



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no
aumento da capacidade física em doentes com
Hipertensão Pulmonar Arterial: uma revisão
sistemática e meta-análise**

**Experiência profissionalizante na vertente de farmácia
comunitária e investigação**

Catarina Constantino Matos Afoito

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Ignacio Verde
Coorientador: Prof. Doutor Jorge Manuel Reis Gama

Covilhã, junho de 2016

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes
com Hipertensão Pulmonar Arterial

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial

“O Homem é do tamanho do seu sonho”

Fernando Pessoa

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial

Agradecimentos

Ao meu orientador Professor Doutor Ignácio Verde, pela sua inteira disponibilidade em me orientar e pelo apoio demonstrado em me ajudar a realizar este trabalho.

Ao Professor Doutor Jorge Gama pela dedicação e paciência demonstradas no desenvolvimento deste projeto de investigação.

À minha orientadora de estágio, Dra. Irene Projeto por todo o apoio que me deu ao longo destes meses e por tudo aquilo que me ensinou ao longo do estágio.

À Eunice e ao Nuno, técnicos da Farmácia da Misericórdia por tudo aquilo que me ensinaram, pela paciência demonstrada e por toda a amizade. Aos restantes técnicos um muito obrigado também.

Aos meus pais por terem contribuído sempre ao longo desta caminhada com amor, apoio incondicional e por terem acreditado sempre em mim.

Ao João por tudo aquilo que fez por mim e continua a fazer, por ser aquilo que me completa e fazer de mim a pessoa mais feliz e especial do mundo. Obrigada pelo carinho, pela força e principalmente pela paciência demonstrada.

A minha irmã Ana, ao meu cunhado Carlos, e o pequenino Té por terem sempre animado e motivado a minha vida, são os melhores do mundo.

Ao resto da minha família por ter sempre acreditado e depositado esperança em mim.

À Rita e à Marta por, juntas termos feito esta jornada na Covilhã. Sem elas não seria o mesmo. Obrigado meninas, que a nossa amizade fique para sempre.

A todos os restantes amigos que fizeram isto possível um grande obrigado.

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes
com Hipertensão Pulmonar Arterial

Resumo

Este trabalho encontra-se dividido em duas partes distintas: a primeira que corresponde ao trabalho de investigação desenvolvido na área da Hipertensão Pulmonar e a segunda parte que corresponde ao relatório de estágio realizado na farmácia comunitária.

Capítulo 1: A Hipertensão Pulmonar é definida como uma pressão arterial pulmonar média ≥ 25 mmHg em descanso, obtida por cateterismo cardíaco direito. O termo hipertensão pulmonar arterial descreve um subtipo de hipertensão pulmonar que se caracteriza pela presença de HP pré-capilar. O principal e mais debilitante sintoma desta doença é a dispneia, que vai condicionar a execução das atividades diárias como caminhar. O objetivo deste trabalho passa por analisar a eficácia de dois fármacos (bosentano e sildenafil) no aumento da capacidade física dos doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial, nomeadamente em quanto aumenta a distância percorrida no 6MWT (“6-Minute Walk Test”). Foram realizadas duas meta-análises com os artigos recolhidos (total de 10): uma de efeitos fixos e outra de efeitos aleatórios. Na meta-análise de efeitos aleatórios verificou-se que ambos os fármacos aumentaram a distância percorrida (48,4 para o bosentano e 76,3 para o sildenafil). Como a heterogeneidade se apresentava elevada na meta análise de efeitos fixos fez-se uma meta-regressão considerando a idade média, a duração de tratamento e o tipo de estudo. Daqui conclui-se que a diferença média pós-pré-tratamento com o sildenafil tende a ser maior em cerca de 22 metros comparando com o bosentano nas mesmas condições. Desta forma podemos concluir que o sildenafil se mostrou mais eficaz no aumento da distância percorrida no 6MWT.

Capítulo 2: O relatório de estágio em farmácia comunitária resume todo o trabalho desenvolvido ao longo dos seis meses de estágio na Farmácia da Misericórdia. Para além da parte sobre o trabalho desenvolvido aborda também os aspetos legais e técnicos inerentes ao funcionamento técnico e legal de uma farmácia comunitária.

Palavras-chave:

Hipertensão Pulmonar; 6 Minute walk test; sildenafil; bosentano

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes
com Hipertensão Pulmonar Arterial

Abstract

This report is made up of two sections: the first part describes the research analysis about Pulmonary Hypertension and the second one states the work in a Community Pharmacy.

Chapter 1: The pulmonary hypertension is defined as a mean pulmonary artery pressure at rest of ≥ 25 mmHg, measured by a right heart catheterization (RHC). Pulmonary arterial hypertension describes a subgroup of pulmonary hypertension characterized by the presence of pre-capillary pulmonary hypertension. The most common and debilitating condition is dyspnea that interferes with the normal daily activities, such as walking. This work was intended to analyse the effectiveness of two drugs (sildenafil and bosentan) in the physical capacity increase of patients with pulmonary arterial hypertension, particularly in increasing the distance covered in the test. In this way, two meta-analyzes were conducted with the collected items (total of 10): fixed effects and other random effects. In the randomized effects meta-analysis of, it has been found that both drugs increased the distance traveled (48.5 m for bosentan and 76.3 for sildenafil). As the highest heterogeneity was presented in the fixed effects analysis, the target became a meta-regression considering the average age, duration of treatment and the type of study. It can be concluded that the average different between post -and pre-treatment with sildenafil tends to be higher (around 22 meters) when compared with bosentan in the same conditions. Thus, we can conclude that sildenafil was more effective in increasing distance in 6MWD.

Chapter 2: The report in the Community Pharmacy summarizes all the work performed over the six months traineeship at Farmácia da Misericórdia, Montemor-o-Novo. This document also addresses the legal and technical aspects inherent to the work environment in a Community Pharmacy.

Keywords:

Pulmonary Hypertension; *6 Minute walk distance test*; sildenafil; bosentan

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial

Índice

Capítulo 1 - DISSERTAÇÃO

1	Enquadramento e objetivos.....	1
1.1	Objetivos.....	2
2	Hipertensão pulmonar	3
2.1	Tipos de Hipertensão Pulmonar	3
2.1.1	Hipertensão Pulmonar Arterial.....	4
2.1.2	Hipertensão Pulmonar Associada à Doença do Lado Esquerdo do Coração (HP-DLEC)	8
2.1.3	Hipertensão Pulmonar Associado à Doença dos Pulmões e/ou Hipoxemia (HP-ADPH)	9
2.1.4	Hipertensão Pulmonar Devido à Doença Crónica Trombótica e/ou Embólica (HP-DCTE)	9
2.1.5	Hipertensão Pulmonar devido a Mecanismos desconhecidos e/ou Multifatoriais	10
2.2	Diagnóstico	10
2.2.1	Exame físico.....	11
2.2.2	Eletrocardiograma (ECG).....	11
2.2.3	Radiografia ao tórax	11
2.2.4	Ecocardiografia transtóracica	11
2.2.5	Análises Sanguíneas	12
2.2.6	Tomografia computadorizada	13
2.2.7	Avaliação da Função Pulmonar.....	13
2.2.8	6 Minute walk distance test (6MWT)	13
2.2.9	Teste Cardiopulmonar	14
2.2.10	Cateterismo cardíaco Direito (CCD)	14
2.2.11	Diagnóstico Diferencial	15
3	Tratamento da hipertensão arterial pulmonar.....	17
3.1	Abordagem inicial	17
3.2	Tratamento de Suporte	17
3.3	Tratamento Específico	18

3.3.1	Bloqueadores dos canais de cálcio	19
3.3.2	Antagonistas do Recetor da Endotelina	20
3.3.3	Inibidores da Fosfodiesterase tipo 5	22
3.3.4	Análogos das Prostaciclina (PGL ₂)	23
4	Breve estudo comparativo	25
4.1	Metodologia	25
4.2	Revisão Sistemática	26
4.3	Meta-análises	28
4.3.1	Meta-regressão	29
4.3.2	Análise do viés do estudo.....	32
5	Discussão geral e conclusão	35
6	Bibliografia	37
Capítulo 2 - ESTÁGIO		43
1	Introdução	44
2	Organização da farmácia.....	44
2.1	Recursos humanos	44
2.2	Instalações.....	46
2.3	Elementos exteriores e interiores distintivos	47
2.4	Equipamento gerais e específicos	49
2.5	Recursos Informáticos	49
2.6	Posto Farmacêutico	51
3	Organização da Farmácia	52
4	Medicamentos e Outros Produtos de Saúde	53
4.1	Definições e Sistemas de Classificação dos medicamentos.....	53
4.2	Definição de Conceitos	53
4.3	Verificação da existência de qualquer medicamento ou produto de saúde e a sua localização nas instalações da Farmácia	55
5	Aprovisionamento e armazenamento	55
5.1	Critérios para a seleção de um fornecedor/armazenista	55
5.2	Critérios de aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde ..	56
5.3	Armazenamento	56

5.4	Encomendas	56
5.4.1	Criar uma encomenda	56
5.4.2	Ponto da Encomenda	57
5.4.3	Receção de uma encomenda	57
5.5	Devoluções.....	58
5.6	Margens Legais de Comercialização de preços.....	59
5.7	Controlo dos Prazos de Validade	59
6	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento.....	59
6.1	Aspetos éticos, deontológicos e técnicos	59
6.2	Farmacovigilância	60
6.3	Reencaminhamento de medicamentos fora de uso	61
7	Dispensa de medicamentos	61
7.1	Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade.....	61
7.2	Verificação Farmacêutica (após dispensa)	64
7.3	Utilização da aplicação informática na dispensa de medicamentos.....	65
7.4	Regimes de participação	65
7.5	Dispensa de Psicotrópicos/Estupefacientes	66
7.6	Dispensa de um produto ao abrigo de um protocolo.....	67
7.7	Enquadramento legislativo relativo à dispensa de genéricos.....	67
8	Automedicação.....	67
8.1	Distinção entre MSRM e MNSRM	68
8.2	Quadros sintomáticos que exigem cuidados médicos	68
9	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	69
9.1	Produtos de dermocosmética e higiene	69
9.2	Produtos dietéticos para alimentação especial.....	70
9.3	Produtos dietéticos infantis.....	70
9.4	Fitoterapia e suplementos nutricionais	71
9.5	Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)	71
9.6	Dispositivos Médicos.....	72
10	Outros cuidados de Saúde prestados na Farmácia.....	73
10.1	Determinação da Glicémia	73

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial

10.2	Determinação do Colesterol Total.....	74
10.3	Medição da Pressão Arterial	74
10.4	Distribuição Semanal da Medicação	74
11	Preparação de medicamentos	77
11.1	Cálculo do preço dos medicamentos manipulados	77
12	Contabilidade e gestão	78
12.1	Caraterização de documentos contabilísticos relevantes.....	79
12.2	Mecanismos fiscais	79
13	Outras atividades desenvolvidas	79
14	Conclusão	80
15	Bibliografia	81

Lista de figuras

Figura 1 - Artéria muscular pulmonar de um doente com HPA com hipertrofia muscular (seta branca) e estreitamento luminal devido a proliferação da camada intima (seta preta) (adaptado de Gaine 1998).....	5
Figura 2- Lesões plexiformes características de uma artéria muscular pulmonar obstruída (adaptado de Gaine 1998).	6
Figura 3 - Algoritmo de diagnóstico (adaptado de Hoepfer, 2014) [6].	16
Figura 4 - Vias envolvidas na patogénese da HPA e os respetivos locais de ação dos fármacos específicos: a) via da endotelina b) mecanismo do óxido nítrico e c) via das prostaciclinas adaptado de Aschermann et al 2014 [20].	18
Figura 5 - Algoritmo terapêutico para PAH baseado na classe funcional (adaptado de Fuso, 2011) [67].....	19
Figura 6 - Diagrama de dispersão para a relação da idade com a diferença média pós-pre-tratamento.	32
Figura 7 - Funnel Plot dos 9 estudos incluídos.	33
Figura 8 - <i>Funnel plots</i> para o bosentano.	34
Figura 9 - <i>Funnel plots</i> para o sildenafil	34
Figura 10 - Espaço Interior respetivamente a zona de atendimento da FM (retirado a 19-05-2016).	47
Figura 11 - Espaço exterior da farmácia (retirada a 19-05-2016)	48
Figura 12 - Menu de atendimento do <i>Sifarma</i> ® 2000.	51
Figura 13 - Distribuição semanas da medicação - máquina termosselante (retirado a 15-05-2016).	75
Figura 14 - Ficha terapêutica dos utentes (retirado a 15-05-2016).	75
Figura 15 - - <i>Blister</i> em preparação (retirado a 15-05-2016).	76
Figura 16 - - <i>Blister</i> terminado (retirado a 15-05-2016).	76

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes
com Hipertensão Pulmonar Arterial

Lista de tabelas

Tabela 1 - Classificação NYHA para a relação da dispneia com a gravidade da Hipertensão Pulmonar (adaptado de Montani,2013) [7].....	2
Tabela 2 - Classificação da Hipertensão Pulmonar por grupos [2, 7, 15].	3
Tabela 3 - Definições Hemodinâmicas dos diferentes grupos de Hipertensão Pulmonar (adaptado [1]).....	4
Tabela 4 - Fármacos e toxinas com risco associado a induzir HPA [1, 7]	6
Tabela 5 - Avaliação do risco na HPA adaptado de [1].....	7
Tabela 6 - Características hemodinâmicas da HP associada a doença pulmonar [9]. ...	9
Tabela 7 - Métodos invasivos e não invasivos de diagnóstico de hipertensão pulmonar (adaptado de Schannwell 2007). [8].....	10
Tabela 8 - PAD estimada através do diâmetro da veia cava inferior e os movimentos respiratórios da mesma (adaptado de Schannwell, 2007).....	12
Tabela 9 - Resumo dos diferentes métodos de diagnóstico [8, 11]	15
Tabela 10 - - Resumo dos dados recolhidos dos diversos estudos consultados em relação ao 6MWT;	27
Tabela 11 - - Resumo dos dados recolhidos dos diversos estudos consultados em relação à PAPm e PVR;	27
Tabela 12 - Meta-análise de efeito fixo para cada fármaco	29
Tabela 13 - Meta-análise de efeitos aleatórios para cada fármaco	30
Tabela 14 - Meta-regressão.....	32

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes
com Hipertensão Pulmonar Arterial

Lista de acrónimos

HP	Hipertensão Pulmonar
PAPm	Pressão Arterial Pulmonar Média
CCD	Cateterismo Cardíaco Direito
FC	<i>Functional Classes</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAWP	<i>Pulmonary Artery Wedge Pressure</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
HPA	Hipertensão Pulmonar Arterial
WU	<i>Wood Units</i>
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
DPG	<i>Diastolic Pressure Gradient</i>
NO	Óxido Nítrico
HP	Hipertensão Pulmonar
PAPm	Pressão Arterial Pulmonar Média
FC	<i>Functional Classes</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAWP	<i>Pulmonary Artery Wedge Pressure</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
HPA	Hipertensão Pulmonar Arterial
WU	<i>Wood Units</i>
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
DPG	<i>Diastolic Pressure Gradient</i>
NO	Óxido Nítrico
WU	<i>Wood Units</i>
PGI ₂	Prostaciclina
BMPR2	Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
FM	Farmácia da Misericórdia
DT	Diretora Técnica
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
DCI	Denominação Comum Internacional
FPVII	Farmacopeia Portuguesa VII
PT	Prontuário Terapêutico
RCM	Resumo das Características do Medicamento
CEDIME	Centro de Documentação e Informação sobre Medicamentos
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
CETMED	Centro Tecnológico do Medicamento

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial

ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
PVP	Preço de Venda ao Público
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
SNS	Serviço Nacional de Saúde
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
ANF	Associação Nacional das Farmácias
RE	Receita Especial
BDNP	Base de Dados Nacional de Prescrições
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
IMC	Índice de Massa Corporal
NIF	Número de Identificação Fiscal
IPSS	Instituição Particular de Solidariedade Social
SAF-T	<i>Standard Audit File for Tax Purposes</i>
BGA	<i>Blood Gas Analysis</i>
CHD	Congenital Heart Disease
CTD	<i>Connective Tissue Disease</i>
CTEPH	<i>Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension</i>
DLCO	<i>Diffusion capacity of the Lung for Carbon Monoxide</i>
ECG	<i>Electrocardiogram</i>
HR-CT	<i>High-Resolution Computed Tomography</i>
PA	<i>Pulmonary Angiography</i>
PAH	<i>Pulmonary Arterial Hypertension</i>
PCH	<i>Pulmonary Capillary Hemangiomatosis</i>
PEA	<i>Pulmonary Endar-Terectomy</i>
PFT	<i>Pulmonary Function Testing</i>
PH	<i>Pulmonary Hypertension</i>
PVOD	<i>Pulmonary Veno-Occlusive Disease</i>
PVR	<i>Pulmonary Vascular Resistance</i>
RHC	<i>Right Heart Catheter</i>
RV	<i>Right Ventricle</i>
V/Q	<i>Ventilation/Perfusion</i>
X-ray	<i>Chest Radiograph</i>
6MWT	<i>Six-Minute Walk Test</i>
HPo	Hipertensão portal
PPA	Pressão Pulmonar Arterial
HP-DLEC	Hipertensão Pulmonar Associada à Doença do Lado Esquerdo do

Coração

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial

HP-ADPH	Hipertensão Pulmonar Associado à Doença dos Pulmões e/ou
Hipoxemia	
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
FP	Fibrose Pulmonar
HP-DCTE	Hipertensão Pulmonar Devido à Doença Crónica Trombótica e/ou
Embólica	
ECG	Eletrocardiograma
PASP	Pressão Arterial Sistólica Pulmonar
PAD	Pressão Auricular Direita
VCI	Veia Cava Inferior
BNP	Péptido Natriurético B
BCC	Bloqueadores dos Canais de Cálcio
iFD5	Inibidores da Fosfodiesterase-5
IV	Intravenoso
SC	Subcutâneo
Ca ²⁺	lões de Cálcio
LP	Libertação Prolongada
ARE	Antagonistas do Recetor da Endotelina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
COX	Ciclo oxigenase
IP	Recetor das Prostaciclina
IC	Infusão Contínua
Valor-p,p	valor de prova
FEV ₁	Volume de expiração forçada
VE/CO ₂	Relação da ventilação com a libertação de CO ₂
IC95%	Intervalo de confiança a 95%

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial

CAPÍTULO 1 - DISSERTAÇÃO

“Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial: uma revisão sistemática e uma meta-análise”

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial

1 ENQUADRAMENTO E OBJETIVOS

A hipertensão pulmonar (HP) é uma doença que pode envolver múltiplas condições clínicas e também pode complicar outras doenças cardiovasculares e respiratórias [1, 2]. Em 1967 verificou-se na Europa um aumento de casos desta patologia, o que estimulou o debate sobre a doença em diferentes simpósios e congressos. Nos últimos 15 anos têm sido identificados os principais fatores de risco e diferentes factos sobre a progressão da doença. Desta forma, possibilitou-se um maior conhecimento da mesma e o desenvolvimento de diferentes fármacos para a combater [3, 4].

Em condições normais, a circulação pulmonar caracteriza-se por uma baixa pressão arterial e baixa resistência vascular [5]. Diversos estudos na área mostraram que os valores normais de pressão arterial pulmonar média (PAPm) em descanso estão entre os 14 mmHg e 20 mmHg [5, 6]. A HP caracteriza-se por um aumento da PAPm que é igual ou superior a 25 mmHg em descanso, quando avaliada por cateterismo cardíaco direito (CCD) [1, 4, 6-9]. Para valores que se situam entre 21 e 24 mmHg o risco de desenvolver hipertensão pulmonar é superior e, por este motivo, recomenda-se uma monitorização contínua [1, 4, 6].

Os sintomas mais comuns manifestados pela HP são a dificuldade em respirar (dispneia), fadiga, fraqueza, angina e síncope [1, 7, 8]. Outros sintomas são menos comuns, como a tosse seca, palpitações, náuseas e vômitos. Também podem surgir estados de distensão abdominal e edema [10]. O esforço físico é o principal responsável pelo aparecimento dos sintomas no início da doença, o que está relacionado com disfunção ventricular direita progressiva [1]. Pode ocorrer também angina de peito devido a isquémia do miocárdio. Contudo, estes sintomas podem manifestar-se também em descanso quando a doença se encontra num estado mais avançado [7, 11]

É importante realçar que a apresentação clínica dos sintomas também pode estar relacionada com as complicações mecânicas da HP e a distribuição anormal do fluxo sanguíneo pela vasculatura pulmonar. Entre estas complicações estão por exemplo hemoptise (expetoração sanguinolenta) devida à rotura das artérias brônquicas hipertrofiadas e a rouquidão devido à compressão do nervo laringueal esquerdo [1].

No que diz respeito às diferentes classificações da HP, a *New York Heart Association* (NYHA) criou um sistema de classificação para a avaliação clínica da dispneia onde são consideradas 4 classes funcionais (I-IV) de acordo com a limitação que os doentes sofrem durante a atividade física que gerou uma relação entre limitações/sintomas e a respiração normal (tabela 1) [7, 8, 10, 12, 13]. Esta classificação permite estabelecer uma relação com sobrevivência do doente, sugerindo a sua evolução clínica [1]. O aumento da classe (por exemplo de classe II para classe III) é indicador da progressão da doença, visto que os sintomas irão agravar-se em relação à atividade física diária, piorando o estado clínico do doente [14].

Tabela 1 - Classificação NYHA para a relação da dispneia com a gravidade da Hipertensão Pulmonar (adaptado de Montani,2013) [7]

Classe Funcional da NYHA	Descrição relação limitações/sintomas
Classe I	Doentes sem limitações na atividade física. Não apresentam dispneia, fadiga, dor no tórax ou síncope nas atividades normais.
Classe II	Leves limitações na atividade física. Em descanso sentem-se confortáveis. A atividade física normal causa dispneia ou fadiga, dor no tórax ou até mesmo síncope.
Classe III	Limitações marcadas na atividade física. Em descanso estão confortáveis. É preciso menos que a atividade física regular para causar dispneia, fadiga, dor no tórax ou síncope.
Classe IV	Sem capacidade para atividade física regular e sem condições de carregar pesos ou qualquer esforço, sem o aparecimento de sintomas. Manifestam sinais de deficiência ventricular direita. Dispneia, fadiga podem manifestar-se em descanso. O desconforto aumenta com qualquer atividade.

1.1 Objetivos

Este trabalho tem como objetivo aprofundar os conhecimentos sobre a HP no que diz respeito à sua origem, os processos fisiológicos envolvidos no desenvolvimento da doença e, principalmente, as opções terapêuticas que existem para alívio dos seus sintomas. Este estudo é composto por duas partes: uma revisão bibliográfica da doença e duas meta-análises baseadas nos diversos estudos anteriormente publicados. Estas meta-análises tem como objetivo realizar uma avaliação mais ampla da eficácia dos fármacos Sildenafil e Bosentano, no que diz respeito ao aumento da capacidade física para caminhar através do teste físico específico *Six-Minute Walk Test (6MWT)*.

Para atingir os objetivos designados, começou por definir-se e classificar a HP de forma clara, tratando também a vertente do diagnóstico já que o 6MWT é uma prova importante para o diagnóstico desta doença. No capítulo 3 abordamos as opções farmacológicas mais utilizadas e os diferentes grupos terapêuticos que constituem essas opções. Por fim, no capítulo 4 realizou-se um estudo comparativo da eficácia de dois fármacos (bosentano e sildenafil) no aumento da capacidade física dos doentes com HPA. Foram realizadas desta maneira 2 meta-análises com os artigos recolhidos por forma a avaliar em quanto a distância percorrida aumentou nos doentes sujeitos ao tratamento com estes fármacos.

2 HIPERTENSÃO PULMONAR

2.1 Tipos de Hipertensão Pulmonar

A classificação da HP sofreu diferentes alterações desde a primeira proposta em 1973. Esta classificação designava apenas duas categorias, a HP primária e HP secundária. A HP primária consistia numa vasculopatia hipertensiva idiopática, que afetava exclusivamente a circulação pulmonar, enquanto a secundária estava associada a outra doença subjacente. Em 1998, num simpósio mundial que teve lugar em França, propôs-se a criação de diferentes categorias para classificar a HP de acordo com a patogénese, perfil clínico e opções terapêuticas [8, 15].

Tabela 2 - Classificação da Hipertensão Pulmonar por grupos [2, 7, 15].

Grupo	Etiologia envolvida
Hipertensão Arterial Pulmonar	Idiopática
	Hereditária
	Induzida por fármacos e toxinas
	Associada com: <ul style="list-style-type: none"> • Doenças do tecido conjuntivo • Infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) • Hipertensão portal • Doença congénita do coração
	Hipertensão pulmonar resistente no recém-nascido
Hipertensão Pulmonar associada a doenças do lado esquerdo do coração	Disfunção sistólica
	Disfunção diastólica
	Doença valvular
Hipertensão pulmonar associada a doenças dos pulmões e/ou hipoxemia	Doença pulmonar obstrutiva crónica
	Doença Pulmonar intersticial
	Outras doenças pulmonares com mistura de padrões restritivos e obstrutivos
	Desordens do sono
	Desordens de hipoventilação alveolar
	Exposição crónica a alta atitude
	Desenvolvimento de anormalidades
Hipertensão pulmonar devido a doença crónica tromboótica e/ou embólica	Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais
	Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares distais
	Embolismo não tromboembólico
Hipertensão Pulmonar com mecanismos desconhecidos e/ou multifatoriais	Sarcoidose
	Histiocitose X
	Linfangiomatose
	Compressão das veias pulmonares (adenopatia, tumor)
	Desordens hematológicas: anemia hemolítica crónica

Em 2003, a Organização Mundial de Saúde (OMS) organizou a classificação da hipertensão pulmonar em 5 grupos baseados na etiologia e fisiologia da doença (tabela 2). Como se pode constatar na tabela 3, estes grupos distintos possuem diversas etiologias associadas e também diferentes características hemodinâmicas, dependendo da presença de HP pré-capilar, pós-capilar ou uma sobreposição das duas [2, 4, 7, 8, 12].

Tabela 3 - Definições Hemodinâmicas dos diferentes grupos de Hipertensão Pulmonar (adaptado [1])

Definição	Características Hemodinâmicas	Grupo clínico
Hipertensão Pulmonar	PAPm \geq 25mmHg	Todos
Hipertensão Pulmonar Pré-capilar	PAPm \geq 25mmHg PAWP \leq 15 mmHg	1.Hipertensão pulmonar arterial 3.Hipertensão pulmonar devido a doença dos pulmões 4.Hipertensão pulmonar devido a doença crónica trombótica e/ou embólica 5.Hipertensão Pulmonar com mecanismos desconhecidos e/ou multifatoriais
Hipertensão Pulmonar Pós-capilar	PAPm \geq 25mmHg PAWP >15 mmHg	2.Hipertensão Pulmonar associada a doenças do lado esquerdo do coração 5.Hipertensão Pulmonar com mecanismos desconhecidos e/ou multifatoriais
Hipertensão Pulmonar Pós-capilar isolada	DPG <7 mmHg e/ou PVR \leq 3 WUc	
Hipertensão Pulmonar pré e pós-capilar combinada	DPG \geq 7 mmHg e/ou PVR >3 WUc	

2.1.1 Hipertensão Pulmonar Arterial

A Hipertensão pulmonar arterial (HPA), anteriormente denominada de hipertensão pulmonar primária, consiste num conjunto de doenças caracterizadas por um fluxo de sangue diminuído pelas pequenas artérias pulmonares resultando num progressivo aumento da pressão arterial pulmonar e também da resistência vascular pulmonar. Uma consequência dela pode ser a diminuição da função ventricular direita devido a uma extensa sobrecarga ventricular podendo levar à morte ou à insuficiência cardíaca [9, 12, 16].

A definição hemodinâmica mais comum de HPA inclui uma PAPm acima de 25 mmHg em descanso e a presença de HP pré-capilar [13, 17]. Apresenta também uma pressão capilar pulmonar (“Pulmonary Arterial Wedge Pressure”; PAWP) abaixo ou igual a 15 mmHg e uma resistência vascular pulmonar (RVP) acima de 3 Wood Units (WU) (tabela 3).

Alguns autores estimam que na Europa há uma incidência de 15-60 indivíduos por milhão e uma prevalência de 5 a 10 casos por milhão/ano. Os doentes com HPA são frequentemente diagnosticados entre os 30 e os 40 anos de idade, apresentando pouca esperança média de vida (aproximadamente 2,8 anos em doentes não tratados) e são as mulheres as mais propensas a manifestar a doença [13, 18].

A HPA pode surgir em qualquer idade, desde o período neonatal até ao período adulto. Segundo Barst [19], o período neonatal é muito importante porque esta faixa etária tem características diferentes das presentes no adulto, incluindo fatores etiológicos pré-natais e anormalidades no parênquima e na vasculatura pulmonar na altura pós-natal que podem predispor à manifestação da doença

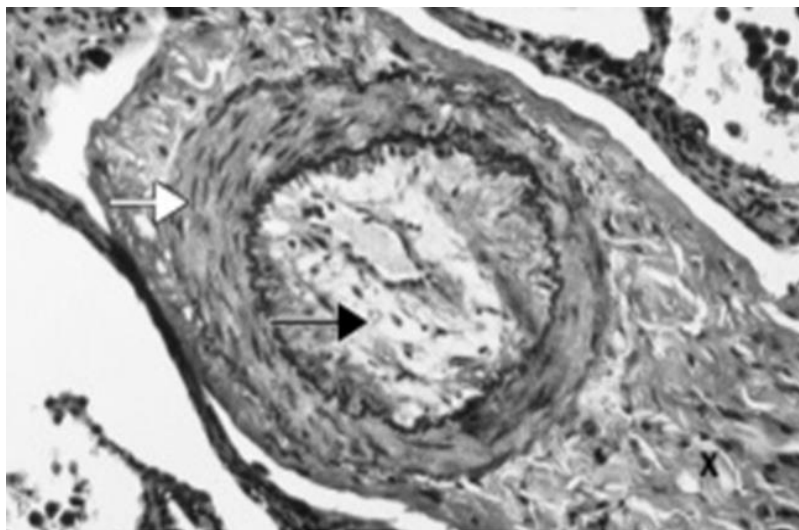


Figura 1 - Artéria muscular pulmonar de um doente com HPA com hipertrofia muscular (seta branca) e estreitamento luminal devido a proliferação da camada íntima (seta preta) (adaptado de Gaine 1998).

Embora a etiologia da doença não esteja bem definida, acredita-se que a sua fisiopatologia se encontra relacionada com fenómenos de vasoconstrição, trombose e proliferação celular excessiva. A partir destas anomalias fisiológicas desenvolve-se uma patologia obstrutiva na circulação pulmonar, resultando numa diminuição do fluxo sanguíneo e um aumento da resistência vascular periférica [12, 13, 17, 20]. Inicialmente verifica-se uma disfunção endotelial que resulta numa redução da síntese de mediadores vasodilatadores endoteliais como o óxido nítrico (NO) e as prostaciclina (PGI₂) e um aumento da produção de mediadores vasoconstritores, como a endotelina-1 e o tromboxano, que provocam vasoconstrição excessiva [12, 21]. À medida que a HPA avança, vai ocorrendo um processo de remodelação vascular devido aos processos de proliferação e apoptose celular anormais (nas células do músculo liso, células endoteliais e fibroblastos) com o aparecimento de lesões plexiformes, isto é, proliferação das células lisas e endoteliais que causam a obstrução arterial [16, 17, 20]. As características histológicas incluem hipertrofia do músculo liso, hiperplasia da camada íntima e trombose *in situ* (figura 1 e figura 2) [16].

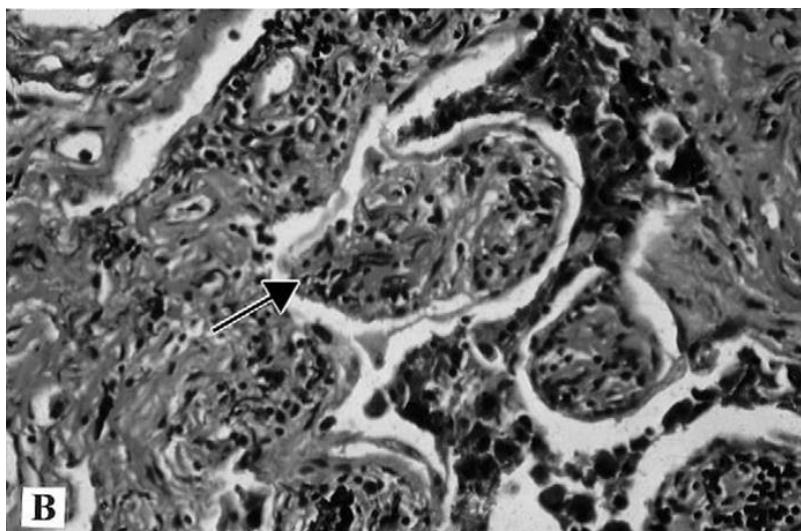


Figura 2- Lesões plexiformes características de uma artéria muscular pulmonar obstruída (adaptado de Gaine 1998).

Existem múltiplos fatores de risco que contribuem para a vasoconstrição e hipertrofia vascular, como a predisposição genética que inclui as mutações genéticas (como por exemplo a do gene *bone morphogenetic protein receptor type 2*; *BMPR2*), infecções virais, ingestão de fármacos (por exemplo a dexfenfluramina) ou certas toxinas (por exemplo o óleo de colza) (tabela 4) [12, 13]. O gene *BMPR2* codifica um recetor do tipo 2 para as proteínas morfogenéticas da médula envolvidas no controlo da proliferação celular [1]. Desta forma, uma mutação neste gene conduz à proliferação celular descomandada que se verifica na HPA.

Tabela 4 - Fármacos e toxinas com risco associado a induzir HPA [1, 7]

Definitiva	Aminorex Fenfluramina Dexfenfluramina Óleo de colza Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (aumenta o risco no recém nascido em mães que tomam estes fármacos)
Provável	Anfetaminas Dasatinib L-triptofano Metanfetaminas
Possível	Cocaína Erva de São João Fenilpropanolamina Interferão alfa e beta Alguns agentes quimioterapêuticos, como os agentes alquilantes (ciclofosfamida)
Improprováveis	Contraceptivos orais Terapia com estrogénios Fumo do tabaco

Segundo alguns autores, a redução na síntese de mediadores da vasodilatação pulmonar, como o NO e a expressão excessiva de mediadores da vasoconstrição, como a endotelina, pode ser um dos fatores de risco da doença [12, 13]. Existe igualmente um

elevado risco de padecer de HPA se existirem problemas relacionados com o tecido conjuntivo (como o lúpus e a artrite reumatoide), doença cardíaca congénita, infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou hemoglobinopatias [6, 7, 12, 22-24].

As manifestações mais comuns nos doentes com HPA são a fadiga, a dispneia, a fraqueza, as tonturas e a incapacidade de tolerar o esforço diário [12, 13, 21]. Existem doentes que podem manifestar falta de ar em repouso, edema dos membros inferiores, cianose, dores no tórax, palpitações e síncope [12]. Os sintomas podem não ser óbvios no início e são frequentemente atribuídos a outras condições clínicas, como a asma. Esta dissimulação dos sintomas manifestados leva a que o diagnóstico seja feito de uma forma tardia quando a doença está em estadios avançados. À medida que a doença progride ocorre hipoxia alveolar, inflamação e a formação *in situ* de trombos. Pode ocorrer também insuficiência ventricular direita devido ao aumento da pós-carga.

É importante realçar que o doente também pode ser classificado como baixo risco, médio risco ou alto risco (tabela 5). Embora seja difícil fazer previsões, doentes classificados como de baixo risco tem uma probabilidade inferior a 5% de falecer em um ano. Basicamente nestes doentes a doença está na classe I ou II, com uma distância de 6MWT superior a 440 m. Ao contrário, os doentes com risco elevado, em classe III ou IV, tem uma possibilidade de morrer superior a 10% e sinais de disfunção ventricular [1].

Tabela 5 - Avaliação do risco na HPA (adaptado de Galie, et al 2015) [1].

Prognóstico (mortalidade no prazo de 1 ano)	Baixo risco <5%	Intermédio 5% a 10%	Risco elevado > 10%
Sinais clínicos de insuficiência cardíaca	Ausente	Ausente	Presente
Progressão dos sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasional	Repetida
FC WHO	I e II	III	IV
6MWT	>440	165-440m	<165m

Relativamente aos subtipos de HPA, a HPA idiopática, tal como se prevê, descreve um tipo de HPA sem relação familiar ou sem identificação de fatores de risco que possam conduzir a isso [7]. Da mesma forma, a HPA hereditária ocorre quando existe uma componente familiar e/ou genética principalmente devido a mutações genéticas no gene BMPR2 [7, 25].

No que diz respeito à HPA associada com a hipertensão portal (HPo) esta é associada ao aumento da pressão na circulação portal [26]. Sendo a cirrose hepática a causa mais comum de hipertensão portal, este tipo de HPA é encontrado com mais frequência em

doentes que sofrem de cirrose hepática [27, 28]. Estima-se que entre 1 a 5% dos doentes com HPo desenvolvem mais tarde HPA [29].

Para alguns autores [7] a HPA também pode estar associada ao vírus da imunodeficiência humana (VIH). O desenvolvimento de novos antirretrovirais e o combate às infecções oportunistas contribuiu para aumentar a esperança média de vida destes doentes [30, 31]. A modernização e a eficácia da terapêutica com antirretrovirais têm melhorado ao longo dos anos e, conseqüentemente levaram à diminuição da prevalência da HPA associada ao VIH [7, 32]. A relação entre as duas patologias surge da ação indireta da infeção provocada pelo vírus, que induz a inflamação e o desenvolvimento dos fatores de crescimento, que conseqüentemente atuam como fator para predispor o doente ao desenvolvimento da HPA [1].

2.1.2 Hipertensão Pulmonar Associada à Doença do Lado Esquerdo do Coração (HP-DLEC)

As doenças ventriculares e valvulares do lado esquerdo podem ser responsáveis pelo aumento da pressão no coração, originando uma transmissão negligente e um aumento da pressão pulmonar arterial (PPA) [33]. Esta situação é comum em doentes com insuficiência cardíaca e representa o grupo mais frequente de HP [34, 35]. Existe uma relação entre as doenças porque 60% dos doentes com disfunção ventricular sistólica esquerda e 70 % dos doentes com insuficiência cardíaca com a fração de ejeção preservada podem apresentar HP.

Este tipo inclui três etiologias distintas: a disfunção sistólica, disfunção diastólica e doença valvular [7]. A definição hemodinâmica consiste numa $mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$ e $PAWP > 15 \text{ mmHg}$ (HP pós-capilar) [36]. Nesta situação, a RVP encontra-se dentro de valores normais ou perto da normalidade ($< 3 \text{ WU}$). A elevação da PAP e da RVP pode dever-se a um aumento do tónus vasomotor da artéria pulmonar e/ou remodelação da vasculatura pulmonar. O gradiente de pressão diastólica (DPG) permite esclarecer sobre o prognóstico do doente, isto é, quando $DPG > 7 \text{ mmHg}$, associa-se a uma menor probabilidade de sobrevivência [37].

Com base nas características referidas, Vachier et al propõem a existência de 2 tipos de HP-DLEC, baseado no nível de DPG (tabela 3) [35]:

- HP pós-capilar isolada ($PAWP > 15 \text{ mmHg}$ e $DPG < 7 \text{ mmHg}$);
- PH pós-capilar e pré-capilar combinada ($PAWP > 15 \text{ mmHg}$ e $DPG \geq 7 \text{ mmHg}$).

No que concerne à HP pós-capilar (hipertensão venosa pulmonar), é caracterizada pelo *da* PAWP) acima de 15 mmHg. Por outro lado a HP pré-capilar, diz respeito à hipertensão que ocorre antes do capilar pulmonar (na componente arterial da circulação pulmonar) que é definida por uma PAWP normal, i.e. abaixo ou igual a 15 mmHg [11].

Na doença valvular, a prevalência de HP aumenta com a severidade da mesma e dos sintomas, podendo ser encontrada em grande parte dos doentes que apresentem doença da válvula mitral em estado severo, e em 65% daqueles que apresentam estenose da aorta sintomática [33, 38, 39]. Esta doença tem maior prevalência em pessoas mais idosas, do

género feminino com uma elevada prevalência de comorbilidades cardiovasculares e síndrome metabólico [35, 40].

2.1.3 Hipertensão Pulmonar Associado à Doença dos Pulmões e/ou Hipoxemia (HP-ADPH)

Nesta categoria, a causa predominante é a hipoxia alveolar que provoca um insuficiente aporte de oxigénio devido não só a doença crónica que afeta os pulmões, mas também ao descontrolo da respiração, apneia do sono ou a residência em altas altitudes. [4, 7, 9]. A HP-ADPH é comum na doença intersticial severa dos pulmões, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), enfisema e fibrose pulmonar (FP) [41]. Em qualquer uma das doenças pulmonares, o desenvolvimento de HP-ADPH é acompanhado de uma diminuição da atividade física, hipoxemia cada vez mais severa e conseqüentemente diminuição da esperança média de vida. Desta forma, existe uma relação estreita entre a severidade da HP-ADPH e o prognóstico da doença pulmonar. Os sintomas clínicos e sinais físicos de HP-ADPH podem por vezes ser difíceis de identificar em doentes com doenças respiratórias. Portanto, quando se realiza o diagnóstico devem ser sempre excluídos os outros tipos de doenças respiratórias [1].

A prevalência é variável e depende do subtipo de doença que se manifesta, mas pode atingir os 80 % dos doentes que se apresentam com FP [9].

A classificação hemodinâmica de HP-ADPH é resumida na tabela 6.

Tabela 6 - Características hemodinâmicas da HP associada a doença pulmonar [9].

Terminologia	Características hemodinâmicas
DPOC/FP sem HP	PAPm <25 mmHG
DPOC/FP com HP	PAPm ≥ 25 mmHg
DPOC/FP com HP severa	PAPm > 35 mmHG, ou PAPm ≥ 25 mmHg na presença de baixo output cardíaco

2.1.4 Hipertensão Pulmonar Devido à Doença Crónica Trombótica e/ou Embólica (HP-DCTE)

A HP-DCTE é uma doença obstrutiva que provém do tromboembolismo venoso. Embora a incidência deste tipo de HP seja incerta, alguns doentes com embolismo pulmonar agudo podem desenvolver este subtipo da doença, que é considerada uma forma com cura da HP. Este fato depende da possibilidade de poder realizar uma operação, que por sua vez depende de diversos fatores, incluindo o padrão da obstrução vascular, severidade dos parâmetros hemodinâmicos e experiência do clínico. Doentes que não sejam candidatos à operação podem beneficiar da terapêutica específica para HPA [4, 7]. [42]

A idade média de diagnóstico aproxima-se dos 63 anos e afeta a homens e mulheres. Realça-se a quase inexistência dos casos pediátricos. O diagnóstico de HP-DCTE é baseado em

valores obtidos após 3 meses para despiste de outras patologias. Estes valores são PAP ≥ 25 mmHG e uma PAWP ≤ 15 mmHg [1, 43].

2.1.5 Hipertensão Pulmonar devido a Mecanismos desconhecidos e/ou Multifatoriais

Inclui várias formas de HP que se desenvolvem devido a vários mecanismos fisiopatológicos multifatoriais devendo-se ao aumento da pressão vascular pulmonar. São exemplos as desordens hematológicas, sistêmicas e metabólicas para além das causas múltiplas como a obstrução pulmonar ou insuficiência renal crónica durante a diálise. Devido a todas estas características, este grupo de HP é bastante heterogéneo [4, 7].

2.2 Diagnóstico

O diagnóstico da HP envolve duas fases, a deteção e a caraterização. A deteção é importante para determinar a causa dos sintomas do doente e a caraterização para determinar o contexto da HP, incluindo a etiologia, as perturbações hemodinâmicas, a sua localização, o prognóstico e as sequelas associadas à doença [11].

O sintoma mais importante da HP é a dispneia tornando-se num elemento chave para entender o diagnóstico [6].

Existem métodos invasivos e não invasivos que nos permitem definir a patologia e que são abordados na tabela 7. De uma forma geral, a ecocardiografia transtóracica continua a ser o método não invasivo mais importante para demonstrar a possibilidade de existência de HP.

Tabela 7 - Métodos invasivos e não invasivos de diagnóstico de hipertensão pulmonar (adaptado de Schannwell 2007). [8]

NÃO INVASIVOS
Ecocardiografia
Distância percorrida durante 6 minutos: para avaliar a severidade e controlar a eficácia da terapêutica e o prognóstico
Testes laboratoriais: BNP, NT-pro-BNP, Troponina
Função pulmonar: FEV1, FEV1/FC, BGAs
Espiroergometria: pico de VO2, VE/CO2
Imagiologia dos pulmões relativamente à ventilação-perfusão: embolismo pulmonar?
Exclusão: doença do tecido conjuntivo, lupus eritematoso, VIH
INVASIVOS
CCD: PAPm, PCP; PVR; índice cardíaco, etc
Testes farmacológicos: O2, NO, iloprost, prostaciclina, adenosina

2.2.1 Exame físico

O exame físico pode demonstrar a existência de vários sinais e/ou sintomas que podem contribuir para o diagnóstico diferencial da doença. A distensão jugular venosa é um exemplo desses sintomas, sendo sugestivo da elevada pressão do lado direito. Outros sintomas caracterizam o estado da doença mais avançada, com falha ventricular direita em descanso, como os sons dos pulmões não usuais, hepatomegalia, edema periférico, ascite e extremidades frias [8, 11].

2.2.2 Eletrocardiograma (ECG)

O ECG pode mostrar o desvio axial direito, hipertrofia ventricular direita e um pico de ondas P. Estes sinais revelam um compromisso cardíaco direito [44]. É preciso indicar que, como outros, este exame carece de precisão suficiente para servir como ferramenta de diagnóstico definitivo da HP [8], demonstrando sensibilidade e especificidade inadequadas [45]. É importante referir que um ECG normal não exclui a presença de HP [1]. A hipertrofia ventricular direita está presente no ECG em 87% e o desvio axial direito em 79% dos doentes [46].

2.2.3 Radiografia ao tórax

A radiografia ao tórax tem menor relevância que o ECG para detetar a HP. Na maioria dos doentes a radiografia ao tórax demonstra anormalidades [46], tais como a dilatação da artéria central pulmonar que contrasta com a supressão das veias periféricas [1].

Um diâmetro maior que 18 mm na artéria pulmonar descendente e um alargamento arterial e ventricular direito podem ser vistos em radiografias de indivíduos com doença em estado progressivo [8]. Devido à relação que se estabelece entre o tamanho das artérias pulmonares e a pressão das mesmas, podemos identificar através da radiografia a HPA [47]. Contudo uma radiografia ao tórax sem anormalidades, tal como o ECG, não exclui diagnóstico de HP, incluindo HP relacionada com doença do lado esquerdo do coração, por exemplo [8].

2.2.4 Ecocardiografia transtóraca

A ecocardiografia é um importante e eficaz método não invasivo sendo baseado na utilização de ultrassons para o estudo da anatomia do coração [6] Permite estimar a pressão arterial sistólica pulmonar (PASP) e fornecer mais informação relativamente às causas e possíveis consequências da HP no coração [1, 48, 49].

A PASP é equivalente à pressão sistólica ventricular direita (PSVD) na ausência de obstrução do fluxo pulmonar. Pode ser obtida através do exame *Doppler* [48]. Este exame permite determinar a PSVD adicionando a pressão auricular direita (PAD) estimada ao gradiente de pressão derivado da velocidade de fluxo sistólico da regurgitação da tricúspide (v) de acordo com a fórmula [1, 50]:

$$PSVD = v^2 + PAD$$

Daqui, obtém-se a PAD estimada medindo o diâmetro e o movimento respiratório da veia cava inferior (VCI) como se pode verificar na tabela 8.

Tabela 8 - PAD estimada através do diâmetro da veia cava inferior e os movimentos respiratórios da mesma (adaptado de Schannwell, 2007).

Diâmetro da VCI (cm)	Movimento respiratório	mPAD (mmHG)
<1.5	100	<5
1.5-2.5	>50	5-10
1.5-2.5	<50	10-15
>2.5	>50	15-20
>2.5 + Dilatação	0	>20

De acordo com os valores normais do *Doppler* a HP leve pode ser definida como PASP aproximadamente entre 36 e 50 mmHg [8].

Segundo alguns autores [1], a ecocardiografia deve ser sempre realizada quando existe suspeita de HP. Contudo, não é suficiente para auxiliar na tomada de decisões em relação à terapêutica a aplicar, devendo-se assim realizar um cateterismo cardíaco direito (CCD) [38].

2.2.5 Análises Sanguíneas

As análises sanguíneas não são fundamentais no diagnóstico da HP. Mas, são úteis para identificar possíveis danos existentes em alguns órgãos. Os testes bioquímicos de rotina, hematologia e a avaliação da função da tiróide são alguns dos tipos de análises sanguíneas feitas em todos os doentes [1].

Todos os doentes com suspeita ou com diagnóstico confirmado de HP, deverão realizar um teste serológico inicial de avaliação que inclua uma contagem das células sanguíneas, tempo da protrombina, perfil hepático e estudos serológicos para doença do tecido conjuntivo. Estes últimos utilizam anticorpos específicos que incluem o antinuclear e anti-DNA (lupus eritematoso sistémico), anti-Scl-70, anticentrómero (CREST síndrome), o do fator reumatóide (artrite reumatoide), anti-Ro e anti-La (síndrome de Sjogren), anti-Jo-1 e anti-U1 RNP (doença do tecido conjuntivo) [8, 38].

O teste do VIH deve de ser considerado em todos os dentes, especialmente aqueles que apresentam fatores de risco. O uso do péptido natriurético B (BNP) está bem definido no diagnóstico dos doentes com insuficiência cardíaca congestiva [8]. Sabe-se que os níveis de BNP plasmático estão diretamente relacionados com a pressão arterial pulmonar e com a resistência vascular pulmonar [51]. Desta forma, o BNP que é produzido nos ventrículos cardíacos, encontra-se elevado em situações de HP [51] constituindo uma ferramenta simples, não invasiva, importante para avaliar a severidade da doença. O BNP também é importante para analisar o prognóstico da doença e demonstrar a eficácia do tratamento [1, 8].

2.2.6 Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada é um importante método não invasivo que permite explorar a zona torácica com imagens de alta resolução. Fornece informações importantes em relação à vasculatura, à situação cardíaca e ao parênquima, entre outras anormalidades [1, 52]. Este facto torna-se relevante para fazer um diagnóstico diferencial e excluir doença intersticial dos pulmões ou fibrose. Também ajuda a diagnosticar embolismo pulmonar [8]. A ressonância magnética torna-se importante para possibilitar ver o tamanho e o funcionamento do ventrículo direito, espessura do miocárdio e presença de doença crónica tromboembólica [53, 54].

2.2.7 Avaliação da Função Pulmonar

A avaliação da função pulmonar permite verificar se os sintomas que os doentes apresentam se devem à doença pulmonar do parênquima ou à doença obstrutiva [55]. Os doentes com HPA demonstram possuir uma redução ligeira a moderada do volume dos pulmões relacionada com a severidade da doença [56]. Normalmente estes doentes também apresentam capacidade de difusão diminuída para o monóxido de carbono que poderá estar associada a um mau prognóstico [55, 56]. Os sintomas de hipoxemia noturna e apneia do sono estão presentes também na maioria dos doentes com HPA, entre 70 a 80% [57, 58]. Apesar de tudo, esta avaliação não permite realizar um diagnóstico com precisão [8].

2.2.8 6 Minute walk test (6MWT)

As atividades diárias, como caminhar, estão severamente diminuídas em doentes com HP devido a uma diminuição da capacidade física [59, 60]. Desta forma, recorre-se a um teste denominado 6MWT (*“the six-minute walk test”*) no qual se mede a distância percorrida pelos doentes em seis minutos. Este teste permite entender o dano funcional, avaliar a capacidade para realizar a atividade diária e verificar a eficácia da terapêutica ao longo do tratamento.

O 6MWT tornou-se uma importante ferramenta para estabelecer um prognóstico clínico [8, 53, 59, 61]. É muito importante para avaliar as respostas globais e as respostas integradas nos diferentes sistemas do organismo, já que o teste depende não só das funções cardiopulmonares mas também de outros fatores relacionados com o doente como a idade, o género, a musculatura, o peso corporal e a altura [62]. O teste deve de ser realizado preferencialmente no interior de um sítio plano e direito sendo um corredor fechado em piso duro. Este corredor deve de ter um comprimento de 30 metros, marcado a cada 3 metros para a pessoa inverter a marcha fazendo assim um circuito [59]. O circuito permite avaliar a distância que um doente consegue caminhar sobre uma superfície plana durante 6 minutos.

O valor de referência da distância média percorrida, baseados em estudos com a população saudável, é de 580m para homens e 500m para mulheres [60].

O prognóstico da mortalidade está diretamente relacionado com a distância percorrida no teste. Assim, o risco de morte está aumentado 2,4 vezes em doentes em que a

distância é inferior a 300m e 2,9 vezes naqueles com um declínio superior a 10% na saturação arterial de oxigénio [63, 64].

2.2.9 Teste Cardiopulmonar

O teste cardiopulmonar permite avaliar a ventilação e as trocas gasosas durante o teste físico permitindo obter mais informação. Este teste não possui um grande valor no diagnóstico inicial da HP. Os parâmetros mais importantes são o pico da captação de oxigénio (pico VO_2) e a relação entre ventilação e libertação de CO_2 (V_E/VCO_2). Doentes com HP demonstram ter o pico de VO_2 reduzido, aumento do V_E e diminuição do VCO_2 , o que representa uma ventilação ineficaz [65].

2.2.10 Cateterismo cardíaco Direito (CCD)

O CCD é a técnica de eleição para o diagnóstico da HP [11]. Normalmente, os indivíduos suspeitos de padecer HP, após avaliação clínica e ecocardiografia transtóracica, devem ser submetidos a esta técnica [53]. Esta técnica permite medir a tensão auricular e ventricular direita, a PAP (PAP sistólica, diastólica e média), a pressão capilar da artéria pulmonar (PCAP), a resistência vascular pulmonar (RVP) e sistémica vascular (RSV) e também calcular o índice cardíaco a partir do princípio de *Fick* ou da termodiluição. Este teste torna-se relevante para avaliar o quanto as das propriedades hemodinâmicas se encontram prejudicadas, prever o prognóstico, identificar outras causas de HP, monitorizar a patologia, avaliar a função ventricular direita e, por fim, testar a vasoreactividade da circulação pulmonar [8, 66].

O teste da vasoreactividade deve ser feito, antes e durante a aplicação da terapêutica para assim poder identificar os doentes que respondem à terapia vasodilatadora e para poder adequar a terapêutica. Uma resposta positiva é classificada como uma diminuição na PAPm de pelo menos 10 mmHg, [11].

No sentido da terapêutica, o teste deve ser feito com um vasodilatador de curta duração (por exemplo o epoprostenol intravenoso ou óxido nítrico inalado) com efeitos secundários limitados, possibilitando assim averiguar a precisão do e o possível benefício desta terapia a longo prazo [8, 11].

Portanto, enquanto a ecocardiografia é teste de triagem e deteção da HP devido a sua elevada sensibilidade, a CCD tem uma elevada especificidade, sendo por isso a técnica utilizada para confirmar o diagnóstico definitivamente (ver tabela 9).

Tabela 9 - Resumo dos diferentes métodos de diagnóstico [8, 11]

Suspeita de HP	Sintomas e exame físico
Deteção da HP	Eletrocardiograma Radiografia ao tórax Ecocardiografia
Identificação da classe da HP Avaliação da HP Capacidade física e parâmetros hemodinâmicos	Teste da função pulmonar Cateterismo do lado direito do coração Testes sanguíneos e serológicos Teste dos seis minutos a caminhar Tomografia computadorizada

2.2.11 Diagnóstico Diferencial

O algoritmo de diagnóstico mostrado na figura 3 permite fazer um diagnóstico diferencial para determinar qual a classe da HP. Este processo inicia-se após a suspeita de HP de acordo com os sinais e sintomas e também após um resultado anormal na ecocardiografia transtóracica [1, 11].

Este algoritmo permite identificar os tipos de HP mais comuns como o grupo 2 e o 3, distinguir o grupo 4 e permite também diagnosticar e identificar os diferentes tipos no grupo 1 e as condições raras do grupo 5. A HP deve de ser considerada se há presença dos sintomas como dispneia, síncope, angina e/ou limitação progressiva da capacidade física, particularmente nos doentes sem fatores de risco aparentemente a nível de doença cardíaca ou respiratória. Deve de ter-se em conta os doentes que tem fatores de risco que possam conduzir a HPA como história familiar, VIH, hipertensão portal ou história da ingestão de determinadas toxinas que estejam associadas à causa de HPA. No caso da ecocardiografia transtóracica ser sugestiva de HP devem de ser realizados exames adicionais como ECG, radiografia ao tórax, função respiratória para despiste da HP do grupo 2 ou 3. Na presença de HP severa ou disfunção ventricular direita o doente deve de ser reencaminhado para um centro médico especialista na área. Se o diagnóstico do grupo 2 ou 3 não se confirmar, um teste cardiopulmonar deve de ser realizado para fazer um diagnóstico diferencial do grupo 4 e o grupo 1. Se este teste demonstrar múltiplas anormalidades deve suspeitar-se de HP do grupo 4.

O diagnóstico final deste grupo esta concluído por fim quando for realizado um CCD. Por outro lado se este teste estiver normal ou não mostrar grandes anormalidades estamos perante um HP do grupo 1 ou grupo 5 [1, 3].

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial

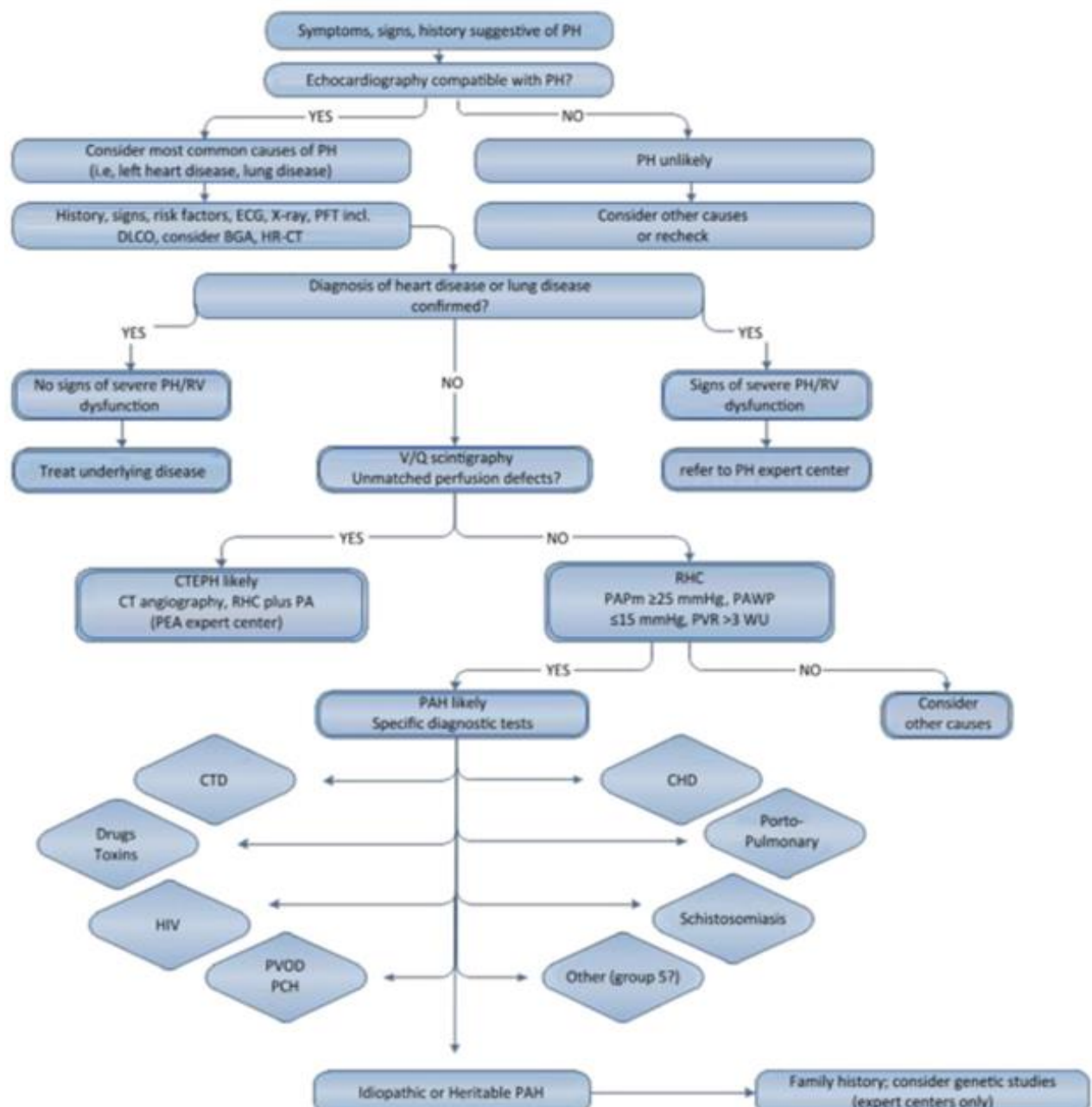


Figura 3 - Algoritmo de diagnóstico (adaptado de Hoepfer, 2014) [6].

3 TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

Atualmente a HPA é uma doença sem cura com seguimento clínico dos sintomas que por vezes é bastante complicado. A elucidação dos fatores de risco e da etiologia envolvida na doença ao longo das últimas décadas levaram ao desenvolvimento de terapias específicas que auxiliam no seu controlo clínico [10, 21].

Como esta doença é extremamente debilitante, comprometendo a capacidade de exercício físico realização das atividades diárias normais, as metas a alcançar durante o tratamento passam por melhorar os sintomas e aumentar a qualidade e a esperança média de vida. Assim, os objetivos do tratamento são a melhoria na capacidade física através do aumento do 6MWT e a melhoria nas condições hemodinâmicas e no teste cardiopulmonar [21]. O tratamento da HPA é complexo e pode ser dividido em três passos principais [1]:

- a) A abordagem inicial;
- b) A terapia de suporte;
- c) A terapia específica.

Devido aos objetivos definidos e ao enquadramento do presente trabalho vamos desenvolver de forma predominante a terapia específica.

3.1 Abordagem inicial

Na abordagem inicial estão incluídas medidas gerais de controlo da doença como a reabilitação física supervisionada, controlo da gravidez, prevenção de infeções e apoio psicológico. Para entenderem a sensibilidade ao esforço, estes doentes normalmente requerem apoio e aconselhamento em relação às atividades físicas da rotina diária de especialistas em reabilitação física. Devem de ser ativos fisicamente mas dentro dos limites para não desencadearem ou piorarem os sintomas [36, 67].

A PAH é frequentemente acompanhada de um grau de isolamento social e poderá ser necessário o apoio social e a inclusão e o envolvimento de grupos de apoio [68]. Quando a doença está associada à gravidez, existe uma taxa elevada de mortalidade devido às complicações associadas [69].

3.2 Tratamento de Suporte

A terapia de suporte na HPA tem um papel coadjuvante e inclui medidas que ajudam a aliviar algumas das manifestações da doença. Inclui suplementação com oxigénio e o uso de diuréticos e anticoagulantes. A utilização de oxigénio como auxiliar para a respiração é fundamental para os doentes de HPA que sofrem de hipoxemia. A indicação para a sua utilização está associada a valores inferiores a 60 mmHG para a pressão do oxigénio arterial (PaO₂). A sua utilização está associada a com a redução da RVP [2, 36]. Os anticoagulantes, como a varfarina, são utilizados em doentes com insuficiência cardíaca aguda e também em

doentes com elevado risco de tromboembolismo [67]. Os diuréticos, como a furosemida, por sua vez, aliviam a retenção de líquidos associados à insuficiência cardíaca. É importante, com a utilização desta classe farmacológica monitorizar a função renal para evitar hipocalcemia [1].

3.3 Tratamento Específico

Ao longo das últimas décadas houve um intenso desenvolvimento das terapêuticas específicas devido à elucidação de vários aspetos sobre a fisiopatologia da doença, nomeadamente em relação aos mecanismos nos que estão envolvidos. Estes fármacos têm assim o objetivo de atuar nas vias envolvidas na patogénese da HPA, como a via da endotelina, do óxido nítrico e das prostaciclina (figura 4). Além de agonistas de prostaciclina e antagonistas de endotelina, existem outras classes farmacológicas que são largamente utilizadas, como os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e os inibidores da fosfodiesterase-5 (iFD5).

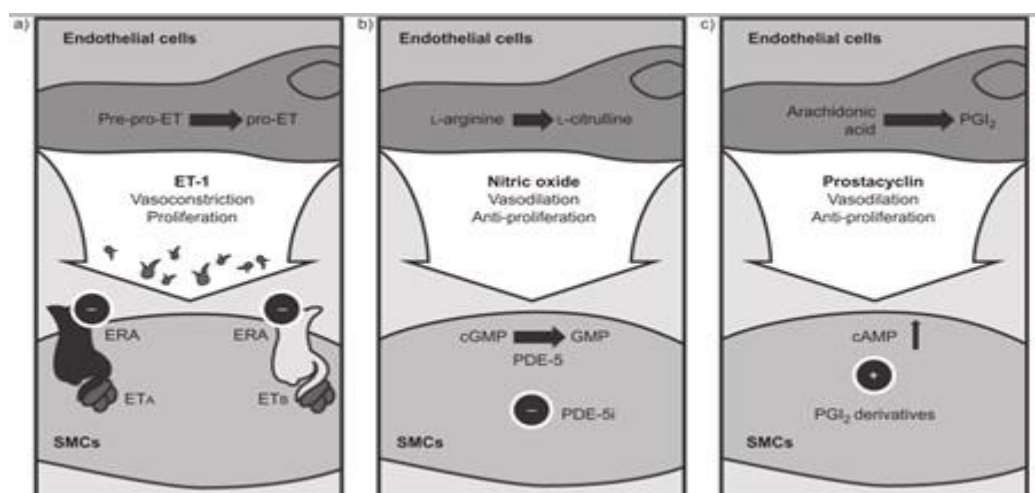


Figura 4 - Vias envolvidas na patogénese da HPA e os respetivos locais de ação dos fármacos específicos: a) via da endotelina b) mecanismo do óxido nítrico e c) via das prostaciclina adaptado de Aschermann et al 2014 [20].

A figura 5 demonstra o algoritmo para o tratamento da PAH, baseado na severidade da doença (porque engloba o tratamento de acordo com a classe) [10]. Todos os doentes selecionados para a terapia específica devem de realizar o teste de vaso reatividade durante o CCD. Para aqueles que tiverem resultados positivos é recomendado tratamento com BCC. Devem de ser avaliados posteriormente ao fim de 3-6 meses para verificar a eficácia dos fármacos na manutenção dos sintomas. Quando os resultados são negativos para o teste de vaso reatividade ou mesmo quando a terapêutica com BCC falha, deve de ser considerada terapia específica. A escolha do fármaco deve de considerar a severidade da doença. Para doentes que se encontrem na classe II os agentes de primeira linha incluem o bosentano e o sildenafil ou o ambrisentan oral. Quando o doente se encontra na classe III os fármacos de

primeira linha são os mesmos que a classe anterior mais o iloprost inalado, treprostinil intravenoso (IV) ou subcutâneo. Por fim quando o doente está na última classe funcional considera-se como primeira linha o epoprostenol IV. Quando existe uma resposta inadequada por parte dos fármacos de primeira linha que foram administrados isoladamente deve de se considerar um esquema de terapia combinada (ex: sildenafil + bosentano; sildenafil + análogos das prostaciclinas; bosentano + análogos das prostaciclinas) (figura 5) [67].

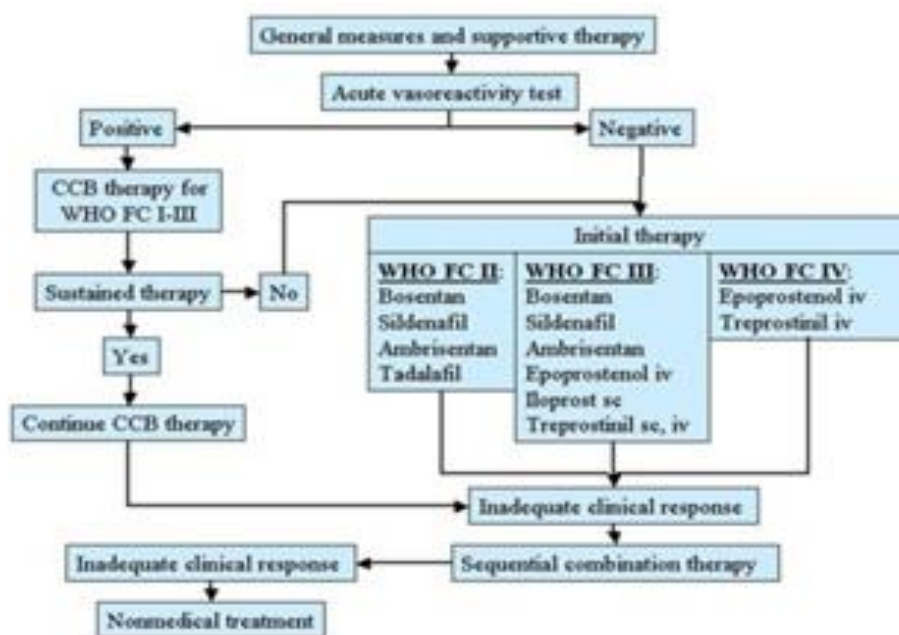


Figura 5 - Algoritmo terapêutico para PAH baseado na classe funcional (adaptado de Fuso, 2011) [67]

3.3.1 Bloqueadores dos canais de cálcio

Desde 1980 os BCC são utilizados como vasodilatadores no tratamento da HPA [13]. Os BCC são potentes vasodilatadores e estão indicados em doentes que obtiveram resposta positiva nos testes de vasoreactividade [70]. O mecanismo de ação passa por inibir o influxo de iões cálcio (Ca^{2+}) através dos canais tipo-L dependentes de voltagem no músculo liso vascular. Desta forma, provocam dilatação arterial e redução da resistência periférica evitando o mecanismo da contração.

Dentro deste grupo farmacológico existem diversos fármacos, como por exemplo a nifedipina, diltiazem e a amlodipina.

A escolha dos BCC depende da frequência cardíaca que o doente apresenta. A nifedipina e a amlodipina (1,4 - Dihidropiridinas) são preferíveis na presença de bradicardia enquanto o diltiazem na presença de taquicardia. Este facto justifica-se porque as dihidropiridinas são preferencialmente vasodilatadoras enquanto o diltiazem tem ações vasodilatadoras e cardiodepressivas [7].

A maioria destes fármacos têm inícios de ação rápidos e apresentam elevada eficácia e segurança.

No que diz respeito aos efeitos adversos, os mais comuns incluem a taquicardia, as palpitações, o edema periférico, os vômitos, as dores de cabeça, as náuseas e o rubor facial.

As doses que demonstraram ser eficazes em doentes com HPA são muito elevadas: 120-240 mg para a nifedipina, 240-720 mg para o diltiazem e 20 mg para a Amlodipina. Para atingir estas dosagens deve de ser feita uma titulação inicial, para prevenir a ocorrência repentina e indesejada de hipotensão e edema dos membros inferiores.

O tratamento deve de ser iniciado com baixas doses do fármaco de eleição para o tratamento, por exemplo: 30 mg de Nifedipina de libertação prolongada (LP) duas vezes ao dia, ou 60 mg de diltiazem três vezes ao dia, ou 2,5 mg de amlodipina uma vez ao dia, procedendo posteriormente ao aumento gradual da dosagem [1, 67].

Por fim, se o doente não demonstrar uma resposta adequada, como passar a estar em classe I ou II e aumentar as características hemodinâmicas (perto da normalidade), é pertinente a adição de outros fármacos à terapia com BCC [10].

3.3.2 Antagonistas do Recetor da Endotelina

A ET-1 é um mediador fundamental da HPA, conduzindo a variações no pulmão que levam a uma remodelação vascular. Os efeitos da ET-1 são mediados por dois subtipos de recetores, ET_A e ET_B, aos quais a ET-1 se liga com elevada afinidade. Os recetores ET_A estão presentes nas células do músculo liso e os recetores ET_B nas células do músculo liso e também nas células endoteliais. A ET-1 libertada pelo endotélio atua primariamente no músculo liso adjacente provocando vasoconstrição e proliferação celular. [71-74].

Davie et al reportaram um aumento no número e densidade de recetores ET nas pequenas artérias pulmonares de doentes com HPA em comparação com pessoas sem a doença. Não é apenas a alta concentração de recetores mas também a contínua ocupação destes pela ET-1 que influencia a resposta [75].

O conhecimento destes fatores e a sua relação com a vasoconstrição verificada na doença levaram ao desenvolvimento de um dos tipos de terapia específica, os antagonistas dos recetores da endotelina (ARE) [20].

A segurança e tolerabilidade dos ARE's é uma importante consideração a ter, visto que os doentes tratados com estes fármacos podem apresentar um aumento dos efeitos adversos relacionado com o fígado [20].

Os ARE usados são ambrisentan, bosentano, macitentan e sitaxsentan.

Bosentano

O bosentano foi a primeira molécula deste grupo a ser sintetizada. É um antagonista específico e competitivo dos recetores ET_A e ET_B, e a sua ação bloqueia o mecanismo inflamatório e a hipertrofia causada pela ET-1 [71, 76].

A sua administração é por via oral, sendo a dose inicial de fármaco de 62,5 mg duas vezes ao dia para depois ser aumentada gradualmente até 125 mg duas vezes ao dia, após 4 semanas [67].

Este fármaco demonstrou melhorias ao nível das atividades físicas, da diminuição da classe e por fim na melhora das características hemodinâmicas e radiográficas [76-78]

Foi demonstrado também que a administração deste fármaco provoca um aumento das enzimas hepáticas aminotransferases em aproximadamente 10% dos doentes, sendo esta relação dose dependente e reversível após redução da dose ou descontinuação [78]. Desta forma, nos doentes que tomam bosentano, a função hepática deve de ser cuidadosamente monitorizada. Para além deste efeito adverso, apresenta outros muito frequentes, como hipersensibilidade, cefaleia, palpitações, refluxo gastro-esofágico, eritema, edema e retenção de líquidos. [4, 79]

Macicentan

O macicentan, tal como o bosentan é um antagonista dos recetores ET_A e ET_B . O macicentan mostrou ter uma elevada constante de dissociação ($pK_a=6,2$) em comparação com o bosentano ($pK_a= 5,1$) ou ambrisentan ($pK_a = 3,5$). Portanto, o macicentan está no estado não ionizado a pH fisiológico, e conseqüentemente consegue passar melhor a camada lipídica. Isto significa que este fármaco tem elevada afinidade para a fase lipídica comparado com os outros fármacos [20].

Este fármaco também aumenta a capacidade física. Alguns efeitos adversos deste fármaco são edema periférico, enxaqueca, nasofaringite, anemia e tal como os outros fármacos deste grupo, elevação das enzimas hepáticas [80].

Ambrisentan

O ambrisentan liga-se preferencialmente ao recetor ET_A . Alivia os sintomas da HP, aumentando a capacidade física e melhorando as características hemodinâmicas.

Devido à sua biodisponibilidade e tempo de meia vida, deve ser administrado apenas uma dose diária de 5 mg podendo aumentar até 10 mg [78, 81].

A incidência de efeitos hepáticos situa-se entre os 0,8% e os 3%, podendo ser uma alternativa farmacológica nos doentes que descontinuam o bosentano devido à hepatotoxicidade. Para McGoon [82] os doentes que realizam a terapêutica com este fármaco têm mais probabilidade de ter edema periférico. Outros efeitos adversos que se podem manifestar com este fármaco são o edema periférico, a enxaqueca e a congestão nasal [80].

Sitaxsentan

É um antagonista seletivo do recetor ET_A com elevada biodisponibilidade oral (> 90%) e uma longa duração de ação (tempo de meia vida aproximadamente de 10 horas).

Com uma dose de 100 mg uma vez por dia, este fármaco aumenta a capacidade de exercício físico (comprovado pelo 6MWT) e diminui a classe e o índice cardíaco [67, 72].

Embora é eficiente para o tratamento da doença, está associado casos de dano hepático fatal doentes, pelo que foi voluntariamente retirado do mercado pelo laboratório que o comercializava [1].

3.3.3 Inibidores da Fosfodiesterase tipo 5

A HPA está associada a uma produção debilitada de vasodilatadores endógenos, como o NO. Em indivíduos saudáveis, o NO atua nas células do músculo liso para induzir vasodilatação e inibir a proliferação através do aumento da produção de guanina monofosfato (GMPc) [20].

Os agentes libertadores de NO, como os nitratos, mostraram não ser benéficos em tratamentos de longa duração visto que provocam vasodilatação pulmonar negligenciável contrabalançada pela redução da vasodilatação periférica e taquicardia reflexa. Desta forma, para alguns autores, os nitratos não são fármacos de primeira escolha para a terapêutica da HP [20, 83].

A alternativa terapêutica à via do NO é através dos inibidores da fosfodiesterase-5 (iFDE-5). Esta enzima é responsável por degradar o cGMP que é um segundo mensageiro envolvido na vasodilatação [17, 84].

Como a vasculatura pulmonar apresenta elevadas quantidades de fosfodiesterase-5, a utilização de iFDE-5 é pertinente nos doentes com HPA [85]. Vários iFDE-5, também usados para o tratamento da disfunção erétil, como o sildenafil o tadalafill, causam vasodilatação pulmonar significativa, com os máximos efeitos verificados após 60, 75-90 e 40-45 minutos, respetivamente [86]. O sildenafil e o tadalafil têm sido os principais fármacos deste grupo, mostrando ambos benefícios a longo termo em doentes com HPA [20].

Sildenafil

Em relação ao sildenafil, um fármaco potente e seletivo iFDE-5, é ativo oralmente no tratamento da disfunção erétil. A biodisponibilidade é aproximadamente de 40 % e o seu efeito é atrasado numa média de cerca de 60 min pela presença concomitante de alimentos [87].

Foi aprovado pela “*Food and Drug Administration*” (FDA) em junho de 2005 para o tratamento da HPA em doentes cujos sintomas se situavam na classe II/III [12, 13]. O “*American College of Chest Physicians*” recomenda a sua utilização em doentes com PAH que falharam ou não poderão utilizar outras terapias vasodilatadoras [1, 13, 88]. A dose recomendada e estabelecida deste fármaco para o tratamento de HPA é 20 mg duas vezes ao dia. É importante que as doses elevadas não são bem toleradas [81].

Vários estudos com sildenafil mostram resultados favoráveis nomeadamente na tolerância do exercício físico, na melhoria dos sintomas e nas características hemodinâmicas [2, 81, 89-91].

No que diz respeito aos efeitos adversos são moderados e estão maioritariamente relacionados com a vasodilatação, nomeadamente as cefaleias, rubor facial, epistaxe, priapismo (ereção prolongada), palpitações e taquicardia. Este fármaco potencia o efeito antihipertensivo e está contraindicado em doentes que tomem nitratos orgânicos (como a nitroglicerina).

Tadalafil

O tadalafil é um iFDE-5 aprovado pela FDA em 2009 para o tratamento da HPA [12, 17]. É de toma única diária na dosagem de 40 mg e tem demonstrado efeitos benéficos ao nível do aumento da capacidade física, características hemodinâmicas e no alívio dos sintomas [12, 36].

Os efeitos adversos são similares aos apresentados pelo sildenafil.

3.3.4 Análogos das Prostaciclina (PGI₂)

A PGI₂ é um mediador eicosanóide derivado do ácido araquidónico. Por ação da enzima ciclo oxigenase (COX) o ácido araquidónico origina prostaciclina nas células do endotélio vascular provocando assim vasodilatação e inibição da agregação plaquetar. (O'Connell, Amar et al. 2016)

A ativação do recetor das prostaciclina (IP) provoca um aumento do AMPc que posteriormente induz diminuição do cálcio intracelular nas células do músculo liso, resultando em vasodilatação e efeitos anti-proliferativos. [20, 92]

Os indivíduos com HPA têm níveis baixos de PGI₂ e baixa expressão da síntese de PGI₂ nos pulmões contribuindo para a vasoconstrição e agregação plaquetar que se verifica na doença.

Existem várias limitações no desenvolvimento destas terapias direcionadas, no que diz respeito à estabilidade química (curto tempo de meia vida) e à biodisponibilidade oral. O modo de administração destes fármacos, por este motivo, é por infusão contínua (IC), injeção intravenosa (IV), injeção subcutânea ou inalação, à exceção do beraprost que pode ser administrado oralmente [20]. Dentro deste grupo temos os seguintes fármacos: beraprost, epoprostenol, iloprost e o treprostínil.

Beraprost

O beraprost foi o primeiro composto deste grupo farmacológico estável e ativo oralmente [93]. Vários estudos mostraram os seus efeitos positivos na tolerância ao exercício físico (através do teste 6MWT) mas apenas durante 3 a 6 meses, e sem benefícios adicionais nas características hemodinâmicas [93, 94]

Os principais efeitos adversos deste fármaco são cefaleias, rubor, dor na mandíbula, náuseas e diarreia, síncope, dor no peito, palpitações e insuficiência ventricular direita [13, 67].

Epoprostenol

O epoprostenol é um análogo das prostaciclina aprovado pela FDA em 1995 para tratamento a longo prazo da HPA em doentes na classe III/IV, que não são candidatos a terapia com BCC ou que falharam na resposta aos BCC [95].

Apresenta um tempo de meia vida relativamente curto (3-5 minutos) e tem o inconveniente de que a sua administração é por via endovenosa (IV) [13].

O tratamento com este fármaco é iniciado com uma dose de 2-4 ng/kg/min, com um aumento gradual dependendo da manifestação de efeitos adversos como rubor, cefaleia, diarreia e dores nas pernas [96].

A dose ótima média entre os doentes varia entre os 20 e os 40 ng/kg/min [97, 98]. A interrupção abrupta da infusão de epoprostenol deve de ser evitada, pois pode provocar um efeito “rebound” e agravar os sintomas da HPA ou até mesmo conduzir à morte [88].

Este análogo das prostaciclina mostrou benefícios na diminuição dos sintomas, no aumento da capacidade física e na melhora das características hemodinâmicas [97, 99, 100]. A sua toma está associada a uma redução da mortalidade em 70% [1, 97, 101]

Iloprost

O iloprost é outro análogo das prostaciclina, disponível para administração IV, oral ou em forma de aerossol. A forma mais usada é por inalação porque evita os inconvenientes associados à administração IV, com o inconveniente de apresentar um tempo de semi-vida bastante curto, o que requer a sua inalação 6 a 9 vezes por dia [38, 99].

Tal como os restantes fármacos deste grupo farmacológico, o iloprost também mostrou aumento na capacidade de exercício físico, melhorou os sintomas e diminuiu a RVP [66, 98, 102].

Este fármaco é bem tolerado, com manifestações como rubor, náuseas, diarreia, vômitos, sudção e cefaleias [67, 103].

Treprostinil

É um análogo do epoprostenol administrado em injeção subcutânea ou infusão contínua. Também se encontra disponível sob a forma de aerossol para inalar para doentes em classe III, mas não é muito usual [67].

O uso do treprostinil por via IV foi aprovado pela FDA nos doentes em que a administração subcutânea não foi bem tolerada [67]. Apresenta um tempo de semi-vida de 3 horas, superior, portanto, ao do epoprostenol [99]. Demonstrou em vários estudos efetuados melhorias clínicas, a nível dos parâmetros hemodinâmicos, sintomas e capacidade física [72, 104, 105].

O tratamento é iniciado com uma dose de 1-2 ng/kg/min, sendo aumentada progressivamente em função dos efeitos adversos que se manifestem (dor local, rubor e cefaleias). As doses ótimas variam entre os 20 e os 80 ng/kg/min [1, 67].

4 BREVE ESTUDO COMPARATIVO

Um bom conhecimento dos métodos de estatística torna-se, hoje em dia, fundamental para qualquer investigador. Os métodos estatísticos auxiliam no tratamento da informação recolhida nos estudos. A utilização destes mecanismos para fazer comparações entre terapêuticas ou outras variáveis é consensual e habitual em métodos de meta-análise. Segundo Lu e Ades, em questões relacionadas com a terapêutica, a meta-análise tem por finalidade reforçar a inferência quanto à eficácia relativa dos tratamentos e facilitar, por exemplo, a seleção do melhor tratamento de acordo com os estudos obtidos [106, 107].

Neste sentido, no presente estudo foram realizadas meta-análises para comparar o efeito da administração de dois fármacos nos resultados de um teste funcional, o 6MWT. Este teste funcional fornece a variável comum entre os dois fármacos - o bosentano e o sildenafil. O teste permite avaliar os efeitos benéficos que os fármacos têm no alívio dos sintomas da doença. Foi escolhida esta variável porque nos artigos obtidos da revisão sistemática esta variável era quantitativamente a mais comum.

4.1 Metodologia

Foram pesquisados artigos sobre Hipertensão Pulmonar e o seu tratamento farmacológico nas seguintes bases de dados: *PubMed* e *Medline*. Foram utilizadas palavras-chave e expressões combinando-as como base de procura: “*pulmonary hypertension*”, “*pulmonary arterial hypertension*”, “*pulmonary arterial Hypertension treatment*”. Foram selecionados cerca de 120 artigos tendo como base no ano de publicação (20 últimos anos, 1996 até 2016) e na análise prévia do resumo. Estes artigos estavam escritos maioritariamente em inglês, havendo um em espanhol e dois franceses.

Foram analisados os artigos e recolhidos para todos os grupos farmacológicos utilizados no tratamento da HPA, fazendo um total de 30. Devido à grande heterogeneidade da amostra decidimos fazer apenas a análise comparativa entre dois fármacos, sildenafil e bosentano, tendo em conta durações de tratamento semelhantes e com doses semelhantes. Assim, para a meta-análise foram incluídos artigos que faziam referência a ensaios clínicos aleatorizados e controlados dos respetivos fármacos. Foram incluídos 10 estudos, 5 para cada um dos fármacos, Bosentano e Sildenafil. Destes, 5 usaram um grupo placebo (3 para o bosentano e 2 para o sildenafil).

Em nenhum dos estudos incluídos na meta-análise foi reportado o valor do coeficiente de correlação pré-pós tratamento para a variável em análise (distância percorrida no 6MWT) e, inclusive, não apresentaram resultados suficientes que permitissem o cálculo indireto desse valor. No entanto, a utilização do coeficiente de correlação é imprescindível na meta-análise, já que é necessário no cálculo da variância das diferenças pré-pós tratamento para cada estudo. Foi efetuada uma análise de sensibilidade imputando-se em cada estudo os valores 0.0, 0.5, 0.7, 0.8 ou 0.9 para o coeficiente de correlação, observando-se que as respetivas meta-análises resultantes não alteraram significativamente as conclusões. Decidiu-

se apresentar os resultados da meta-análise imputando-se o valor 0.7 para o coeficiente de correlação, porque encontrou-se pelo menos um estudo [111] que, em circunstâncias similares aos estudos incluídos na presente análise, reportaram correlações moderadas entre pré-pós tratamento para a variável 6MWT.

Para explicar a heterogeneidade dos dados recorreu-se a uma meta-regressão que contempla a idade, a duração do tratamento, o tipo de estudo (com e sem placebo) e os fármacos. Todos os testes de hipótese foram considerados significativos sempre que o respetivo valor-p não excede o nível de significância de 5%. Para efetuar a meta-análise foi utilizado o programa “*Comprehensive meta-analysis* - versão 3.3.070 trial”.

4.2 Revisão Sistemática

Os estudos realizados em torno dos diferentes fármacos para a terapêutica da HPA têm como objetivo avaliar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade dos mesmos nos indivíduos com esta doença. Estes ensaios têm diferentes objetivos entre eles: verificar o aumento da variável medida no 6MWT, a melhoria nas características hemodinâmicas (PAPm e a PVR), a progressão da doença ou incidência de efeitos secundários.

Em relação aos fármacos que não serão abordados nas meta-análises foram recolhidos dados em vários estudos relacionados com a eficácia dos mesmos (tabela 10 e 11). Estas tabelas abordam de uma forma geral e resumida alguns dos resultados obtidos pelos autores para os respetivos fármacos.

Como podemos observar na tabela 10, os objetivos dos diferentes estudos não são sempre iguais. Para alguns autores o objetivo foi constatar o aumento da distância percorrida no teste do 6MWT unicamente, enquanto para outros para além desta variável, tentavam verificar a eficácia dos fármacos no aumento das capacidades hemodinâmicas (PAPm e PVR) ou outros objetivos que não foram alvo de estudo no presente trabalho (efeitos adversos e progressão da doença). De uma forma geral, todos os fármacos demonstraram aumentar a capacidade física quando se observam os resultados do 6MWT. Já relativamente às características hemodinâmicas, nem sempre foram alvo de estudo por parte dos autores.

Para Langleben et al, o sitaxsentan demonstrou benefícios no teste *MWT* (aumento da capacidade de exercício físico) e nas características hemodinâmicas dos indivíduos tratados, na dosagem de 100 mg via oral e durante as 12 semanas de tratamento. Para Barst et al, apesar da duração do estudo ser maior, os resultados obtidos para o aumento distância percorrida no 6MWT foram inferiores [72, 108]. Esta diferença inferior pode dever-se ao facto da população alvo no estudo realizado por Barst et al apresentar uma média de idades superior à apresentada por Langleben et al, 60 ± 14 e 51 ± 1.7 respetivamente. Não quer dizer que seja uma norma, mas com o aumento da idade as pessoas tendem a apresentar respostas inferiores com o tratamento, o que neste caso pode explicar uma menor distância percorrida, apesar de o tratamento ter sido com maior duração.

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial

Tabela 10 - - Resumo dos dados recolhidos dos diversos estudos consultados em relação ao 6MWT;

Estudo	Fármaco/ dosagem	Duraç. (sem)	n	6MWT (m)
Langleben 2004	Sitaxsentan 100 mg	12	47	+39 m
Galie 2009	Tadalafil 40 mg	16	79	+ 33 m
Arif 2011	Tadalafil 40 mg	24	12	+57m
Hoeper 2000	Iloprost 100 µg	52	24	+ 85 m
Simonneau 2002	Treprostnil 22.5 µg/kg/min	12	233	+ 16 m
Hirematch 2010	Treprostnil 14 µg/kg/min	12	30	+ 31 m
McLaughlin 2010	Treprostnil 54 µg/kg/min	12	115	+ 21.6 m
Bourge 2013	Treprostnil 5 µg/kg/min	52	73	+ 27 m
Barst 2003	Beraprost 200µ 4 x dia	52	116	+ 31 m
Barst 1996	Epoprostenol 4 ng/kg/min	12	81	+ 47 m
Olsheweski 2002	Iloprost 10 µg per milliliter	12	101	+ 36.4 m
Barst 2006	Sitaxsentan 100mg	18	61	+ 31.4 m

Tabela 11 - - Resumo dos dados recolhidos dos diversos estudos consultados em relação à PAPm e PVR;

Estudo	Fármaco/ dosagem	Duraç. (sem)	n	PAPm (mmHg)	RVP (WUc)
Langleben 2004	Sitaxsentan 100 mg	12	47	Diminuiu	Diminuiu
Galie 2009	Tadalafil 40 mg	16	79	Diminuiu	Diminuiu
Arif 2011	Tadalafil 40 mg	16	12	Diminuiu	Diminuiu
Hoeper 2000	Iloprost 100 µg	52	24	Diminuiu	Diminuiu
Simonneau 2002	Treprostnil 22.5 µg/kg/min	12	233	Diminuiu	Diminuiu
Barst 1996	Epoprostenol 4 ng/kg/min	12	81	Diminuiu	Diminuiu
Olsheweski 2002	Iloprost 10 µg per milliliter	12	101	Diminuiu	Diminuiu

No estudo realizado por Galie et al, em que participaram 79 doentes, durante 16 semanas de tratamento com dosagem de 40 mg, avaliou-se a eficácia e a segurança a longo prazo com tadalafil. Demonstrou ser bem tolerado a longo prazo com um efeito positivo no teste do 6MWT em relação ao início do teste (aumentou 33 m) [36]. Arif et al nos estudos que fez, com duração superior ao de Galie et al, 24 semanas, mostrou que o tadalafil aumentava em 57 m a distância percorrida [12]. Tendo em conta este facto, parece que a distância tende a aumentar com a duração do tratamento. Esta situação pode ser verdadeira para casos em

que não existam fatores de risco como doenças concomitantes, idade avançada, etc., mas não é aplicável em todos os casos. Além do facto de que com o prolongamento na duração do tratamento a distância percorrida pode atingir um ponto de estabilização e não aumentar.

Para Hoepfer et al, os dados obtidos no tratamento a longo prazo com iloprost em aerossol 100 µg por dia mostraram benefícios tanto na capacidade física (aumento de 85 metros) como nas variáveis hemodinâmicas durante as 52 semanas. Em relação às 12 semanas estudadas por Olszewski, o aumento foi menor sendo de 31,4 metros, e na hemodinâmica, tanto o PVR como a PAPm diminuíram [76, 98]. Neste caso também está presente uma situação em que a distância aumenta com a duração do tratamento. Não se pode afirmar que este aumento seja uniforme com o passar das semanas, podendo apenas afirmar-se que existe uma tendência para o aumento da distância com o decorrer do tempo de terapia.

Para Simmonneau et al [109], o treprostinil via subcutânea é um fármaco eficaz que demonstrou um perfil de segurança aceitável, com resultados verificados ao nível do 6-MWT e na diminuição da PAPm e da RVP, o que se traduz em melhorias na condição clínica. Este fármaco demonstrou ser uma alternativa ao epoprostenol intravenoso nos doentes com HPA.

A infusão intravenosa de epoprostenol 4 ng/kg/min a curto prazo (12 semanas) resultou em características hemodinâmicas melhoradas, capacidade de exercício físico aumentada (aumento de 47 m no teste do 6MWT) que por sua vez se reflete também numa qualidade de vida superior e consequentemente aumento da sobrevivência.

De uma forma geral todos os fármacos mostraram benefícios tanto a nível do exercício físico como na diminuição da PAPm e da RVP. Em comparação com o placebo, alguns dos estudos, nomeadamente Langleben et al, Galie et al, Hoepfer et al, e Simmonneau et al, apresentaram um aumento das características hemodinâmicas PAPm e RVP. Este aumento pode significar que indivíduos com doença em estado progressivo beneficiam, mesmo que em reduzida dimensão, de qualquer tipo de tratamento farmacológico específico.

4.3 Meta-análises

Em todos os estudos os grupos de doentes, com hipertensão arterial pulmonar, foi efetuado o teste 6MWT, pré e pós tratamento com o respetivo fármaco (ou placebo), obtendo-se assim amostras emparelhadas relativamente à variável 6MWT. A medida de efeito considerada na meta-análise foi a diferença pós-pré-tratamento das médias que resultaram dessas amostras emparelhadas (abreviadamente em inglês: *Difference in means*).

Nas meta-análises, a heterogeneidade entre estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e o índice de heterogeneidade, I^2 , que quantifica a percentagem da variação total do efeito estimado entre os estudos devido à heterogeneidade (0% corresponde a nenhuma heterogeneidade e 100% corresponde a heterogeneidade significativa). Esta é considerada baixa para valores de $I^2 \leq 25\%$, moderada quando I^2 está entre 25% e 75% e alta quando $I^2 \geq 75\%$ [110].

O teste Q de Cochran testa se os estudos apresentam o mesmo efeito (hipótese nula) e se os dados, provenientes desses estudos, corroboram ou refutam esta hipótese.

A meta-análise de efeitos fixos (ver tabela 12) apresenta uma heterogeneidade relativamente elevada para os estudos referentes aos dois fármacos (Bosentano: $Q(4)=9.131$; $p=0.058$; $I^2=56.19\%$; Sildenafil: $Q(4)=18.678$; $p=0.001$; $I^2=78.58\%$). Ou seja, os dados recolhidos apresentam resultados muito dispares entre si, no que diz respeito à duração do tratamento, às dosagens aplicadas, idade média dos doentes e em relação ao tipo de estudo, com ou sem placebo, o que faz com que a diferença entre estudos em relação à estimativa de efeito seja muito variável. Assim, nestas circunstâncias, não é adequado considerar a meta-análise de efeitos fixos e, conseqüentemente, esta heterogeneidade requer ser explicada. Utilizou-se uma meta-regressão para avaliar essa heterogeneidade entre estudos.

Na tabela 13 apresenta-se a meta-análise de efeitos aleatórios. Observe-se que ambos os fármacos produzem um aumento (médio) significativo no *6MWT* ($p<0.001$ para os dois fármacos). Este aumento corresponde no *6MWT* a uma diferença média pós-pré-tratamento de cerca de 48.4 metros para o Bosentano (IC95%: [21.1m, 75.6m]) e 76.3 metros para o Sildenafil (IC95%: [49.6m, 102.9m]), mas entre os dois fármacos a diferença não é significativa..

Observe-se, ainda, que há somente um estudo em que o efeito não se apresenta significativo (Galie 2008, $p=0.096$, para o Bosentano).

4.3.1 Meta-regressão

Para se tentar explicar a heterogeneidade dos estudos para cada fármaco recorreu-se a uma meta-regressão, que corresponde a uma análise que relaciona o tamanho do efeito com as características do estudo. Nesta meta-regressão teve-se em conta a idade média dos doentes, a duração dos tratamentos (em semanas) e tipo de estudo (duas categorias: com e sem placebo).

Conseguiu-se obter uma meta-regressão de efeitos aleatórios significativa ($p < 0.001$) com 9 estudos (a idade média dos participantes do estudo Michelakis 2003 não foi usada devido ao número reduzido de doentes e por apresentarem idades muito dispares, sendo a mínima de 26 anos e a máxima de 57 anos). Desta resultou:

- A diferença média pós-pré-tratamento do *6MWT* com o sildenafil tende a ser maior em cerca de 22 metros, quando comparada com o tratamento com o bosentan, $p=0.026$;
- Os estudos sem placebo tendem a apresentar uma diferença média pós-pré-tratamento do *6MWT* maior em cerca de 55 metros ($p<0.001$);
- Por cada ano de idade estima-se que a diferença média pós-pré-tratamento do *6MWT* aumenta cerca de 3 metros; $p=0.047$; ver diagrama de dispersão 1).

Na tabela 14 encontra-se, resumidamente, descrita esta meta-regressão.

Tabela 12 - Meta-análise de efeito fixo para cada fármaco

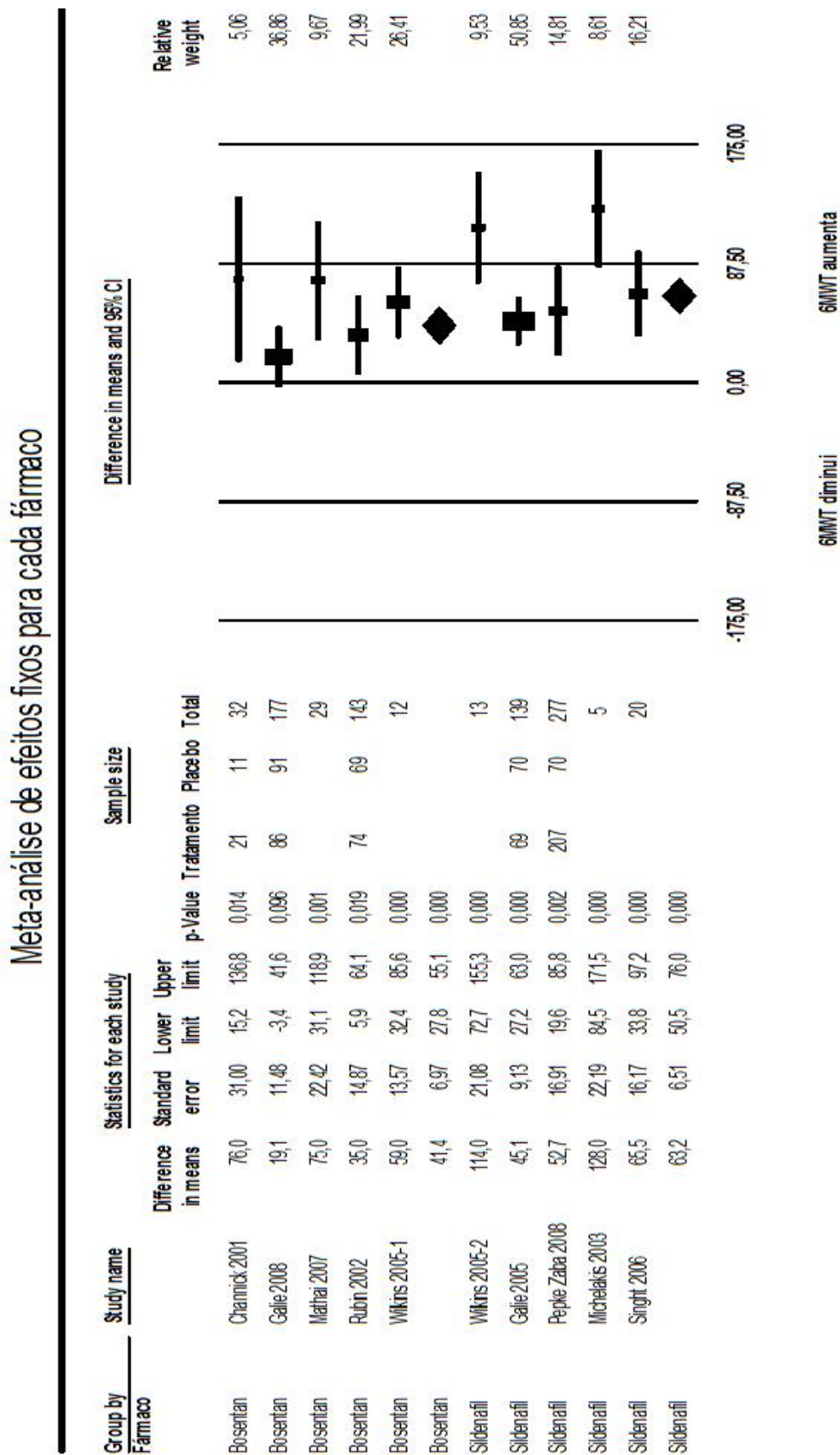


Tabela 13 - Meta-análise de efeitos aleatórios para cada fármaco

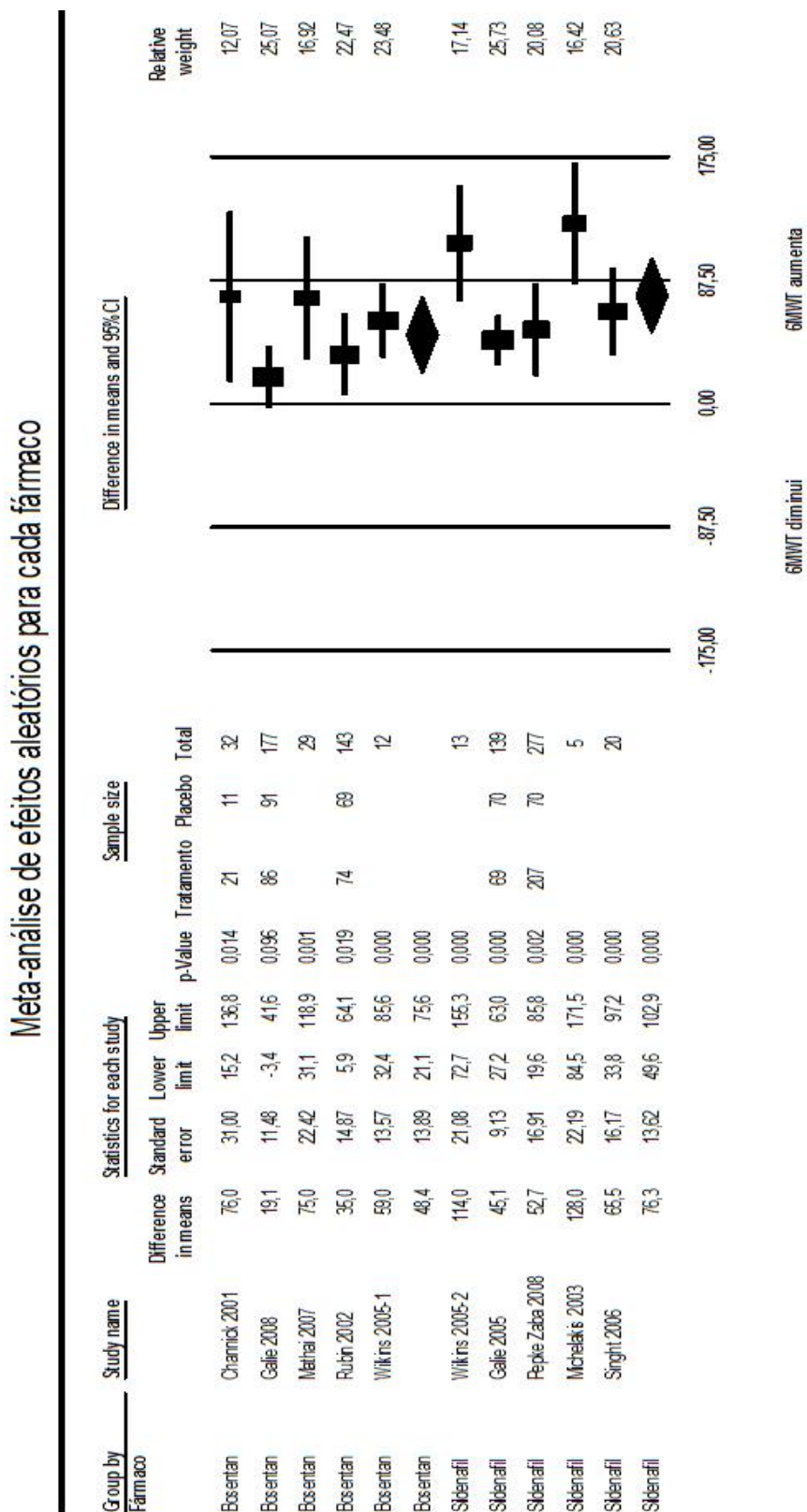


Tabela 14 - Meta-regressão

Covariável	Coefficiente de regressão	valor-p
Fármaco: sildenafil	22.1022	0.026
Tipo estudo: sem grupo placebo	55.0337	<0.001
Idade	2.9621	0.047

Teste sobre o modelo: $Q(3) = 17.96$, $p < 0.001$

Teste de ajustamento: $\tau^2 = 0.000$, $I^2 = 0.0\%$, $Q(5) = 3.22$, $p = 0.681$

R^2 análogo = 1.00

Reta de regressão e curvas limite a 95% para a resposta média

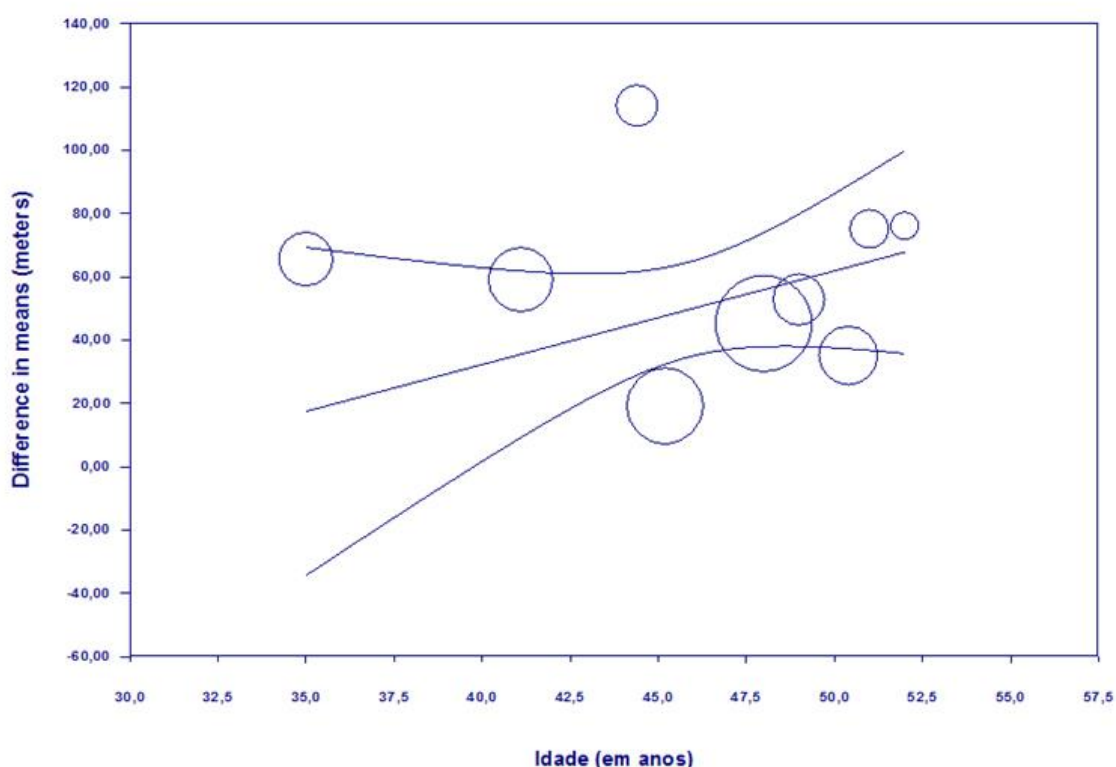


Figura 6 - Diagrama de dispersão para a relação da idade com a diferença média pós-pre-tratamento.

A duração do tratamento piorava a meta-regressão anteriormente descrita. Por esta razão foi considerada isoladamente em outra meta-regressão, observando-se, contudo, a sua não significância (coeficiente de regressão=0.668, $p=0.823$). Deste modo, podemos afirmar que, para qualquer dos fármacos, o efeito do tratamento tende a manter-se com a duração do tratamento.

4.3.2 Análise do viés do estudo

Um *funnel plot* é um gráfico específico designado para conferir o viés da publicação. Na ausência de viés de publicação, este assume uma forma de maneira que cada ponto

representativo de um estudo se encontrem dentro da forma do gráfico. Quando ocorrem desvios da fronteira do gráfico quer dizer que a publicação apresenta viés.

A meta-análise apresenta viés de publicação, como se pode observar na figura 7 (*funnel plot*, onde os 10 estudos incluídos e o respetivo efeito aparecem com fundo branco, independentemente do fármaco). Como se pode verificar alguns dos pontos encontram-se do lado exterior da forma do *funnel plot*.

Consequentemente há um efeito sobrestimado dos fármacos, mas que não é significativo. Pois, imputando-se estudos em falta (estudos com fundo preto; método Trim and Fill de Duval e Tweedie), de modo a tornar o gráfico simétrico, o efeito não reduz significativamente. A diferença média pós-pré-tratamento, independentemente do fármaco, pode estar sobrestimada em cerca de 10.4 metros (efeitos aleatórios). Podemos, assim, afirmar que os resultados apresentados anteriormente, apesar de viés, não alteram significativamente.

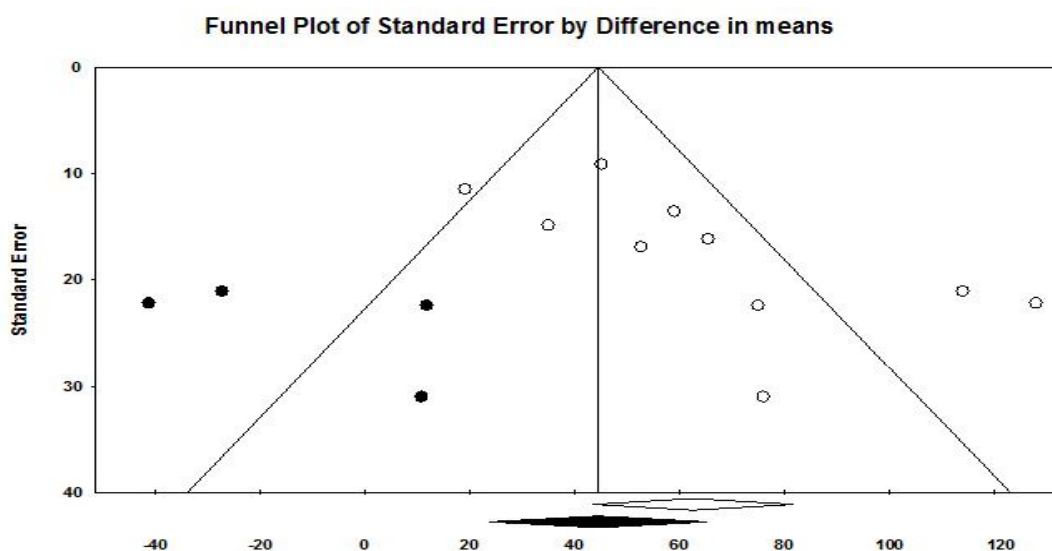


Figura 7 - Funnel Plot dos 9 estudos incluídos.

A análise do viés de publicação para cada fármaco conduz a conclusões similares, como se pode constatar pelos respetivos *funnel plots* (figura 8 e 9). Para o bosentano a diferença média pós-pré-tratamento (efeitos aleatórios) pode estar sobrestimada em cerca de 10.2 metros e para o sildenafil em cerca de 25.2 metros. Ou seja, o efeito do bosentano, que resultou dos estudos disponíveis, tende a ser 10.2 metros maior que o efeito real e o do sildenafil tende a ser 25.2 metros maior. Esta diferença superior para o Sildenafil resulta, essencialmente, dos estudos Wilkins 2005-2 e Michelakis 2003, que reportaram maiores diferenças médias pós-pré-tratamento e com poucos participantes. Previsivelmente, estes estudos são *outliers*, como se pode constatar pelo respetivo funnel plot. Se estes dois estudos fossem excluídos da meta-análise, o índice de heterogeneidade, I^2 , para os estudos com o Sildenafil passaria a ser igual a 0.0% e, consequentemente, a meta-análise seria de efeitos fixos, estimando-se que a diferença média pós-pré-tratamento seria de 50.5 metros (IC95%:

[36.4m, 64.6m]). Tendo em conta o viés de publicação, esta estimativa estaria sobrestimada somente em cerca de 5 metros. No entanto, observe-se que esta meta-análise ficava reduzida a poucos estudos, o que tornaria os resultados da meta-análise pouco relevantes.

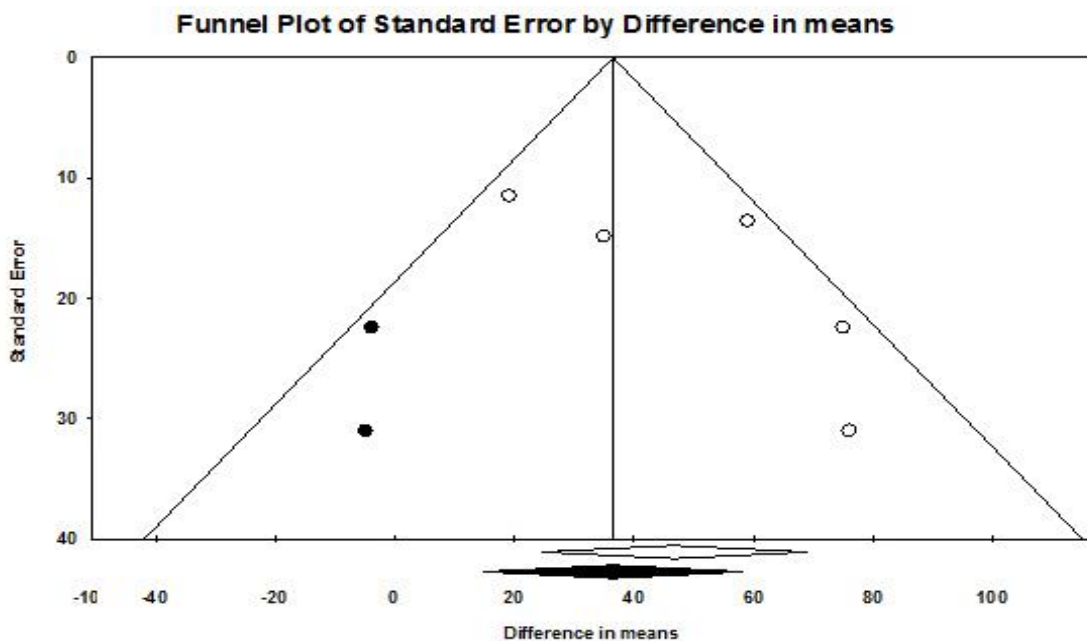


Figura 8 - *Funnel plots* para o bosentano.

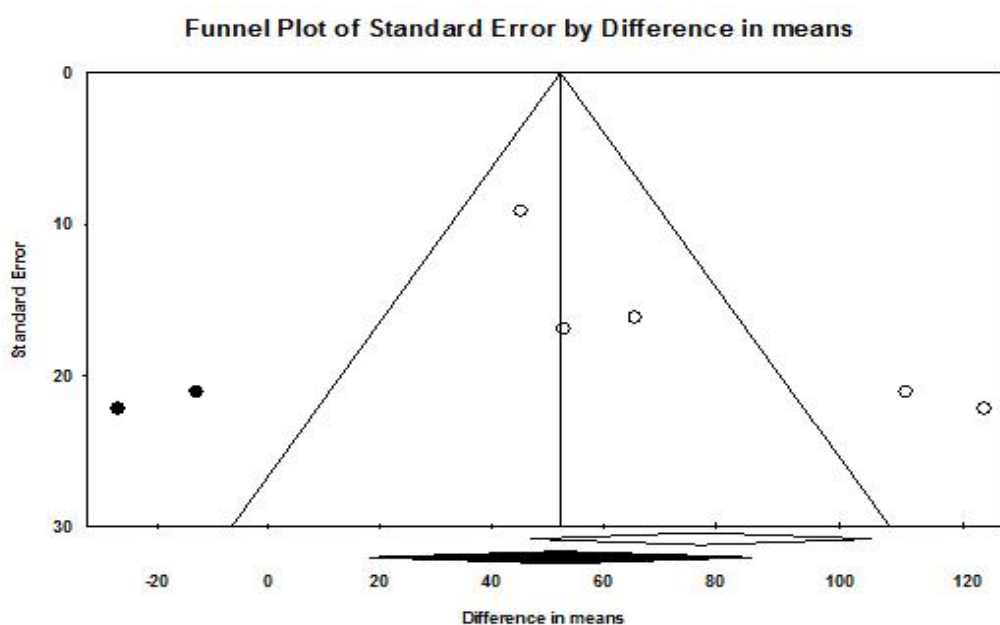


Figura 9 - *Funnel plots* para o sildenafil

5 DISCUSSÃO GERAL E CONCLUSÃO

Recentemente surgiram diversos avanços no conhecimento da HP ao nível fisiopatológico, epidemiológico e em relação aos fatores de risco envolvidos. Isto levou ao desenvolvimento de vários fármacos para o tratamento específico da HPA. Com base no conhecimento das vias envolvidas na doença desenvolveram-se os antagonistas da endotelina e os análogos das prostaciclina para o tratamento direcionado. Como a vasculatura pulmonar apresenta elevadas quantidades de fosfodiesterase-5, a utilização de iFDE-5 também faz sentido nos doentes com HPA. Estes são assim os principais grupos farmacológicos utilizados no tratamento desta doença extremamente debilitante. Sendo esta uma doença caracterizada por intensa dispneia, dificuldade em caminhar e progressiva diminuição das capacidades para realizar as tarefas diárias foi desenvolvido um método para avaliar o prognóstico dos doentes e a eficácia dos fármacos no alívio destes sintomas: o *6MWT*. Avaliou-se de forma breve e resumida o efeito geral dos fármacos no aumento da distância percorrida e nalguns dos casos quando avaliado, a sua influência nas características hemodinâmicas (diminuição da PAPm e RVP). Aqui retirou-se a conclusão de que os doentes com HPA beneficiam de qualquer um dos tratamentos específicos, porque permite uma diminuição ou manutenção dos valores das características hemodinâmicas (PAPm e RVP) e do aumento do *6MWT*.

Os estudos demonstraram-se heterogêneos entre si no que diz respeito às variáveis utilizadas (duração do tratamento, dosagens, população alvo e doenças concomitantes). Mesmo com esta divergência nas variáveis os objetivos dos estudos praticamente passavam sempre pelo mesmo alvo: o aumento do *6MWT*. Como seria de esperar, na recolha dos dados observou-se que todos os fármacos têm um efeito positivo no *6MWT*, embora com aumentos diferentes. Também foi observado na análise dos resultados do *6MWT* que com o placebo houve uma diminuição da distância percorrida em relação ao valor inicial do estudo, o que quer dizer que as pessoas sem qualquer tipo de tratamento farmacológico tendem a piorar a condição física e a caminhar uma distância inferior.

Em relação aos estudos específicos da eficácia do bosentano e do sildenafil foram realizadas meta-análises com base nas amostras emparelhadas relativamente à variável *6MWT*, considerando o efeito e a diferença pós-pré-tratamento. Foram realizadas duas meta-análises: uma de efeitos fixos e outra de efeitos aleatórios. Referindo-nos ao modelo de efeito fixo é essencial compreender que este pressupõe que o efeito de interesse é o mesmo em todos os estudos e que as diferenças observadas entre eles são devidas apenas a erros amostrais. Na meta-análise de efeitos fixos os resultados apresentaram uma heterogeneidade muito elevada e, conseqüentemente, o efeito poderá não ser único. Os modelos de efeitos aleatórios pressupõem que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos. Neste sentido, considera-se que os estudos que fazem parte da meta-análise formam uma amostra aleatória de uma população hipotética de estudos. Contudo, apesar dos efeitos dos estudos não serem considerados iguais, eles são relacionados entre si através de uma distribuição de probabilidade, geralmente a distribuição normal. Por esta razão, como criam resultados

combinados com uma amplitude maior do intervalo de confiança são os mais recomendados. Na meta-análise de efeitos aleatórios ambos os fármacos produziram um aumento médio significativo no 6MWT (48,4 para o bosentano e 76,3 para o sildenafil).

Como os resultados da meta-análise de efeitos fixos apresentaram elevada heterogeneidade ($I^2=56.19\%$ para o bosentano e $I^2=78.58\%$ para o sildenafil) tentou-se explicar de onde provinha essa heterogeneidade recorrendo-se a uma meta-regressão. Considerou-se assim a idade média dos doentes, a duração do tratamento e o tipo de estudo (com ou sem placebo).

A meta-regressão de efeitos aleatórios obteve resultados significativos ($p<0.001$). Em relação aos fármacos alvo em estudo obteve-se a conclusão de que a diferença média pós-pré-tratamento com o sildenafil tende a ser maior em cerca de 22 metros quando comparado com o bosentano. Relativamente ao tipo de estudo, aqueles que não fazem comparação com placebo apresentam uma diferença média no 6MWT maior em cerca de 55 metros. Quer isto dizer que nos estudos sem controlo placebo há uma tendência em reportarem maiores distâncias percorridas.

No que diz respeito à idade, por cada ano de idade estima-se que a diferença média aumente cerca de 3 metros. Já por sua vez, a duração do tratamento mostrou não ser significativa para melhorar ou piorar o resultado, o que quer dizer que para qualquer um dos dois fármacos o efeito mantém-se com a duração.

Outro facto interessante observado durante a recolha dos dados foi que a larga maioria dos doentes analisados nos estudos recolhidos pertencem ao sexo feminino, o que corrobora a informação acima descrita na parte inicial, que a prevalência da HPA é superior em mulheres.

Pode assim concluir-se de uma forma geral que ambos os fármacos provocam um aumento na diferença média no 6MWT, sendo o aumento do sildenafil maior, quando comparado com o do bosentano.

6 BIBLIOGRAFIA

1. Galie, N., et al., *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2015.
2. Bazan, I.S. and W.H. Fares, *Pulmonary hypertension: diagnostic and therapeutic challenges*. Ther Clin Risk Manag, 2015. 11: p. 1221-33.
3. Cajigas, H.R. and R. Awdish, *Classification and diagnosis of pulmonary hypertension*. Heart Fail Rev, 2015.
4. McLaughlin, V.V., et al., *Management of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2015. 65(18): p. 1976-97.
5. Kovacs, G., et al., *Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review*. Eur Respir J, 2009. 34(4): p. 888-94.
6. Hoepfer, M.M., et al., *[Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension]*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2014. 42 Suppl 1: p. 55-66.
7. Montani, D., et al., *Pulmonary arterial hypertension*. Orphanet J Rare Dis, 2013. 8: p. 97.
8. Schannwell, C.M., S. Steiner, and B.E. Strauer, *Diagnostics in pulmonary hypertension*. J Physiol Pharmacol, 2007. 58 Suppl 5(Pt 2): p. 591-602.
9. Awdish, R. and H. Cajigas, *Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension*. Heart Fail Rev, 2015.
10. Baldi, F., et al., *Optimal management of pulmonary arterial hypertension: prognostic indicators to determine treatment course*. Ther Clin Risk Manag, 2014. 10: p. 825-39.
11. Barst, R.J., et al., *Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(12 Suppl S): p. 40S-47S.
12. Arif, S.A. and H. Poon, *Tadalafil: a long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. Clin Ther, 2011. 33(8): p. 993-1004.
13. Benedict, N., A. Seybert, and M.A. Mathier, *Evidence-based pharmacologic management of pulmonary arterial hypertension*. Clin Ther, 2007. 29(10): p. 2134-53.
14. Nickel, N., et al., *The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2012. 39(3): p. 589-96.
15. Stewart, S. and D. Rassl, *Advances in the understanding and classification of pulmonary hypertension*. Histopathology, 2009. 54(1): p. 104-16.
16. Gaine, S.P. and L.J. Rubin, *Primary pulmonary hypertension*. Lancet, 1998. 352(9129): p. 719-25.
17. Beltran-Gamez, M.E., J. Sandoval-Zarate, and T. Pulido, *[Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension]*. Arch Cardiol Mex, 2015. 85(3): p. 215-24.
18. D'Alonzo, G.E., et al., *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*. Ann Intern Med, 1991. 115(5): p. 343-9.
19. Barst, R.J., et al., *Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults*. Eur Respir J, 2011. 37(3): p. 665-77.
20. Aschermann, M. and P. Jansa, *[Drug therapy of pulmonary arterial hypertension in 2014]*. Vnitr Lek, 2014. 60(4): p. 282-8.
21. Buckley, M.S., et al., *Clinical utility of treprostinil in the treatment of pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review*. Core Evid, 2014. 9: p. 71-80.
22. Bossone, E., et al., *Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography*. Chest, 2005. 127(5): p. 1836-43.
23. Gashouta, M.A., M. Humbert, and P.M. Hassoun, *Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension*. Presse Med, 2014. 43(10 Pt 2): p. e293-304.
24. Hao, Y.J., et al., *Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients*. Eur Respir J, 2014. 44(4): p. 963-72.

25. Cogan, J.D., et al., *High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(5): p. 590-8.
26. Herve, P., et al., *Pulmonary vascular disorders in portal hypertension*. Eur Respir J, 1998. **11**(5): p. 1153-66.
27. Hoepfer, M.M., M.J. Krowka, and C.P. Strassburg, *Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome*. Lancet, 2004. **363**(9419): p. 1461-8.
28. Zopey, R., et al., *Transition from hepatopulmonary syndrome to portopulmonary hypertension: a case series of 3 patients*. Case Rep Pulmonol, 2013. **2013**: p. 561870.
29. Krowka, M.J., et al., *Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm*. Hepatology, 2006. **44**(6): p. 1502-10.
30. Barbaro, G., et al., *Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension*. Heart, 2006. **92**(8): p. 1164-6.
31. Degano, B., et al., *HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era*. AIDS, 2010. **24**(1): p. 67-75.
32. Opravil, M., et al., *HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(3): p. 990-5.
33. Oudiz, R.J., *Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease*. Clin Chest Med, 2007. **28**(1): p. 233-41, x.
34. McLaughlin, V.V., et al., *[Treatment goals of pulmonary hypertension]*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2014. **42** Suppl 1: p. 95-105.
35. Vachieri, J.L., et al., *Pulmonary hypertension due to left heart diseases*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D100-8.
36. Galie, N., et al., *Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2009. **119**(22): p. 2894-903.
37. Tedford, R.J., et al., *Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension*. J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(3): p. 289-97.
38. Badesch, D.B., et al., *Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S55-66.
39. Vahanian, A., et al., *[Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]*. G Ital Cardiol (Rome), 2013. **14**(3): p. 167-214.
40. Robbins, I.M., et al., *Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension*. Chest, 2009. **136**(1): p. 31-6.
41. Seferian, A. and G. Simonneau, *[Pulmonary hypertension: definition, diagnostic and new classification]*. Presse Med, 2014. **43**(9): p. 935-44.
42. Nishikawa-Takahashi, M., S. Ueno, and K. Kario, *Long-term advanced therapy with bosentan improves symptoms and prevents deterioration of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Life Sci, 2014. **118**(2): p. 410-3.
43. Pepke-Zaba, J., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry*. Circulation, 2011. **124**(18): p. 1973-81.
44. Bonderman, D., et al., *A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2011. **37**(5): p. 1096-103.
45. Ahearn, G.S., et al., *Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease*. Chest, 2002. **122**(2): p. 524-7.
46. Rich, S., et al., *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study*. Ann Intern Med, 1987. **107**(2): p. 216-23.
47. Milne, E.N., *Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph*. Radiographics, 2012. **32**(4): p. 1085-7.
48. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(3): p. 233-70.

49. Rudski, L.G., et al., *Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. 23(7): p. 685-713; quiz 786-8.
50. Tei, C., et al., *Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function*. J Am Soc Echocardiogr, 1996. 9(6): p. 838-47.
51. Leuchte, H.H., et al., *Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(5): p. 764-70.
52. Resten, A., et al., *Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease*. AJR Am J Roentgenol, 2004. 183(1): p. 65-70.
53. Budev, M.M., A.C. Arroliga, and C.A. Jennings, *Diagnosis and evaluation of pulmonary hypertension*. Cleve Clin J Med, 2003. 70 Suppl 1: p. S9-17.
54. Frank, H., et al., *Detection and quantification of pulmonary artery hypertension with MR imaging: results in 23 patients*. AJR Am J Roentgenol, 1993. 161(1): p. 27-31.
55. Sun, X.G., et al., *Pulmonary function in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2003. 41(6): p. 1028-35.
56. Trip, P., et al., *Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses*. Eur Respir J, 2013. 42(6): p. 1575-85.
57. Jilwan, F.N., et al., *High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms*. Chest, 2013. 143(1): p. 47-55.
58. Rafanan, A.L., et al., *Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension*. Chest, 2001. 120(3): p. 894-9.
59. Brooks, D., S. Solway, and W.J. Gibbons, *ATS statement on six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. 167(9): p. 1287.
60. Enright, P.L. and D.L. Sherrill, *Reference equations for the six-minute walk in healthy adults*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 158(5 Pt 1): p. 1384-7.
61. Frost, A.E., et al., *The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect*. Vascul Pharmacol, 2005. 43(1): p. 36-9.
62. Hirashiki, A., et al., *Cardiopulmonary exercise testing to evaluate the exercise capacity of patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an endothelin receptor antagonist improves the peak PETCO₂*. Life Sci, 2014. 118(2): p. 397-403.
63. Miyamoto, S., et al., *Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161(2 Pt 1): p. 487-92.
64. Paciocco, G., et al., *Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2001. 17(4): p. 647-52.
65. Wensel, R., et al., *Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing*. Circulation, 2002. 106(3): p. 319-24.
66. Hoeper, M.M., et al., *Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers*. J Am Coll Cardiol, 2006. 48(12): p. 2546-52.
67. Fuso, L., F. Baldi, and A. Di Perna, *Therapeutic strategies in pulmonary hypertension*. Front Pharmacol, 2011. 2: p. 21.
68. Lowe, B., et al., *Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension*. Psychosom Med, 2004. 66(6): p. 831-6.
69. Jais, X., et al., *Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era*. Eur Respir J, 2012. 40(4): p. 881-5.
70. Rich, S., E. Kaufmann, and P.S. Levy, *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1992. 327(2): p. 76-81.
71. Benza, R.L., et al., *Efficacy of bosentan in a small cohort of adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease*. Chest, 2006. 129(4): p. 1009-15.

72. Barst, R.J., et al., *Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan*. J Am Coll Cardiol, 2006. 47(10): p. 2049-56.
73. Fine, N., et al., *Endothelin receptor antagonist therapy in congenital heart disease with shunt-associated pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review*. Can J Cardiol, 2009. 25(3): p. e63-8.
74. Lee, Y.H. and G.G. Song, *Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension*. Korean J Intern Med, 2013. 28(6): p. 701-7.
75. Davie, N., et al., *ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 165(3): p. 398-405.
76. Olschewski, H., et al., *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 2002. 347(5): p. 322-9.
77. Channick, R.N., et al., *Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study*. Lancet, 2001. 358(9288): p. 1119-23.
78. Galie, N., et al., *A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension*. Eur Heart J, 2009. 30(4): p. 394-403.
79. Hoeper, M.M., et al., *Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids*. Eur Respir J, 2003. 22(2): p. 330-4.
80. Kholdani, C.A., W.H. Fares, and T.K. Trow, *Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. Vasc Health Risk Manag, 2014. 10: p. 665-73.
81. Galie, N., et al., *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2005. 353(20): p. 2148-57.
82. McGoon, M.D., et al., *Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities*. Chest, 2009. 135(1): p. 122-9.
83. Atz, A.M., I. Adatia, and D.L. Wessel, *Rebound pulmonary hypertension after inhalation of nitric oxide*. Ann Thorac Surg, 1996. 62(6): p. 1759-64.
84. Ghofrani, H.A., I.H. Osterloh, and F. Grimminger, *Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond*. Nat Rev Drug Discov, 2006. 5(8): p. 689-702.
85. Wharton, J., et al., *Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 172(1): p. 105-13.
86. Ghofrani, H.A., et al., *Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study*. J Am Coll Cardiol, 2004. 44(7): p. 1488-96.
87. Ghofrani, H.A., et al., *Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2003. 42(1): p. 158-64.
88. Badesch, D.B., et al., *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2004. 126(1 Suppl): p. 35S-62S.
89. Sastry, B.K., et al., *Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(7): p. 1149-53.
90. Iversen, K., et al., *Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial*. Eur Heart J, 2010. 31(9): p. 1124-31.
91. Singh, T.P., et al., *A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension*. Am Heart J, 2006. 151(4): p. 851 e1-5.
92. O'Connell, C., et al., *Comparative Safety and Tolerability of Prostacyclins in Pulmonary Hypertension*. Drug Saf, 2016. 39(4): p. 287-94.
93. Galie, N., et al., *Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Am Coll Cardiol, 2002. 39(9): p. 1496-502.

94. Barst, R.J., et al., *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(12): p. 2119-25.
95. Simonneau, G., et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 5S-12S.
96. Stringham, R. and N.R. Shah, *Pulmonary arterial hypertension: an update on diagnosis and treatment*. Am Fam Physician, 2010. **82**(4): p. 370-7.
97. Barst, R.J., et al., *A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1996. **334**(5): p. 296-301.
98. Hoeper, M.M., et al., *Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue*. N Engl J Med, 2000. **342**(25): p. 1866-70.
99. Fallah, F., *Recent strategies in treatment of pulmonary arterial hypertension, a review*. Glob J Health Sci, 2015. **7**(4): p. 307-22.
100. Shapiro, S.M., et al., *Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(2): p. 343-9.
101. Rubin, L.J., et al., *Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial*. Ann Intern Med, 1990. **112**(7): p. 485-91.
102. Galie, N., et al., *Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 81S-88S.
103. Galie, N. and G. Simonneau, *The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D1-3.
104. Bourge, R.C., et al., *Rapid transition from inhaled iloprost to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension*. Cardiovasc Ther, 2013. **31**(1): p. 38-44.
105. Tapson, V.F., et al., *Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial*. Chest, 2006. **129**(3): p. 683-8.
106. Dias, S., et al., *Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis*. Stat Med, 2010. **29**(7-8): p. 932-44.
107. Lu, G. and A.E. Ades, *Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons*. Stat Med, 2004. **23**(20): p. 3105-24.
108. Langleben, D., et al., *STRIDE 1: effects of the selective ET(A) receptor antagonist, sitaxsentan sodium, in a patient population with pulmonary arterial hypertension that meets traditional inclusion criteria of previous pulmonary arterial hypertension trials*. J Cardiovasc Pharmacol, 2004. **44** Suppl 1: p. S80-4.
109. Simonneau, G., et al., *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(6): p. 800-4.
110. Higgins, J.P., et al., *Measuring inconsistency in meta-analyses*. BMJ, 2003. **327**(7414): p. 557-60.
111. Boutet K, Garcia G, Degano B, Gonzalves-Tavares M, et al, *Pulmonary arterial hypertension and other pulmonary vascular diseases: results of a 12-week outpatients cardiovascular rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Nonin medical, Inc visit Nonin medical, 2008

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial

CAPÍTULO 2 - ESTÁGIO
“FARMÁCIA COMUNITÁRIA”

1 INTRODUÇÃO

O estágio final em farmácia comunitária encontra-se integrado no plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Este permitiu aplicar os conhecimentos que fui adquirindo ao longo dos cinco anos de formação académica e também estabelecer o primeiro contato com o meio profissional competitivo que é a farmácia comunitária.

No setor da saúde, a farmácia comunitária tem ganho importância visto que cada vez mais os serviços prestados são considerados essenciais para a população e para a promoção da saúde pública. A farmácia já não é vista apenas como um local de dispensa da medicação prescrita pelos médicos, mas sim um local onde o utente pode usufruir de inúmeros serviços, como testes rápidos para medição dos parâmetros bioquímicos, entre outros. O farmacêutico é o último interveniente no ciclo do medicamento e importante, por isso, na comunicação com o utente antes da toma dos medicamentos. Deve estar sempre em constante atualização de conhecimentos técnico-científica, para conseguir responder às exigências impostas pelo utente, que são cada vez mais elevadas.

Este relatório tem assim a finalidade de descrever as atividades por mim realizadas durante o meu estágio em farmácia comunitária. O estágio realizou-se na Farmácia da Misericórdia, em Montemor-o-Novo, distrito de Évora, entre 28 de Janeiro e 13 de Junho de 2016, sob orientação da Dr.^a Irene Projecto com a duração total de 800 horas.

2 ORGANIZAÇÃO DA FARMÁCIA

2.1 Recursos humanos

A equipa da Farmácia da Misericórdia (FM) é constituída por uma Diretora Técnica (DT), um farmacêutico adjunto, cinco técnicos de farmácia, estando um deles associado a um posto farmacêutico, e uma técnica de limpeza.

De acordo com o artigo 23º do decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as Farmácias devem de dispor de pelo menos, um DT e um farmacêutico substituto. A FM cumpre estes requisitos, apresentando um quadro de 2 farmacêuticos sendo um deles a DT. Em relação ao quadro não farmacêutico, segundo o artigo 24º do Decreto-lei acima referido, os farmacêuticos da FM são coadjuvados por técnicos de farmácia ou pessoal devidamente habilitado. No que diz respeito às responsabilidades estas são distribuídas e articuladas entre os diferentes elementos.

No que diz respeito às funções detidas pela DT, compete-lhe, para além de supervisionar todas as tarefas realizadas por toda a equipa e distribuir as tarefas aos colaboradores [1]:

- 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 os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentarem em casos devidamente justificados
- Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a Farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que a Farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- 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.
- As atividades específicas que são exclusiva dos farmacêuticos devem estar claramente definidas, nomeadamente [2]:
- Contacto com outros profissionais de saúde;
- Controlo de psicotrópicos e estupefacientes;
- Cedência de medicamentos;
- Seguimento Farmacoterapêutico;
- Contacto com os centros de informação dos medicamentos;
- Gestão da formação dos colaboradores;
- Gestão das reclamações;

A responsabilidade principal do farmacêutico foca-se na saúde e bem-estar do utente, fomentando o uso racional do medicamento e o direito a um tratamento com qualidade e eficácia. Também faz parte da competência do farmacêutico manter-se informado a nível científico, ético e legal de acordo com um nível de competência que lhe permita uma prática eficiente. Aliás, esta formação contínua é uma obrigação profissional imposta pela Ordem dos Farmacêuticos e inclui a frequência de cursos de formação científica e técnica, simpósios, congressos e outras atividades que enriqueçam as competências exigidas. É importante que todas as atividades mencionadas anteriormente sejam acreditadas pela Ordem dos Farmacêuticos, só assim será possível reunir o número de créditos necessários com vista à renovação da carteira profissional de 5 em 5 anos. Este processo é extremamente importante para fomentar a continuidade pela procura do conhecimento, constituindo uma mais-valia para a carreira profissional. [40]

O farmacêutico é também responsável pela supervisão e avaliação das tarefas delegadas aos colaboradores, intervindo sempre que necessário. [2]

Em relação aos técnicos, estes assumem diferentes tipos de tarefas desde o atendimento ao público, à receção das encomendas, arrumação dos medicamentos, verificação dos prazos de validade, conferência de algum receituário que ainda chega à FM em papel, entre outras tarefas.

Os farmacêuticos e os seus colaboradores estão devidamente identificados por um cartão contendo o nome, a designação de “Farmacêutico” e o número de associado da respetiva Seção Regional da Ordem dos Farmacêuticos a que pertencem.

2.2 Instalações

As farmácias devem apresentar uma área útil total mínima de 95 m², dispondo, obrigatória e separadamente, das subseqüentes divisões:

- a) Sala de atendimento ao público com, no mínimo, 50 m²;
- b) Armazém com, no mínimo, 25 m²;
- c) Laboratório com, no mínimo, 8 m²;
- d) Instalações sanitárias com, no mínimo, 5 m²;
- e) Gabinete de atendimento personalizado, exclusivamente para a prestação de

serviços e com, no mínimo, 7 m² [4;5].

As farmácias podem ainda dispor de outras divisões com áreas facultativas a acrescer ao mínimo de 95 m², como o escritório, gabinete da direção técnica, zona de recolhimento ou quarto ou uma área técnica de informática.

A FM tem 128 anos de existência e encontra-se no edifício da Santa Casa da Misericórdia com data de 1888, no centro histórico de Montemor-o-Novo, com uma área total de 173 m², cumprindo as áreas mínimas acima citadas.

No espaço interior da farmácia existem zonas amplas e com tetos em abóboda que foram restaurados na última intervenção que a farmácia sofreu há um ano e meio. Durante as obras feitas foram restaurados também os móveis antigos que fazem parte da zona de atendimento e que hoje servem para separar essa zona das restantes, como o armazém e o escritório. A zona de atendimento está dividida em diferentes áreas como a dermocosmética, a saúde infantil, a higiene corporal, a saúde oral, produtos ortopédicos, os suplementos alimentares, o espaço animal e a parte dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) (medicação familiar) que se encontram por trás dos balcões de atendimento. (Figura 10) Estes medicamentos podem estar expostos, mas não acessíveis ao público [3]. Deve existir sempre um intermediário devidamente habilitado que realiza a sua dispensa. Possui também cadeiras para os doentes aguardarem a sua vez e um espaço infantil onde as crianças podem brincar enquanto os pais são atendidos. Na zona de atendimento os utentes podem usufruir de um equipamento para medir o peso e a altura. Existem quatro balcões para realizar o atendimento ao utente. Cada balcão possui um computador com o programa informático *Sifarma*® e uma impressora (EPSON®). Esta impressora apresenta dupla funcionalidade, visto que permite imprimir talões inerentes ao processo de faturação ao utente e impressões no verso da receita dos medicamentos dispensados (procedimento que tende a ser extinto com a introdução da receita sem papel). Por fim dispõem também de um gabinete de atendimento privado, onde são efetuadas os testes bioquímicos, serviços de podologia e nutrição.

Na parte posterior da farmácia encontra-se o armazém, o escritório ou gabinete da direção técnica, o local onde se procede à receção e gestão das encomendas e o laboratório.

No armazém encontram-se os medicamentos de uso humano sujeitos a receita médica (MSRM), não sujeitos a receita médica, excedentes e os medicamentos armazenados no frigorífico com temperatura compreendida entre os 2°C e 8°C. Os medicamentos sujeitos a receita médica não podem estar expostos nem acessíveis ao público. Os medicamentos para uso humano estão organizados nas prateleiras por grupo homogêneo, isto é por: denominação comum internacional (DCI), por dosagem (menor para a maior), dimensão da embalagem da menor para a maior. Primeiro aparece o medicamento de referência e depois os genéricos correspondentes. O escritório ou gabinete da direção técnica está equipado com dois computadores, uma impressora EPSON® e uma impressora multifunções. Poder-se-á encontrar também neste gabinete, a documentação referente a farmácia: psicotrópicos/estupefacientes (segundo o Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro) [6], registos das temperaturas do frigorífico e do armazém, notas de devolução, guias de transporte referentes as transferências de/e para o posto farmacêutico, procedimentos internos, medidas de autoproteção, formações efetuadas e protocolos efetuados com diferentes instituições. Existem assim na FM todas as áreas obrigatórias, de acordo com o artigo 29º do Decreto-lei 307/2007 de 31 de agosto. [2]



Figura 10 - Espaço Interior respetivamente a zona de atendimento da FM (retirado a 19-05-2016).

2.3 Elementos exteriores e interiores distintivos

Segundo as boas práticas, deverá ser garantida a acessibilidade à farmácia de todos os potenciais utentes - crianças, idosos, e portadores de deficiência. O acesso à farmácia é feito através de um ligeiro degrau (que já faz parte da construção original com 128 anos), existindo

assim uma rampa de acesso móvel para facilitar a entrada às pessoas portadoras de deficiências motoras ou mesmo idosos incapazes de subir o degrau. [1;2]

Na parte exterior é possível identificar facilmente a farmácia devido à inscrição do nome “Farmácia da Misericórdia”, bem visível e na parede ao lado da porta de entrada. No mesmo local poder-se-á encontrar também a placa metálica com a identificação da propriedade e da direção técnica. De forma a cativar e informar os seus utentes, foi instalado um painel na parte exterior com todos os serviços prestados na farmácia e toda a informação relativa ao horário de funcionamento (segunda à sexta das 09-20H e aos sábados das 09-13H) e regime de serviço e escalas dos turnos das farmácias do município. Esta escala de serviços é disponibilizada semestralmente no sítio da internet da Administração Regional de Saúde do Alentejo. É extremamente importante e obrigatório ter a escala de serviços bem visível para os utentes consultarem. Tem duas cruzes verdes, uma luminosa que esta acesa sempre que a farmácia está em funcionamento e a outra colocada junto à porta que faz referência ao programa de pontos da Associação Nacional das Farmácias (ex-Farmácias Portuguesas atual SAÚDA), da qual a FM é associada (figura 11) [2].



Figura 11 - Espaço exterior da farmácia (retirada a 19-05-2016)

Na parte interior encontra-se também uma placa com o nome da DT, a descrição dos serviços farmacêuticos e o respetivo preço no gabinete de atendimento privado. Está presente também a indicação de existência de livro de reclamações e dois extintores, um na área de atendimento e outro no armazém. Está implementado também um sistema de vigilância, com câmaras no interior e no exterior para proteção dos colaboradores, dos medicamentos e dos utentes, tornando-se extremamente importante também quando a farmácia está em serviço noturno. [41] Então, por exigência da Comissão Nacional de Proteção de Dados é importante estar bem visível na farmácia o aviso de que o público está a ser filmado, neste caso esta sinalização está à entrada da porta da rua. [42] Como medida de

segurança, durante o serviço noturno o atendimento é realizado através de um postigo de atendimento instalado numa janela existente no gabinete de atendimento privado. [2]

2.4 Equipamento gerais e específicos

A DT deve garantir que todo o equipamento necessário para o correto funcionamento da farmácia está disponível e em bom funcionamento e, quando aplicável segue um plano rigoroso de calibração que permita o correto funcionamento aplicável, por exemplo, às balanças e aos termohigrómetros (calibração anual). Os equipamentos específicos dizem respeito:

- Ao material de laboratório que inclui equipamento mínimo obrigatório [7]: alcoómetro, almofarizes de vidro e porcelana, balança de precisão sensível ao miligrama, banho de água termostaticado, cápsulas de porcelana, copos de variadas capacidades, espátulas metálicas e não metálicas, funis de vidro, matrizes de várias capacidades, papel de filtro, papel indicador de pH universal, pipetas e provetas graduadas de diversas capacidades, tamises FVII com abertura de malha 180µm e 355µm (com fundo e tampa), termómetro e vidros de relógio;
- Frigorífico (para armazenamento de medicamentos);
- Equipamento dos testes bioquímicos;
- Equipamento informático;
- Termohigrómetros: monitorizam a temperatura e a humidade onde se encontram medicamentos - armazém e zona de atendimento ao público.

2.5 Recursos Informáticos

A farmácia da misericórdia apresenta 9 computadores e um computador no Posto Móvel Farmacêutico, 8 dos quais têm instalado o *software Sifarma® 2000*, uma ferramenta fundamental no funcionamento e organização da farmácia. Este programa tem as seguintes utilidades:

- Dispensar medicamentos sujeitos a receita médica através da prescrição, fazendo a leitura das receitas eletrónicas com um *scanner* de códigos de barras ou através do cartão do cidadão. No caso de serem receitas manuais é possível efetuar a introdução dos dados para a comparticipação do Serviço Nacional de Saúde (SNS) ou outros sistemas comparticipadores de medicamentos;
- Dispensar outros produtos ou medicamentos não sujeitos a receita médica de venda livre. É possível efetuar multicomponentes na mesma venda, i.e. conjugar várias receitas, vendas sem comparticipação, vendas suspensas ou devoluções num só atendimento (figura 7)
- Fazer vendas suspensas. Por exemplo, os utentes podem levantar os medicamentos que tomam de forma crónica enquanto o médico disponibiliza as receitas e depois regularizar a situação mais tarde quando recolhem a prescrição no centro de saúde. Existem outras

situações em que se realizam vendas suspensas. Nomeadamente quando os utentes não têm disponibilidade financeira para levantar todos os medicamentos das receitas eletrónicas ou das receitas manuais. Desta forma, poderão fazê-lo mais tarde até ao *terminus* da prescrição, deixando suspensos alguns medicamentos. Devo acrescentar que a introdução da Receita Sem Papel durante o estágio permitiu reconhecer que esta última situação deixa de ser aplicar. A nova receita permite levantar as unidades e os medicamentos que o utente pretende, sem perder a receita ou ficar com vendas suspensas associadas, e voltar mais tarde à FM ou a outra farmácia a nível nacional.

- Durante o atendimento torna-se fundamental porque fornece informações sobre o produto utilizado como: grupo terapêutico, grupo homogéneo, informação científica (efeitos indesejados, contraindicações, reações adversas, posologia, indicações terapêuticas, interações medicamentosas) entre outros;
- Gestão de *stocks* (definir *stocks* mínimos e máximos e fornecedor preferencial para os produtos);
- Controlar os prazos de validade (realizado de dois em dois meses na FM);
- Rececionar as encomendas e imprimir os códigos de barra para os medicamentos cujos preços são definidos pela farmácia;
- Gerir os créditos concedidos às pessoas;
- Consultar os produtos em *stock* bem como ter acesso ao histórico de compras e média de vendas desse mesmo produto, facilitando assim a parte da gestão das encomendas e do *stock* necessário;
- Anular vendas quando necessário;
- Criar fichas para os utentes da farmácia com as suas informações biográficas, conta corrente, créditos, vendas suspensas, o cartão de pontos, entre outros dados relevantes.
- Fazer as encomendas diárias com base nos *stocks* mínimos e máximos, na saída mensal dos medicamentos
- Por fim, toda a parte da gestão financeira, como consulta de dinheiro em caixa, valor das participações, emissão de documentos e faturação mensal;

Cada colaborador dispõem de um código que inclui o nome do operador e palavra passe pessoal e que independentemente do computador em que está a trabalhar, tem sempre as suas credenciais. O meu código pessoal foi-me atribuído logo no primeiro dia de estágio.

Em relação à realização das tarefas sem apoio informático as únicas que eu tive oportunidade de realizar foi o contacto com os fornecedores por via telefónica para fazer encomenda de produtos que eram necessários aquando do ato de atendimento e não estavam disponíveis no *stock* da FM.

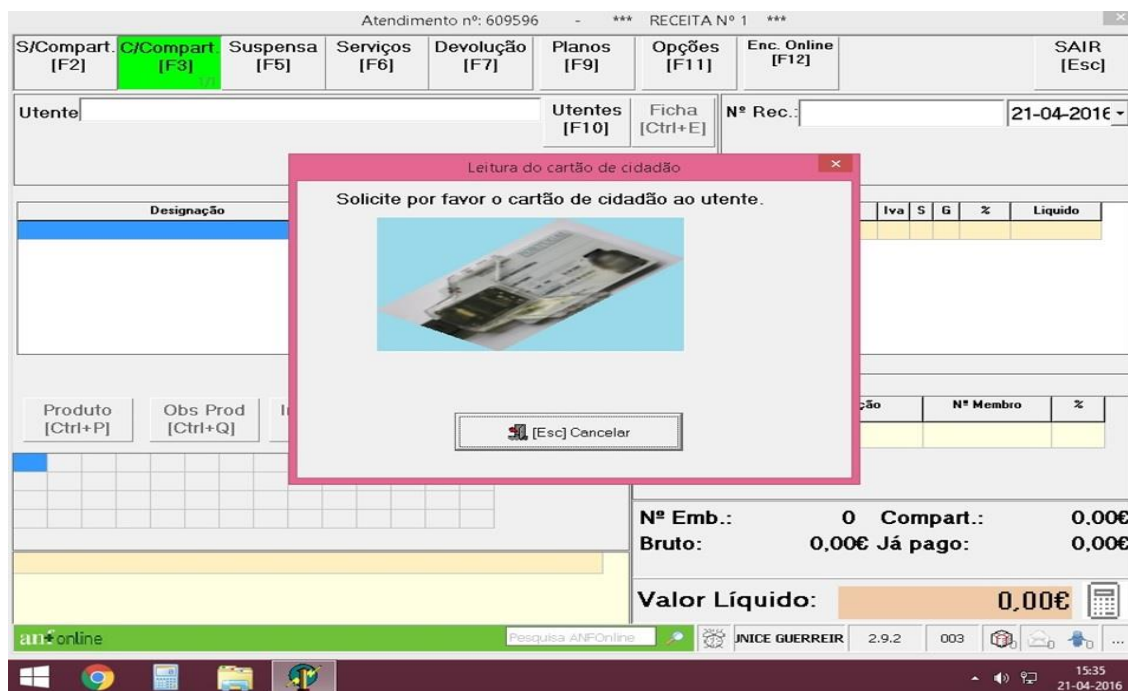


Figura 12 - Menu de atendimento do *Sifarma*® 2000.

2.6 Posto Farmacêutico

Considera-se “Posto Farmacêutico Móvel”, o estabelecimento destinado à dispensa ao público de medicamentos, em que o funcionamento fica obrigatoriamente a cargo de um farmacêutico e dependente de uma farmácia em cujo alvará se encontra averbado. Estes podem ser instalados, dependentes de uma farmácia dentro do mesmo município ou de municípios fronteiriços, nos locais onde não exista farmácia ou posto farmacêutico móvel a menos de 2 km em linha reta. As instalações devem de garantir a qualidade do ato farmacêutico no respeito pelas boas práticas de farmácia. Sem retirar a responsabilidade à DT, o funcionamento do posto tem de ficar obrigatoriamente a cargo de um farmacêutico, dispensando a sua presença permanente se o posto funcionar menos de dez horas semanais. De frisar ainda que cada farmácia não pode ter mais de dois postos averbados ao seu alvará. Em relação às normas de funcionamento, deve de estar exposto o período de funcionamento (autorizado pelo INFARMED), bem como a identificação do farmacêutico responsável e da farmácia à qual o posto está agregado, afixado em tabuleta colocada à entrada das instalações. Tabuletas, carimbos, rótulos e todos os documentos usados no posto compreendem impreterivelmente a identificação do farmacêutico responsável e da farmácia de que aquele depende. Os *stocks* são mantidos de acordo com as necessidades das populações. [8]

A FM possui um posto farmacêutico na freguesia do Ciborro, pertencente ao concelho de Montemor-o-Novo, precisamente a 20 km de distância, e que abrange uma população de 4000 pessoas, sendo a sua presença extremamente importante nesta localidade para servir a população. Este posto encontra-se equipado com um computador com o *software Sifarma*®

2000, aparelho de medir tensão, glicémia e colesterol e um frigorífico. Ao longo do meu estágio tive várias oportunidades para visitar o posto, realizar rastreios cardiovasculares de medição da tensão, glicémia e colesterol e observar o seu funcionamento e dinâmica.

3 ORGANIZAÇÃO DA FARMÁCIA

O farmacêutico deve de dispor de fontes de informação sobre todos os medicamentos para consultar com regularidade. A necessidade da existência de uma biblioteca básica na farmácia capaz de ser consultada a qualquer instante é imperativo para conseguir dar resposta a um utente cada vez mais exigente. Hoje em dia é muito habitual a consulta da informação através do computador, nomeadamente no programa *Sifarma*® 2000 que contempla muita informação sobre os medicamentos. As publicações de carácter obrigatório nas farmácias são a Farmacopeia Portuguesa, em edição de papel, em formato eletrónico ou *online*, a partir de sítio da internet reconhecido pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), e outros documentos indicados pelo INFARMED, nomeadamente o prontuário terapêutico (em formato eletrónico ou de consulta *online*). [1]

No processo de dispensa de medicamentos o farmacêutico deve obrigatoriamente dispor de bibliografia em suporte físico ou digital que contenham informação sobre indicações, contraindicações, interações, posologia e precauções com a utilização com medicamento. Fontes consideradas de acesso obrigatório no momento da cedência de medicamentos:

- Prontuário Terapêutico (PT);
- Resumo das Características dos Medicamentos (RCM);
- Fontes adicionais que são recomendadas na consulta em farmacoterapia incluem:
- *Martindale, The Extra Pharmacopeia*;
- *British National Formulary*;
- *Epocrates online*

A FM possui bibliografia atualizada e adequada, nomeadamente: Farmacopeia Portuguesa atualizada e os respetivos suplementos, um Formulário Galénico Português, um Índice Nacional Terapêutico, um Prontuário Terapêutico (PT), um *Simposium* Terapêutico, um Índice Nacional Veterinário, o livro de Medicamentos Não Prescritos, um livro de Direito Farmacêutico, um livro de Microbiologia, o Manual de *Oxford* de Medicina Clínica, um Manual de Medicina das Viagens, entre outros.

Para além destas fontes bibliográficas, podem ser feitos outros contactos (exteriores à farmácia) via telefone ou *email*, respetivamente: o Centro de Documentação e Informação sobre Medicamentos (CEDIME), o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF) e o Centro Tecnológico do Medicamento (CETMED).

4 MEDICAMENTOS E OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE

4.1 Definições e Sistemas de Classificação dos medicamentos

Os sistemas de classificação mais utilizados em farmácia comunitária são:

- Classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*): as substâncias ativas neste sistema são divididas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema alvo e também pelas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. São divididas assim de acordo com o grupo anatômico, o subgrupo terapêutico, o subgrupo farmacológico, o subgrupo químico e a substância química, sendo atribuído um código ATC que correlaciona isto tudo. [9]
- Classificação farmacoterapêutica: classifica os fármacos de acordo com a sua indicação terapêutica, para a qual é aprovado e autorizado, permitindo aos profissionais uma mais rápida identificação desses produtos. Existe uma forte correspondência entre a classificação farmacoterapêutica e a classificação ATC, ou seja uma classificação farmacoterapêutica corresponde a um código ATC. [10]
- Classificação por Forma Farmacêutica: classifica os fármacos de acordo com o estado final em que as substâncias ativas ou excipientes se apresentam depois de serem sujeitas às operações farmacêuticas necessárias, com vista a facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico requerido. [11]

4.2 Definição de Conceitos

- Medicamento: “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 [11]
- Medicamento Genérico: “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 [11]
- Psicotrópicos e estupefacientes: são substâncias que atuam no sistema nervoso central, atuando como depressores, estimulantes, analgésicos ou antitússicos. São muito utilizados em doenças oncológicas e psiquiátricas. Estes fármacos são objeto de um controlo muito rigoroso pois podem conduzir a dependência e à toxicomania. O decreto-lei nº15/93, de 22 de Janeiro permite fazer a distinção entre estupefaciente e psicotrópico, sendo o primeiro todas as substâncias ou preparações compreendidas nas tabelas I-A e III e os

segundos todas as substâncias ou preparações compreendidas nas tabelas II-B, II-C e IV do mesmo decreto-lei. [3]

- Preparado oficial: “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço.” [11]
- Fórmula Magistral: “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado.”[11]
- Medicamentos homeopáticos: “medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios.”[11]
- Produtos fitoterapêuticos: “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas.” [11]
- Produtos para alimentação especial e dietética: “Os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial são aqueles que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas”. Estes são obrigados a adotar regras relativas à respetiva natureza ou composição e a cumprir determinadas exigências específicas, designadamente em matéria de rotulagem, apresentação e publicidade. [12]
- Produto Dermocosmético e de Higiene: “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais.” [13]
- Dispositivos médicos: “são destinados a fins comuns aos dos medicamentos tais como prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana. Devem atingir os seus fins através de mecanismos que não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas, por isto se distinguindo dos medicamentos.” [14]
- Medicamentos e produtos de uso veterinário: 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. [15]

4.3 Verificação da existência de qualquer medicamento ou produto de saúde e a sua localização nas instalações da Farmácia

Cada produto que esteja inserido no sistema informático *SIFARMA*® 2000, dispõem de uma ficha onde se encontra toda a sua informação, como a quantidade em *stock*, a localização na farmácia (exemplo: prateleira suplementos alimentares), histórico de compras e vendas, fornecedor preferencial, data de validade, entre outros.

Quando não é possível recorrer à aplicação informática, poder-se-á recorrer à identificação das prateleiras. Todas as prateleiras têm a sua identificação e apresentam-se por ordem alfabética e por forma farmacêutica. O conhecimento do espaço onde os medicamentos estão arrumados também é importante para o profissional realizar uma dispensa mais eficaz e sem erro. É importante realçar que a verificação dos prazos foi a primeira atividade que realizei no estágio e foi fundamental para conhecer o espaço e o local onde os medicamentos estavam acondicionados.

5 APROVISIONAMENTO E ARMAZENAMENTO

5.1 Critérios para a seleção de um fornecedor/armazenista

Existem vários critérios na seleção dos seus fornecedores/armazenistas que a DT da FM, tem em conta, designadamente:

- Melhores condições comerciais e facilidade de pagamento;
- Condições de entrega;
- Portfólio variado de produtos;
- A credibilidade.

Nesta Farmácia existem três fornecedores/armazenistas diários, sendo a ordem de preferência a seguinte:

1. *Alliance-Healthcare* (duas entregas diárias);
2. Botelho&Rodrigues (duas entregas diárias);
3. Udifar (duas entregas diárias).

Os medicamentos também podem ser obtidos a partir de negociação direta com os laboratórios, por intermédio dos delegados comerciais que visitam a farmácia e apresentam as campanhas e as promoções. As chamadas *transfer orders* são encomendas realizadas aos laboratórios que são entregues nas farmácias pelos armazenistas. Esta forma de encomenda permite negociar melhores condições financeiras através da diminuição da margem que a indústria farmacêutica tem no medicamento, revertendo para a farmácia uma margem maior. Poderá ser negociado em bônus ou em desconto financeiro. É importante realçar que num momento difícil para o setor, no que diz respeito às margens regressivas dos medicamentos, o segredo da gestão em Farmácia comunitária passa pela estratégia de compra.

5.2 Critérios de aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde

Aquando da aquisição de um medicamento é necessário ponderar:

- Necessidades diárias e mensais;
- Sazonalidade na saída do produto (por exemplo as pastilhas para a irritação da garganta no inverno e os solares no fim da primavera/início do verão);
- Descontos oferecidos pelos fornecedores/laboratórios;
- *Stocks* mínimos e máximos;
- Prazo de validade;
- Preço de venda ao público.

5.3 Armazenamento

No ato de aquisição, deve ser assegurado que o produto ou serviço comprado está conforme com os requisitos de compra especificados, os requisitos de qualidade da farmácia e os requisitos legais. [2] Depois de rececionadas as encomendas, devem de ser garantidas todas as condições de armazenamento corretas, no que diz respeito a temperatura e humidade. A temperatura ambiente deve manter-se entre os 15°C e os 20°C e no interior do frigorífico entre os 2°C e os 8°C. Já a humidade situou-se abaixo de 70%. Definidas as condições de conservação outro ponto importante é o local e a forma como o medicamento é armazenado. Deve de ser efetuada uma gestão do espaço, por forma a organizar os produtos por dosagem (menor para a maior), forma farmacêutica, prazo de validade (os de menor validade arruma-se à frente para saírem primeiro), natureza do produto (os MSRM nem podem estar expostos nem ao alcance do publico e os MNSRM podem estar expostos mas fora de alcance). Os excedentes, ou seja aqueles que não cabem nos respetivos locais de arrumação, são colocados em umas prateleiras no armazém por ordem alfabética e separados por forma farmacêutica. O armazenamento dos produtos é crucial para uma otimização do espaço e do tempo, traduzindo-se por sua vez numa melhoria do funcionamento da farmácia.

5.4 Encomendas

5.4.1 Criar uma encomenda

Para criar uma encomenda deve efetuar-se de acordo com a definição dos *stocks* mínimos e máximos dos produtos definidos na ficha de produto no programa *Sifarma® 2000*, considerando as médias mensais e o *stock* existente na farmácia. Quando o número de unidades passa o limite mínimo, esse produto é incluído numa encomenda que é gerada automaticamente com base nessas informações de todos os produtos. A pessoa responsável pelas encomendas, neste caso o farmacêutico substituto, revê essa lista e aprova ou altera as quantidades sugeridas pelo computador de acordo com as necessidades da farmácia. Desta

forma é possível gerir melhor os *stocks* dos produtos. Finalmente, após aprovação da encomenda, esta é enviada pelo computador para o armazenista pretendido pela tecnologia *B2B*.

Durante o atendimento surge, algumas vezes, um utente com uma prescrição ou com um produto que a farmácia não tem em *stock* e, utilizando a funcionalidade do programa informático - encomenda instantânea, poderá realizar-se logo o pedido e informar o utente do tempo que demorará até estar disponível na farmácia. Resumindo, ao fazer a encomenda instantânea, podemos dar a certeza ao utente que conseguimos o produto e a hora respetiva a que este chega.

5.4.2 Ponto da Encomenda

Para verificar o estado em que se encontra a encomenda podemos consultar o *Sifarma® 2000* no menu “*Gestão de Encomendas*” entrando no submenu “*Estado da Encomenda*”.

5.4.3 Receção de uma encomenda

A receção da encomenda procede-se do seguinte modo:

- 1) Abrir as caixas da encomenda entregues pelo distribuidor e retirar a fatura que está no sei interior
- 2) Selecionar informaticamente no computador, na janela do *Sifarma 2000*, “*Receção de Encomendas*”, selecionando-se o fornecedor e depois insere-se o número da encomenda e o valor da mesma, na janela onde se vai rececionar os produtos;
- 3) Proceder à leitura ótica de todos os produtos através do *scanner* e verificação dos prazos de validade (os produtos que vêm como bónus são introduzidos no stock da mesma forma);
- 4) Terminada a leitura de todos os produtos procede-se a conferência de acordo com a fatura, no que diz respeito as quantidades faturadas e recebidas, preços de venda à farmácia e os produtos que não tem o Preço de Venda ao Público (PVP) previamente definido são marcados tendo e conta o preço que custaram a farmácia e a margem de comercialização aplicada na farmácia de acordo com o imposto sobre o valor acrescentado (IVA);
- 5) Terminada a receção da encomenda, guarda-se o documento gerado informaticamente na pasta do fornecedor respetivo e todos os produtos que não chegaram são transferidos para outro fornecedor para serem encomendados novamente;
- 6) Por fim, imprimem-se as etiquetas com os PVP's e colam-se nos respetivos produtos.

No ato de aquisição, deve ser assegurado que o produto ou serviço comprado está conforme com os requisitos de compra especificados, os requisitos de qualidade da farmácia e os requisitos legais [2].

Em relação aos psicotrópicos e estupefacientes, o procedimento de receção é o mesmo do acima mencionado. Mas, com a particularidade do *Sifarma* registar o número da fatura que contém os medicamentos. No dia 1 de cada mês, os armazenistas enviam uma requisição de substâncias e suas preparações compreendidas nas Tabelas I,II,III e IV com exceção da II-A, anexas ao Decreto-Lei n. 15/93 de 22 de janeiro, com retificação de 20 de fevereiro, que contém a designação e as quantidades dos psicotrópicos/estupefacientes dispensados à FM no mês anterior. A DT deverá assinar e carimbar e devolver o duplicado ao respetivo fornecedor. Quanto ao original, mantem-se arquivado na farmácia pelo prazo de 3 anos.

Ao longo do meu estágio realizei várias vezes a receção de encomendas, inicialmente com a ajuda dos técnicos que realizam habitualmente esta tarefa. Ao fim de algumas vezes, reuni autonomia suficiente para realizar a tarefa sozinha, e sempre que tinha alguma dúvida em relação aos preços dos medicamentos que são estabelecidos pela DT, questionava qual a margem e preço de venda ao público (P.V.P.) a colocar.

5.5 Devoluções

Os motivos passíveis de devolução dos produtos ao fornecedor ou armazenista são:

1. Prazos de validade expirados;
2. Embalagens danificadas;
3. Produtos retirados do mercado;
4. Pedido por engano;
5. Remarcação de novo preço;
6. Outros.

Deve seleccionar-se o fornecedor de onde é proveniente o produto e inicia-se a criação de uma nota de devolução. Nesta deve estar explícito o código do produto, nome comercial, quantidade devolvida, o motivo e o número da fatura originária da entrada do produto na farmácia. São depois impressas três vias de nota de devolução, duas das quais seguem para o fornecedor e a outra fica arquivada na farmácia. Quando a devolução é aceite, é feita à farmácia uma nota de crédito e o valor da devolução é creditado em conta corrente. Esta nota de crédito é fulcral para regularizar a devolução no *Sifarma* e deverá ser enviada para o departamento de contabilidade. O documento emitido por este programa informático após regularização deverá ser arquivado junto do triplicado da devolução.

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de fazer várias devoluções, sendo o motivo mais comum a validade expirada e, o menos comum, as embalagens danificadas ou as remarcações de preço.

5.6 Margens Legais de Comercialização de preços

Os preços aplicados aos MSRM são responsabilidade do INFARMED, sendo fixado por decreto-lei a regulação dos preços dos medicamentos comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) [16].

Em relação aos medicamentos de venda livre sem preço fixado, é aplicada uma margem consoante o IVA aplicado na compra destes aos fornecedores. Durante o meu estágio tive diversas oportunidades, aquando da receção das encomendas, de fazer os cálculos do PVP de produtos de venda livre.

5.7 Controlo dos Prazos de Validade

Todos os MSRM com um prazo de validade igual ou inferior a três meses devem de ser retirados das prateleiras e colocados na zona segregada à aguardar a devolução. Já os restantes produtos de venda livre têm um limite superior e podem estar disponíveis para venda até ao limite do prazo de validade, desde que seja garantido que o consumo se dê antes de ultrapassar o prazo.

Para este efeito são impressas todos os meses listas que o *Sifarma* gera dos produtos cuja validade está para expirar. Esses produtos têm que ser conferidos manualmente e as validades que não coincidirem e forem maiores do que o que estava na lista devem de ser depois corrigidas. Todos os meses, a DT gerava essa lista no *Sifarma* e entregava-me para eu fazer a conferência das validades e proceder depois à correção das mesmas no computador.

6 INTERAÇÃO FARMACÊUTICO-UTENTE-MEDICAMENTO

6.1 Aspetos éticos, deontológicos e técnicos

“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.” [17] Tendo esta expressão retirada do código deontológico como início da discussão dos aspetos éticos inerentes à profissão farmacêutica, o farmacêutico deve de ter sempre presente um grande sentido de responsabilidade e competência para a realização dos objetivos que culminam no ato farmacêutico e na manutenção e melhoramento das políticas de saúde. O farmacêutico é considerado por isso um agente de saúde, visto que é o responsável não só de todas as tarefas que estão adjacentes ao medicamento, mas também no que diz respeito as análises clínicas, ou de outra natureza, de forma a contribuir para a manutenção da saúde pública e de todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde. É também uma

responsabilidade e dever do farmacêutico a atualização técnica e científica, considerando a constante evolução da ciência, este deve manter sempre atualizados os seus conhecimentos científicos por forma a melhorar e aperfeiçoar a sua atividade, para assim desempenhar conscientemente as suas obrigações perante a sociedade. [2,16]

Outro dever da classe farmacêutica é o sigilo profissional, que o código deontológico enuncia, sublinhado que são obrigados ao sigilo profissional relativo a todos os factos que tomem conhecimento aquando do exercício da sua profissão, excetuando as situações previstas por lei. Este sigilo profissional deve manter-se após o fim da atividade profissional. [16]

Na relação com o utente, o farmacêutico deve de cumprir sempre o seu dever profissional de forma exímia, tendo em conta que se encontra ao serviço da saúde pública e dos próprios doentes. Deve mostrar-se sempre disponível para o esclarecimento de qualquer dúvida, expressando-se sempre de forma clara e simples, por forma a adequar o seu discurso ao tipo de utente que tem a frente. É extremamente importante assumir cada utente como um individuo único, e adaptar a postura e a linguagem utilizadas no discurso com ele, de forma a transmitir o melhor possível a informação relativa ao medicamento. A informação ao utente é fundamental para o uso racional dos medicamentos. A informação indispensável pode ser fornecida de forma oral e/ou escrita, de modo a garantir que o utente percebe tudo de forma clara. Devemos de informar o utente no ato da dispensa sobre o medicamento que estamos a facultar, no que diz respeito às precauções de utilização, a posologia, possíveis efeitos secundários, contraindicações, condições de conservação e validade após abertura. [2]

6.2 Farmacovigilância

A Farmacovigilância tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo a atualização dos boletins dos medicamentos no que diz respeito as reações adversas. No âmbito da farmácia comunitária permite a identificação de novas reações adversas a medicamentos (RAM), alteração da frequência das RAM's já conhecidas, identificação de novas interações medicamentosas, identificação de questões associadas ao modo de utilização do medicamento e por fim melhorar o conhecimento do perfil do medicamento. As RAM's devem de ser notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância. [18]

O farmacêutico tem um papel fundamental neste sentido, tendo o dever de notificar as suspeitas de reação adversa de que tenha conhecimento e que possam ter origem na toma de um medicamento específico. Esta deve de ser registada através de um preenchimento de um formulário e enviar às autoridades de saúde de acordo com os procedimentos nacionais de Farmacovigilância. Este formulário recolhe informação para verificar se o acontecimento adverso está ou não relacionado com a toma do medicamento. Na notificação espontânea o farmacêutico deve de obter informação sobre [2]:

- Descrição dos sinais e sintomas manifestados, a sua duração, gravidade e evolução;
- Possível relação dos sinais e sintomas com a toma do medicamento;

- Informação relativa ao medicamento suspeito: data de início e data de suspensão, o lote, a via de administração, a dose e a indicação terapêutica;
- Outros medicamentos que o doente esteja a tomar (inclui MNSRM);
- Quaisquer outras doenças que possam afetar a pessoa que apresentou o efeito secundário.

Enquanto estagiei na FM não tive oportunidade de fazer nenhuma notificação espontânea, mas a DT explicou-me todo o processo.

6.3 Reencaminhamento de medicamentos fora de uso

Os medicamentos fora de uso (passados da validade ou aqueles que as pessoas deixaram de tomar) devem ser entregues na farmácia em vez de descartados no lixo doméstico. Assim, estamos a evitar a poluição do solo e da água com os resíduos dos medicamentos. Na farmácia é possível fazer o correto tratamento deles, ao coloca-los em contentores devidamente identificados para o efeito - Valormed®. Quando estes estão cheios, são devidamente fechados, pesados, rubricados pelo responsável do fecho, identificados com o código da farmácia e enviados pelo transportador. A Valormed®, criada em 1999, é uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso.

Durante o meu estágio tive várias oportunidades de receber sacos de medicamentos que os utentes entregavam ao balcão da farmácia e de selar os contentores Valormed. [19]

7 DISPENSA DE MEDICAMENTOS

7.1 Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade

A dispensa de medicamentos é a atividade mais importante do Ato Farmacêutico no que diz respeito à atividade na farmácia comunitária. O farmacêutico tem elevada responsabilidade quando dispensa os medicamentos prescritos ou quando dá aconselhamento em automedicação. A legislação que suporta a prescrição foi alterada para promover a prescrição por DCI e através de sistemas eletrónicos. Estas medidas aplicadas têm por objetivo uma utilização mais racional dos medicamentos visto que a prescrição passa a ser baseada na escolha farmacológica por princípio ativo. [20 e 21] Durante o meu estágio entrou também em vigor a nova receita sem papel, medida esta que tem como objetivo proceder à generalização da desmaterialização do circuito de prescrição, dispensa em farmácia comunitária e conferência de medicamentos. A adoção do processo de prescrição, dispensa e faturação numa ótica desmaterializada tem assim a finalidade de eliminar os procedimentos que envolvem o suporte de papel da receita. A receita sem papel permite também, como já referido em cima, a dispensa dos medicamentos consoante as necessidades do utente. Por

exemplo: se uma determinada prescrição, possui 5 medicamentos com 6 unidades cada, durante os 6 meses seguintes à data da sua emissão, o utente poderá ir levantando os medicamentos que necessitar sem nunca perdendo a receita e fazendo-o em farmácias distintas.

Atualmente ainda existem três modelos de receitas aceites pelo SNS e portanto, aceites em farmácia: receita manual e a receita eletrónica, que correspondem à denominada materialização (impressão da receita resultante da prescrição efetuada por meios eletrónicos) e receita sem papel ou seja desmaterialização (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). [22]

A prescrição por via manual é atualmente uma exceção, conforme o artigo 8.º da Portaria n.º224/2015, de 27 de julho [22] e, as situações de exceção que devem ser mencionadas na receita, são as seguintes:

- a) Falência do sistema informático;
- b) Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional;
- c) Prescrição ao domicílio;
- d) Prescrição até um máximo de 40 receitas médicas por mês.

Naturalmente as prescrições eletrónicas aumentam a segurança no ato da dispensa porque auxiliam na minimização dos erros, nomeadamente de interpretação e dispensa correta dos medicamentos.

Independentemente do modo de disponibilização da prescrição eletrónica, a receita deverá conter a seguinte informação para os casos de receita materializada, manual e sem papel, para ser considerada válida [20 e 21]:

- a) Numeração, com 19 dígitos, apresentados sobre a forma de código de barras;
- b) Identificação do médico prescriptor, inclui nome clínico, especialidade (quando aplicável), número da cédula profissional e a respetiva assinatura (no caso das receitas sem papel não é aplicável);
- c) Local da prescrição;
- d) Dados do utente:
 - Nome e número de utente do SNS
 - Número de beneficiário da entidade financeira responsável pela participação
 - Regime especial de participação de medicamentos, representados pela letra “R” ou “O”, se aplicável. A letra “R” aplica-se aos utentes pensionistas abrangidos pelo regime especial de participação. A letra “O” aplica-se aos utentes abrangidos por outro regime especial de participação identificado por menção ao respetivo diploma legal.
 - e) Entidade financeira responsável pelo pagamento da participação da receita;
 - f) Designação do medicamento (por DCI ou por marca, isto é, por nome comercial do medicamento, quando ainda não dispõem de genéricos

comparticipados), forma farmacêutica, dosagem, apresentação (dimensão da embalagem), Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) (que agrupa os medicamentos por grupo homogéneo), posologia e duração do tratamento. Quando aplicável, o despacho que estabelece um regime especial de participação de medicamentos deve constar junto à designação do medicamento, bem como a menção a letra “O”.

g) Número de embalagens:

- No caso de receita materializada ou por via manual, até quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos, não podendo, em caso algum, o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento ou produto, nem o total de quatro embalagens;
- No caso de receita desmaterializada, mas em linhas de prescrição distintas, produtos de saúde e medicamentos distintos, sendo que cada linha de prescrição só pode incluir um produto ou um medicamento, até um máximo de duas embalagens cada, ou seis, se se tratar de um medicamento destinado a tratamento prolongado;
- No caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária² podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento por receita no caso de receita materializada, ou por linha de receita no caso de receita desmaterializada.

h) Justificações técnicas (quando aplicável):

- Margem ou índice terapêutico estreito (alínea a): A receita tem que conter a menção “Exceção a) do n.º 3 do art. 6.º”. Esta justificação está limitada à lista de medicamentos definida pelo Infarmed;
- Reação adversa prévia (alínea b): A receita tem de conter a menção “Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º - reação adversa prévia”. Esta alínea apenas se aplica às situações em que tenha havido uma reação adversa reportada ao Infarmed;
- Continuidade de tratamento superior a 28 dias (alínea c): A receita tem de conter a menção “Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias”. O médico pode prescrever com indicação da marca ou nome do titular em tratamentos com duração estimada superior a 28 dias;
- Caso das exceções a) e b), o utente não pode optar por outro medicamento, enquanto na exceção c) pode exercer esse direito.

i) Data da prescrição, é obrigatória e é preenchida automaticamente pelo *software*.

Para que o farmacêutico possa aceitar a receita manual e dispensar os medicamentos nela contidos, necessita de verificar os elementos identificados acima e ainda verificar:

- Relativamente aos dados do médico prescriptor, a aposição da respetiva vinheta, data e a assinatura
- No local de prescrição, deve constar a respetiva vinheta do local de prescrição, se aplicável. Nas unidades do SNS, se a prescrição se destinar a um doente pensionista

abrangido pelo regime especial, deverá ser aposta a vinheta de cor verde de identificação da unidade de saúde. Nos consultórios e/ou médicos particulares, o local deverá estar igualmente identificado, através de carimbo ou inscrição manual (por exemplo, “Consultório - Particular”)

- A farmácia deve verificar se, no canto superior direito da receita, está assinalada a exceção legal
- As receitas não podem conter rasuras, caligrafias diferentes e não podem ser prescritas com canetas diferentes ou a lápis, sendo motivos para a não participação das receitas.

As receitas médicas podem ainda dividir-se em dois tipos: Receita médica normal/não renovável e Receita médica renovável. No que diz respeito ao primeiro tipo, estas são válidas por 30 dias consecutivos, a partir da data da prescrição, como as manuais. Se forem eletrónicas podem ser constituídas por três exemplares impressos, com a indicação «1ª via», «2ª via» e ou «3ª via» com seis meses de validade.

No ato da dispensa, o farmacêutico tem o dever de informar sobre a existência de um medicamento mais barato, participado pelo SNS, que exista no *stock* da farmácia. O utente pode optar por um mais caro, assinando a sua opção com a menção “Direito de Opção” no verso da receita.

As farmácias devem ter disponível para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo [23]. Estas disposições não substituem o necessário cumprimento da Deliberação n.º021/CD/2011 [24], que estabelece o prazo máximo de 12 h para que as farmácias efetuem as diligências necessárias ao fornecimento de determinado medicamento que não esteja disponível em *stock*, para além do cumprimento da prescrição médica.

7.2 Verificação Farmacêutica (após dispensa)

Após a dispensa dos medicamentos, é fundamental fazer a conferência de todo o receituário. Contudo, será importante salientar que a receita médica sem papel fica validada eletronicamente no momento da dispensa nos serviços partilhados do ministério da saúde (SPMS). Portanto, até à desmaterialização total da receita eletrónica e da receita manual, é crucial continuar a verificar as receitas após dispensa. A DT da FM é responsável pela conferência semanal de todas as receitas.

Na verificação das receitas eletrónicas confirma-se:

- ✓ Assinatura do médico;
- ✓ Assinatura do colaborador que dispensou os medicamentos e a respetiva data da dispensa;
- ✓ Carimbo da farmácia;
- ✓ Assinatura do utente, em como lhe foram dispensados os medicamentos;
- ✓ Validade da receita;

- ✓ Lote em que a receita foi faturada;
- ✓ Nas receitas manuais, existe informação adicional que necessita de verificação, nomeadamente se o medicamento prescrito coincide com o medicamento dispensado, as respetivas dosagens e a dimensão da caixa;

Após esta confirmação, as receitas são separadas pelo organismo de participação e pelo respetivo lote. Cada lote tem até 30 receitas com numeração sequencial que o sistema informático organiza (desde a receita nº1 à nº30, iniciando depois a abertura de novo lote).

Durante o meu estágio, tive oportunidade de auxiliar por diversas vezes a DT na conferência do receituário e na organização destas por respetivo lote e organismo de participação.

7.3 Utilização da aplicação informática na dispensa de medicamentos

Ao longo do meu estágio, fui tendo perceção, à medida que ia executando várias tarefas, das diversas potencialidades do sistema informático *Sifarma 2000*. Na dispensa das prescrições eletrónicas e sem papel talvez seja a área onde esta potencialidade se torna mais visível, porque diminui em larga escala os erros da dispensa. Ao descarregar para o computador a receita, este automaticamente, de acordo com os medicamentos prescritos e os produtos em *stock* seleciona aqueles que podemos dispensar. Aquele que selecionamos fica ao critério do utente, dependendo se quer o medicamento de marca ou o genérico, quando aplicável, e dentro dos genéricos, o laboratório que costuma fazer.

7.4 Regimes de participação

O SNS é o principal organismo de participação dos medicamentos que são cedidos na farmácia. Depois existem outros subsistemas como a Caixa Geral de Depósitos, o Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários, os Serviços Sociais dos trabalhadores da Câmara Municipal de Montemor-O-Novo, entre outros, que acrescentam uma participação extra à participação do SNS. Ou, por exemplo, quando são prescrições provenientes de seguradoras, a participação é total por estes organismos. Nestas situações e em todas que haja uma co participação de medicamentos, o utente deverá apresentar o cartão de associado para que lhe seja feita a respetiva participação adicional. Assim temos que proceder a cópia da receita original, com o cartão de beneficiário associado, para que esta cópia seja depois enviada para a ANF, que se encarrega da distribuição pelos diferentes subsistemas e realiza este pagamento à farmácia ao dia 20 de cada mês. O original é enviado para o Centro de Conferência de Faturas na Maia.

A atual legislação prevê a possibilidade de participação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial, o qual se aplica a situações específicas que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes. [20]

No regime geral de comparticipação, o Estado paga uma percentagem do preço de venda ao público dos medicamentos de acordo com os seguintes escalões [20]:

- Escalão A - comparticipação em 90%
- Escalão B - comparticipação em 69%
- Escalão C - comparticipação em 37%
- Escalão D - comparticipação em 15%

A Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho define os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que integram os diferentes escalões de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos. [25]

A comparticipação do Estado no preço de medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% (95%) e é acrescida de 15% nos escalões B (84%), C (52%) e D (30%) para os pensionistas do regime especial. A comparticipação do Estado no preço dos medicamentos para estes pensionistas é ainda de 95% para o conjunto de escalões, para os medicamentos cujos preços de venda ao público sejam iguais ou inferiores ao 5º preço mais baixo do grupo homogéneo em que se inserem. [20]

Existe também uma comparticipação do estado no preço dos medicamentos utilizados no tratamento de determinadas patologias ou grupos especiais de utentes. Esta comparticipação é definida em despacho pelo governo [26] (anexo I). Sendo assim o médico tem de colocar o respetivo despacho quando prescreve, para que o utente tenha direito a essa comparticipação superior.

7.5 Dispensa de Psicotrónicos/Estupefacientes

Os medicamentos que contêm substâncias ativas classificadas como estupefacientes ou psicotrónicos (contidas nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro) têm de ser prescritos de forma isolada, ou seja, a receita só pode conter esse medicamento, e as receitas tem de ser identificadas com as letras “RE” - receita especial [6, 27,28].

Durante a dispensa destes medicamentos o farmacêutico tem de registar informaticamente os seguintes elementos [20,28]:

- a) Identificação do doente (nome, morada, número e data do bilhete de identidade);
- b) Identificação do médico prescriptor (nome e número da cédula profissional);
- c) Identificação do adquirente, caso não seja o doente a fazer o levantamento da prescrição (nome, data de nascimento, numero do cartão de cidadão, data de nascimento e idade);
- d) Identificação do medicamento (nome comercial ou genérico, forma farmacêutica, dosagem e dimensão da embalagem).

Deve de ser depois retirada uma cópia da receita e anexada a esta cópia o “Documento de Psicótropico/estupefaciente” que o computador emite após a dispensa, e que

contem os dados recolhidos durante a dispensa. Estes tem de ser mantidos em arquivo pelo menos durante três anos e por ordem de dispensa.

Os dados registados aquando da dispensa são comunicados aos SPMS que contém a base de dados nacional de prescrições (BDNP), pelo que o seu controlo é feito informaticamente.

Quando se tratam de receitas manuais, a farmácia tem de proceder a digitalização das mesmas e enviá-las para o Infarmed até ao dia 8 do mês seguinte à dispensa.

7.6 Dispensa de um produto ao abrigo de um protocolo

Os produtos destinados à vigilância da diabetes *mellitus* encontram-se abrangidos por um protocolo específico. Estes produtos são as tiras-teste, as lancetas, as seringas e as agulhas para as canetas de insulina e devem de ser prescritos isoladamente. Quando surge uma prescrição quem contém os produtos, estes devem ser faturados no organismo específico, nomeadamente o “DS”.

As tiras-teste dispõem de uma comparticipação de 85% sobre o seu PVP. Por outro lado as agulhas, seringas e lancetas têm uma comparticipação integral por parte do Ministério da Saúde, ou seja, dispõem de uma comparticipação de 100%. Este protocolo prevê um lucro zero para as farmácias e para os armazenistas nas suas vendas. [29]

Ao longo do meu estágio pude dispensar por diversas vezes estes produtos ao abrigo do protocolo da diabetes *mellitus*.

7.7 Enquadramento legislativo relativo à dispensa de genéricos

A Portaria n.º 137-A/2012 prevê a prescrição por DCI da substância ativa, contendo a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia. Assim, o utente tem o direito de optar, dentro do mesmo grupo homogéneo, por um genérico (o mais barato ou mais caro) ou pelo medicamento de marca, desde que não sejam mencionadas exceções à prescrição por DCI por parte do prescritor.

8 AUTOMEDICAÇÃO

Considera-se a automedicação como a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que a sua finalidade seja o alívio e tratamento de queixas de saúde consideradas ligeiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. [30]

Esta é uma tendência crescente nos dias de hoje devido a uma maior acessibilidade de informação por parte dos utentes e também porque o preço das taxas moderadoras na ida ao centro de saúde ou hospital é impossível de suportar por grande parte da sociedade. Desta forma, por vezes o acesso ao médico de família ou às urgências torna-se complicado. Então, esta prática deve estar bem esclarecida e limitada a situações clínicas definidas, tendo

sempre em conta as especificações estabelecidas para os MNSRM. O Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho estabelece uma lista dessas situações passíveis de automedicação. [31]

Os farmacêuticos têm um papel fundamental nesta situação visto que tem o dever de alertar o consumidor para o uso correto dos medicamentos e para consciencializar da responsabilidade do ato, que tem os seus riscos associados (como reações adversas, interações, ocultação de outras doenças). Além disso, antes de dispensar qualquer produto, deve de ser feita uma análise à situação patológica e recolher o máximo de informação possível para tomar uma decisão pertinente - ou dispensar o medicamento ou reencaminhar para o médico. O controlo da qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos é assegurado pelo INFARMED, enquanto autoridade reguladora do medicamento e dos produtos de saúde.

A automedicação traz benefícios tanto para o utente como para o SNS. No Utente reflete-se numa resolução de problemas ligeiros (como uma tosse com expetoração ou mesmo prisão de ventre pontual) mais rápida e com menor custo monetário e de agenda (menos gasto em taxas moderadoras e em salas de espera). Para o SNS reflete-se num alívio da pressão, ao libertar os recursos para outras situações de cariz mais complicado. [30]

8.1 Distinção entre MSRM e MNSRM

No artigo 114º do Decreto-lei 176/2006, de 30 de agosto, podemos encontrar que os medicamentos sujeitos a receita médica são aqueles que preenchem uma das seguintes condições [11]:

“a) Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;

b) Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;

c) Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;

d) Destinem-se a ser administrados por via parentérica.”.

Por outro lado, no artigo 115º do Decreto-lei 176/2006, de 30 de agosto, alterado pelo Decreto-lei 128/2013, de 5 de setembro, são medicamentos não sujeitos a receita médica aqueles que não preenchem nenhum dos requisitos apresentados no artigo 114º [11].

8.2 Quadros sintomáticos que exigem cuidados médicos

Entre as diversas situações que podem requerer aconselhamento médico podem enumerar-se:

1. Suspeita da necessidade de prescrição de um antibiótico (como é o exemplo de infeções urinárias);

2. Crianças com idade igual ou inferior a dois anos com quadro febril;
3. Deteção da necessidade de revisão da terapêutica instituída (dose, forma farmacêutica, via de administração, etc.);
4. Valores de temperatura corporal iguais ou superiores a 39 °C;
5. Tosse persistente há mais de duas semanas;
6. Fontanela saliente em bebés;
7. Aparecimento de petéquias em crianças;
8. Valores de pressão arterial acima dos valores de referência, que se mantenham por mais de dois dias consecutivos;
9. Valores de pressão arterial alterados e com associação a sintomatologia como dor no peito, derrame ocular, cefaleias, hemorragia nasal ou distúrbios visuais.

9 ACONSELHAMENTO E DISPENSA DE OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE

A FM possui uma vasta gama de produtos de saúde. Desta forma para tornar mais eficiente o ato da dispensa, o farmacêutico deve conhecê-los aprofundadamente para estar apto a responder a qualquer dúvida que surja ao utente no ato da dispensa. Este conhecimento pode ser adquirido ao ler os folhetos dos medicamentos, em ações de formação promovidas pelas marcas dos produtos ou através dos delegados comerciais que vêm apresentar o produto à farmácia e explicam as suas potencialidades.

O primeiro produto que dispensei foi um *Strongid®* gatos pasta oral, um desparasitante interno. Neste caso, foi possível recorrer aos conhecimentos que adquiri aquando da frequência da unidade curricular de Medicamentos de Uso Veterinário (MUV), onde foi abordado uma elevada variedade de produtos de utilização animal. Mesmo assim, antes de fazer o aconselhamento e a venda ao utente fui confirmar com a minha orientadora se o produto era o mais adequado.

9.1 Produtos de dermocosmética e higiene

Um produto de cosmética é considerado, segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro, “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” [32]. Este decreto-lei estabelece o regime jurídico aplicável a estes produtos.

Na FM existem várias gamas disponíveis deste tipo de produtos. Na área da dermocosmética temos marcas como a *Vichy®*, *Avène®*, *Uriage®*, *La Roche Posay®*, *Aderma®*, *Serum7®* e *MussyVital®*.

Na área da puericultura destacam-se a *Chicco®*, *Mustela®*, *Halibut®* e *Aveeno®*. Outras das áreas é a higiene oral e da qual se destaca uma vasta gama de produtos, como as pastas dentífricas (*Elgydium®*), os fixadores das próteses *Corega®*, os colórios (*Tantum Protect®* e *Eludril®*) e escovas de dentes.

9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos dietéticos destinados a uma alimentação especial são aqueles que, devido à sua composição ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas como:

- Aquelas cujo processo de assimilação ou metabolismo se encontra perturbado e dificulta a absorção e a digestão de determinados componentes;
- Lactentes ou crianças de 1 a 3 anos de idade;
- Aquelas cujas necessidades recaem na ingestão de substâncias contidas nos produtos dietéticos (carências nutricionais por exemplo);
- Na farmácia da misericórdia os suplementos que têm mais vendas são: *Centrum®*, *Arkoreal®* (geleia real), bem como os suplementos hiperproteicos *ResourceEnergy®* e *Fortimel®*, que são adequados para pessoas com distúrbios alimentares (como falta de apetite ou situações clínicas como a quimioterapia).

9.3 Produtos dietéticos infantis

Estes produtos são direcionados para lactentes (crianças com idade inferior a 12 meses) e crianças se pouca idade [33].

Estão incluídos neste leque de produtos: os leites para lactentes, as fórmulas de transição as farinhas e os chás. Os leites para lactentes são direcionados para os primeiros meses de vida, quando a mãe não consegue amamentar. Sabe-se que a decisão de amamentar não é sempre voluntária, pois o leite da mãe, por vezes, pode não chegar para suprimir as necessidades do lactente e aí é crucial a introdução de um leite. É claro que a amamentação traz vantagens tanto para o lactente (ajuda a reforçar o sistema imunitário, a proteger contra as alergias, nomeadamente às da proteína do leite de vaca, e a preparar o intestino para outros alimentos) como para mãe (involução uterina precoce, associada a menos probabilidade de ter cancro da mama) [34] O Decreto-lei 217/2008, de 11 de Novembro estabelece as normas jurídicas no que diz respeito às fórmulas para lactentes e fórmulas de transição. [33]

Na FM não existe um grande leque de leites, mas existem as seguintes gamas:

- *NAN H.A. da Nestlé®* é o denominado Hipoalergénico que se destina principalmente aos lactentes em risco de desenvolver alergias
- *Novalac AC®* (fórmula anti-cólica);

- *Nidina 1 expert e NAN 1 (Nestlé®)*, indicado para bebés saudáveis, substituindo quando aplicável o leite materno;
- *Nutribén®* continuação 2 (leite de transição)
- Farinhas da gama *Nutribén®*, que inclui as com e sem glúten, láteas (preparadas com água) e não láteas (preparadas com leite);

9.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais

A procura de produtos naturais para a resolução e ou prevenção de problemas de saúde é cada vez mais frequente. Existe muito o estigma de que “tudo o que é natural é bom”, sendo assim as pessoas buscam cada vez mais a alternativa aos produtos químicos. Estes produtos poderão ser os chás, os xaropes para a tosse, os suplementos alimentares, entre outros. O farmacêutico, por sua vez deve corresponder na melhor forma na dispensa destes produtos e as interações que alguns podem apresentar juntamente com a terapia farmacológica do utente.

Na FM podem observar-se alguns destes produtos como:

- *Uriwell®* - comprimidos naturais a base de arando vermelho para auxiliar o sistema urinário e como prevenção de infeções urinárias e chá das barbas de milho para a mesma finalidade;
- *Arkocápsulas®*, que representa um variado leque de cápsulas naturais feitas à base de plantas. Dentro destas existem o Omega-3, a *Gingko Biloba*, o Hipericão, o chá verde, o carvão ativado e o dente de leão;
- Chá de Sene para a prisão de ventre.

9.5 Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)

Segundo o Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de julho, o 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”. [35]

Alguns produtos existentes na FM são os seguintes:

- *Frontline®, Frontline Tri-Act®, Advantix® e Advantage®*, desparasitantes externos destinados a aplicação puntiforme com vista à eliminação de pulgas e carraças e do combate ao mosquito da leishmaniose (aplicação mensal);
- *Scalibor®, Bolfo® e a Seresto®*, coleiras com desparasitante externo, que protege contra as pulgas, carraças e mosquito da leishmaniose, com uma renovação mais desfasada que as pipetas, verificando-se nalgumas o espetro de ação até 8 meses;

- *Drontal*® (comprimidos) e *Strongid*® (pasta de administração oral), são desparasitantes internos contra as lombrigas e as ténias;
- *Pilusoft*® e *Megecat*® (acetato de megestrol), indicados na prevenção do cio nas cadelas e nas gatas;
- *Terramicina*® (oxitetraciclina), antibiótico de largo espectro destinado, principalmente, às infeções respiratórias das aves e bovinos.

Antes da dispensa deve-se questionar o utente sobre o tipo de animal em causa, o peso e a idade para podermos adequar o tipo de produtos às características do animal. Enquanto farmacêuticos e especialistas do medicamento devemos aconselhar sempre o uso correto destes medicamentos, alertando para possíveis doenças transmissíveis para o Homem. Outro ponto fundamental consiste no alerta aos utentes sobre o intervalo de segurança para consumo das carnes quando se tratam de animais de criação.

Apesar de Montemor-o-Novo ser uma zona rural, os medicamentos de uso veterinário que têm mais rotação são os destinados aos animais de companhia, como os desparasitantes e os contraceptivos orais. Em relação aos animais de criação, a *Terramicina*® é o produto mais prescrito pelos Veterinários nesta localidade.

9.6 Dispositivos Médicos

O Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho, estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, ao fabrico, à comercialização, à entrada em serviço, à vigilância e à publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios [36]. Segundo este decreto-lei, o dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

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

Os dispositivos médicos são classificados de acordo com a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e fabrico, como:

- a. Classe I, de baixo risco: sacos coletores de urina, meias de compressão, pulsos e joelheiras elásticas, fraldas, termómetros, medidores de tensão arterial
- b. Classe IIa, de médio/baixo risco: compressas de gaze, adesivos, lancetas e luvas cirúrgicas;

- c. Classe III, de alto risco: pensos com medicamentos impregnados e dispositivos intrauterinos que não libertem progestagénios;

Os dispositivos médicos mais requisitados na FM são as meias de compressão e os testes de gravidez.

10 OUTROS CUIDADOS DE SAÚDE PRESTADOS NA FARMÁCIA

A farmácia comunitária é um local cada vez mais procurado pela população para a prestação de serviços de saúde. Entre eles, a medição da pressão arterial, a determinação do colesterol total, da glicémia e do Índice de massa corporal. Estes são parâmetros relacionados com as doenças que mais afetam a população no nosso país: hipertensão, aterosclerose, diabetes e obesidade. Desta forma, o farmacêutico tem um papel fundamental neste tipo de cuidados de saúde prestados à população e deve de ser capaz de prestar aconselhamento de acordo com os valores obtidos.

A FM no sentido da promoção da saúde e do bem-estar realiza com frequência rastreios cardiovasculares, tanto na farmácia como no posto móvel do farmacêutico. Enquanto estagiária na FM foi crucial participar nestes rastreios para aplicar os conhecimentos aprendidos nas unidades curriculares relacionadas ao serviço da população.

Estes cuidados são prestados no gabinete de atendimento privado, à exceção da determinação do índice de massa corporal (IMC), que é feita na zona de atendimento ao público onde está situada a balança. Antes de qualquer medição, o farmacêutico deve de fazer algumas questões ao doente com a finalidade de saber quais os problemas de saúde que apresenta, medicação que faz, um historial de valores antigos. Assim consegue fazer uma interpretação mais exata dos valores obtidos.

Para além destes serviços, a FM ainda oferece a possibilidade de fazer a distribuição semanal da medicação aos utentes que solicitem esse serviço.

10.1 Determinação da Glicémia

As medições deste parâmetro na farmácia tem o objetivo de controlar a glicémia, tanto em doentes diabéticos como nos restantes, que fazem medições pontuais. A medição é feita por punção digital, usando um aparelho de tiras de teste adequadas para o efeito. O farmacêutico deve explicar todo o processo ao utente obter o consentimento e por fim informá-lo dos valores obtidos. Deve também explicar o significado dos mesmos e fazer um aconselhamento direcionado de acordo com o resultado obtido de forma clara. O valor de glicémia em jejum deverá ser inferior a 110 mg/dl, ou inferior a 140 mg/dl quando pós-prandial.

10.2 Determinação do Colesterol Total

Este teste é realizado com um aparelho de tiras teste apropriadas para o efeito e o procedimento é idêntico ao da determinação da glicémia, contudo a gota de sangue deve ser maior e o aparelho demora mais tempo a fazer a leitura (cerca de 3 minutos). Os valores desejáveis de colesterol total situam-se abaixo dos 190 mg/dl.

Quando o utente obtém valores superiores ao desejado devemos de tentar promover a prática de exercício físico e uma alimentação saudável, pobre em gorduras.

10.3 Medição da Pressão Arterial

Esta medição é efetuada num aparelho automático. Mesmo tratando-se de um aparelho automático o farmacêutico deve verificar se esta tudo de acordo com a normalidade. Antes de efetuar a medição é importante falar com o utente e perceber se é habito ter valores elevados, se faz medicação para esse fim e qual a regularidade com a mede. Deve ser tido em conta se o utente nos últimos 30 minutos fumou, bebeu café ou fez um intenso esforço físico. Após estas informações todas recolhidas, o utente deve de repousar um pouco antes de efetuar qualquer medição. Os valores ótimos para a pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica são de 120 mmHg e 80 mmHg respetivamente, mas só consideramos a tensão arterial alta quando os valores atingem os 140 mmHg de pressão arterial sistólica ou 90 mmHg de pressão arterial diastólica.

10.4 Distribuição Semanal da Medicação

A farmácia da Misericórdia oferece ainda um outro serviço que consiste na distribuição semanal da medicação em *blisters* semanais termoselados. Atualmente está encarregue de fazer a gestão e preparação da medicação de 104 utentes associados ao centro de dia e lar da Santa Casa da Misericórdia. Este processo consiste então na distribuição da medicação na respetiva posologia de acordo com um guia terapêutico, onde contam os fármacos, as posologias e as patologias do doente. Qualquer alteração terapêutica que se justifique, essa guia é alterada pela enfermeira e pelo médico da instituição, dando conhecimento imediato também à farmácia. Este serviço permite uma maior adesão a terapêutica, diminuindo a possibilidade de erros nas tomas por parte dos utentes e das auxiliares dos lares que disponibilizam os medicamentos aos utentes.

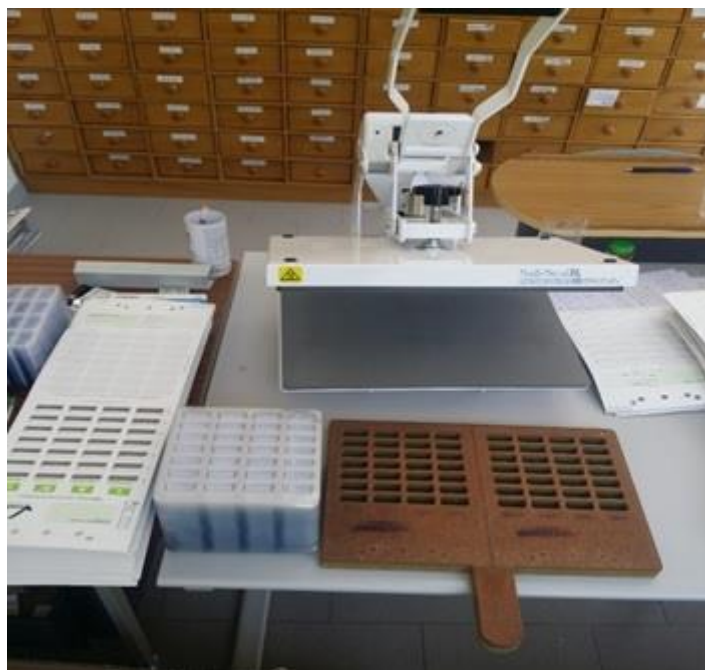


Figura 13 - Distribuição semanas da medicação - máquina termosselante (retirado a 15-05-2016).

Santa Casa da Misericórdia de Montemor-a-Novo
 Centro Social Dr. Alfredo Maria Casbal
 Centro de Dia

Proc. [redacted] N.º Utente SNS: [redacted] D. Nome: [redacted]
 Médico de Família: [redacted]
 Data: 27/01/2016 Reavaliado em 27/06/2016

Problemas Ativos		Problemas Passivos	
Diabetes II			
H.T.A.			
Insuficiência cardíaca			
Aterosclerose			
H.B.P.-Hipertensão benigna da prietate			

Terapêutica:

Medicamento	Jejum	Peq. Almoço	Almoço	Lanche	Jantar	Deitar	CHS
Carvedilol 25		1/2				1/2	
Captopril 40		1					Medicação proibida a seguir ao uso mais de 48 horas de suspensão problema de Insuficiência Cardíaca
Mometasona 50		1					Paracetamol/Metformina
Tamoxifeno 40		1					
Dabigatran etexilato (pradaxa) 110mg		1			1		
Furosemida 5			1				
Morfina transdermal (Caudex) 80/100		1			1		
Piprato 6,15		1					
Furosemida 40				1/2			
Bisoprolol (Arthel)-1			1/2				
Acemetopam 3					1		
Quetiapina 25			1				

Observações: HALOPERIDOL, gotas- 18 a 15 S.O.S agitação

CD 04P 10

Figura 14 - Ficha terapêutica dos utentes (retirado a 15-05-2016).

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial



Figura 15 - - Blister em preparação (retirado a 15-05-2016).



Figura 16 - - Blister terminado (retirado a 15-05-2016).

11 PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Um medicamento manipulado está definido como “qualquer forma magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”, segundo o *Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de Abril*. [37] A fórmula magistral corresponde ao “medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos servos farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento de destina”. [37] O preparado oficial corresponde, por sua vez, “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”. [37]

O descondicionamento de especialidades farmacêuticas, com o objetivo de as utilizar para medicamentos manipulados, só se pode efetuar, se no mercado não existir especialidade farmacêutica com igual dosagem ou apresentada sob a forma farmacêutica pretendida e nos seguintes casos [37]:

- a) Medicamentos manipulados destinados a aplicação cutânea;
- b) Medicamentos manipulados preparados com vista à adequação de uma dose destinada a uso pediátrico;
- c) Medicamentos manipulados destinados a grupos de doentes em que as condições de administração ou de farmacocinética se encontrem alteradas.
- d) Neste tipo de preparações, o farmacêutico tem o dever de assegurar a qualidade da preparação, e para além disso numa fase inicial deve verificar a segurança do medicamento, no que diz respeito às doses da substância e a possível existência de interações que ponham em causa a ação do medicamento ou até mesmo a segurança do doente.

Em relação à dispensa destes medicamentos manipulados, o Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro [38] afirma a obrigatoriedade destes medicamentos mediante a apresentação de uma receita eletrónica. Os medicamentos manipulados comparticipados constam de lista a aprovar anualmente por despacho do membro do Governo responsável pela área da saúde, mediante proposta do conselho diretivo do INFARMED, e são comparticipados em 30 % do seu preço.

11.1 Cálculo do preço dos medicamentos manipulados

A portaria nº 769/2004, de 1 de Julho apresenta a fórmula de cálculo do preço dos medicamentos, tendo em conta o valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e material de acondicionamento utilizados de acordo com seguinte expressão:

PVP =(valor dos honorários de preparação + valor das matérias-primas + valor dos materiais de embalagem) × 1,3 + IVA.

O cálculo dos honorários da preparação tem por base um fator (F) que é atualizado, automaticamente e anualmente, na proporção de crescimento de índice de preços ao

consumidor divulgado pelo Índice Nacional de Estatística. Dependem também das formas farmacêuticas do produto e das quantidades preparadas.

Os valores referentes às matérias-primas são determinados pelo valor da aquisição multiplicado por um dos fatores seguintes, consoante a maior das unidades em que forem utilizadas ou dispensadas: a) Quilograma: 1,3; b) Hectograma: 1,6; c) Decagrama: 1,9; d) Grama: 2,2; e) Decigrama: 2,5; f) Centigramas: 2,8. Os valores referentes aos materiais de embalagem são determinados pelo valor da aquisição multiplicado pelo fator 1,2.

12 CONTABILIDADE E GESTÃO

No último dia de cada mês, após terminar o horário de abertura da farmácia, realiza-se o fecho mensal de faturação. Fecham-se os lotes dos respetivos organismos, incluindo o último, mesmo que incompleto. Os restantes lotes antecedentes não podem estar incompletos. Devem de ser feitos os seguintes procedimentos [39]:

- ✓ Fatura:
- ✓ Tem de apresentar todos os dados de faturação da farmácia e da entidade (nome, morada e NIF).
- ✓ Enviar o original, duplicado e triplicado, carimbados e assinados;
- ✓ Resumo de lotes: enviar 3 resumos de lote, por cada tipo de lote
- ✓ Verbete de lotes: enviar um verbete de lote, por cada tipo de lote
- ✓ Organizar, para cada entidade, os documentos descritos em 1,2,3 e as receitas de acordo com a seguinte sequência:
- ✓ Envolver os lotes de 30 receitas com o respetivo verbete de lote
- ✓ Envolver os verbetes de lotes com os 3 resumos de lote respetivos
- ✓ Envolver todos os documentos com as 3 faturas (original, duplicado e triplicado)
- ✓ Para apoio na organização podem ser utilizados clips ou elásticos (mas nunca agrafos)

Acondicionamento da faturação e receituário: deve ser efetuado em caixa/envelope com dimensões adequadas à quantidade da documentação a expedir (evitar espaços vazios), por forma a garantir a segurança durante o transporte.

No final, a farmácia envia ao centro de conferência de receituário (que situa na cidade da Maia) da respetiva área (do receituário do SNS), e à ANF (no caso de outras entidades que tem acordo com esta) o receituário correspondente.

Quando as entidades responsáveis detetam irregularidades nas receitas, estas são devolvidas novamente à farmácia para que possam ser posteriormente corrigidas e para que o valor da comparticipação seja depois devolvido à farmácia. As receitas que são devolvidas para correção são enviadas no próximo mês para a ANF.

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de acompanhar sempre o “fecho do mês” com a DT, onde ela me explicava sempre todos procedimentos envolvidos e a sequência dos mesmos.

12.1 Caracterização de documentos contabilísticos relevantes

Durante o meu estágio tive oportunidade verificar determinados documentos que até a data desconhecia a sua existência e a relevância que apresentam na gestão contabilística e financeira, como:

- Guia de remessa - documento que acompanha uma encomenda desde o seu fornecedor até à Farmácia, com o tudo detalhado, desde o número de unidades de cada produto e preço de venda à farmácia;
- Nota de devolução - documento que acompanha e justifica a devolução de qualquer produto, sendo enviado ao fornecedor/armazenista.
- Nota de crédito - é o documento emitido por um fornecedor/armazenista no caso de uma nota de devolução ser aceite. Posteriormente, a nota de devolução é enviada à Farmácia e a mesma é reembolsada.
- Inventário - listagem de todos os produtos que existe em *stock* (é feita uma contagem física anual para acertos)
- Balancete - avalia a contabilidade da empresa, permitindo visualizar a lista de todos os débitos e créditos efetuados, num respetivo período;
- Fatura - documento que caracteriza a encomenda quanto à quantidade, preços e taxas de IVA. Este documento é conferido após a receção da encomenda.
- IRC-Imposto Sobre o Rendimento das Pessoas Coletivas relativo ao rendimento anual gerado pela Farmácia. Neste caso como a FM está agregada a uma Instituição Particular de Solidariedade Social (IPSS) está isenta de pagar este imposto.

12.2 Mecanismos fiscais

Os mecanismos fiscais ficam a cargo do departamento de contabilidade da Santa Casa de Montemor-o-Novo. Contudo, o processo de envio do SAF-T (*Standard Audit File for Tax Purposes*) para a Autoridade Tributária e Aduaneira é efetuado automaticamente pelo *Sifarma*.

13 OUTRAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

Durante o meu estágio na FM tive oportunidade de realizar diversas formações, entre elas:

- Formação *Nestlé Health Science®*: sobre suplementos hiperproteicos, hipercalóricos, suplementos para diabéticos, prevenção e tratamento de úlceras de pressão e cicatrização de feridas e alimentação básica adaptada;
- Formação MNSRM da *Sanofi Pasteur®* (*carena®*, *mitosyl®* e *telfast®*);
- Formação veterinária;
- Formação “intervenção farmacêutica no âmbito da perda de peso: estratégias de atuação com fitoterapia e suplementos alimentares;

- Ação de formação para sensibilização para a segurança contra incêndios e planos de segurança e normas de atuação em caso de emergência.

Também elaborei a pedido da DT dois procedimentos internos: um em relação à medição da temperatura e humidade e o outro sobre o fecho do mês.

Também tive oportunidade de ir lecionar algumas aulas de intervenção para a saúde na Universidade Sénior de Montemor-o-Novo.

14 CONCLUSÃO

A minha passagem pela farmácia comunitária foi fundamental para completar todo o percurso académico. De facto, pude comprovar que o setor apresenta muitas fragilidades e que a solidez de uma farmácia passa, em grande parte, pela gestão farmacêutica. As revisões de preços são constantes, a legislação está em constante alteração e a velocidade com que ocorrem introduções de novas tecnologias, torna a farmácia um setor único.

Alheio a tudo isto, a FM está inserida num meio onde os idosos correspondem à faixa etária que mais frequenta a farmácia. A dificuldade em comprar todos os medicamentos prescritos pelo médico, a fraca adesão à terapêutica e os erros de posologia são situações com que me deparei no dia-a-dia.

Acredito que o farmacêutico continua a ter um papel importante no aconselhamento-farmacoterapêutico e que é visto como fundamental para a sociedade. Contudo, haverá muitos desafios futuros e alguns que já se encontram a decorrer. É preciso fazer da farmácia (novamente) um local de eleição para os cuidados de saúde e não apenas um local que apenas dispensa medicamentos.

Por fim, devo acrescentar que me senti preparada e com muitas bases para a realização do estágio. Não tenho dúvidas que o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade

15 BIBLIOGRAFIA

- [1] Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto
- [2] Santos, H. J., et al.. - Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. 3ª Ed. Conselho Nacional da Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos, Junho de 2009.
- [3] Portaria nº827/2005 de 14 de Setembro
- [4] Deliberação nº1502/2014, de 3 de julho
- [5] Deliberação nº78/CD/2014 - (Áreas mínimas/farmácias)
- [6] Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro
- [7] Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro
- [8] Deliberação n.º 2473/2007, de 28 de Novembro
- [9] Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 14ª edição. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2011.
- [10] Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de Outubro
- [11] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto
- [12] Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de Junho
- [13] Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de Outubro
- [14] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED). Dispositivos Médicos. [cited 2016 23-05-2016]; *Available from:*
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS.
- [15] Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de Outubro
- [16] Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de Fevereiro
- [17] Código Deontológico dos Farmacêuticos
- [18] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED). Saiba mais sobre Portal RAM. 48ª edição. Julho de 2012. [cited 2016 28-05-2016]; *Available from:*
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAIS SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO/48_Portal_RAM.pdf
- [19] VALORMED. Quem Somos. [cited 2016 28-05-2016]; *Available from:*
<http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>.
- [20] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED). Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde [cited: 2016 28-05-2016];
Available from:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRES CRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO
- [21] Lei n.º11/2012, de 8 de Março
- [22] Portaria 224/2015, de 27 de Julho
- [23] Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio
- [24] Deliberação nº021/CD/2011
- [25] Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho

- [26] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED). Dispensa exclusiva em farmácia de oficina [cited: 2016 29-05-2016]; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTO_S_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Oficina
- [27] Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho
- [28] Decreto Regulamentar n.º 28/2009, de 12 de Outubro
- [29] Portaria n.º 222/2014, de 4 de novembro
- [30] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED). Saiba mais sobre Automedicação, Novembro de 2010 [cited: 2016 30-05-2016]; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PESQUISA/RESULTADOS_DA_PESQUISA
A
- [31] Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho
- [32] Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro
- [33] Decreto-lei 217/2008, de 11 de Novembro
- [34] Comité Português para a UNICEF. Manual de Aleitamento Materno. [cited 2016 31-05-2016]; Available from: http://www.unicef.pt/docs/manual_aleitamento.pdf.
- [35] Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de julho
- [36] Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho
- [37] Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de Abril
- [38] Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro
- [39] Ofício circular nº 1991/2013 da ANF
- [40] Ordem dos Farmaceuticos. (OF) Novo estatuto da OF [cited 2016 30-05-2016]; available from: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofWebInst_09/defaultArticleViewOne.asp?categoryID=1492&articleID=9895
- [41] Lei nº 34/2013, de 16 de maio
- [42] Lei n.º 103/2015, de 24 de agosto

Anexo I - Portarias e despachos de comparticipação especiais [26]

Patologia Especial	Âmbito	Comparticipação	Legislação aplicável
PARAMILOIDOSE	Todos os medicamentos	100%	Despacho 4 521/2001 (2ª série), de 31/1/2001
LÚPUS, HEMOFILIA, HEMOGLOBINOPATIAS	Medicamentos comparticipados	100 %	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
DOENÇA DE ALZHEIMER	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 13020/2011 (2ª série), de 20 de Setembro	37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras)	Despacho n.º 13020/2011, de 20/09
PSICOSE MANIACO-DEPRESSIVA	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Desp. 21 094/99, de 14/9
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 1234/2007 (2ª série), de 29 de Dezembro de 2006	90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º 8344/2012, de 12/06
ARTRITE REUMATÓIDE E ESPONDILITE ANQUILOSANTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho	69%	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06, alterado pelo Despacho n.º 12650/2012, de 20/09
DOR ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10279/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10279/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19/08, Despacho n.º 30995/2008, de 21/11, Despacho n.º 3285/2009, de 19/01, Despacho n.º 6229/2009 de 17/02, Despacho n.º 12221/2009 de 14/05, Declaração de Rectificação n.º 1856/2009, de 23/07, Despacho n.º 5725/2010 de 18/03,

Análise dos efeitos do sildenafil e do bosentano no aumento da capacidade física em doentes com Hipertensão Pulmonar Arterial

			Despacho n.º 12457/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5824/2011 de 25/03 e Despacho n.º 57/2014 de 19/12/2013
DOR CRÓNICA NÃO ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo o Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10280/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22187/2008, de 19/08, Despacho n.º 30993/2008, de 21/11, Despacho n.º 3286/2009, de 19/01 e Despacho n.º 6230/2009, de 17/02, Despacho n.º 12220/2009, de 14/05, Despacho n.º 5726/2010 de 18/03, Despacho n.º 12458/2010 de 22/07, Despacho n.º 5825/2011 de 25/03 e Despacho n.º 251/2014 de 23/12/2013
PROcriação MEDICAMENTE ASSISTIDA	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração de Rectificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º 5643/2010, de 23/03, Despacho n.º 8905/2010, de 18/05, Despacho n.º 13796/2012, de 12/10 e Despacho n.º 56/2014, de 19/12/2013
PSORÍASE	Medic. psoriase	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05
ICTIOSE	Medicamentos referidos nos números 13.3.1, 13.3.2 - Medicamentos queratolíticos e antipsoriáticos - e 13.4.2.2 - Medicamentos usados em afeções cutâneas - do Grupo 13 do Escalão C da tabela anexa à Portaria n.º 78/2014, de 3 de abril	90%	Despacho n.º 5635-A/2014, de 24/04

