



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Evidência de efeitos cancerígenos e  
anticancerígenos associados à Amiodarona  
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária e Investigação**

**Daniela Sofia Vieira Nunes**

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

Orientador: Prof. Doutor Gilberto Alves

Covilhã, junho de 2015



*Pedras no caminho?  
Guardo todas, um dia vou construir um castelo...*

Fernando Pessoa (1888-1935)



# Dedicatória

Aos meus pais e irmão,  
os meus verdadeiros pilares neste percurso.



# Agradecimentos

Ao finalizar este percurso, talvez dos mais difíceis até hoje, não poderia deixar uma palavra de agradecimento a todos os que estiveram ao meu lado.

Ao Professor Gilberto Alves, por ter aceitado orientar este trabalho, pelo acompanhamento prestado e prontidão com que respondeu a todas as minhas dúvidas.

Ao Dr. Pedro Marques e a toda a equipa da farmácia Carlos Pereira Lucas, no Entroncamento, pela disponibilidade, amizade e profissionalismo, tornando o estágio extremamente enriquecedor tanto a nível pessoal, quanto profissional. Serão, sem dúvida, um exemplo a seguir no meu futuro como profissional de saúde.

A todos os amigos que, de uma forma ou de outra, me acompanharam, apoiaram e incentivaram. Em especial à Joana, à Sílvia e à Catarina por terem sido a minha segunda família na Covilhã.

Aos meus pais, que sempre acreditaram em mim e que nunca me deixaram desistir. Obrigado por estarem presentes nesta minha etapa, por serem o pilar da minha vida e por nunca me deixarem faltar nada.

Ao meu irmão, o meu maior orgulho, por todo o seu apoio incondicional e por estar sempre ao meu lado.

Por último, e não menos importante, ao Gerson que acreditou mais em mim do que eu, por todo o valor que me dá e todo o incentivo. Obrigada pela paciência, por tolerares toda a minha teimosia, por todo o carinho e por me fazeres sorrir quando me apetece chorar. Obrigada por existires e por fazeres parte da minha vida.

A todos, um sincero obrigado!



## Resumo

O trabalho apresentado neste relatório, para a obtenção do grau de mestre, provém do conhecimento adquirido durante o estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O presente relatório encontra-se dividido em dois capítulos, cada um deles expõe uma das vertentes consideradas na unidade curricular. O estágio curricular apresenta-se como a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos de curso, constituindo um importante momento para vivenciar todas as tarefas desenvolvidas pelo farmacêutico.

No primeiro capítulo consta todo o trabalho de investigação desenvolvido intitulado: “Evidência de efeitos cancerígenos e anticancerígenos associados à Amiodarona”. A amiodarona é usada para tratar arritmias cardíacas, incluindo casos sintomáticos de fibrilhação auricular. Com o seu uso cada vez mais difundido e com o seu uso instituído numa terapêutica de longa duração começaram a aparecer casos de cancro relacionados com o uso da amiodarona. Em particular, estudos em animais, casos reportados e um estudo *coorte* de base populacional têm sugerido casos de cancro associados ao uso de amiodarona. Este trabalho incide sobre a crescente evidência na literatura que sugere que a terapêutica com a amiodarona, especialmente com o uso a longo prazo, pode aumentar o risco potencial de desenvolvimento de cancro. Do mesmo modo, este trabalho incidiu sobre a evidência de propriedades anticancerígenas relacionadas com a amiodarona. Efetivamente, estão descritos ensaios *in vitro* e ensaios clínicos muito encorajadores acerca destas propriedades. Perante estes dados, este trabalho apela também à necessidade de estudos mais definitivos a serem realizados para proporcionar uma resposta mais concreta acerca desta temática.

No segundo capítulo é abordada a experiência profissional adquirida durante o estágio em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Carlos Pereira Lucas, situada na cidade do Entroncamento no período de 1 de setembro a 21 de janeiro de 2015, sob a orientação do Dr. Pedro Marques. Neste estágio tive a oportunidade de contactar com o dia-a-dia de um farmacêutico numa farmácia comunitária. Este período de aprendizagem foi muito importante para o desenvolvimento de competências necessárias no meu futuro como farmacêutica. Desta forma pretende-se com este capítulo descrever todas as atividades desenvolvidas assim como todas as competências adquiridas.

## Palavras-chave

Amiodarona; Arritmias; Cancro/pele; Cancro/tiroide; Massas pulmonares; Anticancerígeno; Farmácia Comunitária.



# Abstract

The work presented in this report, to obtain the master's degree, comes from the knowledge acquired during the traineeship of the Master in Pharmaceutical Sciences. This report is divided into two chapters, where each one exposes one of the components considered in the curricular unit. The traineeship presents itself as an opportunity to apply the knowledge acquired over the course, being an important moment to experience all the tasks developed by the pharmacist.

In the first chapter is presented all the research work developed entitled "Evidence of carcinogenic and anticancer effects associated with Amiodarone." Amiodarone is used to treat cardiac arrhythmias, including symptomatic atrial fibrillation. With the use increasingly widespread and their use in established long-term therapy began to appear cancers associated with the use of amiodarone. In particular, animal studies, case reports and a population-based cohort study have suggested the association between the use of amiodarone and cancer. This work focused on increasing evidence in the literature suggesting that therapy with amiodarone, especially with long term use may increase the potential risk of developing cancer. Similarly, this work has also focused on the evidence of anticancer properties related to amiodarone. Indeed, *in vitro* assays and encouraging clinical trials on these properties have been reported. Given these data, this work also calls for the need for more definitive studies to be conducted to provide a more specific answer on this issue.

In the second chapter is addressed the professional experience acquired during the training in community pharmacy, held at the Pharmacy Carlos Pereira Lucas, located in the city of Entroncamento in the period from September 1 to January 21, 2015, under the supervision of Dr. Pedro Marques. At this stage I had the opportunity to contact with the day-to-day of a pharmacist in a community pharmacy. This learning period was very important for the development of skills needed in my future as a pharmacist. In this way it is intended with this chapter to describe all activities as well as all acquired skills.

## Keywords

Amiodarone; Cancer/skin; Cancer/thyroid; Pulmonary masses; Anticancer; Community Pharmacy.



# Índice

CAPÍTULO 1 - EVIDÊNCIA DE EFEITOS CANCERÍGENOS E ANTICANCERÍGENOS ASSOCIADOS À AMIODARONA .....	1
1. Introdução .....	1
1.1. Amiodarona .....	2
1.2. Farmacocinética da amiodarona .....	3
1.3. Segurança da amiodarona .....	4
1.4. Toxicidade .....	5
1.4.1.1. Tiroide .....	6
1.4.1.2. Pulmão .....	6
1.4.1.3. Pele .....	7
1.4.1.4. Fígado .....	8
1.4.1.5. Olho .....	8
1.4.1.6. Outros: gastrointestinal, neurológico e cardíaco .....	8
2. Objetivos .....	11
3. Métodos .....	13
4. Resultados .....	15
4.1. Evidência da indução de cancro pela amiodarona .....	15
4.1.1. Evidências de cancro cutâneo .....	19
4.1.2. Evidências de cancro da tiroide .....	21
4.1.3. Evidências de indução de massas pulmonares .....	23
4.2. Evidência de propriedades anticancerígenas .....	26
4.2.1. Processo autofágico na supressão tumoral .....	29
5. Considerações finais .....	33
6. Bibliografia .....	35
CAPÍTULO 2 - ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA .....	41
1. Introdução .....	41
2. Farmácia Carlos Pereira Lucas .....	41
2.1. Caracterização .....	41
2.2. Instalações .....	42
2.2.1. Exterior .....	42
2.2.2. Interior .....	42
2.3. Recursos humanos .....	43
2.4. Sistema informático .....	44
2.5. Informação e documentação científica .....	44
3. Aprovisionamento e armazenamento .....	44
3.1. Encomendas .....	44

3.2.	Receção, marcação de preços e armazenamento de encomendas .....	45
3.3.	Controlo de prazos de validade .....	46
3.4.	Devoluções.....	47
4.	Interação farmacêutico-utente-medicamento.....	48
5.	Dispensa de medicamentos.....	49
5.1.	Medicamentos sujeitos a receita médica.....	49
5.1.1.	Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial .....	50
5.1.2.	Regimes de participação.....	51
5.2.	Medicamentos não sujeitos a receita médica .....	51
6.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde .....	52
6.1.	Produtos de dermocosmética e higiene corporal .....	52
6.2.	Produtos dietéticos para alimentação especial .....	52
6.3.	Produtos dietéticos infantis .....	52
6.4.	Produtos fitoterapêuticos e Suplementos alimentares .....	53
6.5.	Dispositivos médicos .....	53
6.6.	Produtos de uso veterinário .....	54
6.7.	Medicamento homeopáticos.....	54
7.	Automedicação .....	54
8.	Preparação de medicamentos .....	55
8.1.	Preparações extemporâneas .....	56
9.	Outros cuidados de saúde prestados.....	56
10.	Contabilidade e Faturação .....	58
10.1.	Fim de Dia .....	58
10.2.	Conferência do receituário e Faturação.....	58
11.	OUTRAS ATIVIDADES .....	59
11.1.	VALORMED .....	59
11.2.	Cartão das Farmácias Portuguesas .....	59
11.3.	Recolha de radiografias .....	59
12.	Conclusão.....	60
13.	Bibliografia .....	61

# Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura química da amiodarona. ....	1
Figura 2 - Estrutura química do metabolito N-desetilamiodarona. ....	3
Figura 3 - Autofagia e cancro - adaptado de (102). ....	29
Figura 4 - Papel da autofagia na doença hepática e no cancro - adaptado de (96). ....	30
Figura 5 - apresentação de um modelo hipotético de autofagia regulada por MIR-224. Uso off-label da amiodarona como agente indutor autofágico na terapia de carcinoma hepatocelular - Adaptado de (105). ....	31



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Ensaio clínico com referência a desenvolvimento de cancro associado à amiodarona .....	15
Tabela 2 - SIRs estratificado por idade, sexo e duração do tratamento com amiodarona, adaptado de (62).....	16
Tabela 3 - Número de cancros específicos obtidos do estudo de Su et al. (62) .....	17
Tabela 4 - Casos reportados de cancro cutâneo potencialmente induzido pelo tratamento com amiodarona .....	19
Tabela 5 - Efeitos da amiodarona na glândula tiroide, adaptado de (71) .....	21
Tabela 6 - Casos reportados de cancro da tiroide induzido pelo tratamento com amiodarona .....	22
Tabela 7 - Casos reportados de aparecimento de massas pulmonares relacionado com o uso de amiodarona .....	24
Tabela 8 - Compilação de evidências anticancerígenas da amiodarona .....	28



## Lista de Acrónimos

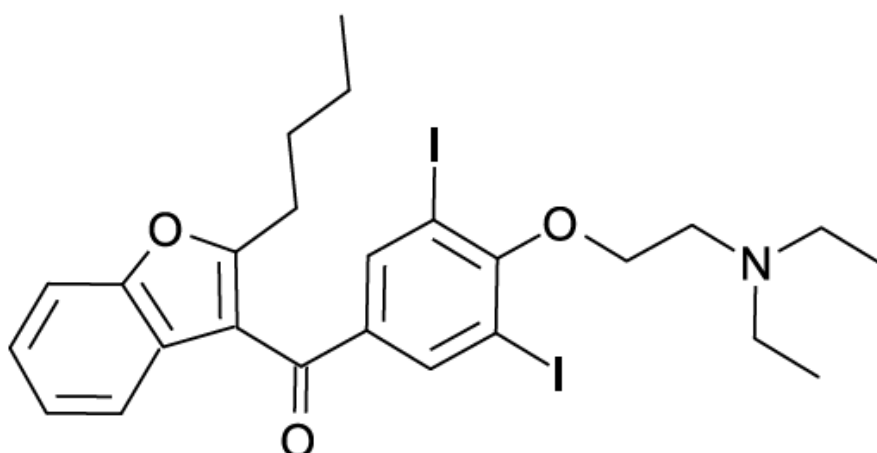
°C	Graus Celsius
μM	Micromolar
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
CCF	Centro de Conferência de faturas
AMI	Assistência Médica Internacional
CYP	Citocromo P450
DCI	Denominação Comum Internacional
Dr	Doutor
DT	Diretor técnico
Esp	Esperado
<i>f.s.a.</i>	Faça segundo a arte
FCPL	Farmácia Carlos Pereira Lucas
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
g	Grama
IMC	Índice de massa corporal
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
mg	miligrama
mm	Milímetros
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
obs	Observado
PVP	Preço de venda ao público
Ref	Referência
rT3	Triiodotironina reversa
SIR	Rácio de incidência <i>standard</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TAC	Tomografia Axial Computorizada
TIA	Tirotoxicose induzida pela amiodarona
TSH	Hormona estimulante da tiroide
UV	Ultravioleta
Vs	<i>versus</i>



# Capítulo 1 - Evidência de efeitos cancerígenos e anticancerígenos associados à Amiodarona

## 1.Introdução

A amiodarona é um fármaco antiarrítmico, com iodo na sua estrutura molecular (Figura 1), o qual é indicado para prevenção e tratamento de quadros recorrentes de taquiarritmias ventriculares e auriculares, especialmente em doentes com doença cardíaca subjacente (doença isquémica e/ou disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva sintomática, enfarte agudo do miocárdio recente associado a uma reduzida fração de ejeção, etc.) (1-3). Em dezembro de 1985 foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de arritmias. Algum tempo depois foi comprovada a sua eficácia no tratamento de manutenção da fibrilhação auricular, particularmente em casos sintomáticos (4,5).



**Figura 1 - Estrutura química da amiodarona.**

Com a expansão da prescrição da amiodarona na prática clínica e com o uso prolongado da mesma começaram a ser reportados casos de cancro (1,6-9) e aparecimento de massas pulmonares (9-15) relacionados com o uso deste fármaco. Em Portugal, no primeiro trimestre de 2014, foi publicado no Boletim de Farmacovigilância (16) do INFARMED um artigo referente ao risco de carcinogenicidade induzida pela amiodarona.

Também em maio de 2014 surgiu na comunicação social uma notícia que relatava o uso da amiodarona no tratamento do cancro do fígado. Esta notícia teve por base um estudo levado a cabo por investigadores em Taiwan (17).

Dada a incidência crescente de cancro e de doenças cardíacas, as quais exigem muitas vezes terapia farmacológica crónica, e atendendo, em particular, à suspeição recente de um risco aumentado de carcinogenicidade associado à amiodarona (16), surgiu o interesse em estudar

as evidências científicas que suportam tal relação. Ao mesmo tempo foram também identificados outros estudos que apoiam os potenciais efeitos anticancerígenos da amiodarona (17-25), justificando-se, assim, uma abordagem transversal que discuta de forma aprofundada e integrada estes efeitos antagônicos (risco potencial de desenvolvimento de cancro *versus* ação anticancerígena da amiodarona).

## 1.1. Amiodarona

A amiodarona [2-*n*-butil-3-(3,5-diiodo-4-dietilaminoetoxi-benzoil)-benzofurano] (26) tem um perfil farmacocinético incomum e um perfil eletrofisiológico ainda pouco conhecido (4). A utilização segura deste fármaco requer a supervisão cuidadosa do doente, no que diz respeito aos potenciais efeitos adversos (4,27).

Embora a amiodarona tenha sido inicialmente desenvolvida para o tratamento da angina, devido às suas propriedades vasodilatadoras (27-31), na década de 80 foi aprovada pela FDA para o tratamento de arritmias potencialmente fatais que não respondam a outros fármacos antiarrítmicos (30,32). Alguns ensaios randomizados sugeriram que a amiodarona em dose baixa é mais eficaz que outros agentes antiarrítmicos (33). A amiodarona é usada na terapêutica de arritmias ventriculares e supraventriculares e na fibrilhação auricular (4,28-32,34-36). O fármaco previne a recorrência de arritmias ventriculares e produz uma redução considerável no número de mortes súbitas em doentes com elevado risco (35).

Na década de 90 o uso deste fármaco aumentou e, tornou-se um dos antiarrítmicos mais comumente utilizado, devido à baixa propensão para causar efeitos adversos cardíacos (28,36,37).

Embora a amiodarona seja classificada como um agente antiarrítmico de classe III, também tem ações características de agentes de classes I, II e IV (27,38). São conhecidos os efeitos de bloqueio de canais iónicos (sódio, potássio e cálcio), bloqueio de recetores adrenérgicos e muscarínicos e bloqueio das vias de transdução intracelular (fosfolipase e hormona da tiroide) (32,38). Assim, a amiodarona tem propensão para induzir bradicardia e prolongar o intervalo QT (31).

## 1.2. Farmacocinética da amiodarona

A amiodarona, um derivado benzofurano (27,29), é uma molécula com iodo na sua constituição e apresenta propriedades extremamente lipofílicas (28,30,35,39).

Apresenta uma biodisponibilidade variável após administração oral, a qual pode variar entre 22 a 95% (29,30,32,34,35,40). A absorção é favorecida aquando da toma do fármaco juntamente com alimentos (35). A biodisponibilidade variável e limitada pode ser devida principalmente à absorção intestinal incompleta e, em menor escala, à extensão do metabolismo de primeira passagem (41).

A variabilidade na biodisponibilidade oral dificulta a estimativa das doses equivalentes oral e intravenosa (29).

O início de ação, após administração intravenosa, ocorre geralmente dentro de algumas horas, ao invés, o início de ação após administração oral pode levar 2 a 3 dias, ou frequentemente pode mesmo levar 1 a 3 semanas (31,32).

A amiodarona tem um volume de distribuição elevado e uma extensa ligação às proteínas plasmáticas. O tempo de semivida de eliminação é longo, como resultado da extensa ligação às proteínas plasmáticas e da libertação lenta dos tecidos (29,31,35,41).

A amiodarona sofre metabolismo hepático pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP), maioritariamente pela isoenzima CYP3A4 (29-31). Esta metabolização resulta num metabolito ativo, a *N*-desetilamiodarona (DEA), representado na figura 2, com efeito semelhante à própria amiodarona (30,32,35,42).

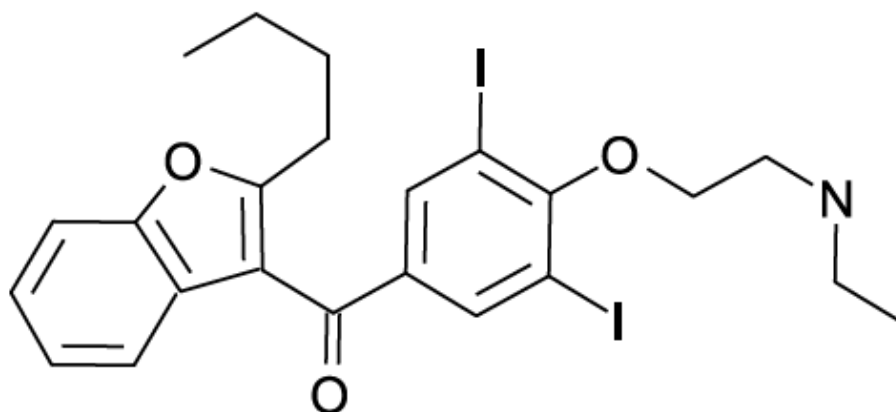


Figura 2 - Estrutura química do metabolito *N*-desetilamiodarona.

As concentrações nos tecidos, do fármaco e do seu metabolito, são muito elevadas (41). Como o fármaco é muito lipossolúvel, é acumulado em concentrações elevadas em tecidos ricos em lípidos e nos músculos, tais como, o fígado, os pulmões e a pele (29,31,34,35,39,43,44).

Após terapêutica de longa duração, a amiodarona tem uma semivida de eliminação que pode chegar aos 60 dias (28,31,34).

A eliminação da amiodarona é bifásica (31). Assim, quando a terapêutica é terminada existe uma fase de eliminação mais rápida que ocorre entre os primeiros 1 a 10 dias e onde ocorre uma redução de cerca de 50% dos níveis plasmáticos (31). Este fenómeno é consequência da eliminação a partir de tecidos altamente perfundidos (31). Segue-se depois uma segunda fase da eliminação a partir dos tecidos pouco perfundidos, que dura cerca de 53 dias (31).

A amiodarona é excretada maioritariamente nas fezes e a excreção renal é mínima (30-32,34).

### **1.3. Segurança da amiodarona**

A amiodarona é muito eficaz no tratamento de arritmias cardíacas, mas pode desencadear toxicidade significativa em cerca de 50% dos doentes submetidos ao tratamento com o fármaco (45). O tempo de semivida de eliminação longo da amiodarona é resultado da sua acumulação nos tecidos. Assim, a maioria dos efeitos adversos associados são despoletados pela exposição prolongada ao fármaco (29).

Em 1983, Morady *et al.* (45) desenvolveram um estudo acerca da eficácia e toxicidade de doses elevadas de amiodarona no tratamento de taquicardia ventricular e na fibrilhação ventricular. Foram estudados 154 doentes administrados com 800 mg/dia durante 6 semanas e uma dose de manutenção de 600 mg/dia; neste estudo constatou-se que 69% dos doentes continuaram o tratamento com a amiodarona ao longo de 6 a 53 meses de acompanhamento sem nenhum episódio recorrente, 6% tiveram uma recorrência não fatal de taquicardia ventricular e foram controlados com uma dose superior de amiodarona ou com a adição de outro fármaco antiarrítmico; em termos de toxicidade 51% dos doentes em estudo manifestaram um ou mais efeitos adversos relacionados com o uso da amiodarona, em 41% dos doentes foi requerida uma redução da dose de amiodarona e em 10% foi descontinuada a terapêutica com o fármaco.

Foi também levada a cabo uma meta-análise (46) com o intuito de estudar a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos decorrentes do uso da amiodarona em dose baixa quando comparado com grupos de estudo placebo. O estudo incidiu sobre 738 doentes que receberam amiodarona e 727 doentes tratados com placebo. A dose média de amiodarona administrada por dia rondou os 152 a 330 mg. A exposição à amiodarona durante um período mínimo de 12 meses resultou em probabilidades semelhantes às do placebo para a indução de efeitos

adversos hepáticos e gastrointestinais, mas em probabilidades significativamente maiores para a ocorrência de efeitos adversos a nível da tiroide, do sistema neurológico, da pele, do sistema ocular e ainda bradicardia.

Mais recentemente, em 2009, Doyle *et al.* (47) publicaram também uma meta-análise em que o principal objetivo foi avaliar a eficácia da amiodarona enquanto fármaco pertencente a uma estratégia terapêutica para alcançar o ritmo sinusal em doentes com fibrilhação auricular, tendo como comparação o tratamento com placebo ou grupo controlo. Nesta meta-análise foram analisados 12 ensaios clínicos randomizados que envolveram um total de 5060 doentes com fibrilhação auricular persistente. A amiodarona foi mais eficaz que o placebo ou o fármaco controlo no alcançar do ritmo sinusal (21,3 vs 9,2). A cessação da terapêutica com a amiodarona devido a efeitos adversos intoleráveis prevaleceu quando comparada com o grupo placebo ou o grupo controlo (10,7 vs 1,9); no entanto a amiodarona não foi associada a um aumento da incidência de hospitalizações.

Também em 2009, Piccini *et al.* (3) publicaram uma meta-análise onde compararam o tratamento com amiodarona *versus* placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da amiodarona na prevenção da morte súbita cardíaca. Nesta meta-análise compararam foi comprovado que a amiodarona reduziu o risco de morte súbita cardíaca em 26%, reduziu o número de mortes de causa cardiovascular em 18%. No entanto, o estudo indicou que a incidência de bradicardia foi mais comum nos doentes que receberam amiodarona (2,8% vs 1,5% no grupo placebo). A incidência de toxicidade hepática (1,9% versus 0,7%), pulmonar (2,9% versus 1,5%) e da tiroide (3,6% versus 0,4%) foi também superior nos doentes tratados com amiodarona em comparação com os doentes do grupo placebo.

## 1.4. Toxicidade

A amiodarona provoca uma multiplicidade de efeitos adversos. Esta diversidade pode dever-se à extensa distribuição do fármaco nos tecidos, à acumulação do fármaco em tecidos pouco perfundidos e, à sobreposição considerável entre as concentrações requeridas para o efeito terapêutico e as concentrações à qual se observam efeitos tóxicos (29).

Durante as últimas décadas, o *stress* oxidativo tem sido apontado como um indutor de processos biológicos e patológicos associados ao envelhecimento, inflamação e carcinogénese (48,49). De facto, um desequilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes pode resultar na acumulação celular de espécies reativas de oxigénio e conduzir a lesão e morte celular. A indução de lesão celular oxidativa associada à amiodarona tem sido um assunto controverso. Ainda assim, a amiodarona gera radicais livres *in vitro* e *in vivo* que podem estar envolvidos na patogénese da sua toxicidade (50). O mecanismo de lesão oxidativa é suscetível de ser evocado como uma das principais vias de toxicidade da amiodarona e de todos os efeitos

citotóxicos: inibição da proliferação celular, ativação da caspase 3 e a permeabilização da membrana que constituem mecanismos de resposta à lesão oxidativa (49).

Assim, o tratamento com amiodarona pode resultar em toxicidade manifestada em vários órgãos e sistemas, particularmente, na glândula tiroide, no pulmão, e nos sistemas hepático, ocular, dermatológico, gastrointestinal, neurológico e cardíaco (2,27,28).

#### **1.4.1.1. Tiroide**

A disfunção tiroideia é um dos efeitos adversos mais comumente descrito pela utilização de amiodarona. É um efeito dependente da dose e estima-se uma incidência de 3 a 4% com a administração de doses baixas do fármaco (27). A amiodarona contém 37% de iodo na sua composição e a sua estrutura é similar às hormonas da tiroide (51). O fármaco é responsável quer por efeitos tóxicos diretos na glândula tiroide quer por efeito indiretos em resultado do conteúdo de iodo libertado na circulação sistémica após a metabolização hepática (27,51). O efeito mais comum trata-se de um aumento dos níveis de tiroxina (T4) e triiodotironina reversa (rT3) e um decréscimo dos níveis de triiodotironina (T3) (52,53). Do ponto de vista clínico têm sido descritos duas síndromes de toxicidade induzida pela amiodarona: a toxicidade tipo 1 e a toxicidade tipo 2. A toxicidade tipo 1 é caracterizada por sinais e sintomas compatíveis com uma produção excessiva de hormonas da tiroide e é tipicamente observado em doentes com doença da tiroide pré-existente, como bócio nodular tóxico ou doença de Graves; nestes doentes, a carga de iodo causada pelo tratamento com a amiodarona resulta numa produção excessiva de hormonas da tiroide. A toxicidade tipo 2 é caracterizada por sinais clínicos e sintomas típicos de tiroidite, devido à destruição de células foliculares da tiroide induzida pela amiodarona. No entanto, a maioria dos doentes apresentam-se com uma síndrome clínica sobreposta incluindo as toxicidades tipo 1 e tipo 2 induzidas por amiodarona (37).

#### **1.4.1.2. Pulmão**

A toxicidade a nível pulmonar é um dos efeitos adversos mais severos e pode ser ocasionalmente fatal (28,54). Estima-se que a incidência de toxicidade pulmonar rode os 5 a 10% dos doentes tratados com doses de 400 mg por dia, mas decresce consideravelmente para doses mais baixas do fármaco (27). Existem fatores que podem potenciar a suscetibilidade dos doentes à toxicidade pulmonar induzida pela amiodarona, entre eles a idade, complicações pulmonares pré-existentes, doses cumulativas do fármaco e a duração do tratamento (27,55). A toxicidade pulmonar é caracterizada pelo aparecimento de manifestações clínicas como

tosse, dispneia, febre, perda de peso, dor no tórax ao respirar e infiltrados pulmonares bilaterais (27,55). A toxicidade pulmonar aguda tem sido reportada em formas de edema alveolar, pneumonite intersticial e síndrome respiratório agudo. A toxicidade crônica manifesta-se por fibrose pulmonar e doença pulmonar intersticial (27). Também estão descritos efeitos tóxicos diretos sobre as células pulmonares e lesões imunológicas indiretas. Tem sido observado nos doentes com toxicidade pulmonar induzida pela amiodarona pneumonite intersticial, acumulação de macrófagos carregados de lípidos nos espaços alveolares e vários graus de fibrose. Outras manifestações raras de toxicidade são hemorragias alveolares difusas e bronquiolite obliterante (37).

Um estudo levado a cabo por Kennedy *et al.* (56) analisou 15 doentes com toxicidade pulmonar associada à amiodarona e comparou-os com 5 doentes tratados com amiodarona sem evidência de efeito tóxico. Seis dos 15 doentes que manifestaram efeitos tóxicos apresentavam uma doença aguda que se assemelhava a uma doença infecciosa. Sete dos 15 doentes apresentavam opacidades no espaço aéreo, e 5 apresentavam infiltrados bem localizados. A pneumonia intersticial com os macrófagos alveolares espumosos foi o achado patológico mais comum. Os macrófagos espumosos também estavam presentes em 3 dos 5 doentes sem evidência de efeitos tóxicos. Todas as características de toxicidade da amiodarona são multiformes e podem mimetizar doenças infecciosas. Enquanto as alterações patológicas são frequentemente características, nem os macrófagos espumosos nem inclusões citoplasmáticas distinguem doentes com toxicidade de doentes sem toxicidade manifestada pelo uso da amiodarona (56).

### **1.4.1.3. Pele**

A fotossensibilidade e a descoloração de *blue-gray* são muito descritas como efeitos adversos dermatológicos relacionados com o uso de amiodarona (37). A fotossensibilidade desenvolve-se em 25 a 75% dos doentes e cerca de 10% destes desenvolvem descoloração cutânea, especialmente na face. Na sequência do uso prolongado de amiodarona pode desenvolver-se descoloração de *blue-gray* (27). A hiperpigmentação é devida à acumulação de amiodarona e dos seus metabolitos na pele (57); histopatologicamente, a fototoxicidade desenvolvida após tratamento com amiodarona tem sido relacionada com depósitos de lipofuscina (52).

#### **1.4.1.4. Fígado**

Pelo seu elevado teor lipídico, o fígado é um órgão que idealmente favorece a acumulação de amiodarona (37). A toxicidade hepática da amiodarona manifesta-se com uma elevação dos níveis de transaminases hepáticas (27). Os doentes devem ser sujeitos a testes analíticos para monitorizar a função hepática, uma vez que o doente não manifesta sintomas de toxicidade (27,35).

#### **1.4.1.5. Olho**

A toxicidade ocular foi uma das primeiras manifestações de toxicidade não cardíaca descritas resultante do uso da amiodarona. Em estudos publicados a prevalência de toxicidade ocular rondou os 1,4 a 11,4%. Quase todos os tecidos oculares têm evidenciado alterações patológicas após a exposição à amiodarona, no entanto nem todas essas alterações se traduzem em sintomas clínicos. De facto, a maioria dos doentes tratados com a amiodarona não experienciam nenhum sintoma ocular. Porém, o achado ocular mais comum é a presença de depósitos na córnea. Adicionalmente, também alguns casos de retinopatia têm sido reportados (35,37).

#### **1.4.1.6. Outros: gastrointestinal, neurológico e cardíaco**

A toxicidade da amiodarona pode afetar outros órgãos ou sistemas. Os sintomas gastrointestinais incluem náuseas, anorexia e obstipação. A maioria destes sintomas estão relacionados com a dose e geralmente melhoram quando a dose é reduzida (35).

A toxicidade neurológica associada com a amiodarona pode incluir ataxia, parestesias e tremor. A neuropatia periférica também tem sido reportada. Os mecanismos de toxicidade neurológica central não estão bem definidos, mas a amiodarona tem demonstrado capacidade para atravessar a barreira hemato-encefálica. (37).

A bradicardia e o bloqueio cardíaco ocorrem em 1 a 3% dos doentes que recebem amiodarona. Embora a maior parte dos doentes submetidos ao tratamento com amiodarona manifestem um prolongamento do intervalo QT, a taquicardia ventricular polimórfica (*torsades de pointes*) é rara. A amiodarona está contraindicada em doentes com bloqueio cardíaco de nível 2 ou 3 e que não tenham *pacemaker*. A amiodarona administrada intravenosamente pode causar bloqueio cardíaco ou bradicardia em 4,9% e hipotensão em 16% dos doentes (35).

Perante todas as evidências apresentadas e discutidas relacionadas com a eficácia e segurança da amiodarona é indiscutível a sua utilidade clínica e a sua superioridade terapêutica particularmente em condições clínicas de risco elevado; todavia, também não podem ser ignorados os efeitos adversos e a toxicidade a ela associada, justificando-se, assim, uma farmacovigilância ativa em doentes medicados com amiodarona.



## 2.Objetivos

As doenças cardiovasculares estão em crescimento constante e são utilizados vários esquemas terapêuticos. A amiodarona por ter sido considerada um fármaco seguro e eficaz no tratamento de arritmias (28), teve uma utilização crescente a partir da década de 90.

Assim, ao deparar-me com indícios de potencial carcinogenicidade associada ao uso deste fármaco assim como dados que sugerem que a amiodarona tem potencial anticancerígeno, o presente trabalho tem como principal objetivo investigar e compilar as evidências disponíveis na literatura que suportam os efeitos cancerígenos e anticancerígenos atribuídos à amiodarona. Desta forma, mais especificamente, tem-se por objetivos:

- sintetizar e discutir os casos reportados e os estudos relacionados com os efeitos cancerígenos da amiodarona;
- sintetizar e discutir os estudos que apoiam a atividade anticancerígena da amiodarona.



### 3. Métodos

Para realizar este trabalho efetuou-se uma pesquisa na base de dados *Pubmed* a partir das seguintes palavras-chave: “*amiodarone and toxicity*”, “*amiodarone and lung*”, “*amiodarone and basal cell*”, “*amiodrone and papillary cancer*”, “*amiodarone and cancer*”, “*amiodarone and autophagy*”, “*amiodarone and P-glycoprotein*”, “*amiodarone and adverse effects and meta-analysis*”, “*amiodarona and skin*”, “*amiodarone and lung*”, “*amiodarone and thyroid*” e “*amiodarone and gastrointestinal cancer*”.

Também a bibliografia dos artigos mais relevantes obtidos através desta pesquisa foi utilizada com o intuito de complementar o trabalho com o máximo de informação.



## 4. Resultados

### 4.1. Evidência da indução de cancro pela amiodarona

Nos quinze estudos analisados na meta-análise anteriormente descrita de Piccini *et al.* (3), quatro deles reportaram mortes pelo aparecimento de cancro após a terapêutica com a amiodarona (58-61). Nestes quatro ensaios clínicos, o desenvolvimento de mortes relacionadas com cancro é mais notório no grupo de doentes tratados com amiodarona (tabela 1).

**Tabela 1 - Ensaios clínicos com referência a desenvolvimento de cancro associado à amiodarona.**

Grupo amiodarona <sup>a)</sup>	Grupo placebo	Duração do estudo (meses)	Dose de amiodarona (mg/dia)	Cancro Grupo amiodarona <sup>b)</sup>	Cancro Grupo placebo <sup>c)</sup>	Ref.
16	14	23	200	2	0	(58)
305	308	12	400	1	0	(59)
743	743	21	200	6	4	(60)
542	531	6	-	4	0	(61)

a) Grupo de estudo de indivíduos tratados com amiodarona; b) Número de pessoas que desenvolveu cancro no grupo controlo com terapêutica amiodarona; c) Número de pessoas que desenvolveu cancro no grupo controlo

Os dados apresentados na tabela 1 sumarizam os casos de aparecimento de cancro que resultaram em morte. Os estudos foram desenvolvidos com o intuito de estudar a eficácia da amiodarona com grupos de estudo randomizados. Após análise desta tabela podemos observar um número ligeiramente superior de mortes relacionadas com o desenvolvimento de cancro nos doentes que utilizaram a amiodarona na terapêutica de arritmias cardíacas. De salientar uma particularidade nestes dados e contrariamente ao que seria de esperar, o aumento de incidência mais relevante verificou-se no período mais curto de estudo.

Um outro ensaio, não incluído no estudo acima referido, conduzido por Roy *et al.* (33) comparou a eficácia da amiodarona na manutenção do ritmo sinusal com dois outros fármacos antiarrítmicos (sotalol e propafenona) para a prevenção da recorrência de fibrilhação auricular. Os efeitos adversos clinicamente relevantes da amiodarona incluíram a toxicidade pulmonar em quatro doentes, o hipotiroidismo em dois doentes, e hipertiroidismo num doente, e todos estes efeitos adversos levaram à descontinuação do tratamento com a amiodarona. Com enfoque na mortalidade não cardiovascular, foram relatadas quatro mortes no grupo de tratamento com a amiodarona e quatro mortes nos grupos de tratamento com sotalol/propafenona. Destas oito mortes, cinco foram relacionadas com o aparecimento de

cancro. No entanto o estudo não especificou a qual dos grupos pertenciam estes doentes (grupo amiodarona ou outros grupos) nem que tipo de cancro foi desenvolvido.

Su *et al.* (62) monitorizaram um estudo retrospectivo durante cerca de dois anos, nele incluíram 6851 doentes tratados com amiodarona e excluíram do estudo 433 doentes com antecedentes cancerígenos. Durante o estudo detetaram o aparecimento de 280 casos de cancro. Quando comparados com a população em geral, os doentes que recebem amiodarona têm um risco aumentado de desenvolver cancro. Como se pode concluir pela tabela 2, o número total de cancro está aumentado no sexo masculino (SIR<sup>1</sup> 1,18), mas não no sexo feminino (SIR 0,99). No subgrupo analisado pela idade, os SIRs não foram significativamente diferentes da unidade, exceto para os doentes do sexo masculino na faixa etária dos 20 aos 59 (SIR 1,67) e para idade superior a 80 anos (SIR 1,41). A incidência de cancro foi aumentada durante 1 ano de tratamento com a amiodarona (SIR 1,43), mas não após 1 ano de terapêutica com a amiodarona (SIR 1,02). Em relação ao subgrupo estudado pelas doses diárias cumulativas, após 3 anos de terapia, os SIRs para os doentes com dose diária cumulativa superior a 180<sup>2</sup> aumentaram significativamente. Em contraste, doentes com doses cumulativas diárias inferiores ou iguais a 180<sup>3</sup> não apresentaram um aumento do risco de desenvolvimento de cancro.

**Tabela 2 - SIRs estratificado por idade, sexo e duração do tratamento com amiodarona, adaptado de (62).**

	Total			Masculino			Feminino		
	Observado	Esperado	SIR	Obs	Esp	SIR (95%)	Obs	Esp	SIR (95%)
<b>Todos os cancros</b>	280	250,21	1,12	198	167,29	1,18	82	82,91	0,99
<b>Idade</b>									
20-59	32	22,07	1,45	24	14,37	1,67	8	7,70	1,04
60-79	168	164,01	1,02	118	113,27	1,04	50	50,74	0,99
>80	80	64,12	1,25	56	39,64	1,41	24	24,78	0,98
<b>Duração tratamento</b>									
0-1	84	58,70	1,43	55	38,70	1,42	29	20,00	1,45
>1	196	191,51	1,02	143	128,59	1,11	53	62,91	0,84
1-5	140	136,63	1,02	100	91,33	1,09	40	45,30	0,88
>5	56	54,58	1,02	43	37,26	1,15	13	17,62	0,74
<b>Dose diária cumulativa<sup>a)</sup></b>									
≤180 <sup>b)</sup>	46	51,49	0,89	37	34,40	1,08	9	17,09	0,53
>180 <sup>b)</sup>	73	56,98	1,28	57	38,99	1,46	16	17,99	0,89

SIR - rácio de incidência *standard*. <sup>a)</sup> Pessoas dentro dos primeiros 3 anos foram excluídas para permitir o período de latência entre a exposição e o desenvolvimento de cancro clinicamente significativo; <sup>b)</sup> Sem unidades de medida por omissão no artigo original

<sup>1</sup> SIR - rácio de incidência *standard*

<sup>2</sup> Não é indicado unidade de medida por omissão no artigo original

<sup>3</sup> Não é indicado unidade de medida por omissão no artigo original

Os cancros mais observados por Su et al. (62) ocorreram no trato digestivo, fígado e sistema biliar, colón e reto e sistema genitourinário, descritos na tabela 3. Os investigadores não observaram um aumento no risco de cancro de pulmão e de pele entre os doentes tratados com amiodarona em relação à população em geral e, apenas houve uma associação mínima com o cancro na tiroide observada nesses doentes. Isto pode ser devido ao pequeno número destes casos de cancro, bem como outras limitações do estudo, como o período de seguimento relativamente curto, o cálculo de doses cumulativas diárias apenas no primeiro ano de tratamento com amiodarona, e a falta de informação sobre outros fatores de risco que poderiam contribuir para o aparecimento de cancro. Contudo, os casos mais comumente reportados são o cancro na tiroide, cancro na pele e massas pulmonares que podem mimetizar cancro.

**Tabela 3 - Número de cancros específicos obtidos do estudo de Su et al. (62).**

Local do Cancro	Nr total de casos Observados	Sexo Masculino	Sexo Feminino
<b>Total Cancros</b>	<b>280</b>	<b>198</b>	<b>82</b>
Cabeça e pescoço	22	18	4
<b>Digestivo</b>	<b>124</b>	<b>90</b>	<b>34</b>
Esófago	3	2	1
Estomago	17	16	1
Cólón e reto	47	33	14
Fígado e trato biliar	51	34	17
Pâncreas	6	5	1
<b>Pulmão e mediastino</b>	<b>44</b>	<b>37</b>	<b>7</b>
Ossos	1	1	0
<b>Pele</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>0</b>
Mama	9	0	9
<b>Geniturinário</b>	<b>47</b>	<b>30</b>	<b>17</b>
Cérvix	4	-	4
Útero	4	-	4
Ovário	3	-	3
Próstata	22	22	-
Bexiga	6	4	2
Rim	8	4	4
<b>Tiroide</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Hematológico	14	11	3
Outros	12	5	7

Como se pode observar na tabela 3, o sexo masculino tem um risco mais aumentado para a incidência de cancro. Su *et al.* (62) apresentaram ainda uma explicação para este facto; o sexo feminino tem uma clearance aumentada em cerca de 37% em relação ao sexo oposto e a isoforma 3A4 do citocromo P450 tem uma atividade diferente em cada um dos sexos.

Estudos prévios de mutagenicidade foram negativos e um estudo em animais mostrou o potencial carcinogénico da amiodarona (2,63,64).

### 4.1.1. Evidências de cancro cutâneo

Um dos efeitos adversos reconhecidos pelo uso da amiodarona trata-se da fotossensibilidade. A amiodarona induz fotossensibilidade em cerca de 10 a 50% dos doentes, podendo manifestar-se sob forma de hiperpigmentação ou, em menor escala, em descoloração de *blue-gray* (2,65-67). O risco de desenvolvimento de fototoxicidade, como resultado da administração de amiodarona, pode ser aumentado com a exposição solar excessiva ou, estar relacionado com a dose cumulativa do fármaco e a duração da terapêutica (2,66). Os sinais e sintomas da reação de fototoxicidade desenvolvem-se em duas horas de exposição solar. Inicialmente instala-se uma sensação de queimadura e prurido, seguido do aparecimento de um eritema (66,68). A intensidade desta reação pode ser atenuada por uma redução da dose ou a retirada do fármaco (68). A sensibilidade à luz pode persistir por 4 meses após a interrupção da administração do fármaco (65). A pigmentação cutânea desaparece lentamente após a supressão do tratamento, no entanto, pode persistir por meses ou anos; uma vez que os metabolitos resultantes podem persistir na pele por meses (66,69).

A reação fototóxica pode ser causada por danos nas membranas celulares através da energia transferida a partir dos raios UV e, pela conversão fotoquímica do fármaco original no seu metabolito, *N*-desetilamiodarona, que tem igualmente alta fototoxicidade (65). Após a exposição aos raios UV, a amiodarona sofre desidrodinização, formando-se um radical aril. Posteriormente, com sucessivas transformações leva ao aparecimento de um radical peróxido que promove uma reação de peroxidação. A reação, anteriormente descrita, favorece o depósito de lipofuscina na pele, responsável pela fototoxicidade neste órgão (69).

Os casos reportados em que, a amiodarona levou ao aparecimento de cancro cutâneo, estão compilados na tabela 4. Em ambos os casos nenhum dos doentes apresentava histórico de doenças malignas na família nem exposição solar excessiva.

**Tabela 4 - Casos reportados de cancro cutâneo potencialmente induzido pelo tratamento com amiodarona.**

Género, idade	Duração do tratamento	Dose de amiodarona	Sintomas	Histopatologia	Ref.
Feminino 60 anos	3 anos	-	Fotossensibilidade	Basalioma (6 mm); Carcinoma células basais	(5)
Masculino 74 anos	8 anos	200-400 mg/dia	Fotossensibilidade; descoloração	Carcinoma das células basais; Melanoma maligno	(6)

Maoz *et al.* (6) reportaram um caso de terapêutica com amiodarona durante 8 anos (200-400 mg/dia) para o controlo da fibrilhação auricular. No primeiro ano verificaram fototoxicidade e erupção fototóxica. Após quatro anos de terapia desenvolveu carcinoma de células basais. Também Hall *et al.* (5) reportaram, uma circunstância, em que após cinco anos de cessação de tratamento com amiodarona devido a uma arritmia ventricular e supraventricular resistente, o doente desenvolveu lesões cutâneas, advindo de uma marcada fotossensibilidade durante a toma do fármaco.

Em suma, não está descrita nenhuma relação direta entre o cancro cutâneo e o uso de amiodarona. Contudo, o aumento de fotossensibilidade e a descoloração de *blue-gray* podem favorecer o desenvolvimento de um carcinoma (5,6).

### 4.1.2. Evidências de cancro da tiroide

A amiodarona tem um efeito complexo na fisiologia da tiroide. O tratamento crónico com este fármaco está associado a alterações substanciais nos resultados dos testes funcionais da tiroide (70). O efeito produzido na glândula tiroide parece resultar de dois mecanismos expostos na tabela 5.

**Tabela 5 - Efeitos da amiodarona na glândula tiroide, adaptado de (71).**

Efeito intrínseco	Efeito induzido pelo iodo
Bloqueio da hormona tiroide dentro das células	Falha no escape ao efeito Wolff-Chaikoff
Inibição da 5'-desiodinase tipo I e II	Potenciação autoimune
Diminuição da ligação de T3 ao seu recetor	Desregulação da síntese hormonal
Citotoxicidade tiroideia	

Os efeitos intrínsecos advêm da inibição da atividade da 5-desiodinase, diminuindo a monodesiodinação da tiroxina (T4) a triiodotironina (T3). Assim, a amiodarona inibe a conversão de T4 em T3 e pode causar a diminuição dos níveis de T3 e o aumento dos níveis de T4 (2,70). A grande quantidade de iodo libertado durante o metabolismo da amiodarona leva a um bloqueio adaptativo de iodo e à consequente biossíntese de hormona da tiroide. Devido à libertação de iodo inorgânico, ou talvez por outras razões, a amiodarona pode causar hipotiroidismo ou hipertiroidismo. O hipotiroidismo afeta 2 a 4% dos doentes, enquanto o hipertiroidismo ocorre em cerca de 2% dos doentes. No entanto, esta incidência pode aumentar nos doentes com ingestão inadequada de iodo na dieta (2,72,73). Nem todos os doentes têm a capacidade de se conseguir adaptar à carga excessiva de iodo. A exposição a níveis suprafisiológicos de iodo pode refletir-se em tirotoxicose induzida pela amiodarona (TIA) (70,74). A TIA ocorre em 6 a 10% dos doentes e ocorre mais frequentemente em áreas com défice de iodo (75). A TIA tipo I é característica em doente com pré-existência de anormalidades na tiroide; o tipo II resulta de tiroidite inflamatória destrutiva (53). A administração de amiodarona pode potenciar a toxicidade da radiação na glândula tiroide. Juntando ambos os fatores pode aumentar a atividade carcinogénica da amiodarona (76).

Pitsiavas *et al.* (73) reportaram que a amiodarona induz distorção da glândula tiroide, apoptose e defeitos no reticulo endoplasmático. Inaba *et al.* (7) reportaram um caso em que o doente, com baixos níveis de TSH, elevados níveis de T3 e, concomitantemente elevados níveis da hormona T4, desenvolveu lesões multinodulares em ambos os lobos da tiroide. Os

investigadores procederam à biópsia da amostra e observaram corpos de inclusão intranucleares, núcleos atípicos e alteração mitótica. A lesão foi diagnosticada de cancro papilar. O exame histológico descrito no estudo de Cattaneo *et al.* (8) mostrou lesão tecidual focal com degeneração e vacuolização de células foliculares e inflamação linfocitária e granulomatosa com muitos macrófagos espumosos. O caso reportado por Saad *et al.* (1) revelou, através de examinação microscópica, que o maior nódulo identificado está coberto por uma cápsula espessa, composto por folículos revestidos por células cuboides com sobreposição de núcleos e a membrana nuclear irregular. Analisaram, ainda, o ADN tumoral ao nível do gene BRAF e o codão 61, assim como o ARN, no entanto, o tumor não revelou nenhuma alteração genética. Com este achado, pode sugerir-se que estão envolvidas outras alterações moleculares e/ou vias de sinalização, ainda não descritas.

*Guan et al.* (77) levaram a cabo um estudo com o objetivo de investigar a relação entre a mutação do gene BRAF e a ingestão de iodo em doentes com cancro papilar da tiroide. Este estudo estabeleceu que a elevada ingestão de iodo é um fator de risco significativa para a ocorrência de mutações BRAF na glândula tiroide e, portanto, pode ser um fator de risco importante para o desenvolvimento de cancro tiroideu papilar. Por sua vez, Saad *et al.* (1), revelaram que mutações no gene BRAF, codão 61 N-ras, codão 61 H-ras e na via da proteína cinase foram identificadas em cerca de 70% dos cancros tiroideus (1). Extrapolando estes dados para o assunto estudado neste trabalho podemos especular que a elevada percentagem de iodo presente na amiodarona pode promover a mutação do gene BRAF na tiroide e por consequente irá estimular o aparecimento de cancro na tiroide.

Os casos descritos acima encontram-se compilados na tabela 6.

**Tabela 6 - Casos reportados de cancro da tiroide induzido pelo tratamento com amiodarona.**

Género, idade	Duração do tratamento	Dose de amiodarona	Sintomas	Histopatologia	Ref.
Masculino 61 anos	3 anos	200 mg/dia	Tirotoxicose; lesões multinodulares	Carcinoma papilar	(7)
Masculino 67 anos	2 anos	200 mg/dia	Crise taquicárdica, tirotoxicose	Cancro papilar	(8)
Masculino 59 anos	2 anos	-	Tirotoxicose, lesão nodular	Carcinoma papilar	(1)

### 4.1.3. Evidências de indução de massas pulmonares

A toxicidade pulmonar resultante da administração da amiodarona constitui um dos efeitos adversos mais perigosos da amiodarona devido à sua elevada mortalidade (78). A incidência de toxicidade pulmonar estima-se em mais de 61% e a mortalidade associada estima-se em cerca de 1 a 33% (79). Existem diversos mecanismos sugestivos de toxicidade pulmonar. No entanto, as hipóteses mais aceites prendem-se com os efeitos citotóxicos diretos nos pneumócitos tipo II e no parênquima pulmonar; assim como um mecanismo imunológico em doentes geneticamente predispostos (80-82). Os efeitos tóxicos diretos justificam-se com a natureza catiónica anfifílica, tornando a molécula insolúvel no meio lisossomal e, promotora da desregulação das enzimas lisossomais com a consequente desestabilização das membranas e o desenvolvimento de fosfolipidose (81,83). A outra teoria implica uma resposta imune adaptativa (83). A amiodarona e o seu metabolito, *N*-desetilamiodarona, são moléculas anfifílicas, acumulando-se nos tecidos, tal como o pulmão (82). A substância tem potentes efeitos inibitórios na fosfolipase lisossomal o que conduz à acumulação da substância nas estruturas membranares (84).

Num estudo em que se usou tomografia computadorizada para a avaliação da toxicidade pulmonar induzida pela amiodarona foram observados 34 doentes tratados por mais de 2 anos com o fármaco e uma dose cumulativa superior a 100 g. Sete destes doentes apresentaram sinais de toxicidade pulmonar induzida pela amiodarona; cinco apresentaram fibrose intersticial, um apresentou pneumonia e outro apresentou um misto de fibrose e pneumonia (85).

Em radiografias são visíveis opacidades difusas ou localizadas nos alvéolos. Na toxicidade pulmonar induzida pela amiodarona são desenvolvidas massas subpleurais e nódulos pulmonares (10-15,86,87). Estudos em autópsias mostraram que, após um ano de cessação de tratamento com a amiodarona, ainda são detetáveis quantidades significantes da substância (82).

Na tabela 7 estão referenciados casos reportados de doentes que desenvolveram massas pulmonares após terapêutica com a amiodarona. Em nenhum dos casos reportados nesta tabela se registaram fatores de risco prévio. Isto é, nenhum dos doentes mencionados era fumador nem tinha predisposição genética para doenças pulmonares.

**Tabela 7 - Casos reportados de aparecimento de massas pulmonares relacionado com o uso de amiodarona.**

Género, idade	Duração tratamento	Dose de amiodarona	Sintomas	Histopatologia	Ref.
Masculino 64 anos	7 anos	400 mg/dia	Tosse não produtiva, febre	Massa nebulosa com 3 cm no pulmão esquerdo; 4 nódulos com 0,8 a 1 cm	(15)
Masculino 67 anos	7 anos	200 mg/dia	Dispneia	Massa com cerca de 1cm no lobo inferior direito	(10)
Masculino 67 anos	4 anos	200 mg/dia	-	Massa isolada, 5 cm, lobo superior direito	(11)
Feminino 73 anos	5 anos	1000 mg/semana	Dispneia, tosse não produtiva	Massa pulmonar no pulmão esquerdo e múltiplos nódulos em ambos	(14)
Masculino 53 anos	1 ano	400 mg/dia	Febre baixa, tosse não produtiva	Massa pulmonar no pulmão esquerdo	(12)
Masculino 66 anos	-	-	Dispneia	Massas pulmonares	(13)

Kimura *et al.* (10) reportaram um caso em que a tomografia computadorizada revelou uma massa pulmonar clinicamente suspeita de ser cancro pulmonar. Após análise em microscopia eletrónica visualizaram-se macrófagos intra-alveolares com citoplasma espumoso e corpos mieloides. A lesão foi posteriormente caracterizada em não neoplásica. A sua composição revelou infiltrados linfoplasmocitários nas paredes alveolares, acumulação intra-alveolar de macrófagos e, hemorragia focal. O caso reportado por Azzam *et al.* (15) mostrou, através da análise do aspirado da massa pulmonar, a presença de histócitos espumosos, pneumócitos tipo II e, fragmentos de tecidos moles benignos sem células malignas. A captação de 18F fluorodesoxiglucose pela massa sugeriu a presença de uma neoplasia maligna. Neste caso encontraram-se ainda outros achados sugestivos de uma neoplasia maligna, como por exemplo, perda de peso e a presença de nódulos pulmonares. No entanto, a biópsia da massa pulmonar não incluiu nenhuma célula maligna.

Embora nenhum dos casos acima apresentados tenha sido confirmado como cancro pulmonar parece-me do maior interesse a inclusão destes casos neta revisão. Inicialmente a maioria destes casos foi dúbia quanto a sua classificação, quer pela apresentação das massas pulmonares quer pelos sintomas concomitantes que nos indiciam uma doença cancerígena. No entanto, as biópsias das massas mostraram a presença de macrófagos espumosos e inflamação intersticial, mas sem evidência de malignidade. O tratamento da toxicidade pulmonar, na

maioria dos casos, incluiu a descontinuação do uso da amiodarona, o controle de fatores de risco e o uso de corticosteroides. Com tantos relatos de toxicidade originando massas pulmonares que mimetizam o cancro, e com a maioria das biópsias a sugerir a exposição à amiodarona que, pode ser simplesmente uma questão de tempo até que o primeiro caso de cancro pulmonar induzido pela amiodarona seja relatado.

## 4.2. Evidência de propriedades anticancerígenas

Vários ensaios *in vitro* indicaram que a glicoproteína-P (gp-P), localizada na membrana plasmática, funciona como uma bomba de efluxo dependente de ATP (88-90). A bomba de efluxo consiste no mecanismo mais estudado para explicar a resistência aos fármacos na terapêutica do cancro, principalmente para a resistência às antraciclinas (91,92). A identificação de agentes que revertem a resistência aos antineoplásicos pode ser vantajoso no sucesso da quimioterapia do cancro (88,93). A potência de inibição foi testada para várias moléculas onde a amiodarona comprovou ser um dos fármacos mais eficaz nesta inibição (91). A amiodarona tem mostrado ser eficiente na reposição da sensibilidade às antraciclinas, através da inibição da gp-P (18,21,90,94). Esta atua na inibição da fosforilação da gp-P pela forte interação desta molécula com as fosfatidilserinas (91).

A adição de amiodarona a nanopartículas de *adriamycin*<sup>4</sup> permitiu verificar o aumento da eficiência em cerca de dez vezes em relação à *adriamycin* livre (94,95). A amiodarona foi introduzida em esquemas terapêuticos para reverter os mecanismos de resistência em ensaios diversos envolvendo diferentes tipos de células tumorais conduzidos *in vitro* e *in vivo* (18-20,22).

Mais especificamente, Theodossiou *et al.* (22) desenvolveram lipossomas com doxorrubicina nos núcleos hidrófilos e amiodarona nas bicamadas lipídicas. Os lipossomas foram testados em células humanas de cancro da próstata. Neste estudo a toxicidade foi dose-dependente. Assim, a junção das duas moléculas parece constituir um mecanismo de erradicação de resistência à quimioterapia, aumentar os efeitos terapêuticos para o doente e, ajudar a diminuir o teor de fármaco antineoplásico.

Guiu *et al.* (23) levaram a cabo um estudo piloto para avaliar a eficácia e toxicidade da quimioembolização transarterial (TACE) com a combinação de uma antraciclina, lipiodol e a amiodarona no tratamento do cancro hepatocelular. No estudo englobaram quarenta e três doentes, tamanho médio do tumor destes doentes era de de 9,5 cm. O número médio de sessões de TACE foi 3,5 sessões por cada doente. No fim do estudo registaram-se 3 óbitos relacionados com o tratamento (2 por sepsis grave e uma perfuração intestinal), observou-se uma resposta parcial em 12 doentes (28%) e a doença estabilizou em 29 (67%) doentes. Esta inovação terapêutica foi considerada segura com uma elevada taxa de sobrevivência.

A observação de Cercueil *et al.* (25) incita a associação de um antineoplásico com o antiarrítmico, amiodarona, para o tratamento de doentes portadores de carcinoma hepatocelular. Esta conclusão foi reportada pela observação da terapêutica aplicada a um doente com carcinoma hepático e que respondeu significativamente após seis sessões de

---

<sup>4</sup> Princípio ativo: doxorrubicina

quimioterapia com a associação de uma antraciclina, amiodarona e lipiodol. Após as 6 sessões de quimioterapia realizadas alternadamente nas artérias hepáticas esquerda e direita, o doente manteve um bom estado geral. A hepatomegalia tinha regredido completamente. Exames complementares mostraram regressão do tumor e, posteriormente a TAC abdominal exibiu uma massa residual no fígado.

Num ensaio clínico Bates *et al.* (20) focaram-se em 33 doentes com cancro da mama refratário ao tratamento. No ciclo de quimioterapia acrescentaram à terapêutica 600 a 800 mg diários de amiodarona. Apenas 9 destes 33 doentes responderam à introdução do fármaco antiarrítmico. O estudo desenvolvido não permitiu tirar conclusões sobre a eficácia da amiodarona como um inibidor da gp-P porque a resistência ao regime de antineoplásicos por si só não foi confirmada e, também não se obteve provas de que a amiodarona efetivamente bloqueou a gp-P.

No estudo de Chauffert *et al.* (18) a acumulação de antraciclina no núcleo das células cancerígenas foi observada por microscopia de fluorescência. Esta acumulação dependeu tanto da capacidade das antraciclina para penetrar na célula como a atividade de um mecanismo de efluxo do fármaco a partir da célula. Os investigadores descobriram que a 4'-desoxidoxorrubicina foi superior a quatro outras antraciclina na sua capacidade para penetrar nas células de cancro do cólon confluentes. A amiodarona inibiu eficientemente o mecanismo de efluxo e aumentou a toxicidade da antraciclina para as referidas células. Por outro lado, a associação da amiodarona com a 4'-desoxidoxorrubicina foi capaz de tratar 5 dos 13 ratos que tinham sido inoculados anteriormente com células cancerígenas de cólon.

Na tabela 8 estão compilados os principais estudos sugestivos da hipótese das propriedades anticancerígenas induzidas pela amiodarona.

Tabela 8 - Compilação de evidências anticancerígenas da amiodarona.

Tipo de estudo	Moléculas em estudo	Tipo de células/ Tipo de cancro	Resultados	Ref.
<i>In vitro e in vivo</i>	Amiodarona (4,5 µM/kg) e 4'desoxidoxorrubixina	Células de cancro do colon de ratos	Amiodarona inibiu o mecanismo de efluxo e aumentou a toxicidade das antraciclina; Associação dos dois fármacos foi capaz de induzir a cura em 5 dos 13 ratos em estudo	(18)
<i>In vitro</i>	Amiodarona (50 µM)	Células de cancro pulmonar	Amiodarona melhorou a citotoxicidade da doxorrubicina	(19)
Estudo piloto	Amiodarona oral e infusão de doxorrubicina e vinblastina	Cancro da mama	9 dos 33 doentes em estudo tiveram uma resposta parcial ao tratamento; Apresentaram muitos efeitos indesejáveis pela amiodarona, o que levantou dúvidas em relação ao seu uso como coadjuvante da quimioterapia	(20)
<i>In vitro</i>		Carcinoma hepatocelular	Amiodarona diminui a resistência intrínseca de células de hepatoma às antraciclina	(21)
Caso clínico	Antraciclina, Amiodarona e lipiodol	Carcinoma hepatocelular	Doente com resposta clínica significativa após 6 sessões de quimioembolização	(25)
<i>In vitro</i>	Lipossoma doxorrubicina e amiodarona (45 µM)	Célula carcinoma da próstata	Toxicidade celular foi reforçada pela incubação com os lipossomas	(22)
Estudo piloto	Emulsão antraciclina, amiodarona e lipiodol	Carcinoma hepatocelular	Resposta parcial em 28% dos doentes e doença estável em 67% dos doentes	(23)
<i>In vitro e in vivo</i>	Amiodarona (0,2 µM)	Leucemia P388 em ratos	Bom agente quimioterapêutico, boa resposta <i>in vitro</i> com supressão da proliferação cancerígena	(24)

### 4.2.1. Processo autofágico na supressão tumoral

A autofagia é um processo de degradação intracelular através do qual os lisossomas degradam proteínas, organelos celulares e micróbios invasores (96,97). É o maior sistema de degradação ou reciclagem em células eucarióticas (98). A autofagia tem um papel importante na fisiologia e patologia do fígado, um dos órgãos mais dinâmico nos mamíferos (99,100). O cancro é uma das principais doenças geneticamente ligada a falhas no processo de autofagia, ilustrado na figura 3 (97,101,102). Primeiro, a autofagia está envolvida na remoção de organelos danificados e envelhecidos e, defeitos no processo autofágico podem levar à acumulação de mitocôndrias disfuncionais e ao aumento do *stress* oxidativo com lesões para as membranas, proteínas e ADN, tornando-se este último uma fonte potencial de instabilidade genética. Segundo, a autofagia pode fazer parte de uma via de morte celular semelhante à apoptose, um defeito neste processo pode aumentar a sobrevivência das células sob certas circunstâncias (102).

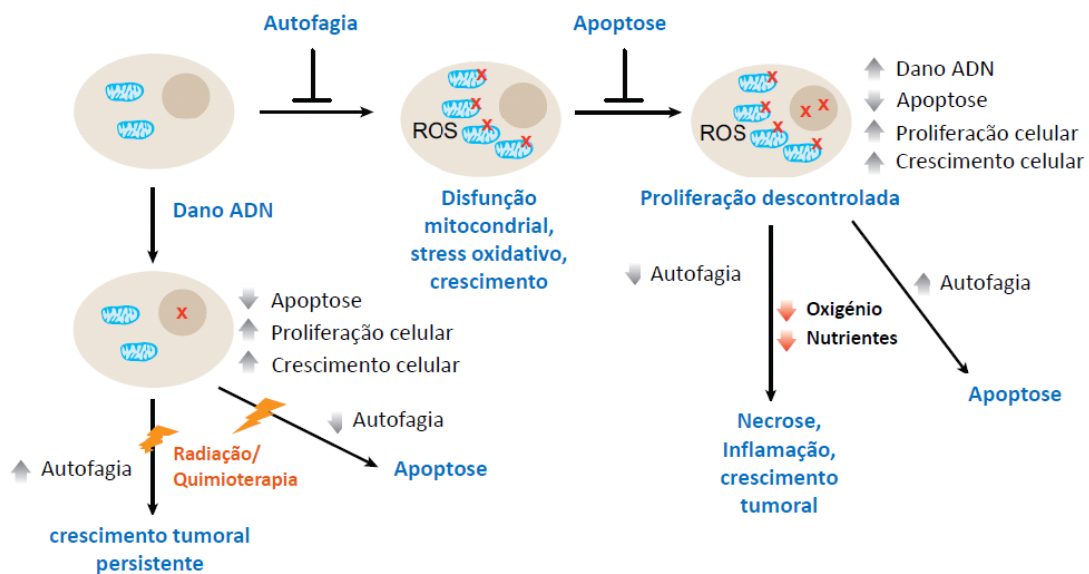


Figura 3 - Autofagia e cancro – adaptado de (102).

O processo autofágico é ativado sob condições de hipoxia nas células de carcinoma hepatocelular, o que pode tornar as células cancerígenas mais resistentes à quimioterapia (103). Na figura 4 está esquematizado o papel da autofagia na doença hepática e no cancro.

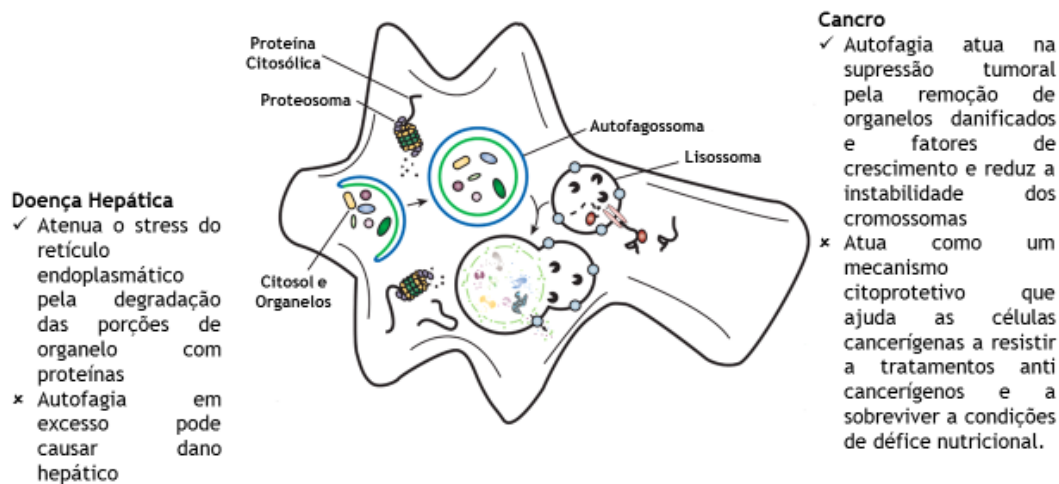


Figura 4 - Papel da autofagia na doença hepática e no cancro – adaptado de (96).

A degradação, em especial através de autofagia, é importante na fisiologia celular. A autofagia pode agir como um mecanismo citoprotetor para prevenir várias doenças, e a autofagia disfuncional pode levar ao desenvolvimento de diferentes patologias. No entanto, em alguns casos a autofagia pode ser destrutiva; por exemplo, a ação citoprotetora pode permitir que as células cancerígenas resistam a tratamentos anticancerígenos (96).

Numa série de ensaios bioquímicos, Balgi *et al.* (104), identificaram três fármacos, entre eles a amiodarona, capazes de estimular a autofagia e inibir a sinalização *mTORC1*<sup>5</sup>.

Lan *et al.* (17) determinaram que a autofagia está diminuída e inversamente correlacionada com a expressão de *miR-224* no carcinoma hepatocelular associado ao vírus da hepatite B. No estudo *in vitro* que levaram a cabo demonstraram que o *miR-224* tem um papel oncogénico e de formação de tumor. Demonstraram, ainda, que a amiodarona induz um fluxo autofágico e diminui a expressão de *miR-224* de uma forma tempo-dependente (figura 5). A dose para suprimir a formação tumoral em ratos é de 30 mg/kg, equivalente a 4,8 mg/kg em humanos, uma dosagem muito menor que a usada para o tratamento de arritmias (105). Desta forma, puderam concluir que indutores de autofagia como a amiodarona podem ser utilizados numa terapia para o carcinoma hepatocelular com diferentes etiologias (17,105). Também Guiu *et al.* (23) e Boilin *et al.* (106) expuseram que a aplicação da amiodarona como um adjuvante de fármacos antineoplásicos em carcinoma hepatocelular aumentou a taxa de sobrevivência dos doentes que recebem quimioterapia.

<sup>5</sup> *Mammalian target of rapamycin complex 1* - É uma proteína cinase que transmite sinais de disponibilidade de nutrientes que controla a autofagia.

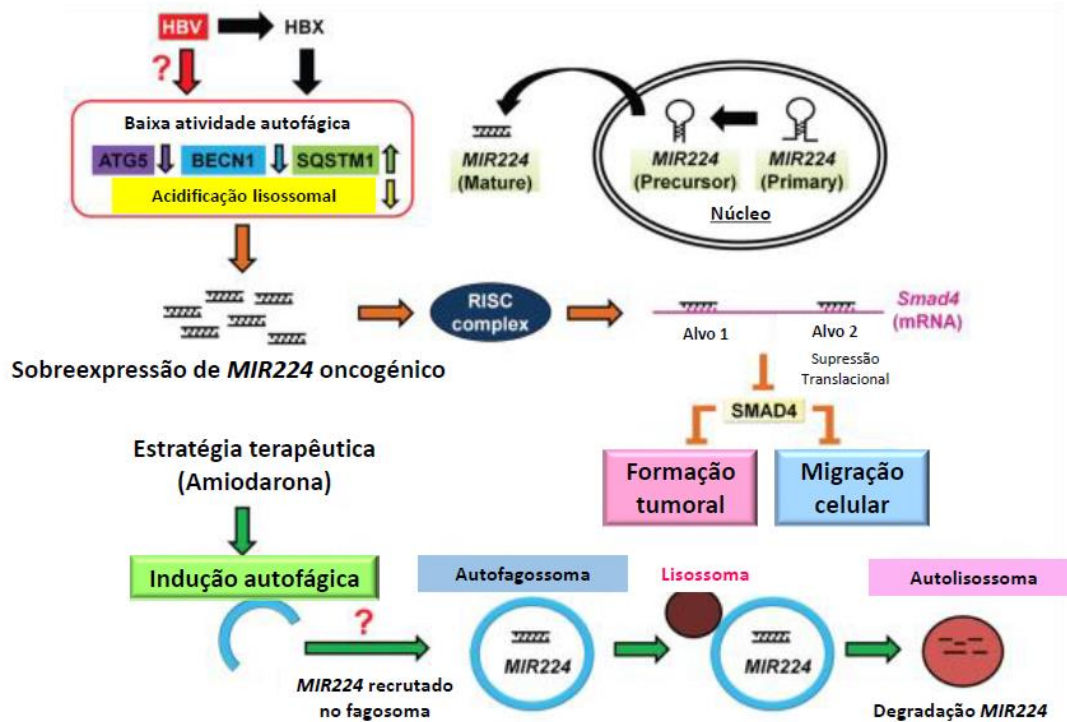


Figura 5 - apresentação de um modelo hipotético de autofagia regulada por MIR-224. Uso *off-label* da amiodarona como agente indutor autofágico na terapia de carcinoma hepatocelular – Adaptado de (105).

Na figura 5 (105) encontra-se uma representação esquemática de um hipotético modelo autofágico de regulação de *miR-224* no tumor hepático relacionado com o vírus da hepatite B (HBV). Nestes casos, os defeitos na autofagia (baixa expressão da ATG 5 e BECN 1, possivelmente causada pelo gene HBVX) provoca a acumulação de *miR-224* e consequentemente promove a carcinogénese, ao silenciar a expressão do seu gene alvo, o Smad4. O uso de amiodarona como um agente *off-label* pode induzir a autofagia pela degradação do *miR-224* de expressão oncogénica na terapêutica do carcinoma hepatocelular.



## 5. Considerações finais

Esta revisão discute, inicialmente, a evidência que sugere que a terapêutica com amiodarona, especialmente mediante uso prolongado, pode estar associada com o desenvolvimento de cancro.

A acumulação de amiodarona nos tecidos, justificada pela sua elevada lipofilicidade, incluindo a tiroide, pele e pulmões, pode causar efeitos adversos que, por consequência, podem desencadear mecanismos que podem aumentar o risco de desenvolvimento de cancro preferencialmente nestas zonas. Até aos dias de hoje, apenas Su *et al.* (62) desenvolveram um estudo coorte onde reportaram o aumento do risco de desenvolvimento de cancro em doentes tratados com a amiodarona em relação à população em geral. Os doentes tratados com uma dose diária cumulativa superior a 180 mg apresentaram um risco significativamente aumentado e um ratio de incidência de 1,46 (P=0,008).

A amiodarona contém cerca de 37% de iodo. A elevada percentagem de iodo pode ser responsável pelas complicações tiroideias, assim como, por um efeito citotóxico (107). Embora não haja nenhum estudo que demonstre que o iodo pode desencadear carcinogenicidade em tecidos normais, Guan *et al.* (77) estabeleceram que a elevada ingestão de iodo está relacionada com um risco de mutação do gene BRAF na glândula tiroide e pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de cancro papilar na tiroide. Por outro lado esta mutação foi ainda encontrada noutros tipos de cancro como o cancro colo-retal, melanoma maligno e carcinoma do pulmão (108). É ainda conhecido que a amiodarona gera *in vivo* e *in vitro* radicais livres que podem ter um papel na patogénese da toxicidade da amiodarona, assim como a radiação ou os raios UV podem aumentar a atividade carcinogénica da amiodarona (50,73).

A comunidade médica deve estar alertada para o desenvolvimento de cancro por parte de doentes que estão a ser tratados com a amiodarona ou que estiveram previamente submetidos ao tratamento com esta. Além disso, novos estudos, e não apenas estudos retrospectivos, são necessários, uma vez que a maioria do trabalho até agora desenvolvido teve enfoque num pequeno número de doentes e estudos de curta duração. A amiodarona é um fármaco extremamente útil, pelo que é necessária uma resposta para as questões: haverá uma relação entre o uso de amiodarona e o desenvolvimento de cancro, e o risco de cancro supera os benefícios que a amiodarona produz?

Numa segunda parte deste trabalho são apresentadas evidências de propriedades anticancerígenas com a introdução da amiodarona em esquemas de quimioterapia.

O problema da resistência aos fármacos em células tumorais tem sido alvo de crescente estudo nos últimos anos. Nesta revisão é constatado que o fármaco antiarrítmico em estudo

tem-se mostrado eficaz na reversão de mecanismos de resistência através da abolição dos mecanismos de efluxo mediados pela gp-P. Principalmente nos estudos *in vitro* as conclusões têm sido animadoras. De facto a amiodarona tem aumentado a citotoxicidade dos antineoplásicos em estudos *in vitro*. Já em estudos realizados em humanos a sua eficácia tem levantado algumas dúvidas, uma vez que se têm obtido conclusões muito díspares. Por exemplo no ensaio clínico acima apresentado, reportado por Bates *et al.* (20), os doentes em estudo desenvolveram efeitos adversos induzidos pela amiodarona o que inviabilizou o estudo. Por outro lado, não têm sido concordantes as concentrações necessárias para a inibição da bomba de efluxo e também ainda não foram desenvolvidos estudos que mostrem qual a via de administração preferencial para se alcançarem melhores resultados.

Mais recentemente foi postulada a hipótese de indução autofágica incitada por este fármaco. Por certo mostrou-se que o fomento da autofagia aumenta as probabilidades de sobrevivência dos doentes com cancro hepático e, por conseguinte a amiodarona provou ser a molécula mais eficaz na indução da autofagia. Apenas existe um estudo neste âmbito e as conclusões foram muito estimulantes. Resta-nos aguardar novos dados para poder concluir se este processo também será efetivo quando transportado para ensaios clínicos. Será que vamos conseguir obter benefícios anticancerígenos sem que se atinjam concentrações tóxicas para o ser humano?

## 6. Bibliografia

1. Saad A, Falciglia M, Steward DL, Nikiforov YE. Amiodarone-induced thyrotoxicosis and thyroid cancer: clinical, immunohistochemical, and molecular genetic studies of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128:807-10.
2. Resumo das características do medicamento - Cordarone [Internet]. 2014. [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=2178&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2178&tipo_doc=rcm) [Consultado em 30 de Março de 2015]
3. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2009;30(10):1245-53. [Abstract]
4. Van Herendael H, Dorian P. Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vasc Health Risk Manag. New Zealand;* 2010;6:465-72.
5. Hall M a, Annas a, Nyman K, Talme T, Emtestam L. Basalioma after amiodarone therapy-not only in Britain. *Br J Dermatol.* 2004;151:932-3; author reply 933.
6. Maoz KB, Dvash S, Brenner S BS. Amiodarone-induced skin pigmentation and multiple basal-cell carcinomas. 2009;1398-400.
7. Inaba H, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi S, Akamizu T, Komatsu M. Amiodarone-induced thyrotoxicosis with thyroid papillary cancer in multinodular goiter: Case report. *Med Princ Pract.* 2012;21:190-2.
8. Cattaneo F. Type II amiodarone-induced thyrotoxicosis and concomitant papillary cancer of the thyroid. *Eur J Endocrinol.* 2000/12/22 ed. 2000;143(6):823-4.
9. Azzam I, Tov N, Elias N, Naschitz JE. Amiodarone toxicity presenting as pulmonary mass and peripheral neuropathy: the continuing diagnostic challenge. *Postgrad Med J.* 2006;82:73-5.
10. Kimura T, Kuramochi S, Katayama T, Yoshikawa T, Yamada T, Ueda Y, et al. Amiodarone-related pulmonary mass and unique membranous glomerulonephritis in a patient with valvular heart disease: Diagnostic pitfall and new findings. *Pathol Int.* 2008;58:657-63.
11. Scharf C, Oechslin EN, Salomon F, Kiowski W. Clinical picture: Amiodarone-induced pulmonary mass and cutaneous vasculitis. *Lancet.* 2001;358:2045.
12. Piccione W, Faber LP, Rosenberg MS. Amiodarone-induced pulmonary mass. *Ann Thorac Surg* [Internet]. The Society of Thoracic Surgeons; 1989;47(6):918-9.
13. Garg J, Agrawal N, Marballi A, Agrawal S, Rawat N, Sule S, et al. Amiodarone induced pulmonary toxicity: An unusual response to steroids. *Am J Case Rep.* 2012;13:62-5.
14. Rodríguez-García JL, García-Nieto JC, Ballesta F, Prieto E, Villanueva M a., Gallardo J. Pulmonary mass and multiple lung nodules mimicking a lung neoplasm as amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Eur J Intern Med.* 2001;12:372-6.
15. Azzam I, Tov N, Elias N, Naschitz JE. Amiodarone toxicity presenting as pulmonary mass and peripheral neuropathy: the continuing diagnostic challenge. *Postgr Med J.* 2006/01/07 ed. 2006;82(963):73-5.
16. Guimarães M. Amiodarona. Risco de carcinogenicidade? *Boletim de Farmacovigilância - INFARMED* [Internet]. [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM\\_FARMACOVIGILANCIA/Boletim de Farmacovigilância - 1.%BA trimestre 2014 - português](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/Boletim%20de%20Farmacovigil%20ncia%20-%201.%20trimestre%202014%20-%20portugu%20-%20internet.pdf) [Consultado em 7 de Janeiro de 2015]
17. Lan SH, Wu SY, Zuchini R, Lin XZ, Su IJ, Tsai TF, et al. Autophagy suppresses tumorigenesis of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma through degradation of microRNA-224. *Hepatology.* 2014;59:505-17.

18. Chauffert B, Martin M, Hammann a., Michel MF. Amiodarone-induced enhancement of doxorubicin and 4'-deoxydoxorubicin cytotoxicity to rat colon cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 1986;46:825-30.
19. Van Der Graaf WT a, De Vries EGE, Timmer-Bosscha H, Meersma GJ, Mesander G, Vellenga E, et al. Effects of amiodarone, cyclosporin A, and PSC 833 on the cytotoxicity of mitoxantrone, doxorubicin, and vincristine in non-P-glycoprotein human small cell lung cancer cell lines. *Cancer Res.* 1994;54:5368-73.
20. Bates SE, Meadows B, Goldspiel BR, Denicoff a., Le TB, Tucker E, et al. A pilot study of amiodarone with infusional doxorubicin or vinblastine in refractory breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1995;35:457-63.
21. Favoulet P, Cercueil JP, Faure P, Osmak L, Isambert N, Beltramo JL, et al. Increased cytotoxicity and stability of Lipiodol-pirarubicin emulsion compared to classical doxorubicin-Lipiodol: potential advantage for chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs.* England; 2001;12(10):801-6.
22. Theodossiou TA, Galanou MC, Paleos CM. Novel amiodarone-doxorubicin cocktail liposomes enhance doxorubicin retention and cytotoxicity in DU145 human prostate carcinoma cells. *J Med Chem.* United States; 2008;51(19):6067-74.
23. Guiu B, Colin C, Cercueil J-P, Loffroy R, Guiu S, Ferrant E, et al. Pilot study of transarterial chemoembolization with pirarubicin and amiodarone for unresectable hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol.* United States; 2009;32(3):238-44.
24. Papageorgiou AD, Dalezis P, Mourelatos C, Lioutas K, Sahnazidou D, Geromichelou E, et al. Preclinical evaluation of amiodarone for the treatment of murine leukemia P388. In vivo and in vitro investigation. *J BUON.* Greece; 2010;15(3):568-71.
25. Cercueil J-P, Ferrant E, Isambert N, Jouve J-L, Flesch M, Krause D, et al. [Sustained clinical response of large hepatocellular carcinoma after chemoembolization with pirarubicin, amiodarone and Lipiodol]. *Gastroenterol Clin Biol.* France; 2004;28(12):1281-3.
26. Waldhauser KM, Torok M, Ha H-R, Thomet U, Konrad D, Brecht K, et al. Hepatocellular toxicity and pharmacological effect of amiodarone and amiodarone derivatives. *J Pharmacol Exp Ther.* United States; 2006;319(3):1413-23.
27. Punnam SR, Goyal SK, Kotaru VPK, Pachika AR, Abela GS, Thakur RK. Amiodarone - a "broad spectrum" antiarrhythmic drug. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* Netherlands; 2010;10(1):73-81.
28. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation.* UNITED STATES; 1999;100(19):2025-34.
29. Taylor SE. Amiodarone: an emergency medicine perspective. *Emerg Med (Fremantle).* Australia; 2002;14(4):422-9.
30. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA.* United States; 2007;298(11):1312-22.
31. Singh BN. Antiarrhythmic actions of amiodarone: a profile of a paradoxical agent. *Am J Cardiol.* UNITED STATES; 1996;78(4A):41-53.
32. Singh SN. Oral Amiodarone. 1998;186-8.
33. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:913-20.
34. McKenna WJ, Rowland E, Krikler DM. Amiodarone: the experience of the past decade. *Br Med J (Clin Res Ed).* ENGLAND; 1983;287(6406):1654-6.
35. Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician.* United States; 2003;68(11):2189-96.
36. Sharma S. Antiarrhythmic drugs: present and future. *J Assoc Physicians India.* India; 2007;55 Suppl:43-6.

37. Santangeli P, Di Biase L, Burkhardt JD, Bai R, Mohanty P, Pump A, et al. Examining the safety of amiodarone. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11:191-214.
38. Woosley R. IV Amiodarone: What Do We Really Know About It? *Card Electrophysiol*, 1998;61-3, Rev [Internet]: <http://www.springerlink.com/index/WR2111KRG108N267.pdf>, [Consultado em 20 de Fevereiro de 2015]
39. Haffajee CI, Love JC, Canada a T, Lesko LJ, Asdourian G, Alpert JS. Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation.* 1983;67(6):1347-55.
40. Andreasen F, Agerbaek H, Bjerregaard P, Gotzsche H. Pharmacokinetics of amiodarone after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol.* GERMANY, WEST; 1981;19(4):293-9.
41. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GC. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J.* UNITED STATES; 1983;106(4 Pt 2):840-7.
42. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol.* UNITED STATES; 1991;31(11):1061-9.
43. Lafuente-Lafuente C, Alvarez J-C, Leenhardt A, Mouly S, Extramiana F, Caulin C, et al. Amiodarone concentrations in plasma and fat tissue during chronic treatment and related toxicity. *Br J Clin Pharmacol.* England; 2009;67(5):511-9.
44. Plomp TA, Wiersinga WM, Van Rossum JM, Maes RA. Pharmacokinetics and body distribution of amiodarone and desethylamiodarone in rats after oral administration. *In Vivo.* GREECE; 1987;1(5):265-79.
45. Morady F, Sauve MJ, Malone P, Shen EN, Schwartz AB, Bhandari A, et al. Long-term efficacy and toxicity of high-dose amiodarone therapy for ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Am J Cardiol.* 1983 1;52(8):975-9.
46. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* UNITED STATES; 1997;30(3):791-8.
47. Doyle JF, Ho KM. Benefits and risks of long-term amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* United States; 2009;84(3):234-42.
48. Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* United States; 2004;44:239-67.
49. Golli-Bennour E El, Bouslimi A, Zouaoui O, Nourira S, Achour A, Bacha H. Cytotoxicity effects of amiodarone on cultured cells. *Exp Toxicol Pathol.* Germany; 2012;64(5):425-30.
50. Vereckei A, Blazovics A, Gyorgy I, Feher E, Toth M, Szenasi G, et al. The role of free radicals in the pathogenesis of amiodarone toxicity. *J Cardiovasc Electrophysiol.* UNITED STATES; 1993 ;4(2):161-77.
51. Kennedy RL, Griffiths H, Gray TA. Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem.* UNITED STATES; 1989;35(9):1882-7.
52. Harris L, McKenna WJ, Rowland E, Holt DW, Storey GC, Krikler DM. Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation.* 1983;67:45-51.
53. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med.* UNITED STATES; 1997 ;126(1):63-73.
54. Jackevicius CA, Tom A, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Tu JV, et al. Population-level incidence and risk factors for pulmonary toxicity associated with amiodarone. *Am J Cardiol.* 2011;108:705-10.
55. Jessurun GA, Boersma WG, Crijns HJ. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Predisposing factors, clinical symptoms and treatment. *Drug Saf.* NEW ZEALAND; 1998;18(5):339-44.
56. Kennedy JI, Myers JL, Plumb VJ, Fulmer JD. Amiodarone pulmonary toxicity. Clinical, radiologic, and pathologic correlations. *Arch Intern Med.* UNITED STATES; 1987;147(1):50-5.

57. Zgazarova S, Jedlickova H, Vasku V. [Skin adverse effects of amiodarone]. *Vnitr Lek. Czech Republic*; 2009;55(10):976-80.
58. Hamer a W, Arkles LB, Johns J a. Beneficial effects of low dose amiodarone in patients with congestive cardiac failure: a placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(7):1768-74.
59. Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M, Kuch J, Nartowicz E, Smielak-Korombel J, et al. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1056-62.
60. Julian DG, Camm a J, Frangin G, Janse MJ, Munoz a, Schwartz PJ, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet*. 1997;349:667-74.
61. Elizari M V, Martínez JM, Belziti C, Ciruzzi M, Pérez De La Hoz R, Sinisi A, et al. Morbidity and mortality following early administration of amiodarone in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000 1;21(3):198-205.
62. Su VY-F, Hu Y-W, Chou K-T, Ou S-M, Lee Y-C, Lin EY-H, et al. Amiodarone and the risk of cancer: a nationwide population-based study. *Cancer*. 2013;119:1699-705.
63. Brambilla G, Martelli A. Update on genotoxicity and carcinogenicity testing of 472 marketed pharmaceuticals. *Mutat Res*. 2008/10/11 ed. 2009;681(2-3):209-29.
64. Brambilla G, Mattioli F, Robbiano L, Martelli A. Update of carcinogenicity studies in animals and humans of 535 marketed pharmaceuticals. *Mutat Res. Netherlands*; 2012;750(1):1-51.
65. Gonzgdez E, Gonzgdez S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. 1996;871-85.
66. Lee A, Thomson J. Drug-induced skin reactions. 2006;
67. Stähli BE, Schwab S. Amiodarone-induced skin hyperpigmentation. *Qjm*. 2011;104:723-4.
68. Bahadir S, Apaydin R, Üçobanoilu, Kapicioilu Z, Özoran Y, Gökçe M, et al. Amiodarone pigmentation, eye and thyroid alterations. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2000;14:194-5.
69. Lugović L, Situm M, Ozanić-Bulić S, Sjerobabski-Masneć I. Phototoxic and photoallergic skin reactions. *Collegium antropologicum*. 2007.
70. Zubelewicz-szkodzinska BHB. Amiodarone-related thyroid dysfunction. 2014;829-39.
71. Ursella S, Testa A, Mazzone M, Gentiloni Silveri N. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci. Italy*; 2006;10(5):269-78.
72. Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J. ENGLAND*; 2000;76(893):133-40.
73. Pitsiavas V, Smerdely P, Li M, Boyages SC. Amiodarone induces a different pattern of ultrastructural change in the thyroid to iodine excess alone in both the BB/W rat and the Wistar rat. *Eur J Endocrinol*. 1997;137:89-98.
74. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994/02/01 ed. 1994;78(2):423-7.
75. Franklyn J a., Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet*. 2012;379:1155-66.
76. Bridges AB, Davies RR, Newton RW, McNeill GP. Anaplastic carcinoma of the thyroid in a patient receiving radio-iodine therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Scott Med J. SCOTLAND*; 1989;34(3):471-2.
77. Guan H, Ji M, Bao R, Yu H, Wang Y, Hou P, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab. United States*; 2009;94(5):1612-7.

78. Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M, Laniado S. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *American heart journal*. UNITED STATES; 1980. p. 412-3.
79. Rosenow C, Martin WJ. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis. 1988;
80. Nacca N, Bhamidipati CM, Yuhico LS, Pinnamaneni S, Szombathy T. Severe amiodarone induced pulmonary toxicity. *J Thorac Dis*. 2012;4(1):667-70.
81. Range FT, Hilker E, Breithardt G, Buerke B, Lebiez P. Amiodarone-induced pulmonary toxicity-A fatal case report and literature review. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27:247-54.
82. Schwaiblmair M, Berghaus T, Haeckel T, Wagner T, Von Scheidt W. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: An under-recognized and severe adverse effect? *Clin Res Cardiol*. 2010;99:693-700.
83. Van Cott TE, Yehle KS, DeCrane SK, Thorlton JR. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: Case study with syndrome analysis. *Hear Lung J Acute Crit Care* . Elsevier Inc.; 2013;42(4):262-6.
84. Halliwell WH. Amphiphilic Drug-Induced Phospholipidosis. 1997;(39).
85. Kang IS, Kim KJ, Kim Y, Park S. The diagnostic utility of chest computed tomography scoring for the assessment of amiodarone-induced pulmonary toxicity. 2014;746-53.
86. Polverosi R, Zanellato E, Doroldi C. [Thoracic radiography and high resolution computerized tomography in the diagnosis of pulmonary disorders caused by amiodarone]. *Radiol Med*. ITALY; 1996;92(1-2):58-62.
87. Lee W, Ryu DR, Han SS, Ryu SW, Cho BR, Kwon H, et al. Very early onset of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Korean Circ J*. 2013;43:699-701.
88. Wigler PW, Patterson FK. Reversal agent inhibition of the multidrug resistance pump in human leukemic lymphoblasts. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 1994;1189:1-6.
89. Horio M, Lovelace E, Pastan I, Gottesman MM. Agents which reverse multidrug-resistance are inhibitors of [3H]vinblastine transport by isolated vesicles. *Biochim Biophys Acta*. NETHERLANDS; 1991;1061(1):106-10.
90. Wigler PW. Cellular drug efflux and reversal therapy of cancer. *J Bioenerg Biomembr*. UNITED STATES; 1996;28(3):279-84.
91. Pajeva IK, Wiese M, Cordes HP, Seydel JK. Membrane interactions of some catamphiphilic drugs and relation to their multidrug-resistance-reversing ability. *J Cancer Res Clin Oncol*. GERMANY; 1996;122(1):27-40.
92. Pelletier H, Millot JM, Chauffert B, Manfait M, Genne P, Martin F. Mechanisms of resistance of confluent human and rat colon cancer cells to anthracyclines: alteration of drug passive diffusion. *Cancer Res*. UNITED STATES; 1990;50(20):6626-31.
93. Van der Graaf WT, de Vries EG, Uges DR, Nanninga AG, Meijer C, Vellenga E, et al. In vitro and in vivo modulation of multi-drug resistance with amiodarone. *Int J Cancer*. UNITED STATES; 1991;48(4):616-22.
94. Estevez MD, Wolf A, Schramm U. Effect of PSC 833, verapamil and amiodarone on adriamycin toxicity in cultured rat cardiomyocytes. *Toxicol In Vitro*. ENGLAND; 2000;14(1):17-23.
95. Kubiak C, Couvreur P, Manil L, Clausse B. Increased cytotoxicity of nanoparticle-carried Adriamycin in vitro and potentiation by verapamil and amiodarone. *Biomaterials*. 1989;10:553-6.
96. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. England; 2008;451(7182):1069-75.
97. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. United States; 2008 ;132(1):27-42.
98. Yoshimori T. Autophagy: a regulated bulk degradation process inside cells. *Biochem Biophys Res Commun*. United States; 2004 ;313(2):453-8.

99. Ding W-X. Role of autophagy in liver physiology and pathophysiology. *World J Biol Chem. China*; 2010 ;1(1):3-12.
100. Yin X-M, Ding W-X, Gao W. Autophagy in the liver. *Hepatology. United States*; 2008 ;47(5):1773-85.
101. Mathew R, Karantza-Wadsworth V, White E. Role of autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer. England*; 2007;7(12):961-7.
102. Kundu M, Thompson CB. Autophagy: basic principles and relevance to disease. *Annu Rev Pathol. United States*; 2008;3:427-55.
103. Song J, Qu Z, Guo X, Zhao Q, Zhao X, Gao L, et al. Hypoxia-induced autophagy contributes to the chemoresistance of hepatocellular carcinoma cells. *Autophagy. United States*; 2009;5(8):1131-44.
104. Balgi AD, Fonseca BD, Donohue E, Tsang TCF, Lajoie P, Proud CG, et al. Screen for chemical modulators of autophagy reveals novel therapeutic inhibitors of mTORC1 signaling. *PLoS One. United States*; 2009;4(9):e7124.
105. Lan S-H, Wu S-Y, Zuchini R, Lin X-Z, Su I-J, Tsai T-F, et al. Autophagy-preferential degradation of MIR224 participates in hepatocellular carcinoma tumorigenesis. *Autophagy. United States*; 2014;10(9):1687-9.
106. Boulin M, Ciboulet A, Guiu B, Maillard E, Bonnetain F, Minello A, et al. Randomised controlled trial of lipiodol transarterial chemoembolisation with or without amiodarone for unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis. Netherlands*; 2011;43(11):905-11.
107. Chiovato L, Martino E, Tonacchera M, Santini F, Lapi P, Mammoli C, et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology. UNITED STATES*; 1994 ;134(5):2277-82.
108. BRAF B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, [Internet] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/673> [consultado em 11 de Março de 2015]

# Capítulo 2 - Estágio em farmácia comunitária

## 1. Introdução

As farmácias prestam serviços de âmbito muito diferenciado. O seu principal recurso centra-se na intervenção farmacêutica. A presença e a ação do farmacêutico incita o uso racional do medicamento com a aplicação de conhecimentos técnico-científicos aprofundados acerca dos fármacos. O papel do farmacêutico é cada vez mais reconhecido, deixou de ser visto como mero dispensador de medicamentos e passou a ser um interveniente ativo no esclarecimento e aconselhamento aos utentes desde o uso incorreto, ao reconhecimento de interações fruto da crescente polimedicação dos utentes (1).

É da maior importância para os alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas realizarem um período de estágio em farmácia comunitária, pois através dele podem adquirir competências necessárias para a prática da profissão nesta área e, aplicar conhecimentos lecionados.

O presente relatório insere-se no âmbito da formação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas lecionado na Universidade da Beira Interior. O contacto com o dia-a-dia da profissão é uma ótima forma de consolidar e empregar os conteúdos adquiridos ao longo do percurso académico. O meu estágio decorreu na Farmácia Carlos Pereira Lucas (FCPL), no Entroncamento, entre o dia 1 de setembro e 21 de janeiro.

O principal objetivo do relatório prende-se com caracterização da farmácia enquanto instituição e a descrição de todas as atividades desenvolvidas.

## 2. Farmácia Carlos Pereira Lucas

### 2.1. Caracterização

A farmácia Carlos Pereira Lucas situa-se na Rua Almirante Reis, na cidade do Entroncamento. Esta farmácia localiza-se junto à Unidade de Saúde Familiar, o que a privilegia na recorrência aos seus serviços.

O horário de funcionamento é das 8 às 22 horas de segunda-feira a sábado e das 9 às 21 horas ao domingo. No que respeita aos serviços noturnos este é rotativo pelas farmácias da cidade, entrando em 2015 em vigor o regime de disponibilidade por chamada telefónica, o que veio substituir o antigo serviço permanente.

Toda a equipa desta farmácia está envolvida ativamente na promoção da saúde e prevenção da doença na população.

## **2.2. Instalações**

### **2.2.1. Exterior**

A organização do espaço e a presença de elementos distintivos no exterior da farmácia estão de acordo com o referido nas Boas Práticas Farmacêuticas e no regime jurídico para a Farmácia Comunitária (2,3). No exterior das instalações da FCPL estão visíveis elementos distintivos, tais como a cruz luminosa, e a inscrição saliente na fachada do edifício com o nome desta.

Na porta de entrada encontramos o horário de funcionamento, um calendário semanal com as farmácias de serviço no concelho bem como a morada e contacto de cada uma delas. Existe ainda uma placa com a designação do estabelecimento e a respetiva direção técnica; um postigo para o atendimento noturno, conferindo maior segurança nestes atendimentos (4). Numa das laterais do edifício encontra-se um posto de venda automática de preservativos, cabendo à farmácia a sua manutenção de *stock*. As montras da farmácia possuem habitualmente cartazes com informação de produtos de venda livre na farmácia, sem quaisquer alegações terapêuticas na informação, por forma a promover produtos existentes na farmácia.

### **2.2.2. Interior**

De acordo com a legislação em vigor a farmácia deve ter espaços físicos bem delimitados, para as diferentes funções, e respeitando áreas mínimas de implantação (5).

As principais áreas da FCPL são: zona de atendimento ao público, dois gabinetes de atendimento personalizado, instalações sanitárias para os utentes e outra para os colaboradores, um armazém e o laboratório. Para melhor funcionamento da farmácia apresenta ainda uma zona para receção de encomendas, uma zona para funcionários, e um escritório de direção técnica. A zona de atendimento ao público é um espaço moderno, amplo, com boa iluminação e climatização adequada. Tem visíveis diversos produtos de parafarmácia, dermocosmética, alimentação infantil, dispositivos médicos, entre outros, dispostos em prateleiras, organizados estrategicamente para que o público os possa visualizar e identificar mais facilmente. Para o atendimento propriamente dito a FCPL dispõe de seis balcões totalmente informatizados, e um outro balcão independente para atendimentos de para-farmácia. Nesta zona encontramos ainda dois equipamentos de livre acesso, um para medição da pressão arterial e outro para medições antropométricas. Para comodidade dos utentes estão também disponíveis bancos onde podem aguardar confortavelmente a sua vez para o atendimento. A zona de receção de encomendas é a porta de entrada para todos os

produtos que chegam à farmácia. As encomendas que ainda não tenham sido tratadas estão todas identificadas pela fatura correspondente facilitando o seu reconhecimento. Esta zona está equipada com material informático para tratar todas as encomendas; o robot que armazena a maioria dos produtos; armários onde se colocam as embalagens demasiado grandes para o robot e produtos com os quais a farmácia não trabalha diretamente e que não merecem destaque na zona de atendimento. Ainda nesta zona existe um frigorífico para o armazenamento de produtos que pelas suas características necessitem de conservação entre os 2 e os 8 °C. Sempre que se justifique um atendimento personalizado (2), a farmácia dispõe de dois gabinetes, fomentando a privacidade do utente. Numa das salas está todo o equipamento direcionado para medição de parâmetro bioquímicos; em ambas dispomos de mesa, cadeiras, lavatório e todo material inerente à prática. O laboratório da farmácia está reservado à preparação de medicamentos manipulados. Esta divisão é composta por 2 bancadas, lavatório com água corrente e armários para arrumação de material e matérias-primas. No que concerne a estes dois últimos pontos a FCPL respeita os requisitos mínimos dispostos pela lei em vigor (6-8). O escritório é usado exclusivamente pelo diretor técnico, destinado maioritariamente a todas as funções deste, nomeadamente competências de gestão da farmácia comunitária, reuniões, entre outros. Por fim, o armazém, situado numa zona delimitada da farmácia, destina-se à arrumação de todos os produtos excedentes que chegam à farmácia. Isto acontece porque a farmácia faz compras de produtos trimestralmente ou mensalmente, o que faz com que cheguem muitas quantidades de determinados produtos numa só encomenda.

### **2.3. Recursos humanos**

A FCPL propriedade de Pedro Renato Nunes Marques tem uma equipa constituída por 13 elementos; entre os quais o DT, neste caso trata-se do proprietário, dois farmacêuticos adjuntos substitutos (Dr. Telmo Silva e Dr. Diogo Natário), dois farmacêuticos (Dra. Joana Ferreira e Dra. Ana Fernandes), 4 técnicos de farmácia (Ana Isabel, Ana Gonçalves, Carla Mendes e Luís Farias, 1 técnico auxiliar de farmácia (Marcela Nunes), 2 conselheiras de dermocosmética (Vera Gomes e Cláudia Santos) e 1 funcionária de limpeza (Maria da Luz).

Pretende-se com a equipa estabelecida o maior rigor e profissionalismo na resposta ao utente. Cada membro da equipa tem as suas funções descritas no manual de boas práticas da farmácia, onde é fomentada a constante formação de todos os colaboradores. Entre os demais existe um espírito de equipa e entreaajuda, proporcionando um serviço de qualidade em prol do utente.

## 2.4. Sistema informático

Todas as atividades desenvolvidas na farmácia têm o recurso ao sistema informático Sifarma2000®. Este sistema informático está presente em todos os postos de trabalho. É um sistema complexo de extrema importância não apenas no atendimento, como também gestão do produto, desde a sua entrada até à saída, assim como todas as tarefas de gestão e contabilidade. Todos os dias são feitas cópias de segurança, garantido a proteção de toda a informação.

Para além deste programa, existe ainda um outro para o controlo de temperatura e humidade, registada através de termo-higrómetros. Durante o meu estágio não tive muita oportunidade de trabalhar com este, ainda assim foi-me demonstradas as suas funcionalidades e analisei um gráfico respeitante a temperatura semanal do frigorífico.

## 2.5. Informação e documentação científica

Na farmácia devem existir algumas fontes de informação sobre o medicamento, nomeadamente sobre indicações, contra-indicações, interações, posologia e precauções a ter com a utilização do medicamento (2).

Na farmácia Carlos Pereira Lucas podemos encontrar informação no Prontuário Terapêutico; Índice Terapêutico; Resumo das Características dos Medicamentos, que se pode aceder através da internet. Para os manipulados, encontra-se a informação essencial na Farmacopeia Portuguesa e no Formulário de Galénica Português, também disponíveis na farmácia.

# 3. Aprovisionamento e armazenamento

## 3.1. Encomendas

O envio e realização de encomendas na FCPL está a cargo do Dr. Pedro. Caso esteja ausente fica a cargo de um dos farmacêuticos presentes.

Diariamente são feitas duas encomendas para o principal distribuidor grossista, a OCP. Esta encomenda é gerada automaticamente pelo Sifarma2000®, dando uma listagem dos produtos que atingiram o ponto de encomenda, tendo em conta os *stocks* máximo e mínimo previamente definidos para cada produto. Estes níveis de *stocks* são calculados com base em alguns critérios, como por exemplo: histórico de vendas, rotatividade de *stock* e disponibilidade no armazenista. Deve ainda respeitar os critérios que regulamentam o direito

do utente em adquirir os seus medicamentos ao menor preço possível, nomeadamente a obrigatoriedade das farmácias possuírem em *stock*, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogéneo de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo (9). Por exemplo, produtos constantemente esgotados e sem entregas, a farmácia definiu *stocks* mínimos mais elevados por forma a tentar garantir a resposta aos pedidos dos utentes. Ainda de notar que, embora o sistema informático gere automaticamente a encomenda diária, estas são sempre analisadas, de forma a não duplicar encomendas de produtos que estejam encomendados diretamente aos laboratórios.

Com periodicidade não definida, podem-se realizar encomendas diretas ao laboratório. São feitas principalmente para produtos de venda sazonal, dermocosmética, puericultura, entre outros, em que o contacto é feito através de Delegados de Informação Médica que se deslocam regularmente à FCPL. Estas encomendas são realizadas em grandes quantidades, permitindo beneficiar de vantagens económicas. A compra direta pode ser também realizada para produtos urgentes que não estejam disponíveis no fornecedor. Aquando da rutura de *stock* de algum produto de saúde na Farmácia e indisponibilidade de fornecimento por parte do armazenista, pode ser necessário contactar uma Farmácia próxima.

Para além destas encomendas anteriormente descritas, sempre que um utente solicite um produto não disponível na farmácia, solicitamos a encomenda deste através do site da OCP, fornecedor preferencial. Caso não esteja disponível neste armazenista, tentamos ainda fazer uma encomenda instantânea para a Alliance Healthcare.

Durante o estágio, tive a oportunidade de visualizar a realização e o tratamento de uma encomenda diária; já as encomendas feitas através de solicitações de utentes foram bastante frequentes.

### **3.2. Receção, marcação de preços e armazenamento de encomendas**

A receção, marcação de preços e armazenamento é uma das tarefas de BackOffice mais importante para o bom funcionamento da farmácia. Todo este procedimento têm impactos na qualidade da prestação de serviços da farmácia; por exemplo com este processo, conseguimos diminuir os erros de *stock*, confirmar todos os preços de venda e facilitar o procedimento de controlo de prazos de validade. Após a concretização da encomenda, os fornecedores destinam os produtos pedidos para a farmácia, em horários antecipadamente definidos. Nos armazenistas mais comuns os produtos vêm acondicionados em caixas, munidos de uma fatura em que onde constam os seguintes dados: identificação da farmácia e fornecedor (nome, morada, entre outros), o número de identificação do documento e a informação referente aos produtos encomendados, nomeadamente o nome comercial, dosagem, forma

farmacêutica, tamanho, código nacional, preço de venda ao público (PVP), exceto quando se tratam de produtos de marcação pela farmácia, preço de fatura, percentagem de imposto sobre o valor acrescentado (IVA) e o resumo contabilístico da encomenda. Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes provenientes na encomenda vêm munidos de um documento adicional, nomeadamente uma confirmação de requisição, também em duplicado. Estes documentos são assinados e carimbados pelo DT, e posteriormente devolve-se um duplicado ao fornecedor como confirmação de receção do produto. Os produtos refrigerados são os primeiros a serem tratados e conservados de imediato no frigorífico.

As encomendas urgentes ou registadas via telefónica, não se encontram no separador “Receção de encomendas” no sistema informático, pelo que, neste caso deve-se criar uma encomenda manual, e *a posteriori* rececionar os produtos.

Na receção da encomenda, propriamente dita, começamos por seleccionar no separador “receção de encomendas” a encomenda correspondente. Em seguida, preenche-se o número da fatura e o valor total, e começa-se a passar produto a produto com o auxílio de um leitor ótico, tendo preocupação de verificar a validade, preço marcado e avaliar o estado físico da embalagem.

No final, após a entrada de todos os produtos, devem-se atualizar os preços de venda à farmácia e o preço de venda ao público de cada produto. Finalizadas todas as alterações, deve-se verificar se o valor contabilístico coincide com o valor presente na fatura. No processo de entrada das encomendas a marcação de preços e a sua atualização são de extrema importância. Os produtos de venda livre, são marcados no decorrer deste processo. A farmácia estabelece a sua margem de lucro, regulamentada, tendo em conta o IVA aplicável a cada produto. Por exemplo na FCPL os produtos com IVA a 23, sofrem uma margem de 1,75.

Como iniciei o meu estágio com estas tarefas, permitiu-me desde logo familiarizar-me com o sistema informático e com os produtos que dão entrada na farmácia.

### **3.3. Controlo de prazos de validade**

O controlo dos prazos de validade é um dos procedimentos deveras importante. Na farmácia Carlos Pereira Lucas, é emitida mensalmente, com recurso ao Sifarma2000 uma listagem de todos os produtos que terminem o seu prazo de validade nos três meses subsequentes. Os prazos de validade são verificados individualmente. Nem todos os produtos listados têm o prazo de validade mencionado. Caso o prazo de validade expire num intervalo superior a 3 meses, os produtos são mantidos e as validades são corrigidas. Se o prazo de validade corresponder ao intervalo em questão, os produtos podem ser sujeitos a uma das seguintes opções: os medicamentos são devolvidos ao armazenista e os produtos com os quais trabalhamos diretamente com o laboratório são segregados. Estas devoluções estão previstas

na lei e de acordo com as normas de cada laboratório. Durante o meu período de estágio participei ativamente nas tarefas de controlo de prazos de validade.

### 3.4. Devoluções

A necessidade de proceder a uma devolução, aos armazenistas ou laboratórios, pode decorrer de várias situações. Durante o estágio procedi a devoluções onde o principal motivo foi um de entre os seguintes:

- Produtos retirados pelo INFARMED

São recebidas na farmácia circulares informativas provenientes do INFARMED onde constam a informação da recolha voluntária de produtos, com designação dos lotes específicos.

Um dos exemplos com que tive contacto foi a Circular Informativa N.º 255/CD/8.1.7. Sempre que na farmácia existam os lotes mencionados procede-se à recolha e devolução dos produtos.

- Produtos em final de prazo de validade

Estas devoluções decorrem do processo de controlo mensal de prazos de validade. Devolvem-se todos os medicamentos e produtos com prazo de validade a expirar nos três meses subsequentes.

- Produtos faturados e que não foram enviados ou produtos enviados que não foram faturados

São detetadas aquando da receção de encomendas. Posteriormente são emitidas pela farmácia uma nota de devolução.

- Embalagens danificadas

Em todas as situações são emitidas notas de devolução. Nela identificam-se os produtos, o número da fatura de onde provém, o motivo da devolução e por fim pede-se para fazer uma nota de crédito dos produtos devolvidos. Os documentos são impressos em triplicado. O original e duplicado são recolhidos pelo fornecedor, o triplicado permanece na farmácia para posterior regularização.

Os produtos não passíveis de serem devolvidos entram para quebra de *stock* da farmácia.

## 4. Interação farmacêutico-utente-medicamento

A farmácia e por consequente o farmacêutico surge como o último ponto de contacto entre o doente e os profissionais de saúde. Em qualquer farmácia a interação farmacêutico-utente é prezada de extrema importância. A principal responsabilidade do farmacêutico centra-se na educação para a saúde e bem-estar, garantindo o acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança (10). O profissional de saúde deve prestar todas as informações revelantes ao uso racional do medicamento. A qualidade desta informação influi o utente de forma decisiva na utilização de medicamento. Mesmo que o utente tenha recorrido ao médico, que o diagnosticou e prescreveu, a adesão à terapêutica depende da orientação recebida, da aceitação, da disponibilidade e da possibilidade de se adquirir ou não o medicamento. Desta forma, estabelece-se um compromisso mútuo onde o farmacêutico fica responsável pelo acompanhamento farmacoterapêutico.

Durante o meu estágio na farmácia Carlos Pereira Lucas foi-me inculido que o atendimento e o utente são os principais focos e as prioridades da profissão. Incitaram-me para o esclarecimento do utente, em relação ao medicamento, nas seguintes questões: “o que é?”, “para que serve?”, “o que esperar?” e “quanto tempo?”. Ao responder às questões apresentadas estamos a informar, esclarecer, motivar e sensibilizar o utente para o uso correto do medicamento e para as vantagens de tomar os medicamentos de forma correta, relembrando os resultados prejudiciais do seu consumo desadequado e em exagero, efeitos tóxicos indesejáveis, interações e contra-indicações, por forma a aumentar o grau de confiança do utente em relação à terapêutica que lhe foi instituída. Sempre que se justifique a informação verbal deve ser complementada com informação escrita, assegurando que nenhuma informação é perdida. É importante colocar perguntas abertas ao utente por forma a recolher o máximo de informação necessária ao sucesso do atendimento. Em populações especiais como a pediatria e a geriatria, os cuidados devem ser redobrados. Devem analisar-se as contra-indicações, doses e posologia corretas que se adequam a estes grupos mais vulneráveis por forma a salvaguardar a sua segurança. É, ainda, exigido ao farmacêutico sensibilidade e capacidades pessoais de comunicação. Nunca deve descorar os princípios éticos e sociais. Desta forma, o discurso e a postura do farmacêutico devem ser adequados, utilizando uma linguagem atingível a todos os que a ele recorrem (2).

## 5. Dispensa de medicamentos

De um modo geral a dispensa é a principal função do farmacêutico, na qual este deve ter um papel ativo, devendo para tal afastar o seu papel de mero dispensador de produtos de saúde. É ao farmacêutico que cabe a promoção da saúde e bem-estar do utente e da melhoria da qualidade de vida.

A dispensa pode compreender duas situações: a dispensa por prescrição médica e a dispensa por aconselhamento. Em ambos os casos deve ser feita de forma responsável exigindo interpretação e avaliação de todo o contexto de queixa do utente. O farmacêutico é o último profissional de saúde por quem o utente passa antes de iniciar a sua terapêutica. O sucesso desta está diretamente relacionado com o nível de aconselhamento e esclarecimento que o profissional de saúde lhe transmite (2).

### 5.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

Os medicamentos sujeitos a receita médica são cedidos apenas aquando da apresentação da receita médica, pelo disposto no artigo 114º do estatuto do medicamento (11). O farmacêutico é um agente promotor de saúde pública, devendo para o efeito evitar o acesso a estes medicamentos sem aconselhamento do médico.

Esta situação consistiu uma das tarefas mais difíceis de garantir durante o meu estágio porque, muitas vezes este tipo de medicamento é solicitado pelo utente ao balcão da farmácia, constituindo um enorme desafio diferenciar situações de passível automedicação. Desde logo, o utente deve ser questionado se o que está a solicitar se trata de medicação crónica com conhecimento do médico e qual o motivo de não possuir uma receita médica. Com o aumento das taxas moderadoras torna-se cada vez mais complicado convencer os utentes a dirigirem-se à farmácia munidos de uma receita médica pois, alegam que lhes fica mais económico a dispensa do medicamento sem a receita e, desta forma a população acaba por descorar questões de saúde pública.

Em relação à receita médica existem dois tipos de prescrição: a prescrição eletrónica e a prescrição manual, ficando esta última mais suscetível a erros. Sempre que na farmácia somos abordados por uma receita médica, antes de a interpretar devemos sempre verificar os aspetos formais, nomeadamente: nome do utente, organismo de participação, nome do prescriptor e assinatura, local da prescrição e a data e prazo de validade (12,13). Quando uma receita por qualquer motivo não respeita algum dos tópicos, é política na farmácia Carlos Pereira Lucas, sugerir recursos particularmente para casos de medicação crónica. Isto é, questiona-se o utente se há algum fármaco que lhe esteja mesma a fazer falta. Caso isso

aconteça, vende-se o medicamento em receita suspensa para que o utente possa trazer nova receita e se possa devolver ao utente o valor da devida comparticipação. Além dos aspetos formais, devemos ainda fazer a interpretação da prescrição no contexto da doença, para tal verificar a quem se destinam os medicamentos e a sintomatologia apresentada. Por fim devemos completar o atendimento com informações adicionais, como por exemplo, efeitos adversos, contraindicações, e interações.

A informação prestada ao utente deve ser via oral e escrita. A parte escrita deve incluir a informação mais importante e que o utente não deve esquecer.

A prescrição de medicamentos é atualmente feita por Denominação Comum Internacional (DCI), permitindo que o utente escolha entre o medicamento de marca ou medicamento genérico desde que pertençam ao mesmo grupo homogéneo. Ainda neste contexto, deparei-me com algumas dúvidas por parte dos utentes, em relação à opção de escolha do medicamento de marca ou genérico. Para esses utentes, o que estava na receita era o que pretendiam. Nestes casos, explicava que na receita constava apenas o nome da substância e que a opção de escolha era do utente. Similarmente era constante questionarem-me sobre a eficácia e credibilidade dos medicamentos genéricos e, sobre este tema, tentei esclarecer conforme os meus conhecimentos.

### 5.1.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial

A cedência de psicotrópicos e estupefacientes é alvo de um controlo especial, uma vez que são substâncias utilizadas na medicina com aplicações terapêuticas benéficas, mas o seu uso de forma ilegal pode causar sérios problemas. Durante o meu estágio, fui confrontada com algumas receitas com prescrição destes medicamentos. O cuidado era redobrado por se tratar de substâncias com controlo especial. A receita médica era processada de forma normal, no entanto, o Sifarma2000® obrigava à introdução de alguns dados relativos ao médico prescriptor, ao utente a quem se destinava e sobre o utente que levantava a medicação. Neste tipo de dispensa de medicamentos, para além da impressão da fatura, era impresso um documento com informações relativas à venda, que era anexado à fotocópia da receita para arquivo na farmácia. Deve enviar-se ao INFARMED até ao dia 8 de cada mês, os duplicados das receitas manuscritas, para o controlo do receituário. Trimestralmente devem ser enviados os registos de saídas dos estupefacientes e psicotrópicos correspondentes a esses períodos. Anualmente, também, é enviado o relatório anual com balanço de estupefacientes e psicotrópicos e o mapa de balanço de entrada e saída de benzodiazepinas do ano em questão. É de referir que existe um arquivo de receitas onde se guardam, por um período de três anos (14,15).

### **5.1.2. Regimes de comparticipação**

A maioria dos MSRM são comparticipados. Segundo a legislação, a comparticipação pode ser feita por um regime geral ou regime especial. No regime geral, o estado paga uma percentagem do preço dos medicamentos. No regime especial a comparticipação é realizada em função dos beneficiários, patologia ou grupo especial de utentes. Existe ainda um regime de complementaridade entre duas entidades: o SNS e o organismo de complementaridade. Nestes casos deve tirar-se uma fotocópia da receita para que, a original siga para o SNS e o duplicado vá para o regime de complementaridade, junto com a fotocópia do cartão que lhe confere o regime. Ainda neste âmbito, os medicamentos manipulados e produtos destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus também são abrangidos por um regime diferenciado de comparticipação.

A minha experiência enquanto estagiária foi maioritariamente em medicamentos comparticipáveis pelo SNS (01), pelo regime SNS-pensionista (48) e pelo SNS-diabetes (DS).

### **5.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica**

Os medicamentos não sujeitos a receita médica, embora não tenham um controlo tão apertado, não devem ser usados de forma irracional e inconsciente. Estes produtos não são inócuos e não estão livres de efeitos adversos. A utilização de MNSRM deverá ser limitada no tempo e de acordo com as informações veiculadas no folheto informativo.

Durante o meu estágio contactei frequentemente com solicitações de MNSRM. Foi deveras importante estabelecer o diálogo correto com o utente, a fim de apurar qual a melhor opção terapêutica. Para estes medicamentos, aconselhava o mais indicado conforme a situação exposta ou, em casos em que o utente já sabia o produto que pretendia, averiguava se ainda assim era o mais adequado à situação. A fim de prestar um atendimento de qualidade, tentei sempre complementá-lo com sugestões de medidas não farmacológicas. Deve haver, ainda, uma atenção redobrada no sentido de evitar mascarar sintomas, favorecer reações adversas ou provocar interações medicamentosas. Os MNSRM mais comumente solicitados, tendo em conta a época do ano em que o estágio foi efetuado, foram antipiréticos, antigripais, antitússicos e expetorantes e, descongestionantes nasais. Tive sempre o cuidado de indicar a menor dose necessária para atingir o efeito terapêutico desejado, e escolher o medicamento com a melhor relação custo/benefício.

## **6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

### **6.1. Produtos de dermocosmética e higiene corporal <sup>6</sup>**

A farmácia Carlos Pereira Lucas possui várias marcas com as quais trabalha diretamente: Avene®, Bioderma®, La Roche-Posay®, Vichy®, Caudalie®, Lierac®, Skinceuticals®, entre outros. Estes produtos estão organizados, na área de atendimento, primeiramente em marcas e dentro destes dispostos pelas diferentes gamas.

Enquanto estagiária foi nesta área que senti mais dificuldades tanto de identificação de produtos para as diferentes condições como no correto aconselhamento. Esta matéria exigiu um maior investimento de tempo e recursos para a aprendizagem. Pude ainda contar com a ajuda e o dispêndio de tempo da conselheira de dermocosmética para me fazer pequenas formações acerca de cada uma das marcas.

### **6.2. Produtos dietéticos para alimentação especial**

Os produtos para alimentação especial visam responder às necessidades e carências nutricionais. Particularmente a alimentação especial tem como consumidores preferenciais pessoas com perturbação no processo de assimilação e metabolismo e pessoas com condições fisiológicas especiais. A FCPL possui alguns produtos para carências nutricionais nomeadamente da gama Resource®.

### **6.3. Produtos dietéticos infantis**

O leite materno é por excelência o alimento preferencial para os recém-nascidos. Está preparado para fornecer a quantidade de nutrientes necessários ao desenvolvimento saudável das crianças. “O aleitamento materno tem vantagens para a mãe e para o bebé: o leite materno previne infeções gastrintestinais, respiratórias e urinárias; o leite materno tem um efeito protetor sobre as alergias, nomeadamente as específicas para as proteínas do leite de vaca; o leite materno faz com que os bebés tenham uma melhor adaptação a outros

---

<sup>6</sup> “qualquer substância ou preparação 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”(31)

alimentos. A longo prazo, podemos referir também a importância do aleitamento materno na prevenção da diabetes e de linfomas.” (16).

A FCPL dispõe de uma vasta gama de leites para alimentação infantil de forma a responder prontamente aos pedidos que chegam diariamente à farmácia. As marcas com maior rotatividade são: Nutribén®, Aptamil® e a gama da Nestlé®. Esta área engloba ainda produtos alimentícios infantis como papas e boiões de frutas, estando estes produtos adaptados consoante o tempo de vida da criança.

Neste âmbito, foi-me inculcida a preocupação de explicar sobre o modo de preparação dos leites, alertando para o facto de a água dever ser fervida e a importância da esterilização dos biberons, bem como das tetinas. Salvo condições especiais, nenhum dos produtos respeitantes a alimentação especial está sujeito a comparticipação.

#### **6.4. Produtos fitoterapêuticos e Suplementos alimentares**

A farmácia Carlos Pereira Lucas possui uma vasta gama de produtos fitoterápicos e suplementos alimentares. O farmacêutico deve possuir os conhecimentos necessários para o aconselhamento do produto que melhor benefício trará ao utente, bem como detetar e adverti-lo das possíveis interações entre estes produtos e a sua medicação habitual.

Neste âmbito, foram vários os utentes que me solicitaram produtos nesta categoria, pelo que pude colaborar, por exemplo, na dispensa de produtos da gama Neurozan® para um adulto jovem que referiu algum desgaste mental (17); Centrum® select50+ destinado ao equilíbrio de vitaminas e minerais num adulto com mais de 50 anos (18); chá Bekunis® no alívio de estados de obstipação (19), entre outros.

#### **6.5. Dispositivos médicos**

Entende-se por dispositivo médico, “qualquer instrumento, (...) utilizado isoladamente ou em combinação, (...) 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 (...)” (20). Os dispositivos médicos estão divididos em quatro classes de acordo com o grau de vulnerabilidade do corpo humano e consoante os potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e fabrico (21).

Durante o estágio tive a oportunidade de ceder alguns dispositivos médicos, sendo os mais frequentes material de penso, produtos ortopédicos e seringas.

## **6.6. Produtos de uso veterinário**

Na farmácia Carlos Pereira Lucas, os medicamentos veterinários são, talvez, dos produtos menos solicitados, ainda assim, os mais procurados são os desparasitantes de uso externo e intestinais, e contraceptivos. Alguns medicamentos de uso veterinário, na sua dispensa, requerem receita médica veterinária, muito embora, não sejam comparticipados. Assim, o utente tem que suportar a totalidade do seu custo. Da mesma forma que nos medicamentos de uso humano requerem um aconselhamento de excelência, também nestes produtos os profissionais de saúde devem prestar conselhos acerca da utilização, posologia, modo de administração e promoção da qualidade de vida dos animais.

## **6.7. Medicamento homeopáticos**

É cada vez mais frequente a procura de medicamentos homeopáticos por parte dos utentes. A farmácia onde decorreu o meu estágio trabalha com dois laboratórios de referência para estes produtos, são eles a Boiron® e a Raul Vieira®. Para além destes, e de forma a satisfazer os pedidos dos utentes, a farmácia viu-se obrigada a procurar um parceiro para o fornecimento destes produtos: a farmácia Melo em Lisboa, fazendo os pedidos esporádicos via telefone.

Um dos exemplos, no meu estágio, de dispensa destes produtos, foi o Calmiderm® creme, recomendado em casos de irritações cutâneas e alívio do prurido (22). Tive ainda a oportunidade de assistir a uma formação por parte do laboratório Raúl Vieira®, enquanto estive na farmácia.

## **7. Automedicação**

A automedicação é uma “prática corrente nos dias de hoje. O incremento que a mesma sofreu recentemente decorre do acesso cada vez maior dos consumidores à informação sobre medicamentos, bem como da maior influência dos cidadãos, enquanto consumidores de cuidados de saúde, no processo decisório sobre o consumo desses mesmos cuidados de saúde” (23). A automedicação faz parte da nossa sociedade e o seu aumento é inevitável, uma vez que a dispensa destes é facilitada pela sua distribuição em farmácias, para-farmácias e outros estabelecimentos como alguns supermercados e o maior acesso dos consumidores a informação sobre saúde, incluindo a informação sobre medicamentos. Deste modo, o fácil acesso a estes medicamentos promove a sua aquisição, conduzindo a uma situação de uso irracional. A prática da automedicação pode acarretar alguns problemas para os

consumidores, que resultam, principalmente, de uma utilização inadequada dos medicamentos, que, na maioria dos casos, resulta de informação desajustada e insuficiente. A farmácia comunitária é o primeiro local que o utente recorre para a resolução ou aconselhamento sobre um problema de saúde, e é neste local devem ser rastreadas as práticas de automedicação. Devemos unir forças e aumentar a precaução com os medicamentos, pois estes não são isentos de riscos e complicações. Todos os medicamentos têm efeitos secundários. O Farmacêutico deve intervir de forma ativa na transmissão de informação, aconselhamento, educação e dispensa de MNSRM

Estes dados justificam a restrição da automedicação a populações especiais e, que pelas suas características apresentam maior vulnerabilidade, devendo-se proceder ao reencaminhamento para o médico sempre que necessário. Exemplos destas populações especiais são as crianças e latentes, as mulheres grávidas ou a amamentar, doentes diabéticos e hipertensos.

## 8.Preparação de medicamentos

A preparação de medicamentos manipulados<sup>7</sup> é uma prática em desuso na farmácia Carlos Pereira Lucas. Esta prática visa satisfazer as necessidades terapêuticas específicas e individualizadas dos utentes. A prescrição de medicamentos manipulados está a diminuir cada vez mais uma vez que, quase todas as necessidades terapêuticas, hoje em dia, são satisfeitas pela indústria farmacêutica. Os medicamentos manipulados podem ser classificados em preparações officinais e fórmulas magistrais; as primeiras estão descritas na farmacopeia ou formulário galénico; a segunda são preparadas de acordo com o que é descrito na prescrição médica (24). Todas as prescrições para medicamentos manipulados devem estar bem identificadas. Pode aparecer a sigla MM no tipo de receita; ter escrito manipulado ou conter a sigla f.s.a. (faça segundo a arte). Os padrões de qualidade na utilização de medicamentos manipulados estão enquadrados na sistema de boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados de acordo com as normas e requisitos do INFARMED (24). O formulário galénico português surgiu com o intuito de uniformizar e garantir a qualidade dos medicamentos e descreve as normas de preparação, embalagem, rotulagem e controlo de qualidade aplicáveis aos manipulados.

Como já referi anteriormente, neste relatório, a lista de equipamento mínimo obrigatório está constante na deliberação nº1500/2004 de 7 de Dezembro (6). Todas as matérias-primas que chegam à farmácia devem fazer-se acompanhar por um boletim analítico, comprovando que cumprem os requisitos definidos na farmacopeia. Estas matérias-primas fazem

---

<sup>7</sup> “Qualquer fórmula magistral ou preparado officinal preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”(24)

acompanhar por um registo de movimento onde se registam todas as quantidades empregadas na preparação de manipulados.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de preparar diversas preparações, sob supervisão, entre as quais, de xarope de trimetoprim, cápsulas de dapsona e, pomada de enxofre. Na FCPL regista-se ainda uma ficha de preparação de manipulados onde constam: número de lote, substâncias utilizadas e respetivos lote e origem, modo de preparação, dados do utente e prescriptor, controlo de qualidade, prazo de utilização, condições de conservação e respetivo cálculo do PVP, através da legislação em vigor. A ficha de preparação deve ser arquivada por um período mínimo de três anos. De acordo com as características dos manipulados são acondicionados em material próprio e, por fim rotula-se. O rótulo contempla a seguinte informação: identificação da farmácia e Diretor Técnico, nome do utente e prescriptor, formulação do medicamento, número do lote, prazo de validade, data de produção, condições de conservação e instruções especiais para a correta utilização. O cálculo do preço do medicamento manipulado tem por base o valor dos honorários, valor das matérias-primas e valor dos produtos de embalagem (25). No ato da dispensa, estes produtos apresentam um regime de comparticipação específico. Todos os medicamentos coparticipados estão constantes em despacho. A comparticipação aplicável é de 30% (26).

## **8.1. Preparações extemporâneas**

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de realizar a reconstituição de diversos antibióticos para administração pediátrica. Para a reconstituição deve-se soltar o pó das paredes do frasco, antes de adicionar a água purificada para perfazer o volume correto. No momento da dispensa deve ainda transmitir-se indicações adicionais acerca do prazo de validade após a reconstituição, agitar sempre antes de utilizar e, nalguns casos, guardar a suspensão no frigorífico.

## **9. Outros cuidados de saúde prestados**

A farmácia Carlos Pereira Lucas faz a determinação de diversos parâmetros fisiológicos e bioquímicos com o intuito de monitorizar e prevenir doenças assim como de controlar a terapêutica instituída ao doente. Entre os serviços prestados encontram-se: determinação da glicémica, do colesterol e triglicéridos, determinação do PSA (antígeno específico da próstata), determinação do INR (tempo de coagulação), medição da pressão arterial, testes de gravidez e administração de vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação. O serviço mais frequentemente requisitado na FCPL é a monitorização da pressão arterial. A população

em geral encontra-se sensibilizada para a medição da pressão arterial por forma a reduzir e prevenir eventuais complicações cardiovasculares. Esta medição é realizada através de um aparelho automático que fornece os valores relativos à pressão sistólica, pressão diastólica e frequência cardíaca. Para a medição tive sempre o cuidado de perguntar à pessoa se tinha ingerido alguma bebida estimulante ou se tinha fumado nos 30 minutos antecedentes. Caso tal se verificasse pedia à pessoa para que aguardasse em repouso durante 5 minutos antes de proceder à medição. A determinação da glicemia é fundamental para o controlo da diabetes e para identificar precocemente indivíduos com diabetes, de modo a prevenir ou atrasar as complicações da doença. A determinação é realizada com um aparelho próprio para o efeito, através de punção capilar, executada com uma lanceta descartável e deposição de uma gota de sangue na tira para introdução no dispositivo de leitura. A determinação do colesterol e triglicéridos é fundamental como medida de controlo e para identificação precoce de indivíduos com risco de doença cardiovascular. A determinação do colesterol e triglicéridos é realizada de forma semelhante, diferindo no equipamento de leitura usado e na existência de tiras reativas distintas para a medição do colesterol e triglicéridos. As determinações de colesterol total podem ser efetuadas a qualquer hora do dia, dado que a ingestão de alimentos influencia apenas ligeiramente os valores. Os níveis de triglicéridos no plasma variam ao longo do dia, sendo afetados pela ingestão de alimentos. Assim, recomenda-se que a determinação deste parâmetro seja efetuada após um jejum de 12 horas.

Durante o meu estágio foi-me possível pelo menos uma determinação de cada um dos parâmetros bioquímicos. Antes de qualquer medição preparei o material necessário, calcei as luvas, desinfetei o dedo no local da punção, deixava secar e só depois procedi à picada. De seguida colocava a amostra de sangue na tira de teste para posterior leitura no aparelho correspondente.

O teste de gravidez é um teste simples e rápido, usando 3 a 4 gotas de urina. Durante o período de estágio apenas tive a oportunidade de visualizar a realização de um teste de gravidez.

Na zona de atendimento da Farmácia está disponível uma balança, de livre acesso, que permite o controlo do peso e altura do utente, e calcula automaticamente o IMC e o intervalo de peso ideal em função da altura.

Todas estas determinações devem ser acompanhadas de um aconselhamento farmacêutico, através do encaminhamento para o médico, ou através da educação de medidas não farmacológicas. Estas medidas incluem a prática de exercício físico e, sugestões para uma dieta equilibrada, como, a restrição de sal e o aumento do consumo de água, frutas e legumes. Todos os valores determinados são anotados num cartão, para o efeito, fornecido pela farmácia, junto da data da medição, permitindo desta forma o seguimento da evolução do utente.

## **10. Contabilidade e Faturação**

### **10.1. Fim de Dia**

Sempre que realizei atendimentos foi minha responsabilidade realizar o fecho de caixa. O Sifarma® regista o total monetário das vendas, sendo a minha tarefa confrontar o valor real em caixa com o valor obtido no sistema informático. Após a conferência, o dinheiro e todos os talões eram guardados junto do diretor técnico.

### **10.2. Conferência do receituário e Faturação**

Cabe a todos os farmacêuticos da equipa a conferência do receituário. Embora cada colaborador tenha o dever de conferir as receitas após cada atendimento, para garantir que estas não apresentam erros, os farmacêuticos fazem a posterior conferência e correção do receituário. Durante o meu estágio auxiliei nesta tarefa, por diversas vezes. Os tópicos da receita que são alvo de análise são: dados do utente, data e prazo de validade, vinheta do médico e do local de prescrição, assinatura do médico, comparação entre os produtos prescritos e os produtos dispensados, identificação do organismo de participação, quando aplicável a ativação das exceções, assinatura do utente e do colaborador, carimbo da farmácia e data da dispensa. Após todas as correções necessárias, as receitas são separadas por organismos e respetivos lotes. Quando o lote se encontra completo emite-se o verbete de identificação de lote onde comporta a identificação da farmácia, número sequencial de lote, importância total, encargo do utente e importância a pagar pelo organismo de participação. No final de cada mês procede-se ao fecho dos lotes e emissão da fatura mensal global constante o que cada entidade tem a reembolsar à farmácia e o resumo dos lotes de cada organismo. Por fim, estes documentos são reunidos e enviados ao Centro de Conferência de faturas as participações do SNS e, para a Associação Nacional de Farmácias as restantes participações (27). Em termos de faturação propriamente dita esta deve realizar-se até ao último dia do mês. A faturação do SNS é enviada ao CCF todo o receituário e respetivos verbetes, 1 exemplar da relação do resumo de lotes, 2 exemplares de fatura mensal e 2 exemplares das notas de crédito. O receituário dos restantes organismos juntamente com a relação do resumo de lotes e a fatura mensal são enviados em triplicado para a ANF. Após a conferência das receitas juntos dos centros de conferência, caso haja irregularidades, são devolvidas à farmácia uma lista dos erros identificados, assim como, de um resumo com o valor das retificações. Quando há receituário devolvido faz-se uma nota de crédito no valor dessa devolução. Após nova análise por parte dos farmacêuticos fazem-se as correções necessárias para que possam fazer parte da faturação do mês corrente.

## **11. OUTRAS ATIVIDADES**

### **11.1. VALORMED**

A VALORMED é um programa responsável pela gestão dos resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso. Desta forma, o material recolhido é objeto de um processo de triagem e reencaminhado para reciclagem. É um serviço prestado na farmácia, pelo que, durante o atendimento cabe ao Farmacêutico informar e sensibilizar os utentes para a entrega dos medicamentos que já não usam ou que estão fora do prazo de validade, na farmácia (28). Durante o estágio tive a ocasião de receber vários resíduos para colocar no contentor da VALORMED. Assim que o contentor se encontrava cheio procedia ao fecho e pesagem do mesmo. De seguida preenchia a ficha de contentor identificando a farmácia, o peso e a minha rubrica. Quando o contentor era recolhido, pela OCP, o operador que o recolhia também rubricava a ficha do contentor e cedia-nos o documento duplicado para arquivo na farmácia.

### **11.2. Cartão das Farmácias Portuguesas**

A farmácia Carlos Pereira Lucas pertence ao grupo das Farmácias Portuguesas, promotor do cartão das farmácias portuguesas. O cartão permite aos utentes a acumulação de pontos que são atribuídos na compra de determinados serviços e medicamentos não sujeitos a receita médica. Se o doente assim o permitir através da assinatura de um documento de consentimento informado, o cartão possibilita ainda a visualização do histórico de produtos que o utente consumiu da farmácia, o que permite a rastreabilidade de situações de risco e permite-nos conhecer os laboratórios que o utente está a utilizar. Posteriormente o utente pode trocar os pontos acumulados por produtos e serviços farmacêuticos constantes num catálogo (29).

### **11.3. Recolha de radiografias**

Aquando da minha permanência na farmácia Carlos Lucas assisti ainda a realização de outra atividade: a rolha de radiografias. Esta recolha é incitada pela AMI, em semanas previamente anunciadas, apelando para que a população em geral contribua deixando as suas radiografias com mais de 5 anos ou aquelas que já não têm valor de diagnóstico, nos sacos disponíveis em qualquer farmácia, sem relatórios, envelopes ou folhas de papel. A AMI fica responsável pela posterior reciclagem e extração de prata, para uma dupla boa ação: ajudar quem precisa com o dinheiro obtido com a venda prata recolhida das radiografias e reciclar um material que, pode ser poluente (30).

## 12. Conclusão

A realização deste estágio permitiu-me aplicar os conhecimentos adquiridos e assimilar novas competências essenciais ao começo da minha vida profissional. Durante estes meses foi-me possível constatar a importância das funções do farmacêutico que, muitas vezes fica despercebida levando à falta de reconhecimento desta classe profissional. A profissão farmacêutica acarreta uma enorme responsabilidade e exige a atualização constante dos conhecimentos. De tal forma, que o utente deposita neste toda a sua confiança. Ao finalizar o estágio, sinto que este foi um período extremamente enriquecedor e gratificante, com o privilégio de integrar numa equipa exemplar. Foi uma experiência extraordinariamente enriquecedora ao nível de conhecimentos práticos e teóricos. Assim, Fiquei mais perto de me tornar uma farmacêutica competente, tendo a completa noção que ainda tenho muito para aprender.

## 13. Bibliografia

1. O farmacêutico comunitário [Internet]: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst\\_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909) [consultado em 28 janeiro 2015];
2. Marques C. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária ( BPF ). 2009;
3. Decreto C. Regime jurídico das farmácias de oficina. 2007;
4. Postigos de atendimento ( Revogado pela Portaria n . ° 582 / 2007 , de 4 de Maio ) instalar , em condições de fácil acesso e sem prejuízo da comodidade do público , um física dos profissionais de farmácia . 19-11-91 . – O Secretário de Estado Adjunto do M. 2007;1991;
5. Decreto-lei C. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed. 2012;1-30;
6. Farmac A. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro, 2004;1-2;
7. Substâncias autorizadas no fabrico de manipulados ( Revogado tacitamente pelo Decreto-Lei n . ° 95 / 2004 , de 22 de Abril ). 2004;1995;
8. Vaz F, Dias MMN. Define o conjunto de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida , bem como as condições dessa proibição 1 - Na prescrição e na preparação de medicamentos manipulados não podem ser utilizados. 7 de De. 2004;
9. Infarmed. Lei n.º 11/2012, de 8 de março: Estabelece as novas regras de prescrição e dispensa de medicamentos , procedendo à sexta alteração ao regime jurídico dos medicamentos de uso humano , aprovado pelo Decreto-Lei n . ° 176 / 2006 , de 30 de agosto , e à segun. Legis Farm Compil. 2012;
10. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1998;1-9;
11. Infarmed. Decreto -Lei n° 176/2006, 30 Agosto - Estatuto do Medicamento. Legis Farm Compil. 2006;1-246;
12. Ministério da Saúde. Portaria n.º 137-A/2012. Diário da República, 1ª série – N° 92. 2012;(2):2-7;
13. Portaria C. Primeira alteração à Portaria n . ° 137-A / 2012 de 11 de maio , que estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos . 2013;2012-3;
14. Infarmed. Saiba mais sobre Psicotrópicos e Estupefacientes. 2010;1-2;
15. Ministério da Saúde. decreto-lei nº15/93, de 22 de janeiro - Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. Diário da República, 1ª série. 1991;18:234-52;
16. Bértolo H, Levy L. Manual de Aleitamento Materno. 2008;
17. Omega pharma. Neurozan - características do suplemento alimentar [Internet]: <http://www.omega-pharma.pt/produtos/vitaminas-suplementos/especificos/neurozan-plus/> [Consultado 26 de janeiro de 2015]
18. Folheto informativo Centrum Select 50+ [Internet]: <http://multicentrum.es/wp-content/uploads/2013/06/folheto-informativo-select.pdf> [Consultado 26 de janeiro de 2015];
19. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Bekunis;
20. Fevereiro D, Abril D. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. 2009;
21. Infarmed. Dispositivos médicos na farmácia [Internet]: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS/AQUI\\_SICAO\\_E\\_UTILIZACAO/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS\\_FARMACIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/AQUI_SICAO_E_UTILIZACAO/DISPOSITIVOS_MEDICOS_FARMACIA) [Consultado 22 janeiro 2015];

22. Tilman. Folheto informativo Calmiderm creme [Internet]:  
<http://www.tilman.be/sites/default/files/leaflet-calmiderm-37-002-08.pdf>  
[Consultado em 22 de janeiro de 2015];
23. Infarmed. Despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro. 2003;1-4;
24. Ministério da Saúde. Portaria nº594/2004, de 2 de junho. Diário da República, 1ª série-B. 2004;129:3441-5;
25. Portaria C, Geral R, Manipulados M. Portaria n.º 769 / 2004 , de 1 de Julho. Legis Farm Compil. 2004;4-7;
26. Despacho C. Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed. 2010;1-7;
27. Acss. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Facturas do SNS. Dados. 2010;
28. Valormed, Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda. [Internet]: <http://www.valormed.pt/>; [consultado em 20 de janeiro de 2015]
29. Farmácias Portuguesas [Internet]:  
<http://www.farmaciasportuguesas.pt/index.jsf?r=1422462211593> [Consultado em 27 de janeiro de 2015]
30. AMI [Internet]: <http://ami.org.pt/default.asp?id=p1p490p174&l=1> [consultado em 28 de janeiro de 2015]
31. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. 2008;6826-905.