com algumas matérias-primas e material de vidro e uma balança analítica. É neste espaço que se encontra a biblioteca com toda a documentação científica da farmácia, incluindo um Prontuário Terapêutico e uma Farmacopeia. Destaque neste espaço para a presença do frigorífico, onde são armazenados todos os produtos termolábeis, e para a presença do servidor do sistema informático.

A Farmácia São João não prepara medicamentos manipulados. Contudo, quando estes são necessários, são pedidos à Farmácia Viriato, em Viseu, onde são preparados e enviados diretamente para a Farmácia São João no próprio dia ou no dia seguinte em que o pedido é efetuado. A razão desta opção prende-se com a raridade de pedidos de medicamentos manipulados, não sendo economicamente viável a sua realização nesta farmácia. Independentemente disso, a farmácia possui o material apropriado a ter no laboratório.

2.2.6 Escritório

O escritório possui um local apropriado para arquivar toda a informação respeitante à faturação, administração e contabilidade da Farmácia São João. É também um local adequado para a realização de reuniões.

2.2.7 Armazém secundário

Este armazém, situado no piso -1, é o local destinado a todos os produtos (desde que não termolábeis) que não possam ser arrumados na área de armazenamento principal, seja por razões relativas à dimensão da embalagem ou devido ao elevado *stock* disponível na farmácia num dado momento.

Neste armazém também são armazenados alguns dispositivos médicos e aparelhos de medição da glicémia, assim como os estupefacientes e medicamentos psicotrópicos, guardados num armário específico para o efeito. Produtos destinados a eventos, rastreios e outras ações de promoção de saúde também estão armazenados neste local.

Este armazém possui igualmente uma secretária com computador com Sifarma2000, telefone e impressora com *fax*. Destaque para a presença, neste espaço, do *Medical Dispenser*, um equipamento de preparação individualizada de medicamentos que será abordado posteriormente neste relatório.

2.2.8 Área de repouso e refeição

A área de repouso e refeição está equipada com micro-ondas, forno, frigorífico de pequenas dimensões, máquina de café, mesa e duas cadeiras.

2.3 Elementos exteriores e interiores distintivos

A Farmácia São João está localizada na Covilhã, sendo o seu horário de funcionamento das 9h00 às 20h00, de 2ª a 6ª feira, e das 9h00 às 13h00 ao sábado. O exterior da farmácia (anexo 9) permite o fácil acesso a todos os seus utentes, incluindo cidadãos portadores de deficiência, crianças e idosos, cumprindo com as normas de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária [139] e com o regime jurídico das Farmácias de Oficina [140].

De uma perspetiva externa, é possível identificar facilmente a farmácia devido à inscrição “Farmácia São João”, colocada no topo da montra e na lateral do edifício no qual a farmácia está inserida. Também possui o símbolo “cruz verde”, que está ligada durante o horário

laboral da farmácia e quando esta está de turno (“serviço”). No exterior da Farmácia São João também pode ser encontrada uma placa com registo do nome do diretor-técnico e informações relativas ao horário de funcionamento da farmácia e a lista quinzenal das farmácias de serviço permanente na cidade da Covilhã, juntamente com a sua respetiva localização e contactos.

No que diz respeito ao interior, já foi sendo relatado ao longo do relatório a disposição e organização do espaço, bem como a sua conformidade com as leis em vigor, nomeadamente a presença de uma placa com identificação do diretor-técnico, sinalética de proibição de fumar bem visível, sinal relativo a atendimento prioritário (de acordo com o Decreto-Lei nº 58/2016, de 30 de agosto [142]), informação relativa à existência de livro de reclamações, preçário de serviços prestados, presença de extintor e respetiva identificação e informação relativa à “Resolução de Conflitos de Consumo” dos Centros de Arbitragem. A farmácia possui portas que salvaguardam o interior e não possui obstáculos à entrada.

Uma farmácia deve apresentar um ambiente profissional e calmo, que seja favorável a uma correta comunicação da equipa com os utentes, garantindo a sua comodidade e privacidade. A presença de música ambiente também constitui uma mais-valia no conforto da equipa e do utente. A Farmácia São João apresenta-se com condições de iluminação, temperatura e humidade ótimas e controladas. Todos os materiais necessários à determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, os termohigrómetros e o frigorífico são periodicamente validados e calibrados. A limpeza da farmácia é assegurada diariamente por uma auxiliar de limpeza.

2.4 Sistema Informático

O sistema informático é, atualmente, indispensável ao funcionamento da farmácia, sendo fundamental na melhor otimização dos serviços prestados e tempo e por uma correta gestão de *stocks*. O sistema informático interno da Farmácia São João é constituído por um servidor e seis computadores ligados em rede. Associado ao sistema informático, existe uma impressora fiscal que regista todos os documentos emitidos pelas impressoras de todos os postos, nomeadamente documentos de faturação, faturas/recibos e notas de anulação para efeitos fiscais. Os livros, registos contabilísticos e respetivos documentos de suporte devem ser conservados em boa ordem durante o prazo de 12 anos, segundo o artigo 123º da Lei nº 2/2014, de 16 de janeiro [143]. Adicionalmente, esta farmácia possui um *software* que permite o controlo de temperaturas e um sistema de vídeo-vigilância.

A Farmácia São João utiliza o sistema informático Sifarma2000, um *software* desenvolvido pela *Glintt*. O Sifarma2000 é uma ferramenta desenvolvida para ajudar na gestão diária da farmácia, promovendo um controlo mais rigoroso do percurso dos produtos, desde a sua entrada até à sua saída. Este *software* permite:

- A leitura ótica dos códigos de barras dos produtos;
- Realizar e transmitir encomendas;
- Receção de encomendas;

- Gestão de *stocks*;
- Etiquetagem de produtos de venda livre;
- Controlo dos prazos de validade;
- Emissão de faturas e documentos;
- Gestão e regularização de devoluções;
- Controlo de estupefacientes/psicotrópicos e benzodiazepinas;
- Consulta de vendas de cada elemento da equipa;
- Consultar a faturação e balanço mensal;
- Obter informações do histórico de compras ou rotatividade de produtos na farmácia.

O Sifarma2000 também é uma importante ferramenta no que concerne ao atendimento. Este *software* permite ao farmacêutico obter uma grande variedade de informações sobre os medicamentos como os seus grupos terapêuticos, contraindicações, efeitos adversos, posologia, indicações terapêuticas e interações medicamentosas. Uma outra grande vantagem deste sistema é o facto de permitir a criação de uma ficha individual do utente, na qual fica registado o seu histórico de medicação - isto permite um melhor acompanhamento farmacoterapêutico do utente, uma deteção precoce de eventuais interações medicamentosas e problemas relacionados com os medicamentos, e facilita a farmacovigilância. O Sifarma2000 é, assim, um programa que apoia o farmacêutico a maximizar o benefício da medicação dos utentes.

Durante o período do meu estágio, posso afirmar que estive permanentemente em contacto com o Sifarma2000. Este sistema é uma ferramenta de apoio em praticamente todas as funções do farmacêutico na sua atividade profissional, seja no atendimento ao público ou na realização de funções relacionadas com faturação, encomendas e gestão de *stocks*. O sistema, após um breve período de adaptação, é simples e intuitivo de trabalhar, sendo essencial no funcionamento da farmácia. Ao longo do meu estágio, também pude observar que o *software* foi alvo de diversas atualizações.

2.5 Equipamentos

Nos equipamentos específicos, relativos às atividades específicas da farmácia, deve estar contemplado que [139]:

- Balanças, material de vidro, outro equipamento de laboratório, farmacopeias, formulários e documentação oficial devem estar de acordo com a legislação vigente;
- Existem equipamentos que permitem a monitorização da temperatura e humidade na farmácia, nomeadamente os termohigrómetros;
- A farmácia deve estar preparada para armazenar produtos que requeiram condições específicas, como por exemplo a existência de frigoríficos que permitem o armazenamento de medicamentos a temperatura adequada e controlada;
- O equipamento deve ser alvo de manutenção e validação periódicas.

3. INFORMAÇÃO E DOCUMENTAÇÃO CIENTÍFICA

O manual de Boas Práticas Farmacêuticas refere que um farmacêutico deve ter acesso a fontes de informação sobre medicamentos [139]. Assim, a presença de uma biblioteca básica de farmácia serve de apoio às competências técnicas do farmacêutico, servindo-lhe de fonte de conhecimento de modo a que, em qualquer altura, o acesso a diversas e variadas informações necessárias à prática farmacêutica seja possível. Assim, é possível ao farmacêutico o esclarecimento de eventuais dúvidas que possam surgir ao longo da realização das suas tarefas. A biblioteca deve ser continuamente atualizada e organizada. O acesso a fontes de informação em formato digital também é uma opção válida [139], ideal, por exemplo, para a consulta de Normas e Legislação nacionais.

A única publicação de existência obrigatória numa farmácia, segundo o artigo 37º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, é a Farmacopeia Portuguesa, podendo esta estar presente numa edição de papel ou em formato eletrónico ou *online*, a partir de um sítio da *internet* reconhecido pelo INFARMED. Na Farmácia São João, além da Farmacopeia Portuguesa, estão ainda disponíveis: o Simpósio Terapêutico, o Índice Nacional Terapêutico, Dicionário de Termos Médicos e diversas publicações relativas a patologias específicas e informações sobre a disponibilidade e características de novos fármacos ou novos esquemas terapêuticos. O INFARMED também fornece, pontualmente, circulares informativas sobre temas diversos relacionados com medicamentos ou dispositivos médicos.

Durante o meu período de estágio, pude verificar e consultar alguma da bibliografia disponível na farmácia. Estas fontes de informação são bastante úteis para adquirir e consolidar conhecimentos. Também pude verificar o papel ativo da Farmácia São João na comunidade, através da elaboração de diversos panfletos para ações de campanha e rastreios.

4. MEDICAMENTOS E OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE

Todos os produtos existentes numa farmácia devem ter uma “Ficha de Produto” no sistema informático, sendo que esta deve conter, pelo menos, os seguintes:

- Nome do produto;
- Código do produto;
- Fabricante;
- Classe terapêutica;
- Preço de Venda ao Público (PVP);
- Imposto sobre Valor Acrescentado (IVA);
- *Stock* (incluindo o atual, mínimo e máximo);
- Prazo de validade.

4.1 Definições e Sistemas de Classificação dos medicamentos

O artigo 3º do decreto-lei nº 176/2006 de 30 de agosto [144] contém diversas definições relativas a produtos farmacêuticos, as quais devem ser do conhecimento de qualquer farmacêutico. Assim, segundo o referido decreto-lei, relatam-se as seguintes definições [144]:

- Medicamento é “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”;
- Medicamento genérico é o “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”;
- O preparado oficial é definido como “qualquer medicamento preparado de acordo com as indicações compendiais de um formulário oficial ou de acordo com a farmacopeia”;
- A fórmula magistral é “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”.

O Decreto-Lei nº 13/93, de 22 de janeiro [145], trata das substâncias psicotrópicas e estupefacientes, compilando toda a informação legal relativa a este grupo de medicamentos. Estas substâncias “atuam a nível central, apresentando propriedades sedativas, narcóticas e euforizantes”, podendo também originar “dependência e conduzir à toxicomania” [145].

De acordo com o Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 julho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 outubro, medicamento veterinário é toda a substância ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças

em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas [146].

Os produtos cosméticos e de higiene corporal são definidos, segundo o Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de setembro, como toda e qualquer substância ou mistura que se destina a aplicar em diversas partes superficiais do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou em dentes e mucosas bucais, cujo objetivo é limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter o bom estado ou de corrigir os odores corporais [147].

4.2 Produtos de saúde disponíveis na Farmácia São João

Pode-se dizer que o termo “Produtos de saúde” engloba, de uma forma genérica, todos os medicamentos, dispositivos médicos, produtos farmacêuticos homeopáticos e ainda produtos cosméticos e de higiene corporal [148]. Neste contexto, a Farmácia São João possui a gama de produtos a seguir citada:

- MSRM - estes incluem os medicamentos de marca e os medicamentos genéricos. Estão localizados na parte posterior da farmácia, num armário devidamente organizado por ordem alfabética do nome comercial ou da substância ativa, dosagem e forma farmacêutica;
- MNSRM - alguns destes medicamentos encontram-se na área de atendimento ao público, na linha de visão dos utentes mas fora do seu alcance. Uma outra parte dos MNSRM encontram-se arrumados em armários atrás dos balcões de atendimento (organizados por classe terapêutica) ou no armário do armazém (por ordem alfabética);
- MUV - atualmente, estes medicamentos encontram-se expostos na área de atendimento ao público e nos armários atrás dos balcões de atendimento, numa gaveta específica;
- Produtos dietéticos e de puericultura - expostos na área de atendimento ao público;
- Produtos cosméticos e de higiene corporal - desta classe de produtos fazem parte protetores solares, cuidados do pé, das mãos e unhas, produtos de podologia, bucodentários, champôs e tintas para cabelo, cuidados específicos para bebés e dermocosméticos de marcas específicas, nomeadamente *ThPharma®*, *Avène®*, *Roche-Posay®*, *Vichy®*, *Martiderme®* e *SkinCeuticals®*. Todos estes produtos encontram-se expostos na área de atendimento ao público;
- Produtos ortopédicos - estes encontram-se armazenados num armário específico e devidamente identificado, numa zona anexa ao armazém de medicamentos;
- Preparados officinais e fórmulas magistrais - como já foi referido, apesar da Farmácia São João não preparar medicamentos manipulados, quando há necessidade destes medicamentos, as receitas são enviadas por fax ou *email* à Farmácia Viriato, em Viseu, onde é o medicamento é preparado e enviado, tudo no próprio dia.

Durante o meu estágio na Farmácia São João, pude comprovar a ampla variedade de produtos existente numa farmácia e familiarizar-me com as suas características, funções e algumas especificidades que os constituem. Pude igualmente verificar que esta farmácia está devidamente equipada com uma alargada gama de produtos de saúde, adaptada aos seus utentes e pronta a satisfazer as necessidades da comunidade em que se insere. Procurei, sempre que possível, aprofundar os meus conhecimentos sobre os variados tipos de produtos disponíveis, de modo a conseguir aconselhar e clarificar os utentes sobre qualquer informação que estes requisitassem, sendo esta uma tarefa essencial no estabelecimento de uma relação de confiança entre o farmacêutico e o utente.

5. APROVISIONAMENTO E ARMAZENAMENTO

5.1 Fornecedores

Os fornecedores são um pilar essencial no funcionamento de uma Farmácia Comunitária, uma vez que é a partir destes que se efetua a aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde, assumindo assim uma grande importância no circuito do medicamento. A aquisição pode ser feita através de duas vias distintas: através de armazenistas ou diretamente a laboratórios. Cada farmácia tem à sua responsabilidade a escolha dos seus fornecedores, sendo que esta é feita tendo em conta diversos critérios como a qualidade e organização do fornecedor, as condições e facilidades de pagamento, descontos e/ou bónus oferecidos, a pontualidade e a frequência de entrega das encomendas, as condições para devolução de produtos e ainda o facto de não ser necessária a aquisição de grandes quantidades de produtos em simultâneo.

No caso da Farmácia São João, a escolha dos fornecedores está a cargo do proprietário da farmácia e do farmacêutico diretor-técnico. Esta farmácia possui um fornecedor, a OCP Portugal. As encomendas diárias são feitas pelo Sifarma2000, telefonicamente ou pelo *gadget* da OCP Portugal instalado no computador. A OCP Portugal efetua duas entregas diárias à 2ª feira às 13h30 e às 15h10, de 3ª a 6ª feira, às 5h30 e às 15h10 e aos sábados às 5h30.

As encomendas feitas diretamente aos laboratórios justificam-se para medicamentos e produtos de saúde de elevada rotatividade ou sazonais. A aquisição, nestes casos, justifica-se pelo benefício económico que advém da negociação direta com os laboratórios. Estes oferecem outras vantagens como a promoção de ações de formação, a disponibilização de amostras, a elaboração de montras e a realização de campanhas. As desvantagens deste tipo de negociação são os maiores tempos de espera na entrega, a obrigação de comprar maiores quantidades - resultando num maior investimento económico - e a gestão do armazenamento de *stocks* mais elevados.

5.2 Encomendas

5.2.1 Processamento

Na Farmácia São João, as encomendas são geradas consoante as necessidades da farmácia, estando estas baseadas na gestão de *stocks* mínimo e máximo ou conforme a requisição de produtos específicos pelos utentes. Assim, é possível identificar dois tipos de encomendas:

- Diárias - estas são geradas no sistema informático Sifarma2000, tendo por base os *stocks* mínimo e máximo estabelecidos para cada produto. Este *software* gera automaticamente propostas de encomenda baseadas no *stock* atual dos produtos, propostas estas que podem ser posteriormente validadas e/ou alteradas, sendo posteriormente enviadas ao fornecedor. A quantidade de produtos encomendada obedece à premissa de manter os níveis de *stock* dos produtos no máximo até ao dia 15 de cada mês e, após essa data, são mantidos os níveis de *stock* mínimos. A média de

vendas mensais de cada produto também se pode refletir no seu *stock* ao longo do mês - caso a média não seja atingida até ao dia 15 de cada mês, mantém-se os níveis no *stock* máximo. No caso de um determinado produto ter um escoamento mais elevado que o normal, os níveis de *stock* desse também são mantidos no máximo, independentemente do dia do mês.

- Manuais - estas referem-se a todas as encomendas que são efetuadas fora do âmbito da encomenda diária. Estas encomendas são efetuadas através do Sifarma2000, por via telefónica, através do *website* ou *gadget* da OCP Portugal.

O processamento de encomendas na Farmácia São João está a cargo, em primeira linha, à Dra. Dora Albino, sendo possível estas serem efetuadas por qualquer membro da equipa quando necessário (principalmente na realização de encomendas manuais).

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de verificar diversas vezes como são efetuadas as encomendas diárias e os critérios pelas quais estas são feitas, devidamente explicados e esclarecidos pela equipa da farmácia. Após um período de aprendizagem e de constante formação, pude também efetuar encomendas diárias. Relativamente às encomendas manuais, estas são feitas consoante a necessidade de produtos para situações específicas, tendo pessoalmente efetuado diversas encomendas manuais (através de todos os meios disponíveis).

5.2.2 Receção

Os produtos encomendados chegam à Farmácia São João em contentores de plástico, caixas de cartão ou contentores com características especiais (caso dos produtos que requerem condições especiais de conservação), juntamente com as respetivas faturas em duplicado e guias de transporte. As faturas permitem auxiliar na receção das encomendas e nelas constam:

- Número de fatura e respetivo código identificativo da fatura (código de barras);
- Identificação do fornecedor e identificação da farmácia à qual se destina;
- Morada e número de contribuinte;
- Data e hora relativas ao local de expedição e local de entrega.

Nas faturas constam, ainda, o valor total da fatura e lista de todos os produtos recebidos com as seguintes informações:

- Código;
- Designação;
- Quantidade pedida e quantidade enviada;
- PVP, exceto nos MNSRM, cujo valor é definido na farmácia;
- Desconto (quando aplicável);
- IVA;
- Preço de Venda à Farmácia (PVF).

No caso de uma encomenda incluir Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) e/ou benzodiazepinas, a respetiva fatura vem acompanhada por duas requisições (um original e o seu duplicado). Estes documentos são posteriormente carimbados e assinados pelo diretor-técnico, ficando a requisição original em arquivo da farmácia pelo período de 3 anos [149] e a requisição em duplicado enviada ao fornecedor.

No caso de produtos cuja encomenda não tenha sido satisfeita pelo fornecedor, estes vêm indicados na fatura, juntamente com o motivo para o não envio. Nestas situações, o pedido de encomenda destes produtos é transferido para a encomenda diária seguinte, havendo previamente um contacto telefónico com o fornecedor para que sejam obtidas informações acerca da disponibilidade dos produtos em questão.

De acordo com o manual das Boas Práticas em Farmácia Comunitária, aquando da receção de encomendas deve-se verificar o fornecedor, as condições dos produtos recebidos e controlar os prazos de validade [139]. Na Farmácia São João, após a chegada das encomendas, são analisados os produtos recebidos e os solicitados (verificando o estado de conservação das embalagens). Após esta fase, inicia-se a introdução dos mesmos no sistema informático, na área “Receção de Encomendas”. A receção é iniciada pelos produtos que necessitam de armazenamento especial (por exemplo, os termolábeis), seguida pela receção das encomendas solicitadas de forma manual (uma vez que estas correspondem, geralmente, a reservas de utentes) e, por fim, a receção das encomendas diárias.

A receção, como já foi referido, é feita através do sistema informático Sifarma2000. Na área “Receção de Encomendas”, seleciona-se a encomenda e o fornecedor adequados e, posteriormente, preenche-se o número de fatura (através de leitor ótico) e o valor total de custo da mesma. De seguida, os produtos são passados, um a um, pelo leitor ótico, sendo conferido o seu prazo de validade - no caso de um produto específico já ter *stock* na farmácia, é mantido o prazo de validade mais curto e no caso do *stock* desse produto específico se encontrar a zero, é inserido o valor do prazo de validade inscrito na embalagem recebida. É ainda analisado o PVP inscrito na embalagem e conferido com o que está inserido no sistema, o mesmo se passando com o PVP e PVF enumerados na fatura, sendo corrigidos quando necessário - dada a permanente atualização dos preços dos produtos, este é um passo importante para que se evitem erros que se vão repercutir na contabilidade da farmácia. Os MNSRM não apresentam valor de PVP, uma vez que este é definido e calculado pela farmácia consoante o valor de PVF, do IVA aplicável (6% ou 23%) e a margem de comercialização - no caso destes produtos, após terminar a sua receção, o sistema irá gerar as respetivas etiquetas com o nome, código de barras, preço, Código Nacional do Produto (CNP) e IVA que serão coladas nas devidas embalagens, com o cuidado de não ocultar dados importantes como o lote, prazo de validade, composição e conselhos de utilização já inscritos na embalagem. A receção de MEP e benzodiazepinas é feita de igual modo, com a única diferença ser a obrigatoriedade de inserir o número da requisição no sistema informático após terminar a receção de todos os produtos da encomenda.

Após o término da receção da encomenda, surge no sistema informático a listagem total de produtos ordenada alfabeticamente e o valor final da fatura, que devem ser criteriosamente conferidos com a fatura. Após esta verificação, a fatura original é assinada pelo operador e arquivada na farmácia, onde deve ficar guardada pelo período de 12 anos [143].

Mensalmente é enviado ao fornecedor um resumo das faturas, de modo a que seja processado o respetivo pagamento.

Durante o meu período de estágio, após tomar conhecimento da equipa técnica e do espaço físico da farmácia, a área de receção de encomendas foi onde iniciei a minha formação e o meu trabalho como farmacêutico. Nos primeiros dias, fui observando como era efetuado todo o processo de receção das encomendas, passando, após este período, a ter autorização e autonomia para a realização das mesmas. Dado que este é o primeiro passo do circuito do medicamento dentro da farmácia, é de vital importância que a receção de produtos seja feita com o maior rigor possível e sem erros (uma vez que estes podem ter implicações, por exemplo, na gestão dos prazos de validade, na gestão de *stock* ou no PVP). Igualmente, também pude organizar os documentos referentes aos MEP e às benzodiazepinas, separando-as por grupo farmacoterapêutico e, posteriormente, separando as requisições originais e duplicadas, carimbando-as durante o processo.

5.3 Armazenamento

Os medicamentos e outros produtos de saúde, após a sua receção, devem ser prontamente armazenados nos seus locais predefinidos, que devem possuir todas as condições necessárias para garantir a sua correta qualidade, conservação e estabilidade. Neste contexto, é importante que os parâmetros de temperatura e humidade sejam continuamente monitorizados e registados.

Os medicamentos com características específicas de armazenamento devem ser imediatamente identificados e armazenados de acordo com as especificações do fabricante. Exemplificando: no caso de produtos termolábeis (insulinas, vacinas, alguns colírios e pomadas oftálmicas, entre outros) devem ser prontamente armazenados no frigorífico assim que seja efetuada a sua receção. Os restantes produtos são armazenados assim que seja finalizada a receção da respetiva encomenda.

Durante o armazenamento dos medicamentos e outros produtos de saúde, é necessária uma atenção especial à data de validade destes. Neste âmbito, o armazenamento deve ser feito de acordo com o princípio “*First expire, first out*”, ou seja, o produto com validade mais curta deve ser o primeiro produto a ser dispensado - a ordem de arrumação de um produto específico será então efetuado por ordem de prazo de validade.

Tal como já foi referido anteriormente, todos os produtos são organizados por ordem alfabética do nome comercial ou pela Denominação Internacional Comum (DCI). No caso dos medicamentos genéricos, além da organização alfabética por DCI, é também considerada a

ordem alfabética do fabricante e a dosagem (da menor para a maior). Um outro fator a ter em conta é a forma farmacêutica do medicamento.

Durante o meu estágio, pude verificar que um correto armazenamento dos produtos contribui de forma significativa para o bom funcionamento da farmácia, permitindo acelerar e organizar todo o processo de dispensa de produtos de saúde, proporcionando ao farmacêutico um melhor ambiente de trabalho e uma melhor eficiência na realização da sua função. Esta foi uma atividade na qual participei ativamente ao longo de todo o estágio, permitindo-me conhecer cada vez melhor a organização da farmácia, em termos de armazenamento, e poder contribuir para alterações que melhorassem a facilidade de acesso aos produtos de saúde.

5.4 Gestão de *stocks*

Uma gestão eficaz de *stocks* contribui para uma otimização do ato da dispensa do medicamento, sendo essencial para o funcionamento da farmácia e, desta forma, na satisfação do utente. Desta forma, programar uma cuidada aquisição de produtos, bem como uma adequada receção e armazenamento dos mesmos é essencial para essa otimização, garantindo o pronto acesso dos utentes aos produtos que necessitam.

Um outro fator a ter em conta na gestão de *stocks* é o espaço existente na farmácia para o seu armazenamento, bem como o orçamento disponível para a compra de produtos de saúde.

O Sifarma2000, como já foi anteriormente referido, é uma ferramenta útil na gestão de *stocks*, visto que permite estabelecer limites de *stock* mínimo e máximo de cada produto. Além desta funcionalidade, o facto de o sistema informático registar todos os dados de vendas e permitir criar fichas de utentes (nas quais é possível verificar o seu histórico de medicação) permitem à equipa da farmácia avaliar e focar nas necessidades de cada utente, histórico e média de vendas (diárias, semanais, mensais ou anuais) de produtos de saúde específicos. Outros fatores incluem a sazonalidade, campanhas promocionais e *marketing* farmacêutico. A correta leitura de todos estes fatores vai facilitar a decisão relativamente ao número de unidades a encomendar de cada produto específico e, ainda, ajudar a estabelecer os limites máximo e mínimo de *stocks*.

No meu estágio pude aprender como funcionava e como efetuar esta gestão de *stocks*. A importância de uma reposição contínua de *stocks*, evitando um excesso de produtos e a rotura de outros, é fundamental para o eficiente funcionamento da farmácia, quer a nível de atendimento e prestação de serviço ao público, como ao nível da gestão de fundos e capital da farmácia.

5.5 Gestão dos prazos de validade

Os medicamentos e outros produtos de saúde têm definido um prazo de validade - este é o período no qual as características físicas, químicas, terapêuticas, microbiológicas, galénicas e toxicológicas se mantêm inalteráveis, ou sofrem alterações dentro de limites aceitáveis e

bem definidos pelos fabricantes. Neste contexto, o controlo dos prazos de validade é um ato decisivo no momento da entrada do produto na farmácia, sendo este controlo uma prática indispensável na garantia de que os produtos existentes se encontram nas melhores condições de segurança, qualidade e eficácia.

Na Farmácia São João, a Dra. Cátia Pereira é responsável pela verificação periódica dos prazos de validade. Esta verificação é feita tendo por base duas listas geradas pelo Sifarma2000, nas quais constam os produtos cuja validade expira nos 3 e 5 meses seguintes. Estas listas têm, por ordem alfabética, o nome do produto e o seu respetivo código, o seu *stock* atual, a validade e um espaço em branco onde se vai introduzir a nova validade mais curta do produto em *stock*. Naturalmente, este procedimento não é efetuado em produtos que já não existam na farmácia ou que tenham sido retirados.

Assim, no caso da Farmácia São João, após a análise dos produtos com prazo de validade inferior a 3 meses, que se encontram na referida lista, aqueles que estiverem em *stock* na farmácia podem ser recolhidos e devolvidos ao fornecedor (neste caso, à OCP Portugal) - se este aceitar, é emitida uma nota de crédito relativa aos produtos. Caso o fornecedor recuse a devolução, o produto permanece na farmácia até ao término da validade, para posterior quebra de *stock*. Posteriormente, é feita uma análise dos produtos que têm prazos de validade compreendidos entre 3 e 5 meses, de forma a proceder a um controlo interno - se os produtos tiverem dentro desta validade não tiverem boa capacidade de escoamento, são colocados num armário visível para que o seu escoamento seja facilitado.

Durante o meu período de estágio, pude acompanhar diversas vezes o modo como era feita a verificação dos prazos de validade dos produtos disponíveis na farmácia, tendo participado ativamente nestas tarefas. Também pude acompanhar a forma de resolução aquando da presença de produtos com validade reduzida e de todo o seu processo de devolução.

Uma situação que me fui apercebendo ao longo do estágio acerca do papel do farmacêutico na Farmácia Comunitária é que este, para além de profissional de saúde e especialista do medicamento, tem ainda a seu cargo funções de gestão essenciais ao bom funcionamento da farmácia.

5.6 Devoluções

A devolução de um produto pode ser justificada por diversos motivos, sendo os mais habituais os seguintes:

- Produtos com prazos de validade expirados ou com menos de 3 meses de validade;
- Embalagens danificadas;
- Retirada de produtos do mercado ou mandados recolher pelo INFARMED;
- Produto pedido por engano;
- Produto não correspondente ao solicitado.

Independentemente do motivo, a metodologia de devolução é comum. As devoluções são efetuadas através da área “Gestão de Devoluções” do Sifarma2000, onde se inserem os

produtos a devolver e se seleciona o fornecedor do qual se pretende a devolução. Deste modo, é gerada uma nota de devolução, na qual tem de constar a identificação da farmácia, os produtos com os seus respetivos códigos e a quantidade a devolver, motivo da devolução, o número da guia de devolução e a data. Posteriormente, o sistema informático gera automaticamente uma autorização à Autoridade Tributária para o transporte do(s) produto(s). A nota de devolução é impressa em triplicado, sendo o original e duplicado assinados e carimbados para serem entregues ao fornecedor, e o triplicado é armazenado nos arquivos da farmácia após assinatura do estafeta que recolheu os produtos devolvidos.

Após envio ao fornecedor, este pode aceitar a devolução e optar por uma das seguintes situações: emissão de uma nota de crédito à farmácia ou envia uma quantidade semelhante do produto devolvido nas condições adequadas. No caso de o fornecedor recusar a devolução, o produto retorna à farmácia - a situação de recusa de devolução por parte do fornecedor só é comum quando se processa à devolução de produtos com prazo de validade muito curto ou expirado.

No meu estágio, pude presenciar, aprender e processar devoluções de diversos produtos por diversas razões. As razões mais comuns prendiam-se com situações de embalagem danificada, tendo também experienciado situações de excesso de quantidade de produtos encomendada e devoluções devido a curtos prazos de validade.

Uma situação bastante rara que pude presenciar durante o meu estágio está relacionada com a devolução de um produto cuja embalagem exterior não apresentava nenhum defeito, porém, apresentava um defeito de fabrico num dos blisters, que se encontrava selado mas sem comprimidos no seu interior. Este produto foi devolvido ao fornecedor por não se encontrar em conformidade.

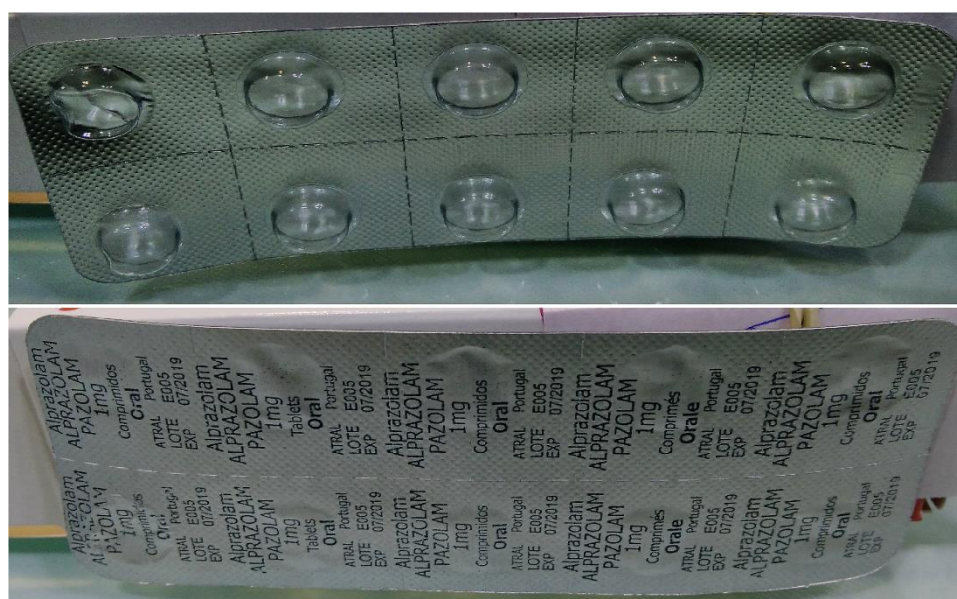


Figura 6 - Defeito na embalagem blister de um medicamento, na qual falhou a colocação dos comprimidos.

6. INTERAÇÃO FARMACÊUTICO-UTENTE-MEDICAMENTO

6.1 Princípios éticos e deontológicos

O farmacêutico ocupa uma posição ímpar no circuito da prestação de cuidados de saúde, constituindo um ponto de ligação essencial entre o médico e o utente na dispensa de medicamentos prescritos, na adesão à terapêutica e no aconselhamento farmacoterapêutico, devendo colaborar com todos os profissionais de saúde para promover a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos. Uma vez que o farmacêutico é o profissional de saúde com vastos conhecimentos técnicos e científicos no uso e manipulação de medicamentos, na avaliação dos seus efeitos adversos e farmacológicos, o seu papel passa, também, por assegurar o bem-estar do doente e da população em geral [139]. O Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos reforça esta ideia no ponto 1 do artigo 10º, onde diz que “*A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança*” [150].

A correta comunicação com o utente assume uma importância vital quando o objetivo é a realização de um aconselhamento de excelência. Para que este aconselhamento seja bem recebido pelos utentes, é necessário criar uma ligação utente-farmacêutico-medicamento, de modo a que se possa atingir o benefício máximo da terapêutica instituída. Assim, o farmacêutico deve ser capaz de transmitir toda a informação essencial aos seus utentes, mantendo sempre uma postura adequada e comunicando de uma forma clara, acessível, compreensível e adaptada a cada utente. Se necessário, a informação oral deve ser reforçada por informação escrita ou outro material de apoio, por forma a garantir que o utente tem todas as suas dúvidas esclarecidas.

Assim, o farmacêutico deve promover uma correta adesão do utente à terapêutica e veicular informação equilibrada relativa aos benefícios da mesma, precauções que devem ser tomadas, duração do tratamento e, quando aplicável, particularidades associadas à medicação.

Um ponto importante desta interação farmacêutico-utente prende-se com o dever de sigilo profissional, como destacado no Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos [150]. Os farmacêuticos são obrigados ao sigilo profissional de todos os factos de que tenham conhecimento no exercício das suas funções, com exceção das situações previstas na lei.

Ao longo do meu estágio, pude verificar que uma parte significativa dos utentes da Farmácia São João são idosos, com patologias crónicas. A dispensa de medicamentos nestes utentes passava sempre por um processo de informação e educação do utente, de forma a garantir que este entendia o objetivo da medicação instituída pelo médico, a forma como seria tomada (como, quando e quanto) e efeitos adversos mais prováveis. Esta comunicação com os utentes era sempre adaptada de acordo com a sua faixa etária e com a sua capacidade de compreensão.

6.2 Farmacovigilância

A farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem como objetivo a identificação, avaliação e a prevenção de riscos associados ao uso dos medicamentos [139], na tentativa de assegurar que é alcançado o máximo benefício terapêutico, minimizando as possíveis complicações. O farmacêutico, como profissional de saúde e especialista do medicamento, deve promover, além do uso racional dos medicamentos, a monitorização dos doentes, de modo a poder detetar e prevenir reações adversas e interações medicamentosas.

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) surgiu em 1992, sendo o INFARMED a entidade responsável pelo SNF. Este surgiu devido à necessidade de promover a divulgação de informação relativa a reações adversas a medicamentos (RAM).

O farmacêutico, após identificar uma reação adversa que possa ser atribuída a um medicamento, deve fazer a respetiva notificação ao SNF através do preenchimento de uma notificação espontânea, que deve conter dados específicos relativos à descrição da reação adversa, tais como [139]:

- Sinais ou sintomas;
- Duração da reação adversa;
- Gravidade e evolução;
- Relação entre a manifestação dos sinais e sintomas e a toma do medicamento;
- Nome e lote do medicamento suspeito;
- Data de início e suspensão do medicamento;
- Via de administração e indicação terapêutica;
- Outros medicamentos em toma concomitante, inclusive os MNSRM.

Devem ser notificadas todas as suspeitas de reações adversas graves, mesmo as já anteriormente descritas. Qualquer situação que o profissional de saúde considere reação adversa grave ou reações adversas que estejam relacionadas com mortalidade elevada, risco de vida, hospitalização, potenciação de incapacidade significativa e ainda malformações ou anomalias congénitas (no caso das grávidas) devem ser obrigatoriamente notificadas. No caso de surgirem reações adversas não descritas pelo fabricante (de qualquer índice de gravidade) e nos casos de suspeitas de aumento da frequência de qualquer RAM, devem ser, igualmente, prontamente notificadas [151].

As notificações devem ser registadas e enviadas ao INFARMED ou através do portal de Notificações de RAM do INFARMED [152].

As notificações espontâneas de RAM constituem um dever do farmacêutico, que assim pode contribuir para um maior conhecimento dos medicamentos e preservar a vida e a saúde dos cidadãos. Durante o meu estágio, não se efetuou nenhuma notificação de RAM, porém, a equipa da Farmácia São João está constantemente atenta à terapêutica dos seus utentes e a eventuais sinais ou queixas que estes apresentem, de modo a avaliar a existência de possíveis reações adversas, contribuindo, deste modo, para a segurança dos seus utentes.

6.3 Gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso

A recolha de medicamentos fora de uso ou com prazo de validade expirado é uma importante iniciativa do setor da saúde em Portugal. Conscientes que, muitas vezes, os medicamentos inutilizados eram descartados junto do lixo doméstico e isso tinha consequências negativas em termos ambientais, diversas entidades refletiram sobre a necessidade destes medicamentos serem tratados de uma forma adequada, de modo a evitar estas consequências. Neste contexto, a Indústria Farmacêutica, os Distribuidores e as Farmácias formaram uma parceria que resultou na criação do VALORMED®, cujo objetivo é implementar um sistema autónomo para a recolha e tratamento dos resíduos de medicamentos, de forma segura [153].

A VALORMED® é então responsável pela recolha de embalagens vazias e produtos fora de uso nas Farmácias Comunitárias, nas Farmácias Hospitalares e nas explorações agrícolas.

No caso das Farmácias Comunitárias, os cidadãos devem entregar na farmácia medicamentos cujo prazo de validade tenha expirado ou que já não utilizam, cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, bisnagas, ampolas e acessórios utilizados para facilitar a administração dos medicamentos (colheres, copos, conta-gotas, cânulas, entre outros) [153]. As farmácias aderentes possuem, obrigatoriamente, um contentor apropriado e devidamente identificado pela VALORMED® - estes contentores, após estarem cheios, devem ser devidamente selados e recolhidos por um transportador. O contentor contém uma ficha, em duplicado, que deve ser preenchida com a identificação da farmácia e do armazenista, peso medido do contentor, rubrica do responsável pelo fecho do contentor e do responsável pela recolha do mesmo e ainda a data de recolha. O documento original é enviado juntamente com o contentor, sendo o duplicado destinado ao arquivo da farmácia. Os contentores são posteriormente transportados para um Centro de Triagem, de modo a serem separados e tratados adequadamente, seja através da reciclagem de papel, plásticos e outros compósitos ou vidro e incineração dos restantes resíduos.

O reencaminhamento de medicamentos fora de uso constitui um papel fulcral do farmacêutico comunitário. A própria interação utente-farmacêutico-medicamento também pode ser melhorada pelo incentivo aos utentes para a entrega destes medicamentos na farmácia.

A Farmácia São João colabora no projeto VALORMED®, tentando sempre que possível alertar os seus utentes para a importância da reciclagem dos medicamentos fora de uso. Durante o meu estágio, pude enaltecer a importância deste gesto junto de alguns utentes da farmácia e depositar, diversas vezes, os medicamentos fora de uso que estes traziam para o VALORMED® - pude verificar no meu estágio que existe uma boa adesão dos utentes a esta iniciativa. Também pude proceder à selagem do contentor e assistir à recolha pela OCP Portugal (o transportador responsável na Farmácia São João).

7. DISPENSA DE MEDICAMENTOS

A dispensa de medicamentos, no âmbito da Farmácia Comunitária, é a atividade mais importante do ato farmacêutico. Como já foi referido anteriormente, sendo a farmácia uma das principais portas de entrada no Serviço Nacional de Saúde (SNS), o farmacêutico tem a responsabilidade de cedência de medicamentos ou outros produtos de saúde ao utente (seja através de uma prescrição médica ou no contexto de aconselhamento farmacêutico e automedicação) e de veicular toda a informação indispensável ao correto uso destes.

Aquando da dispensa, o farmacêutico deve analisar atentamente a medicação, de modo a identificar e resolver possíveis problemas que podem advir da toma destes.

7.1 Sistemas de classificação de medicamentos

No âmbito da Farmácia Comunitária, os medicamentos estão inseridos em sistemas de classificação, sendo um dos principais a Classificação Farmacoterapêutica Nacional, aprovada pelo Despacho nº 4742/2014, de 2 de abril de 2014, que determina o reconhecimento dos fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas. A aprovação deste despacho permitiu uma aproximação à classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*) da Organização Mundial de Saúde (OMS) [154]. Esta classificação é adotada em instrumentos oficiais de apoio à prescrição, nomeadamente o Prontuário Terapêutico e o Formulário Hospitalar Nacional dos Medicamentos, bem como nos processos de autorização de introdução no mercado de medicamentos e nos instrumentos normativos relativos à comparticipação do Estado no preço dos medicamentos.

Os medicamentos também podem ser classificados, quanto à sua dispensa ao público, em:

- Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM);
- Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

7.2 Dispensa de MSRM

Os MSRM são medicamentos que só podem ser dispensados na farmácia mediante a apresentação de uma prescrição médica emitida por profissionais devidamente habilitados e autorizados à prescrição de medicamentos. Entre os MSRM encontram-se aqueles que [144]:

- Podem constituir, direta ou indiretamente, um risco para a saúde do doente caso não exista vigilância médica, mesmo quando utilizados para o fim a que se destinam;
- Podem constituir, direta ou indiretamente, um risco para a saúde do doente quando utilizados com regularidade e em quantidades consideráveis para fins diferentes daqueles a que se destinam;
- Contêm substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- Destinam-se a ser administrados por via parentérica.

Existem diversos tipos de prescrição de MSRM que podem ser efetuadas. Entre elas encontram-se [149]:

- Prescrição por via manual - a prescrição de medicamentos efetuada em documento pré-impresso (anexo 10);
- Prescrição por via eletrónica - a prescrição de medicamentos resultante da utilização de soluções ou equipamentos informáticos. Neste tipo de prescrição, entende-se:
 - Materialização - a impressão da receita médica resultante da prescrição efetuada por meios eletrónicos (anexo 11);
 - Desmaterialização - a prescrição por via eletrónica, de receita sem papel, acessível e interpretável por meio de equipamento eletrónico e que inclui atributos que comprovam a sua autoria e integridade (anexo 12).

A prescrição de medicamentos deve ser feita por via eletrónica desmaterializada (também conhecidas como RSP - Receita Sem Papel), pois este formato permite aumentar a segurança no processo de prescrição e dispensa e, ainda, melhorar a comunicação entre as diversas equipas multidisciplinares de saúde [155]. A prescrição por via manual é efetuada em casos excecionais e apenas nas seguintes situações [149]:

- Falência do sistema informático;
- Inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional;
- Prescrição ao domicílio (esta situação não é aplicável a locais de prescrição em lares de idosos);
- Outras situações, até um máximo de 40 receitas por mês.

No caso de uma prescrição materializada ou por via manual, podem ser prescritos até 4 medicamentos ou produtos de saúde distintos, não podendo o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de 2 por medicamento ou produto (exceto a medicação individualizada ou caso o medicamento prescrito se apresente em embalagem unitária, sendo neste caso permitida a prescrição de quatro embalagens). É, ainda, proibida a prescrição de mais de 4 embalagens por receita [149]. Estas prescrições têm validade de 30 dias a contar desde a data da sua emissão. No caso de receita desmaterializada, em linhas de prescrição distintas e produtos de saúde e medicamentos distintos, sendo que cada linha de prescrição só pode incluir um produto de saúde ou medicamento, podem ser prescritos até um máximo de 2 embalagens cada [149].

A quantidade de embalagens máxima que pode ser prescrita é superior nos casos de tratamentos prolongados. Assim, nos medicamentos anexados na tabela n.º 2 aprovada em anexo à Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro [156], no caso de prescrições materializadas, estas podem ser prescritas em receita eletrónica renovável, que podem conter até 3 vias, sendo que o prazo de validade destas é de 6 meses. No caso de prescrições desmaterializadas, passa a ser permitido um limite máximo de 6 embalagens por ato de

prescrição, ou até um limite de 12 embalagens no caso de medicamentos em dose unitária [149].

O farmacêutico deve ter conhecimento das normas de prescrição dos medicamentos. Assim, antes de se aviar uma receita, o farmacêutico deve ser capaz de identificar todos os parâmetros legais para certificar a validade da mesma. A Portaria nº 224/2015, de 27 de junho, contém os elementos que são exigidos para a validação de receitas. Estes são [149]:

- Número da receita, local da prescrição e médico prescriptor;
- Identificação do doente e identidade financeira responsável;
- Verificação da autenticidade e da data de validade da prescrição (data de prescrição e assinatura do prescriptor);
- Farmacoterapêutica: a prescrição de um medicamento inclui, obrigatoriamente, a respetiva DCI, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, número de embalagens, posologia e duração de tratamento;
- Se aplicável, designação comercial do medicamento;
- Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos;
- Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos.

A prescrição pela designação comercial pode ser efetuada sempre que o medicamento indicado não apresente genérico, caso o genérico não seja comparticipado pelo Estado ou em situações devidamente justificadas pelo médico quanto à insusceptibilidade de substituição de medicamentos prescritos, nomeadamente nos casos de:

- a) Medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito;
- b) Intolerância ou reação adversa prévia;
- c) Continuidade de tratamento superior a 28 dias.

Nos casos das exceções a) e b), o farmacêutico deve dispensar o medicamento prescrito pelo médico. Apenas nos medicamentos com exceção c) é permitido ao utente optar por medicamentos equivalentes ao prescrito, desde que o PVP seja inferior [155].

O farmacêutico deve, ainda, poder identificar a finalidade do tratamento e intenções do médico prescriptor (com base nas necessidades do doente face ao medicamento prescrito) e adequar ao utente a posologia (dose, frequência e duração do tratamento), verificar a existência de possíveis contra-indicações, interações ou intolerância que o utente possa ter e adaptar a dispensa do medicamento às condições sócio-económicas deste. Caso surja alguma dúvida relacionada com os medicamentos prescritos, deve ser contactado o médico prescriptor.

No ato da dispensa, o farmacêutico tem o dever de informar o utente acerca da existência de medicamentos genéricos que cumprem a prescrição, comparticipados pelo SNS e que apresentam o preço mais baixo [149]. O utente tem o direito de optar pelo medicamento de marca ou genérico, desde que pertençam ao mesmo grupo homogéneo - o exercício do direito de opção pelo utente é demonstrado pela sua assinatura no verso da receita ou mediante a

utilização do código do direito de opção, no momento da dispensa [149]. As farmácias devem garantir a disponibilidade, para dispensa, no mínimo de 3 medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos 5 preços mais baixos de cada grupo homogêneo. O farmacêutico, salvo indicação contrária do utente, deve dispensar o medicamento de menor preço [149].

No final da dispensa de prescrições manuais e prescrições eletrônicas materializadas, é necessária a impressão, no verso da receita, dos códigos de barras dos medicamentos dispensados com participação e da assinatura do utente ou do seu representante, sendo a guia de tratamento entregue ao utente. Finalmente, o verso da prescrição é carimbado, datado e assinado pelo farmacêutico que efetuou a dispensa [149].

No caso das prescrições eletrônicas desmaterializadas, este processo não é necessário, visto que estas incluem todo o ciclo da receita. Neste novo modelo eletrónico, o utente pode adquirir medicamentos ou produtos prescritos em diferentes linhas de prescrição da mesma receita desmaterializada em farmácias diferentes ou em momentos diferentes [149].

Ao longo do meu estágio na Farmácia São João, tive a oportunidade de dispensar medicamentos, em todos os tipos de prescrições supracitados. Pude aperceber-me das vantagens que a receita eletrónica desmaterializada traz, tanto para o utente como para os profissionais na farmácia. Contudo, ainda existe alguma confusão da parte dos utentes na compreensão destas prescrições, nomeadamente, no prazo de validade da mesma ou no modo como poderiam levantar os seus medicamentos numa outra ocasião - estas questões eram prontamente esclarecidas pela equipa técnica.

Para qualquer tipo de dispensa, tinha sempre o cuidado de verificar, em primeiro lugar, se a receita era válida. Após avaliar a terapêutica indicada na prescrição, tinha sempre o cuidado de informar o utente com todas as indicações necessárias acerca da sua posologia, via de administração, duração do tratamento, modo de conservação e especiais precauções (efeitos adversos prováveis e sinais de alerta), esclarecendo todas as dúvidas que os utentes pudessem apresentar naquele instante e disponibilizando a farmácia a esclarecer qualquer dúvida que eventualmente surgisse durante o tratamento. Para reforçar a informação transmitida oralmente, eram escritas na embalagem informações relativas à posologia, duração de tratamento e qualquer outra informação que fosse pertinente (ou que o utente pudesse pedir). A entrega de outro tipo de material de apoio, nomeadamente panfletos, também é uma prática eficaz para ajudar os utentes.

7.3 Dispensa de MSRM de prescrição renovável

Como já foi indicado, estas prescrições eletrônicas materializadas caracterizam-se por conter 3 vias, devidamente identificadas no canto superior direito como “1ª VIA”, “2ª VIA” e “3ª VIA”. Estas prescrições contêm medicamentos que se destinam a doenças crónicas ou tratamentos prolongados [149], que vêm descritos na tabela nº2 do anexo I da Portaria nº 1471/2004, de 21 de dezembro [156]. Cada via tem validade de 6 meses a contar da data da

prescrição. A dispensa de MSRM de prescrições renováveis é feita de modo semelhante às receitas eletrônicas materializadas normais, ressalvando apenas os diferentes prazos de validade entre elas.

Durante o meu estágio na Farmácia São João, pude dispensar este tipo de prescrições. Da minha experiência, pude verificar que a prescrição destas é cada vez mais rara, devido à sua substituição pelas receitas eletrônicas desmaterializadas, sendo estas últimas mais práticas para o utente e para o farmacêutico.

7.4 Dispensa de MSRM especial

Os medicamentos sujeitos a receita médica especial têm como característica pelo menos uma das seguintes condições [144, 145,149]:

- São compostos por uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica (contidas nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro);
- Contêm substâncias que podem, em caso de utilização anormal, originar situações de abuso de medicamentos, criar dependência ou ser utilizados para fins ilegais;
- Contêm substâncias que, devido às suas propriedades ou o facto de constituírem uma novidade, se considere ser passível de ser incluída nas situações do ponto anterior, por precaução.

A prescrição de MEP pode constar numa prescrição onde sejam prescritos outros medicamentos. No caso de prescrição materializada ou manual, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente em receita do tipo RE; na prescrição desmaterializada, a linha de prescrição é do tipo LE.

No ato de dispensa destes medicamentos, independentemente do tipo de prescrição, o farmacêutico tem de registar informaticamente os seguintes elementos [149]:

- Identificação do doente ou do seu representante (nome, data nascimento, número do documento de identificação, morada);
- Número da prescrição;
- Identificação da farmácia (nome e número de conferência de faturas);
- Medicamento (número de registo e quantidade dispensada);
- Data da dispensa.

No caso de prescrições manuais ou materializadas, o utente ou o seu representante devem assinar no verso da receita, de forma legível. Caso o utente não saiba assinar, é possível fazer o registo da impressão digital deste como substituinte da assinatura. O farmacêutico pode recusar a dispensa sempre que a receita se encontre incompleta ou tenha autenticidade duvidosa. Caso o utente (ou o seu representante) não apresente devidamente a sua identificação ou o adquirente seja menor, a recusa também é possível.

Concluída a venda, o sistema informático gera dois talões, designados “Documento de psicotrópicos”, com a informação anteriormente solicitada. Os talões serão, posteriormente, anexados à cópia das prescrições, sendo arquivadas na farmácia pelo período mínimo de 3 anos. No caso de prescrições manuais, é necessário enviar uma cópia desta ao INFARMED [149].

A Farmácia São João cumpre com todos os procedimentos normalizados no que concerne à dispensa de MEP. O farmacêutico diretor-técnico é responsável pela emissão mensal das listas de saída destas substâncias, nas quais consta a informação relativa ao utente, ao adquirente, aos dados da prescrição e número de embalagens dispensadas. Estas listas e as digitalizações das prescrições manuais, são conferidas e, posteriormente, enviadas para o INFARMED, via *email*, até ao dia 8 de cada mês seguinte, ficando os respetivos documentos arquivados na farmácia. A farmácia também envia ao INFARMED, anualmente (até ao dia 31 de janeiro do ano seguinte), um mapa do balanço dos MEP e das benzodiazepinas.

Durante o meu estágio nesta farmácia, tive a oportunidade de contactar pontualmente com este tipo de prescrições, tendo adquirido experiência na dispensa de diversos tipos de MEP, nomeadamente medicamentos contendo compostos como fentanilo, buprenorfina ou metilfenidato.

7.5 Regimes de participação

Os medicamentos podem estar sujeitos a participação, seja através de um regime geral ou de um regime especial. No caso do regime geral de participação, o Estado é responsável por assegurar o pagamento parcial do PVP de MSRM ou MNSRM (estes últimos apenas em medicamentos taxados com IVA a 6% e em regimes de participação de entidades específicas, como a IASFA - Instituto de Ação Social das Forças Armadas). No regime especial, a participação pode ser aplicada em função do beneficiário. A participação também pode ser aplicada em casos de medicamentos para patologias específicas ou em grupos de determinados doentes [154]. A legislação que regula os sistemas de participação é periodicamente atualizada.

A maioria das participações de medicamentos cedidos na farmácia é assegurada pelo SNS. Outras entidades, como a ADSE (Direção-Geral de Proteção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública), a ADM (Assistência da Doença aos Militares) e SAD/PSP (Serviço de Assistência a Doenças para a Polícia de Segurança Pública) também passaram a ser encargo do SNS. Existem ainda entidades que podem acrescentar uma percentagem de participação adicional ao que o organismo primário já apresenta, como é o caso do SAMS (Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários) e a PT/CTT (Portugal Telecom/Correios, Telégrafos e Telefones) - nestes casos, o utente tem de apresentar o respetivo cartão de beneficiário.

No regime geral de participação, o Estado paga uma percentagem do preço de venda ao público dos medicamentos de acordo com os seguintes escalões: Escalão A - 90%, Escalão B

- 69%, Escalão C - 37%, Escalão D - 15%, consoante a sua classificação farmacoterapêutica. A comparticipação para pensionistas com regime especial, integrados no Escalão A é acrescida em 5% no preço dos medicamentos; no caso dos escalões B, C e D, é acrescida em 15% [155].

Os medicamentos manipulados também estão sujeitos a um regime de comparticipação (30%), desde que sejam preparados officinais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Português ou fórmulas magistrais inscritas na lista de medicamentos comparticipáveis no Despacho nº 18694/2010, de 16 de dezembro [157].

Os doentes com diabetes mellitus beneficiam de uma comparticipação de 85% do PVP em tiras de teste para a determinação da glicémia, cetonemia e cetonúria e 100% do PVP em agulhas, seringas e lancetas [155]. Existe ainda uma série de diplomas que regem as comparticipações especiais no receituário relativamente a medicamentos específicos no tratamento de determinadas patologias [155], inclusivamente planos de comparticipação especial por parte dos laboratórios em MNSRM não comparticipados pelo estado (ex.: *Betmiga*®).

Na Farmácia São João, pela minha experiência durante o estágio, a maioria das comparticipações é assegurada pelo SNS e pelo regime de pensionistas. Existe ainda uma minoria de comparticipações relativas a SAMS, EDP e CTT. Ao longo do meu estágio, tive a oportunidade de dispensar diversas receitas com estes (e outros) organismos, enriquecendo a minha experiência neste âmbito.

7.6 Dispensa de MNSRM

Os MNSRM são todos os medicamentos aos quais não se aplicam as especificações atribuídas aos MSRM. Deste modo, os MNSRM são recomendados para a prevenção e/ou alívio de transtornos menores de saúde e podem ser aconselhados pelo médico, pelo farmacêutico (indicação farmacêutica) ou solicitado pelo próprio utente (automedicação) [144].

Nas situações de dispensa de MNSRM, o farmacêutico deve tentar perceber a quem se destina o medicamento a ser dispensado, com especial atenção se este for destinado a idosos, grávidas, crianças e lactentes. A presença de comorbilidades como insuficiência renal ou cardíaca, asma, diabetes ou o uso de medicação específica (como anticoagulantes), deve ser inquirida, tal como reações adversas prévias a uma determinada substância.

7.6.1 Dispensa de MNSRM por indicação farmacêutica

A dispensa de um medicamento tendo como base a indicação farmacêutica consiste na seleção do MNSRM mais adequado ao doente em questão. O objetivo é avaliar e resolver problemas de saúde ligeiros e não graves, autolimitantes e de curta duração [139].

Deste modo, para que o farmacêutico possa indicar a melhor terapêutica possível, é necessário que se questione o utente acerca dos seus sintomas e/ou outros sinais relacionados com o problema de saúde, duração dos mesmos, existência de outras doenças (crónicas ou não) e terapêutica farmacológica que o utente esteja a efetuar. O principal papel do farmacêutico, finda a avaliação farmacêutica, é concluir acerca da gravidade da doença (caso

esta lhe pareça grave ou que possa evoluir para uma patologia grave, deve ser feito um encaminhamento para o médico) e da possibilidade de tratamento com MNSRM - neste contexto, o conhecimento do farmacêutico acerca da patofisiologia das diversas doenças é essencial na avaliação da sintomatologia que o doente apresenta.

Caso o utente apresente sintomatologia indicativa de doença ligeira e autolimitante, o farmacêutico pode aconselhar um MNSRM - a seleção deste tem de considerar os sintomas apresentados, o princípio ativo, dose, frequência de administração, duração do tratamento e forma farmacêutica. O farmacêutico deve, também, verificar se o MNSRM indicado não interfere com outras eventuais doenças e respetiva medicação que o doente possa tomar, se é adaptado às suas condições fisiológicas e idade, e se não apresenta hipersensibilidade a algum componente presente no medicamento.

Durante o estágio realizado na Farmácia São João, tive a oportunidade de aconselhar diversos MNSRM aos utentes. O foco principal deveria estar sempre na avaliação da sintomatologia apresentada e se esta necessitaria de encaminhamento para um médico. Devido à data em que realizei o estágio, as situações mais frequentes foram relacionadas com sintomas gripais. No entanto, situações relacionadas com dores musculares, cefaleias, febres baixas de curta duração e distúrbios gastrointestinais (enjoos, dores de estômago e obstipação) também eram frequentes. No aconselhamento, verifiquei que o estabelecimento de um diálogo correto com o utente, inquirindo sobre todos os seus sintomas/sinais e a posterior avaliação farmacêutica são muito importantes. O conhecimento dos medicamentos, das suas indicações, posologia, efeitos adversos e interações farmacológicas é essencial para que o aconselhamento farmacêutico seja efetuado com o maior rigor possível. Uma vez selecionado o MNSRM, informava o doente acerca da forma como tomar, a posologia, a duração do tratamento, forma de conservação e principais precauções. No final do atendimento, esclarecia todas as eventuais dúvidas dos utentes em relação ao aconselhamento prestado.

7.6.2 Automedicação

O conceito de automedicação está cada vez mais presente na sociedade portuguesa e consiste na instauração, por iniciativa do utente, de uma terapia medicamentosa, desde que sejam MNSRM [139]. Nestes casos, o papel do farmacêutico está centrado na avaliação da escolha do medicamento para a situação do utente, na sua educação e esclarecimento e na prevenção do uso excessivo ou incorreto de medicamentos - desta forma, é garantido que a automedicação é acompanhada de um aconselhamento farmacêutico.

De igual modo, o farmacêutico deve estar atento à eventual necessidade de encaminhamento do utente a um médico (caso a sintomatologia assim o justifique) e ainda ter em atenção que a automedicação é desaconselhada e/ou requer cuidados especiais em mulheres a amamentar, grávidas, bebés, crianças e idosos.

O Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto, define genericamente a lista de situações passíveis de automedicação [158].

Ao longo do meu estágio, deparei-me diversas vezes com situações de automedicação, tentando sempre perceber qual o intuito e a quem se destinava o medicamento requisitado e, após avaliar a exequibilidade do pedido, informava o utente acerca da posologia, duração do tratamento e principais reações adversas. Quando o pedido dos utentes não era exequível (caso de situações em que eram requisitados MSRM sem a devida prescrição ou requisitados MNSRM contraindicados no doente a que se destinavam), eram apresentadas alternativas terapêuticas - estas situações eram boas oportunidades para, também, intervir na educação do utente.

8. ACONSELHAMENTO E DISPENSA: OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE

A farmácia é um espaço que se distingue por oferecer, além de medicamentos, uma ampla gama de outros produtos de saúde. De modo a garantir um aconselhamento de excelência, o farmacêutico deve estar constantemente atualizado acerca de todos os produtos existentes na farmácia.

8.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Os produtos cosméticos designam toda e qualquer substância ou associação de substâncias destinada a estar em contacto com as camadas superficiais do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios, genitais externos, dentes e mucosas bucais) cujo objetivo é limpar, perfumar, corrigir, proteger ou manter as superfícies corporais [147].

Os fabricantes deste tipo de produtos são as entidades responsáveis pelo controlo, segurança, cumprimento da legislação e lançamento do produto para o mercado - o papel do INFARMED, neste caso, passa pela supervisão dos produtos, garantindo a sua qualidade e segurança aos consumidores.

A Farmácia São João dispõe de uma gama variada de produtos neste âmbito, estando dispostos na zona de atendimento ao público e organizados por marca comercial e/ou gama de produtos. A farmácia tem diversas marcas disponíveis, nomeadamente *SkinCeuticals*[®], *Vichy*[®], *MartiDerm*[®], *La-Roche Posay*[®], *Avène*[®], *A-Derma*[®], *Roger&Gallet*[®] e *th pharma*[®]. Nesta categoria, também se podem incluir alguns produtos de puericultura de marcas como a *Uriage*[®], *Mustella*[®] e *ISDIN*[®]. Além dos produtos já referidos, a farmácia dispõe de uma gama de produtos dedicada à higiene oral de marcas como a *Elgydium*[®], *Vitis*[®], *Bexident*[®] e *Oral B*[®].

Durante o meu estágio na Farmácia São João, pude assistir a inúmeros aconselhamentos neste âmbito, quer através da Dra. Cátia Pereira (responsável pela área de dermocosmética) como através das conselheiras das próprias marcas, que periodicamente se deslocavam à farmácia. O aconselhamento ao utente deste tipo de produtos deve ser individualizado e adaptado a cada pessoa e ao seu gosto individual, sendo muito importante, neste âmbito, a demonstração dos produtos e a cedência de amostras para ajudar na decisão deste.

8.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

O Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro, define a alimentação dietética destinada a fins medicinais como uma categoria de géneros alimentícios destinada a indivíduos que possuem uma capacidade limitada, reduzida ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar os alimentos onde se encontram determinados nutrientes essenciais e ainda indivíduos cujo estado de saúde determine necessidades nutricionais especiais [159].

A Farmácia São João dispõe de diversos produtos incluídos nesta categoria, nomeadamente o *Fantomalt*[®] ou o *Visoy*[®] - durante o meu estágio, tive a oportunidade de dispensar estes produtos, que eram destinados a uma criança intolerante à lactose. A farmácia dispõe,

igualmente, de uma gama de produtos da *Nestlé Health Science*[®] orientados para alimentação sénior (linha *Meritene*[®]), disfagia (*Resource ABA*[®]) e situações falta de apetite, cansaço, fraqueza ou perda de peso involuntária (*Resource*[®] e *Meritene*[®]) - ao longo do meu estágio, pude dispensar diversos destes produtos, sempre com o cuidado de aconselhar e avaliar qual o mais indicado para a pessoa a que se destinava.

8.3 Produtos dietéticos a nível pediátrico

Os produtos dietéticos são produtos destinados a regimes alimentares específicos. A nível pediátrico, estes produtos estão indicados quando o recém-nascido apresenta disfunções ao nível da alimentação, nomeadamente intolerância à lactose (logo, não tolera o leite materno) ou ainda quando o leite materno não está disponível [160].

A linha de produtos dietéticos a nível pediátrico disponível na Farmácia São João compreende leite adaptado, leite de transição e papas (lácteas e não-lácteas). Estes produtos têm gamas variadas, adaptadas à idade e estado de desenvolvimento do bebé. As marcas representadas na farmácia incluem a *NAN*[®], que apresenta diversos leites para lactentes, leites de transição, leites de crescimento e ainda leites hipoalergénicos (*NAN HA*[®]); a *Nutribén*[®] e *Cerelac*[®] na gama de farinhas.

Neste âmbito, e após o meu estágio, pude verificar a importância de se conhecerem as características destes produtos e, especialmente, a que população pediátrica se destinam. A correta nutrição do bebé e da criança são essenciais para o seu crescimento saudável e o farmacêutico pode desempenhar um papel importante nesse âmbito através de um correto aconselhamento e transmissão de informações pertinentes aos pais.

8.4 Fitoterapia e suplementos alimentares

Os produtos fitoterapêuticos ou medicamento à base de plantas referem-se a todo e qualquer medicamento que contenha na sua constituição uma ou mais: substâncias ativas derivadas de plantas, preparações à base de plantas ou associação destas com substâncias derivadas de plantas [144]. Podem ser considerados produtos com propriedades curativas e preventivas das plantas, passíveis de serem usadas em fitoterapia. O consumo deste tipo de produtos, contrariamente ao que indica o senso comum, não está desprovido de contraindicações ou riscos - o farmacêutico, nestes casos, deve alertar os utentes para este facto, esclarecê-los e promover o uso racional deste tipo de produtos.

Os suplementos alimentares destinam-se a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal, constituindo fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico. Estes suplementos podem ser comercializados como cápsulas, comprimidos, pastilhas, saquetas em pó, ampolas, frascos ou outras formas [161]. A toma destes suplementos não substitui um regime alimentar adequado e equilibrado, apenas o complementa, sendo de vital importância que o farmacêutico transmita esta informação ao utente que procura adquirir estes produtos.

Na Farmácia São João, existe uma variada gama de produtos fitoterapêuticos, nomeadamente da *Bekunis*[®], *Fuca aloé*[®], *Enrelax*[®] e ainda uma gama variada da *Aquilea*[®]. Relativamente a suplementos nutricionais, a farmácia dispõe de linhas da *Advancis*[®] e *Absorvit*[®], *Altaflora*[®], *Dobradix*[®], *Structomax*[®], *Movendo*[®], entre outros.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de dispensar e aconselhar diversos produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais. Nestes produtos, inquirir o utente sobre a razão pela qual pretende este tipo de produtos e aconselhar o mais indicado para o seu caso, eram as principais preocupações que tinha durante o atendimento.

8.5 Medicamentos de uso veterinário

De acordo com o Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de julho, alterado pelo Decreto-Lei nº 314/2009, de 28 de outubro, o medicamento veterinário é definido como toda a substância ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas [146].

Estes medicamentos estão sob a alçada da Direção Geral de Alimentação e Veterinária e não do INFARMED.

Os produtos maioritariamente solicitados destinam-se a animais de companhia (principalmente cães e gatos). Aquando da dispensa, o aconselhamento farmacêutico é essencial, devendo aconselhar sempre o produto mais adequado ao fim a que se destina e de acordo com a espécie, tamanho e idade do animal. O modo de utilização e conservação também deve ser transmitido ao utente. Nos casos em que os utentes solicitem um desparasitante interno para o seu animal doméstico, o farmacêutico deve aconselhar a desparasitação simultânea de todos os indivíduos e outros animais de estimação que coabitem com o animal a ser tratado.

A Farmácia São João tem disponíveis diversos medicamentos veterinários. Durante o meu período de estágio, os mais solicitados eram os antiparasitários externos (*Advantix*[®], *Frontline*[®]) e internos (*Strongid*[®]). Uma vez que a Covilhã é uma zona endémica para o flebótomo (transmissor da leishmaniose), o antiparasitário externo mais aconselhado era o *Advantix*[®], uma vez que este protege contra a picada destes insetos. As pílulas anticoncepcionais, como a *Megecat*[®] e a *Pilusoft*[®] também foram dispensadas ao longo do meu estágio.

8.6 Dispositivos médicos

De acordo com o Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de junho [162], um dispositivo médico é todo e qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja

alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por estes meios, destinado a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma doença, lesão ou deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da concepção.

Os dispositivos médicos podem ser classificados em 3 classes (sendo a classe II dividida em “a” e “b”), baseada nos potenciais riscos inerentes ao manuseamento e/ou funcionamento do dispositivo, tempo de contacto e grau de invasão no corpo humano. Assim, a classificação apresenta-se como:

- Classe I (risco baixo) - sacos coletores de urina, meias de compressão, pulsos e joelheiras elásticas, fraldas, termómetros, medidores de tensão arterial.
- Classe IIa (risco médio baixo) - compressas de gaze, adesivos, lancetas e luvas cirúrgicas.
- Classe IIb (risco médio alto) - canetas de insulina e preservativos masculinos.
- Classe III (risco alto) - pensos com medicamentos impregnados, dispositivos intrauterinos que não libertem progestagénios.

Durante o meu estágio na Farmácia São João, pude contactar com os vários tipos de dispositivos médicos disponíveis na farmácia. Os produtos mais frequentemente dispensados eram ligaduras, gases, pensos estéreis e pensos com medicamentos impregnados (por exemplo, *VoltarenPlast*[®] ou *TransAct*[®]). Outros dispositivos médicos que tive oportunidade de dispensar foram joelheiras e pulsos elásticos, termómetros e medidores da pressão arterial.

9. OUTROS CUIDADOS DE SAÚDE PRESTADOS NA FARMÁCIA

A farmácia comunitária é um espaço de saúde de fácil acesso à população em geral e, deste modo, é cada vez mais procurada para a prestação de outros serviços para além da cedência de medicamentos - a farmácia permite a determinação de parâmetros biológicos e fisiológicos, no sentido de se obterem indicadores do estado de saúde do utente (a determinação destes parâmetros não deve ser encarada como diagnóstico).

A Farmácia São João dispõe de diversos serviços de saúde: determinação da glicémia, colesterol total, triglicéridos e ácido úrico, medição da pressão arterial e determinação de parâmetros antropométricos (peso, altura, índice de massa corporal e índice de gordura). Em qualquer um destes serviços, o farmacêutico deve questionar o utente acerca dos seus hábitos de vida, alimentação, doenças diagnosticadas e medicação que toma. Após a determinação de qualquer um destes valores, o farmacêutico deve explicar ao utente o significado dos valores obtidos, aconselhar medidas que visem melhorar o estado de saúde do doente, incentivar um estilo de vida saudável e o controlo frequente dos seus parâmetros.

Além dos serviços de saúde anteriormente indicados, a Farmácia São João também realiza a administração de injetáveis (exceto antibióticos) e de vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação. Outro serviço disponível na farmácia é a preparação individualizada da medicação, que pode ser efetuada manualmente ou com o recurso ao *Medical Dispenser*[®] (anexo 13), um dispositivo que organiza a medicação por dias da semana e hora da toma (pequeno-almoço, almoço, lanche, jantar e ao deitar), em blisters selados (anexo 14 e 15) - este sistema garante uma maior adesão à terapêutica (por ser mais prático e fácil de usar), segurança, proteção contra contaminações e degradação por agentes externos e minimização de erros. Também são oferecidos aos utentes serviços de entrega de medicamentos e outros produtos de saúde ao domicílio, acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes, consultas de dermocosmética, diversos rastreios e sessões de esclarecimento - estes dois últimos podem ser efetuados no ambiente da farmácia ou ainda em espaços fora da farmácia, no âmbito do programa “Farmácia São João sai à Rua” (este será abordado no ponto 12 deste relatório). A farmácia dispõe ainda de consultas de nutrição, podologia e serviço de massagens e fisioterapia - a prestação destes é garantida por entidades externas à farmácia, que se deslocam periodicamente a esta.

Ao longo do meu estágio na Farmácia São João, tive a oportunidade de ajudar na prestação de diversos serviços supracitados. Excetuando os casos da administração de injetáveis e vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação (aos quais assisti em diversas ocasiões), participei ativamente e inúmeras vezes em todas as medições biológicas disponíveis na farmácia e auxiliei na determinação de parâmetros antropométricos.

10. PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS

A preparação de medicamentos, apesar de cada vez mais rara, continua a ser uma prática presente na farmácia comunitária. São essencialmente 3 as razões que justificam preparação de manipulados e extemporânea: aplicação cutânea; adequação de uma dose destinada a uso pediátrico; utilização em grupos de doente em que as condições de administração ou farmacocinética se encontrem alteradas.

10.1 Preparação de manipulados

O medicamento manipulado é definido como qualquer fórmula magistral ou preparado oficial que é preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico [163]. A fórmula magistral corresponde ao medicamento preparado na farmácia comunitária segundo receita que especifica o doente a quem o medicamento se destina [163].

A Farmácia São João, como já foi referido, não efetua preparação de manipulados. Quando há a necessidade de preparar um manipulado, é enviado um pedido, com a respetiva prescrição, à Farmácia Viriato, em Viseu, ficando esta responsável pela preparação e envio dos mesmos à Farmácia São João. Todo este processo (pedido, preparação e envio do manipulado) pode concluído no mesmo dia, caso assim seja necessário. Ainda assim, a Farmácia São João possui um laboratório devidamente equipado para a preparação de medicamentos manipulados.

Durante o meu estágio, recebi prescrições médicas para medicamento manipulado, tendo observado o respetivo pedido à Farmácia Viriato. Contudo, não tive oportunidade de preparar ou assistir à preparação de manipulados.

10.2 Preparações extemporâneas

Uma preparação extemporânea indica a reconstituição de medicamentos no momento da dispensa. Esta prática é realizada nas farmácias devido às propriedades de alguns fármacos, que possuem reduzidos prazos de validade quando na sua forma líquida - para aumentar a sua estabilidade, estes medicamentos são produzidos numa forma mais resistente (pós, granulados ou liofilizados) para serem reconstituídos no momento da dispensa ao utente.

Ao longo do meu estágio, tive a oportunidade de assistir e efetuar preparações extemporâneas. Para a reconstituição dos medicamentos, o procedimento era: libertar as partículas de pó fixadas nas paredes do frasco e, de seguida, adicionar gradualmente água destilada até perfazer o volume indicado no frasco, agitando vigorosamente ao longo do processo. O objetivo é obter uma mistura homogénea, sem partículas em suspensão. Após a reconstituição, informava o utente acerca da posologia indicada pelo médico e da forma de conservação do medicamento, alertando o facto de ser importante agitar o frasco antes de cada utilização (para homogeneizar a preparação) e para o curto prazo de validade da mesma.

11. CONTABILIDADE E GESTÃO

11.1 Gestão de receituário e documentos contabilísticos

Após aviar uma prescrição eletrónica materializada ou manual contendo medicamentos comparticipados, o *software* Sifarma2000 atribui, automaticamente, um documento de faturação a cada receita que deve ser impresso no verso da mesma. Este documento inclui:

- Identificação da farmácia e respetivo farmacêutico diretor técnico;
- Operador e data da dispensa;
- Código do organismo responsável pela participação;
- Número da receita, lote e série;
- Medicamentos comparticipados associados à venda, com respetivos códigos de barras, PVP, quantidade dispensada, valor da participação e valor a pagar pelo utente;
- Custo total da receita, com os respetivos encargos para o organismo participante e utente;
- Declaração de dispensa dos medicamentos e espaço para assinatura do utente.

Após a dispensa dos medicamentos, o operador faz uma breve verificação da receita e garante que o verso desta é carimbado, datado e rubricado. O utente, ou seu representante, também devem assinar no espaço a isso destinado - caso não saibam assinar, o farmacêutico pode assinar pelo utente [149].

Diariamente é efetuada uma conferência das receitas dispensadas, sendo estas organizadas segundo o organismo e, dentro deste, agrupar as receitas de acordo com o lote - os lotes são constituídos por 30 receitas (por ordem crescente), exceto o último lote e de alguns subsistemas, que podem conter um número inferior de receitas. Na Farmácia São João, a farmacêutica adjunta, a Dra. Dora Albino, é a responsável pela conferência e organização das receitas.

Os lotes são constituídos de forma individual para cada organismo, devendo as receitas apresentar, no seu verso, o número correspondente ao lote. No final de cada mês, procede-se ao fecho dos lotes, sendo emitido um verbete de identificação dos mesmos, que é assinado, carimbado e anexado ao respetivo lote. No verbete, devem constar as seguintes informações:

- Identificação da farmácia e respetivo código da Associação Nacional de Farmácias (ANF);
- Carimbo da farmácia;
- Código e sigla da respetiva entidade/organismo de participação;
- Mês e ano;
- Tipo e número sequencial do lote;
- Quantidade de receitas e etiquetas do lote;
- Valor total do lote correspondente ao PVP;
- Valor pago pelos utentes;
- Valor a pagar pela entidade de participação.

Para cada entidade de participação, é impressa e carimbada uma “Relação-resumo dos lotes” de cada organismo - esta contém a mesma informação do verbete, mas diz respeito a todos os lotes agrupados por organismo. Finalmente, emite-se a “Fatura mensal de medicamentos” para todos os organismos. Todos os documentos são devidamente assinados, datados e carimbados [164].

O receituário e faturação referente ao SNS é fechado e enviado, via correio, para o Centro de Conferência de Faturação (CCF) da Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS), na Maia, até ao dia 10 de cada mês, acompanhado pelos respetivos verbetes, relação-resumo dos lotes e fatura mensal de medicamentos - estes dois últimos documentos são impressos em quadruplicado, de modo a que o original e duas cópias sejam enviados para o CCF e uma cópia fique arquivada na farmácia.

É ainda necessário enviar ao presidente da ANF, via *fax* e carta registada, a fatura mensal de medicamentos e a nota de crédito (quando aplicável), em quadruplicado.

O receituário relativo a subsistemas que não fazem parte do SNS é enviado para a ANF. Os requisitos são idênticos, ou seja, o receituário deve ser acompanhado dos respetivos verbetes, 3 documentos da relação-resumo dos lotes e da fatura mensal de medicamentos, devidamente assinadas, datadas e carimbadas, ficando uma cópia de cada um destes exemplares em arquivo da farmácia. Estes documentos são enviados, por correio, para a ANF, ficando esta responsável de reencaminhar a faturação para as entidades de participação. Cada uma das entidades devolve o valor de participação à ANF, que posteriormente envia à farmácia.

O CCF é responsável por conferir as receitas médicas, assim como a faturação - caso sejam detetadas inconformidades, as receitas são devolvidas à farmácia, juntamente com os respetivos motivos/justificações da devolução e uma relação-consumo contendo o valor das retificações. Sempre que o receituário devolvido seja passível de correção pela farmácia, este pode ser retificado e reencaminhado para o CCF juntamente com a faturação do mês seguinte. Nos 2 meses seguintes, o CCF (após nova avaliação da documentação) comunica à farmácia o resultado dessa avaliação - deste resultado podem ser endereçadas notas de crédito ou débito referentes ao valor das receitas erradas.

Todos estes procedimentos são válidos para prescrições manuais e prescrições eletrónicas materializadas. As prescrições eletrónicas desmaterializadas não estão sujeitas a este processo de gestão de receituário e faturação - estes são automaticamente efetuados após a dispensa da respetiva receita.

Durante o meu período de estágio, pude acompanhar processos de faturação, que me permitiu ver como se efetua o processo no sistema informático Sifarma2000, e verificação mensal de receituário. Também pude participar ativamente na correção e verificação diária de receitas e na respetiva organização por lotes e organismos de participação.

12. A FARMÁCIA SÃO JOÃO

A Farmácia São João, além de todos os serviços farmacêuticos prestados no espaço da farmácia, realiza diversas ações de promoção de saúde fora de portas. O programa “Farmácia São João sai à rua”, lançado em 2015, tem como objetivo a promoção de hábitos de vida saudáveis e ajudar na prevenção e redução de complicações associadas a diversas patologias - neste programa, são realizadas diversas ações de sensibilização e informação à comunidade, rastreios de saúde (com medição de parâmetros como a pressão arterial ou a glicémia) e participação/criação de eventos.

A componente solidária é outro foco da Farmácia São João - durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de participar na organização e divulgação do “Concerto Solidário com Rui Drumond & Friends”, realizado em dezembro, numa parceria da Farmácia São João, do seu embaixador Rui Drumond e com a Câmara Municipal da Covilhã, no qual eram recolhidos e doados produtos de higiene corporal à *LOJA LAPA CUIDA E INFORMA*. Nesta ocasião, a Farmácia São João fez também donativos à *Conferência de São Vicente de Paulo e Cáritas*.

A criação de parcerias com outras entidades é uma das formas que a farmácia tem de facilitar a promoção de mais e melhor saúde. Neste âmbito, a Farmácia São João tem estabelecidas diversas parcerias com diversas instituições, nomeadamente a Liga dos Amigos dos Penedos Altos, Liga dos ex-Combatentes da Covilhã, Associação dos Diabéticos da Serra da Estrela, CCD Leões da Floresta, Associação Académica da Universidade da Beira Interior, *UBIPharma* (núcleo de estudantes de Ciências Farmacêuticas da UBI), *UBIPharma Alumni* (grupo de antigos estudantes de Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior), *Psicubi* (núcleo de estudantes de Psicologia da UBI), CPRI-UBI (núcleo de estudantes de Ciências Políticas e Relações Internacionais) e *Erasmus Student Network*. Como já foi referido, estas parcerias servem para facilitar ações de promoção de saúde e melhorar o acesso da comunidade às mesmas e realizar ações de formação diversas em comunidades específicas (estudantes de ensino superior, população idosa, crianças em idade pré-escolar e ensino básico, entre outros)

A constante formação da equipa é outra das prioridades da Farmácia São João. Neste contexto, a presença em ações de formação direcionadas a profissionais de saúde são frequentes. Durante o meu período de estágio, pude assistir, no espaço da farmácia ou noutros espaços fora da farmácia, a diversas formações, nomeadamente da *Nestlé Health Science*[®], *Lergonix*[®], *Antigripine*[®], *EnRelax*[®], *Papillon*[®], *Fisiocreme*[®] e *Aquilea*[®].

Finalmente, a Farmácia São João possui um serviço de entrega de medicamentos e outros produtos de saúde ao domicílio (em conformidade com a Portaria nº 1427/2007, de 2 de novembro) [165]. Este serviço destina-se, essencialmente, a facilitar o acesso à medicação de utentes que têm dificuldade em deslocar-se à farmácia. A entrega dos produtos é efetuada por um elemento da equipa técnica, devidamente identificado, existindo um veículo próprio da farmácia, facilmente reconhecível, para as deslocações necessárias.

13. CONCLUSÃO

O estágio curricular em farmácia comunitária é um processo essencial na aprendizagem da profissão de farmacêutico. É durante este que período que são aplicados todos os conhecimentos teóricos aprendidos ao longo do curso e, muito importante, se aprende a lidar com inúmeras situações que sucedem no dia-a-dia de uma farmácia, desde a comunicação e aconselhamento aos utentes até ao trabalho de gestão e organização envolvido na farmácia - ao longo do estágio, a equipa da Farmácia São João foi uma ajuda incomensurável em todos estes processos, tendo ajudado, apoiado e partilhado conhecimentos em todos os momentos.

A farmácia comunitária e, por conseguinte, os farmacêuticos, por serem um dos principais acessos da população a cuidados de saúde, têm um papel fundamental e uma participação ativa na assistência dos doentes. Contudo, o papel do farmacêutico não pode limitar-se ao exercício da dispensa de medicamentos - alargar o espetro de ação é fundamental para que se possa caminhar para uma população mais saudável, com hábitos e estilos de vida mais saudáveis. Isto pode ser conseguido através da realização de rastreios, ações de sensibilização e ações informativas aos profissionais de saúde e utentes, seguimento farmacoterapêutico dos utentes (de modo a tirar o maior benefício possível da sua medicação) e farmacovigilância, entre outras ações. A colaboração entre todos os profissionais de saúde é essencial para atingir este fim.

Da minha experiência, pude constatar que os utentes depositam uma enorme confiança nos farmacêuticos, aos quais recorrem com frequência para inquirir sobre a sua medicação ou sobre as suas patologias e solicitar diversos conselhos - neste âmbito, é essencial que o farmacêutico se mantenha constantemente atualizado (as ações de formação têm aqui um papel importante), de modo a que os serviços prestados aos utentes e à comunidade em geral sejam de elevado rigor e qualidade.

Na Farmácia São João, além de todo o processo de aprendizagem, foram-me transmitidos valores essenciais acerca da importância do papel do farmacêutico dentro e fora da farmácia. Os farmacêuticos são profissionais altamente qualificados e devem desempenhar um papel na sociedade mais abrangente que a “simples” dispensa de medicamentos - tal como o *slogan* desta farmácia indica “A farmácia é muito mais que medicamentos”.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM: **Pregnancy and lactation: Therapeutic considerations**. In: *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 7th edn: McGraw Hill; 2008: 353.
- [2] Dilts PV: **Gravidez**. . In: *Manual Merck - Saúde Para a Família*. Edited by Berkow R, Beers MH, Fletcher AJ: Oceano; 2010.
- [3] Flack JM, Peters R, Mehra VC, Nasser SA: **Hypertension in special populations**. *Cardiol Clin* 2002, **20**(2):303-319, vii.
- [4] Garovic VD: **Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment**. *Mayo Clin Proc* 2000, **75**(10):1071-1076.
- [5] Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC: **A comprehensive review of hypertension in pregnancy**. *J Pregnancy* 2012, **2012**:105918.
- [6] Beckmann CRB, Ling FW, Herbert WNP, Laube DW, Smith RP, Casanova R, Chuang A, Goepfert AR, Hueppchen NA, Weiss PM: **Maternal Physiology**. In: *Obstetrics and Gynecology*. 7th edn: Wolters Kluwer; 2014: 47-55.
- [7] Ahmad AS, Samuelsen SO: **Hypertensive disorders in pregnancy and fetal death at different gestational lengths: a population study of 2 121 371 pregnancies**. *BJOG* 2012, **119**(12):1521-1528.
- [8] Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG: **Hypertension in pregnancy**. *J Am Soc Hypertens* 2010, **4**(2):68-78.
- [9] Say L, Chou D, Gemmill A, Tuncalp O, Moller AB, Daniels J, Gulmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L: **Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis**. *Lancet Glob Health* 2014, **2**(6):e323-333.
- [10] Folic M, Folic N, Varjadic M, Jakovljevic M, Jankovic S: **Antihypertensive drug therapy for hypertensive disorders in pregnancy**. *Acta Medica Medianae* 2008, **47**(3):65-72.
- [11] Moussa HN, Arian SE, Sibai BM: **Management of hypertensive disorders in pregnancy**. *Womens Health (Lond)* 2014, **10**(4):385-404.
- [12] Pova AM, Costa F, Rodrigues T, Patricio B, Cardoso F: **Prevalence of hypertension during pregnancy in Portugal**. *Hypertens Pregnancy* 2008, **27**(3):279-284.
- [13] Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS: **Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy**. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011, **25**(4):391-403.
- [14] DGS: **Abordagem terapêutica da hipertensão arterial - Norma da Direção Geral de Saúde nº 026/2011**. In. Edited by DGS; 2013.
- [15] **Sociedade Portuguesa de Hipertensão** [www.sphta.org.pt]
- [16] **National High Blood Pressure Education Program** [www.nhlbi.nih.gov]
- [17] Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA: **The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP**. *Pregnancy Hypertens* 2014, **4**(2):97-104.
- [18] McCarthy FP, Kenny LC: **Hypertension in pregnancy**. *Obstetrics Gynaecology Reproductive Medicine* 2009, **19**(5):136-141.
- [19] NYSDH, New York State Department of Health: **Hypertensive Disorders in Pregnancy - Guideline Summary**. In. Edited by NYSDH. New York; 2013: 10-23.
- [20] Rocha FA, Lopes J, Pereira AP, Pinto F: **Tratamento da HTA na grávida - abordagem atual**. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular* 2014, **39**:12-13.

- [21] Podymow T, August P: **Antihypertensive drugs in pregnancy.** *Semin Nephrol* 2011, **31**(1):70-85.
- [22] Kelley MA: **Triage and management of the pregnant hypertensive patient.** *J Nurse Midwifery* 1999, **44**(6):558-571.
- [23] Freire CMV, Tedoldi CL: **Hipertensão arterial na gestação.** *Arq Bras Cardiol* 2009, **93**(1):e159-e165.
- [24] Siqueira F, Moura TR, Silva SS, Peraçoli JC: **Medicamentos anti-hipertensivos na gestação e puerpério.** *Complementos Ciências Saúde* 2011, **22**(1):55-68.
- [25] Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM: **Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States.** *Obstet Gynecol* 2009, **113**(6):1299-1306.
- [26] Machado S, Neves M, Freitas L, Campos M: **Diagnosis, pathophysiology and management of pre-eclampsia: a review.** *Rev Port Nefrol e Hipertens* 2013, **27**(3):153-161.
- [27] **International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy** [www.isshp.org]
- [28] Turner JA: **Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update.** *Int J Womens Health* 2010, **2**:327-337.
- [29] Anjana S, Poonam M, Shradha B: **Management of pregnancy induced hypertension.** *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy* 2010, **1**(2):390-398.
- [30] Duhig KE, Shennan AH: **Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia.** *F1000Prime Rep* 2015, **7**:24.
- [31] Silva V, Palmira J: **Distúrbios Hipertensivos.** In: *CHTV, EPE - Hospital São Teotónio, Viseu Departamento de obstetrícia e ginecologia: Normas de orientação clínica.* Edited by Richter G, 1st edn. Viseu; 2014: 257-278.
- [32] Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R: **Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology.** *Nat Rev Nephrol* 2014, **10**(8):466-480.
- [33] Dhariwal NK, Lynde GC: **Update in the Management of Patients with Preeclampsia.** *Anesthesiol Clin* 2016, **35**(1):95-106.
- [34] Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ: **Pre-eclampsia.** *Lancet* 2015, **387**(10022):999-1011.
- [35] Reis ZS, Lage EM, Teixeira PG, Porto LB, Guedes LR, Oliveira EC, Cabral AC: **[Early-onset preeclampsia: is it a better classification for maternal and perinatal outcomes?].** *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010, **32**(12):584-590.
- [36] Lisonkova S, Joseph KS: **Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease.** *Am J Obstet Gynecol* 2013, **209**(6):544 e541-544 e512.
- [37] von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM: **Subclassification of preeclampsia.** *Hypertens Pregnancy* 2003, **22**(2):143-148.
- [38] Romero R, Lockwood C, Oyarzun E, Hobbins JC: **Toxemia: new concepts in an old disease.** *Semin Perinatol* 1988, **12**(4):302-323.
- [39] Shah DA, Khalil RA: **Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia.** *Biochem Pharmacol* 2015, **95**(4):211-226.
- [40] Gardiner C, Vatish M: **Impact of haemostatic mechanisms on pathophysiology of preeclampsia.** *Thromb Res* 2017, **151** Suppl 1:S48-S52.
- [41] Ball E, Bulmer JN, Ayis S, Lyall F, Robson SC: **Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion.** *J Pathol* 2006, **208**(4):535-542.
- [42] Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT, Rotmensch S, Romero R: **Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients**

- with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2003, **189**(4):1063-1069.
- [43] Yang Y, Zhang J, Gong Y, Liu X, Bai Y, Xu W, Zhou R: **Increased expression of prostasin contributes to early-onset severe preeclampsia through inhibiting trophoblast invasion.** *J Perinatol* 2014, **35**(1):16-22.
- [44] Huppertz B, Meiri H, Gizurarson S, Osol G, Sammar M: **Placental protein 13 (PP13): a new biological target shifting individualized risk assessment to personalized drug design combating pre-eclampsia.** *Hum Reprod Update* 2013, **19**(4):391-405.
- [45] Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, Tal J, Cuckle HS: **A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006, **27**(1):13-17.
- [46] Vatten LJ, Odegard RA, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R: **Relationship of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding proteins in umbilical cord plasma to preeclampsia and infant birth weight.** *Obstet Gynecol* 2002, **99**(1):85-90.
- [47] Quinn KH, Lacoursiere DY, Cui L, Bui J, Parast MM: **The unique pathophysiology of early-onset severe preeclampsia: role of decidual T regulatory cells.** *J Reprod Immunol* 2011, **91**(1-2):76-82.
- [48] Bell E: **Reproductive immunology: a bad combination.** *Nature reviews immunology* 2004, **4**:927.
- [49] Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E: **Nutrition of the human fetus during the first trimester--a review.** *Placenta* 2001, **22** Suppl A:S70-77.
- [50] Tal R, Shaish A, Barshack I, Polak-Charcon S, Afek A, Volkov A, Feldman B, Avivi C, Harats D: **Effects of hypoxia-inducible factor-1alpha overexpression in pregnant mice: possible implications for preeclampsia and intrauterine growth restriction.** *Am J Pathol* 2010, **177**(6):2950-2962.
- [51] Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, Ahmad S, Hamano Y, Xie L, Parry S, Augustin HG, Gattone VH, Folkman J et al: **Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia.** *Nature* 2008, **453**(7198):1117-1121.
- [52] Rajakumar A, Brandon HM, Daftary A, Ness R, Conrad KP: **Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae.** *Placenta* 2004, **25**(10):763-769.
- [53] Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS: **Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia.** *Placenta* 2009, **30** Suppl A:S43-48.
- [54] Redman CW, Sargent IL: **Microparticles and immunomodulation in pregnancy and pre-eclampsia.** *J Reprod Immunol* 2007, **76**(1-2):61-67.
- [55] Burton GJ, Yung HW: **Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early-onset pre-eclampsia.** *Pregnancy Hypertens* 2011, **1**(1-2):72-78.
- [56] Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, Jauniaux E, Charnock-Jones DS, Burton GJ: **Nuclear factor-kappa B, p38, and stress-activated protein kinase mitogen-activated protein kinase signaling pathways regulate proinflammatory cytokines and apoptosis in human placental explants in response to oxidative stress: effects of antioxidant vitamins.** *Am J Pathol* 2007, **170**(5):1511-1520.
- [57] Garovic VD, Bailey KR, Boerwinkle E, Hunt SC, Weder AB, Curb D, Mosley TH, Jr., Wiste HJ, Turner ST: **Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life.** *J Hypertens* 2010, **28**(4):826-833.
- [58] Vaughan JE, Walsh SW: **Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia.** *Hypertens Pregnancy* 2002, **21**(3):205-223.

- [59] Farina A, Sekizawa A, De Sanctis P, Purwosunu Y, Okai T, Cha DH, Kang JH, Vicenzi C, Tempesta A, Wibowo N et al: **Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks' gestation from women destined to develop preeclampsia.** *Prenat Diagn* 2008, **28**(10):956-961.
- [60] Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, Shimizu H, Okai T: **Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women.** *Prenat Diagn* 2009, **29**(7):691-696.
- [61] Teoh SS, Zhao M, Wang Y, Chen Q, Nie G: **Serum HtrA1 is differentially regulated between early-onset and late-onset preeclampsia.** *Placenta* 2015, **36**(9):990-995.
- [62] Dechend R, Luft FC, Lindheimer M: **Agonistic Autoantibody-Mediated Disease.** In: *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy.* 3rd edn: Elsevier; 2009: 287-296.
- [63] Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE: **Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction.** *J Exp Med* 2006, **203**(9):2165-2175.
- [64] Lau SY, Guild SJ, Barrett CJ, Chen Q, McCowan L, Jordan V, Chamley LW: **Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis.** *Am J Reprod Immunol* 2013, **70**(5):412-427.
- [65] Dhillon P, Wallace K, Herse F, Scott J, Wallukat G, Heath J, Mosely J, Martin JN, Jr., Dechend R, LaMarca B: **IL-17-mediated oxidative stress is an important stimulator of AT1-AA and hypertension during pregnancy.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012, **303**(4):R353-358.
- [66] Chaiworapongsa T, Romero R, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Park K, Kalache K, Edwin S, Bujold E, Gomez R: **Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and pre-eclampsia.** *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002, **12**(1):19-27.
- [67] Bretelle F, Sabatier F, Blann A, D'Ercole C, Boutiere B, Mutin M, Boubli L, Sampol J, Dignat-George F: **Maternal endothelial soluble cell adhesion molecules with isolated small for gestational age fetuses: comparison with pre-eclampsia.** *BJOG* 2001, **108**(12):1277-1282.
- [68] Kenny LC, Baker PN, Cunningham FG: **Platelets, Coagulation, and the Liver.** In: *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy.* Elsevier; 2009: 335-351.
- [69] Walsh SW: **Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production.** *Am J Obstet Gynecol* 1985, **152**(3):335-340.
- [70] Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE et al: **Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia.** *J Clin Invest* 2003, **111**(5):649-658.
- [71] Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH et al: **Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia.** *N Engl J Med* 2004, **350**(7):672-683.
- [72] Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Goncalves LF, Gomez R, Edwin S: **Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia.** *Young Investigator Award.* *Am J Obstet Gynecol* 2004, **190**(6):1541-1547; discussion 1547-1550.
- [73] Maynard SE, Crawford SL, Bathgate S, Yan J, Robidoux L, Moore M, Moore Simas TA: **Gestational angiogenic biomarker patterns in high risk preeclampsia groups.** *Am J Obstet Gynecol* 2013, **209**(1):53 e51-59.
- [74] Soto E, Romero R, Kusanovic JP, Ogge G, Hussein Y, Yeo L, Hassan SS, Kim CJ, Chaiworapongsa T: **Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion.** *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012, **25**(5):498-507.

- [75] Kendall RL, Thomas KA: **Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993, **90**(22):10705-10709.
- [76] Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT: **The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes.** *Hum Reprod Update* 2012, **18**(4):436-457.
- [77] Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R et al: **Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia.** *N Engl J Med* 2006, **355**(10):992-1005.
- [78] Johal T, Lees CC, Everett TR, Wilkinson IB: **The nitric oxide pathway and possible therapeutic options in pre-eclampsia.** *Br J Clin Pharmacol* 2013, **78**(2):244-257.
- [79] Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A: **Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia.** *Int J Mol Sci* 2015, **16**(3):4600-4614.
- [80] Rani N, Dhingra R, Arya DS, Kalaivani M, Bhatla N, Kumar R: **Role of oxidative stress markers and antioxidants in the placenta of preeclamptic patients.** *J Obstet Gynaecol Res* 2010, **36**(6):1189-1194.
- [81] Knapen MF, Mulder TP, Van Rooij IA, Peters WH, Steegers EA: **Low whole blood glutathione levels in pregnancies complicated by preeclampsia or the hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome.** *Obstet Gynecol* 1998, **92**(6):1012-1015.
- [82] NICE: **Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy - NICE clinical Guideline.** 2012/01/06 edn. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010.
- [83] Campos DA, Silva IS, Costa FJ: **Eclâmpsia.** In: *Emergências obstétricas.* Edited by LIDEL, 1st edn; 2011: 77-87.
- [84] SFAR, Société française d'anesthésie et de réanimation, CNGOF, Collège national des gynécologues et obstétriciens français, SFMP, Société française de médecine périnatale, SFNN, Société française de néonatalogie: **[Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia (PE). Experts' guidelines 2008. Societe francaise d'anesthesie et de reanimation. College national des gynecologues et obstetriciens francais. Societe francaise de medecine perinatale. Societe francaise de neonatalogie].** *Ann Fr Anesth Reanim* 2009, **28**(3):275-281.
- [85] Montenegro N, Campos DA, Rodrigues T, Ramalho C, Silva JL, Machado AP: **Pré-eclâmpsia: Vigilância e Tratamento.** In: *Protocolos de medicina materno-fetal.* Edited by LIDEL, 3rd edn; 2014: 122-129.
- [86] Montenegro N, Campos DA: **Classificação das doenças hipertensivas na gravidez.** In: *Departamento de ginecologia e obstetrícia: Protocolos de medicina materno-fetal Hospital S. João - Faculdade de Medicina do Porto.* Edited by LIDEL, 1st edn. Porto; 2005: 71-83
- [87] Júlio C, Francisco C, Dias E, Campos A: **Pré-eclâmpsia.** In: *Protocolos de atuação da Maternidade Dr Alfredo da Costa.* Edited by Lidel, 2nd edn; 2011: 39-48.
- [88] Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ et al: **Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the american heart association.** *Circulation* 2011, **123**(11):1243-1262.
- [89] Stekkinger E, Zandstra M, Peeters LL, Spaanderman ME: **Early-onset preeclampsia and the prevalence of postpartum metabolic syndrome.** *Obstet Gynecol* 2009, **114**(5):1076-1084.
- [90] Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA: **Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study.** *Lancet* 2005, **366**(9499):1797-1803.

- [91] Lin YS, Tang CH, Yang CY, Wu LS, Hung ST, Hwa HL, Chu PH: **Effect of pre-eclampsia-eclampsia on major cardiovascular events among peripartum women in Taiwan.** *Am J Cardiol* 2011, **107**(2):325-330.
- [92] Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR, Gillen DL, Critchlow CW, Stehman-Breen CO, Schwartz SM: **Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy.** *Am J Kidney Dis* 2003, **42**(5):982-989.
- [93] Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V: **Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review.** *J Am Coll Cardiol* 2014, **63**(18):1815-1822.
- [94] Selvaggi L, Loverro G, Schena FP, Manno C, Cagnazzo G: **Long term follow-up of women with hypertension in pregnancy.** *Int J Gynaecol Obstet* 1988, **27**(1):45-49.
- [95] Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ: **Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother.** *Hypertension* 2009, **53**(6):944-951.
- [96] Hausvater A, Giannone T, Sandoval YH, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, Petridou ET, Daskalopoulou SS: **The association between preeclampsia and arterial stiffness.** *J Hypertens* 2012, **30**(1):17-33.
- [97] Evans CS, Gooch L, Flotta D, Lykins D, Powers RW, Landsittel D, Roberts JM, Shroff SG: **Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia.** *Hypertension* 2011, **58**(1):57-62.
- [98] Yinon Y, Kingdom JC, Odutayo A, Moineddin R, Drewlo S, Lai V, Cherney DZ, Hladunewich MA: **Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk.** *Circulation* 2010, **122**(18):1846-1853.
- [99] Carr DB, Newton KM, Utzschneider KM, Tong J, Gerchman F, Kahn SE, Easterling TR, Heckbert SR: **Preeclampsia and risk of developing subsequent diabetes.** *Hypertens Pregnancy* 2009, **28**(4):435-447.
- [100] Callaway LK, Lawlor DA, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, McIntyre HD: **Diabetes mellitus in the 21 years after a pregnancy that was complicated by hypertension: findings from a prospective cohort study.** *Am J Obstet Gynecol* 2007, **197**(5):492 e491-497.
- [101] Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC: **Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study.** *BMJ* 2003, **326**(7394):845.
- [102] Brown DW, Dueker N, Jamieson DJ, Cole JW, Wozniak MA, Stern BJ, Giles WH, Kittner SJ: **Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women: results from the Stroke Prevention in Young Women Study.** *Stroke* 2006, **37**(4):1055-1059.
- [103] Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, Worton SA, Kelly B, Kenworthy Y, Adwani S, Wilkinson AR, McCormick K, Sargent I et al: **Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review.** *Pediatrics* 2012, **129**(6):e1552-1561.
- [104] Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornburg K, Barker DJ: **Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study.** *Stroke* 2009, **40**(4):1176-1180.
- [105] Davis EF, Newton L, Lewandowski AJ, Lazdam M, Kelly BA, Kyriakou T, Leeson P: **Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies.** *Clin Sci (Lond)* 2012, **123**(2):53-72.
- [106] Inversetti A, Smid M, Candiani M, Ferrari M, Galbiati S: **Predictive biomarkers of pre-eclampsia and effectiveness of preventative interventions for the disease.** *Expert Opin Biol Ther* 2014, **14**(8):1161-1173.
- [107] WHO: **WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia.** In. Edited by World Health Organization, 2013/06/07 edn; 2011: 8-27.

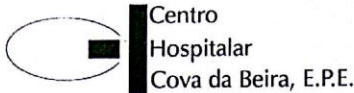
- [108] WHO: **Guideline: Calcium supplementation in pregnant women**. In. Edited by World Health Organization, 2013/09/06 edn; 2013: 2-3.
- [109] Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA, Hague W, Dodd JM: **The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review of randomised trials**. *J Hum Hypertens* 2014, **28**(4):230-235.
- [110] **FDA Pregnancy Risk Information: An Update**. [www.drugs.com/pregnancy-categories.html]
- [111] FDA/CDER SBIA C: **Drugs in Pregnancy and Lactation: Improved Benefit-Risk Information**. In. Edited by FDA; 2015.
- [112] Souza AR, Amorim MR, Costa AA, Neto CN: **[Antihypertensive treatment in pregnancy]**. *Acta Med Port* 2010, **23**(1):77-84.
- [113] SPH, Sociedade Portuguesa de Hipertensão: **Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial**. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular* 2014.
- [114] NICE: **Severe hypertension, severe pre-eclampsia and eclampsia in critical care - NICE clinical Guideline**. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015.
- [115] Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ: **Rang & Dale's Pharmacology**, 6th edn: Churchill Livingstone; 2007.
- [116] INFARMED: **Prontuário Terapêutico 11**. In. Edited by Ministério da Saúde Portugal, Lisbon; 2013: 209-215.
- [117] Brunton LL, Laso JS, Parker KL: **Therapy Hypertension**. In: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Edited by Professional MH, 11th edn; 2005: 845-868.
- [118] Patrick GL: **Chapter 20: The Adrenergic Nervous System**. In: *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 3rd edn: Oxford University Press; 2005: 611.
- [119] INFARMED: **Prontuário Terapêutico 11**. In. Edited by Ministério da Saúde Portugal, Lisbon; 2013: 222.
- [120] **Methyldopa** [<https://www.drugs.com/pro/methyldopa.html>]
- [121] INFARMED: **Prontuário Terapêutico 11**. In. Edited by Ministério da Saúde Portugal, Lisbon; 2013: 216-217.
- [122] SPH, Sociedade Portuguesa de Hipertensão: **Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial (tradução revista pela Sociedade Portuguesa de Hipertensão)**. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular* 2014:34.
- [123] INFARMED: **Prontuário Terapêutico - Anexo I: Fármacos e gravidez**. In. Edited by Ministério da Saúde Portugal, Lisboa; 2013: 539-575.
- [124] Brunton LL, Laso JS, Parker KL: **Adrenergic agonists and antagonists**. In: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Edited by Professional MH, 11th edn; 2005: 237-296.
- [125] Frishman WH, Saunders E: **beta-Adrenergic blockers**. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011, **13**(9):649-653.
- [126] **Labetalol** [<https://www.drugs.com/pro/labetalol.html>]
- [127] **Hydralazine** [<https://www.drugs.com/pro/hydralazine.html>]
- [128] INFARMED: **Circular informativa Nº 27/CD/550.20.001 - Recolha de medicamentos fabricados pela Farma Mediterrània, S.L**. In. Edited by Ministério da Saúde Portugal; 2016.
- [129] Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D: **Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The**

- Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial.** *Lancet* 2002, **359**(9321):1877-1890.
- [130] **Magnesium** [<https://www.drugs.com/pro/magnesium.html>]
- [131] **Diazepam** [<https://www.drugs.com/pro/diazepam.html>]
- [132] Khan TS, Malik A: **The Study of Magnesium Sulphate Vs Diazepam in Eclampsia.** 2016.
- [133] Neto CN, Souza ASR, Amorim MMR: **Pre-eclampsia treatment according to scientific evidence.** *Revista Brasileira Ginecologia e Obstetricia* 2010, **32**(9):459-458.
- [134] McGoldrick E, Brown J, Middleton P, McKinlay CJD, Haas DM, Crowther CA: **Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation: an overview of Cochrane reviews (Protocol).** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016(4).
- [135] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Medicine SMF, El-Sayed YY, Borders AE, Gyamfi-Bannerman C: **Committee Opinion No.677: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation.** *Obstet Gynecol* 2016, **128**(4):e187-194.
- [136] **Betamethasone Sodium Phosphate and Betamethasone Acetate** [<https://www.drugs.com/pro/betamethasone-sodium-phosphate-and-betamethasone-acetate.html>]
- [137] **Dexamethasone** [<https://www.drugs.com/pro/dmt-suik.html>]
- [138] Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, Giordano D, Cecatti JG, Abdel Aleem H, Talegawkar SA et al: **The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight.** *PLoS Med* 2017, **14**(1):e1002220.
- [139] Santos HJ, Cunha IN, Coelho PV, Cruz P, Botelho R, Faria G, Marques C, Gomes A: **Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária.** In. Edited by Ordem dos Farmacêuticos, 3th edn; 2009.
- [140] Ministério da Saúde, Portugal: **Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina.** In.: Diário da República; 2007: 6083-6091.
- [141] INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.: **Deliberação nº 1502/2014, de 30 de julho.** In.: Diário da República; 2014: 19445-19446.
- [142] Trabalho, Solidariedade e Segurança Social: **Decreto-Lei nº 58/2016, de 30 de agosto.** In.: Diário da República; 2016: 3014-3016.
- [143] Assembleia da República, Portugal: **Lei nº 2/2014, de 16 de janeiro.** In.: Diário da República; 2014.
- [144] Ministério da Saúde, Portugal: **Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto. DRE.** In.: Diário da República; 2006: 6297-6383.
- [145] Ministério da Justiça, Portugal: **Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada.** In. Edited by INFARMED: Diário da República; 1993: 234-252.
- [146] Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, Portugal: **Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de julho.** In.: Diário da República; 2008: 5048-5095.
- [147] Ministério da Saúde, Portugal: **Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de setembro.** In.: Diário da República; 2008: 6826-6905.
- [148] INFARMED: **Normas específicas sobre o uso responsável do medicamento.** In. Edited by Boas Práticas de Farmácia Comunitária; 2016: 14.
- [149] Ministério da Saúde, Portugal: **Portaria nº 224/2015, de 27 de julho.** In.: Diário da República; 2015: 5037-5043.

- [150] Ordem dos Farmacêuticos, Portugal: **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**.1998.
- [151] INFARMED: **Boletim de Farmacovigilância**. Vol. 3; 2009.
- [152] **Farmacovigilância, perguntas frequentes**.
[http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia]
- [153] **VALORMED®**. [<http://www.valormed.pt/>]
- [154] Ministério da Saúde, Portugal: **Despacho nº 4742/2014, de 2 de abril**. DRE. In. Edited by Gabinete do Secretário de Estado da Saúde: Diário da República; 2014: 8860-8869.
- [155] INFARMED: **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde**. 2015: 37.
- [156] Ministérios das Actividades Económicas e do Trabalho e da Saúde, Portugal: **Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro**. In.: Diário da República; 2004: 7240-7243.
- [157] Ministério da Saúde, Portugal: **Despacho nº 18694/2010, de 16 de dezembro**. DRE. In. Edited by Gabinete do Secretário de Estado da Saúde: Diário da República; 2010: 61028-61029.
- [158] Ministério da Saúde, Portugal: **Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto**. In.: Diário da República; 2007: 22849-22850.
- [159] Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, Portugal: **Decreto-Lei nº 216/2008, de 11 de novembro**. In.: Diário da República; 2008: 7874-7879.
- [160] Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, Portugal: **Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho**. In.: Diário da República; 2010: 2198.
- [161] Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, Portugal: **Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho**. In.: Diário da República; 2003: 3724.
- [162] Ministério da Saúde, Portugal: **Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de junho**. In.: Diário da República; 2009.
- [163] Ministério da Saúde, Portugal: **Portaria nº 594/2004, de 2 de junho**. In.: Diário da República; 2004: 3441-3445.
- [164] Ministério da Saúde, Portugal: **Portaria nº 223/2015, de 27 de junho**. In.: Diário da República; 2015: 5034-5037.
- [165] Ministério da Saúde, Portugal: **Portaria n.º 1427/2007 de 2 de novembro**. DRE. In.: Diário da República; 2007: 7991-7992.

ANEXOS

17/01/2017



Centro Hospitalar Cova da Beira
Presente em reunião de C.A.

Em: 25.01.2017
Despacho: *[assinatura]*
[assinatura]

Presidente do C.A. Director Clínico
Dr. João José Cavaleiro Alves

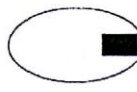
Vogal do C.A.
Dr. Vitor Manuel Mendes da Mota

Vogal do C.A.
Dr.ª Maria de Jesus Trocado Marques

Enfermeiro Director
Enf. João José António Ramalhinho

Parecer:	Despacho:
ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º 91/2016 - "Terapêutica Farmacológica da pré-eclâmpsia e eclâmpsia no CHCB, EPE".	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	N.º 08/GII
DE: Gabinete de Investigação e Inovação	Data 17/01/2017
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Gonçalo Miguel Antunes Peres, aluno de Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Terapêutica Farmacológica da pré-eclâmpsia e eclâmpsia no CHCB, EPE", a realizar no Departamento de Saúde da Criança e da Mulher, no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer n.º 06/2017, emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p style="text-align: center;">A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,</p> <p style="text-align: center;"><i>[assinatura]</i> (Dr.ª Rosa Saraiva)</p> <p>RS/MA</p>	

Anexo 1 - Autorização para a realização do estudo emitido pelo Gabinete de Investigação e Inovação do CHCB.



Centro
Hospitalar
Cova da Beira, E.P.E.

Deliberação n.º: 06/2017	Data: 12/01/2017	Órgão: Reunião plenária
Título: "Terapêutica Farmacológica da pré-eclâmpsia e eclâmpsia no CHCB, EPE"		Nº. EudraCT: -----
Versão da documentação aprovada: 21/11/2016	Promotor: -----	Investigadores principais: Gonçalo Miguel Antunes Peres

Membros da CES do CHCB:

**Prof. Doutor Manuel
Passos Morgado**
(Presidente,
Farmacêutico)

**Dr.ª Ana Paula Torgal
Carreira**
(Vice-Presidente,
Assistente Social)

**Enf.ª Maria Gabriela
Ramalinho**
(Enfermeira)

**Dr.ª Maria Fátima Jesus
Simões**
(Psicóloga)

**Dr. Luis Manuel Almeida
Alves Ribeiro**
(Médico)

**Dr. Luis Manuel Carreira
Fladeiro**
(Jurista)

Dr. António Luciano
(Teólogo)

A Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Cova da Beira, em reunião realizada na data 12/01/2017, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do estudo acima referenciado.

Ouvido o relator, o processo foi votado pelos membros da CES do CHCB presentes:

Presidente: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado (por ser co-orientador no estudo, ausentou-se da sala na apreciação e tomada de decisão)

Vice-Presidente: Dr.ª Ana Paula Torgal Carreira

Dr. Luís Manuel Almeida Alves Ribeiro


Enf.ª Maria Gabriela Ramalinho

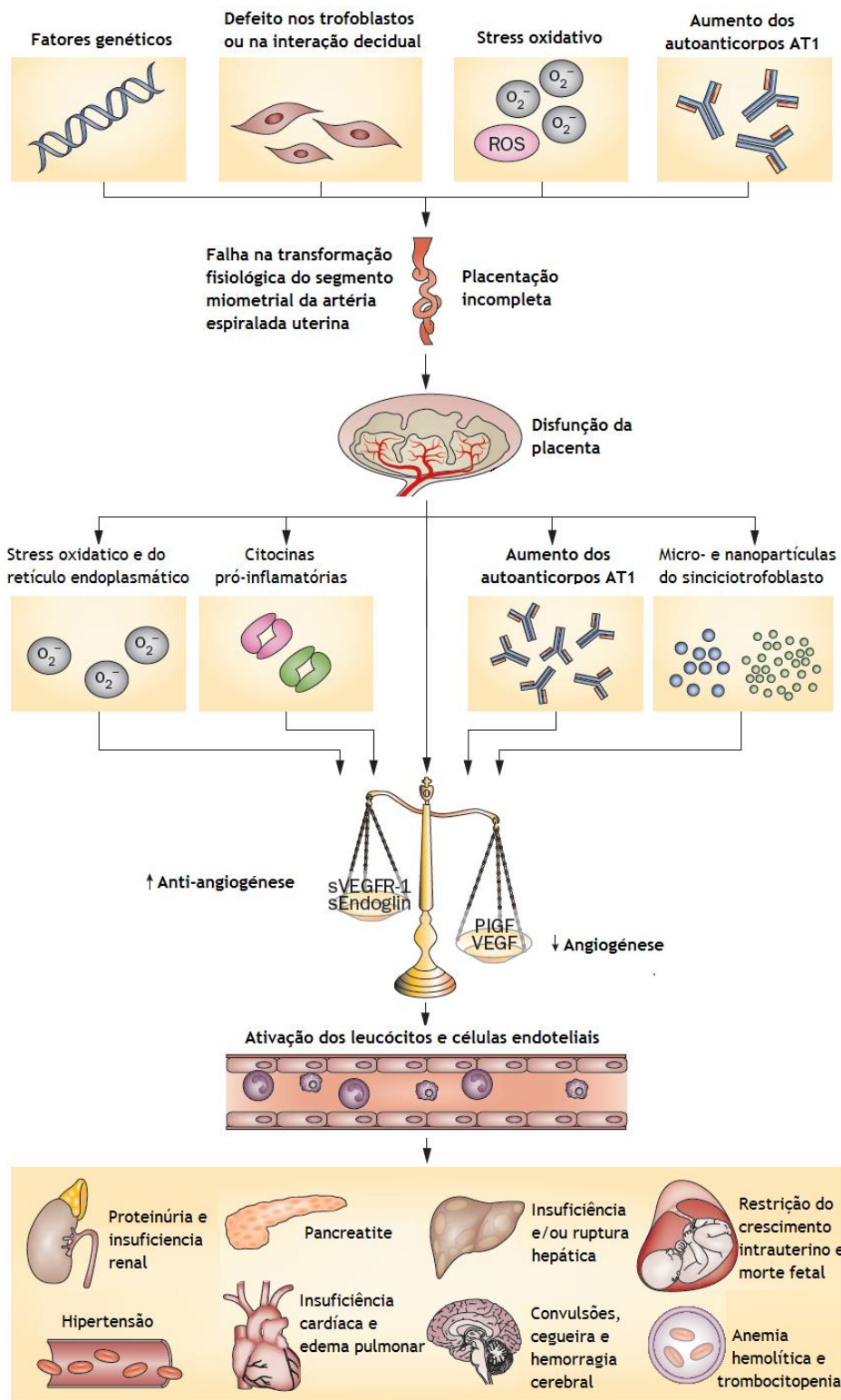
Resultado da votação:

Apreciado o projecto, concluiu esta Comissão de Ética nada ter a opor à realização do mesmo, desde que seja garantido o anonimato na obtenção dos dados.

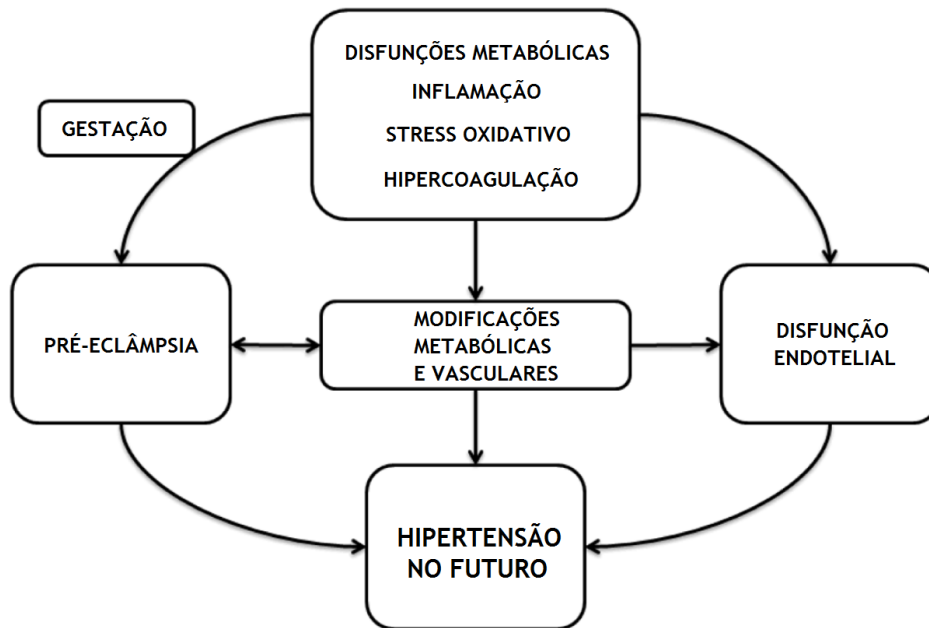
Data: 12/01/2017

A Vice-Presidente da CES do CHCB:


(Ana Paula Torgal Carreira)



Anexo 3 - Modelo integrado da patofisiologia da pré-eclâmpsia e seus mecanismos. Adaptado de Chaiworapongsa et al. 2014 [Chaiworapongsa, 2014 #13].



Anexo 4 - Possíveis mecanismos que levam a uma associação entre pré-eclâmpsia e hipertensão no futuro. Adaptado de Garovic et al. 2013 {Garovic, 2013 #103}.



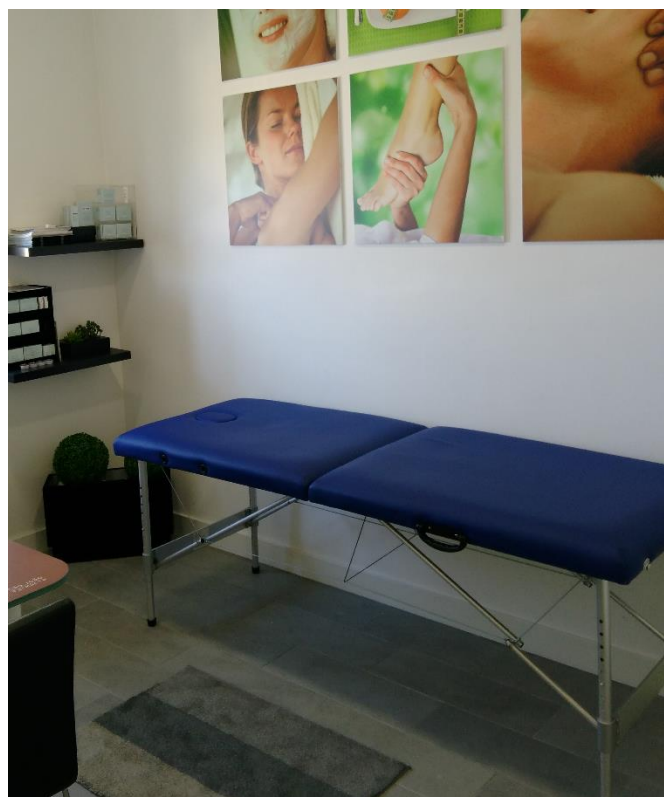
Anexo 5 - Área de atendimento ao público da Farmácia São João



Anexo 6 - Armazém de medicamentos principal da Farmácia São João.



Anexo 7 - Gabinete de atendimento e consulta farmacêutica da Farmácia São João.



Anexo 8 - Gabinete de atendimento e consulta farmacêutica da Farmácia São João.



Anexo 9 - Exterior da Farmácia São João.



REPÚBLICA
PORTUGUESA

SAÚDE

Receita Médica N.º



8010000002880570107

Utente: N.º de Utente: Telefone: Entidade Responsável: SNS N.º de Beneficiário:		R. C.:	RECEITA MANUAL Exceção legal: <input type="checkbox"/> a) Falência informática <input type="checkbox"/> b) Inadaptação do prescriptor <input checked="" type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) Até 40 receitas/mês
M12925 M4mY0036S	Especialidade: ANESTESIOLOGIA Telefone:	Vinheta do Local de Prescrição	
R. DCI/Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem		N.º	Extenso
1	BRONCHO-VAXOM - 300mg.		1 un
Posologia 1 Tom 1cb./Dia, 10 Dias/Mês.			
2	Posologia		
3	Posologia		
4	Posologia		
Validade: 30 dias Data: 2016.09.30 (aaaa/mm/dd)		 (assinatura do Médico prescriptor)	

Modelo n.º 1506 (Exclusivo da INCM, S.A.)

Anexo 10 - Exemplo de uma prescrição manual.



Utente: Telefone: Entidade Responsável: SNS N.º de Beneficiário:		 R.C.: * 1 6 8 3 1 8 5 3 1 *	RN
 * M 3 7 0 1 7 *	Especialidade: MEDICINA GERAL E FAMILIAR Telefone:	CS SOARES DOS REIS * U 1 3 2 8 0 2 *	
Rx	DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	N.º Extenso	Identificação Ótica
1	Estradiol + Gestodeno [Avadene 1], (1 mg) + (1 mg + 0.025 mg), Comprimido revestido por película, Blister - 28 unidade(s) (PVC/Al - 1 x (16 A + 12 B)) Posologia: # 1 cp dia	1 Uma	 * 4 2 1 0 3 8 1 *
2			
3			
4			
Validade: 6 meses Data: 2016-10-27		 (assinatura do Médico Prescritor)	

Anexo 11 - Exemplo de uma prescrição eletrónica materializada.

Guia de Tratamento para o Utente
Não deixe este documento na farmácia

Utente:

Código de Acesso e Dispensa:

Código Direito de Opção

Local de Prescrição: C.H.C.B. H. COVILHA-C. EXTERNA

Prescritor:

Telefone:

DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	Quant.	Validade da prescrição	Encargos*
1 Venlafaxina, 150 mg, Cápsula de libertação prolongada, Blister - 30 unidade(s) <i>1 ao pequeno almoço</i>	6	2017-04-18	Esta prescrição custa-lhe, no máximo € 6,21, a não ser que opte por um medicamento mais caro
2 Trazodona, 100 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 60 unidade(s) <i>1 ao deitar</i>	3	2017-04-18	Esta prescrição custa-lhe, no máximo € 5,65, a não ser que opte por um medicamento mais caro
3 Clonazepam [Rivotril], 0.5 mg, Comprimido, Frasco - 50 unidade(s) <i>1 ao deitar</i>	3	2017-04-18	Este medicamento custa-lhe, no máximo, € 0,31
4 Quetiapina [Seroquel SR], 50 mg, Comprimido de libertação prolongada, Blister - 60 unidade(s) <i>1 ao deitar</i>	3	2017-04-18	Este medicamento custa-lhe, no máximo, € 2,64
5 Ácido valpróico [Diplexil 1000], 1000 mg, Granulado de libertação prolongada, Saqueta - 50 unidade(s) <i>1 ao pequeno almoço</i>	3	2017-04-18	Este medicamento custa-lhe, no máximo, € 3,47

Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica - v2.2.0 - SPMAS_EPE

*Os preços são válidos à data da prescrição. Para verificar se houve alterações nos preços dos medicamentos:

- Consulte «Pesquisa Medicamento» em www.infarmed.pt ou «Poupe na Receita» no seu telemóvel
- Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00)
- Fale com o seu médico ou farmacêutico.

Códigos para utilização pela farmácia em caso de falência do sistema informático





Anexo 13 - Medical Dispenser®



Anexo 14 - Selante do blister para o Medical Dispenser®



Anexo 15 - Blister final do Medical Dispenser®