



## «Novas Perspectivas na Terapêutica Anti-agregante Plaquetária Dupla na Síndrome Coronária Aguda»

Marco Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Técnico de Farmácia do SGTF, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE

O termo Síndrome Coronária Aguda (SCA) refere-se a uma condição com sintomatologia de isquemia cardíaca aguda e engloba três entidades clínicas: o enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, o enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST e a angina instável.

As doenças cardiovasculares encontram-se entre as principais causas de morte em Portugal e antevê-se que se mantenham nessa posição nos próximos anos. Com o objectivo de melhorar não só a sobrevivência, mas também a qualidade de vida do doente com SCA tem vindo, ao longo dos anos, a ser desenvolvido um número significativo de novos fármacos e de novas técnicas de diagnóstico e terapêutica.<sup>1-3</sup>

As principais sociedades científicas de cardiologia procuram incorporar nas suas recomendações a evidência actualizada, com o objectivo de uniformizar o diagnóstico e o tratamento.

### Terapêutica Convencional na SCA

A terapêutica no tratamento da SCA engloba o uso de analgésicos (p.e. morfina), anti-agregantes plaquetários em associação, anticoagulantes, fármacos anti-ischémicos (p.e.  $\beta$ -bloqueadores, nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio) e, sempre que indicada, a realização de intervenção coronária percutânea (PCI).<sup>1</sup>

Fármacos Usados na Terapêutica Convencional da SCA

Classe Terapêutica	Tipos de Fármacos usados
<u>Analgésicos</u>	Morfina
<u>Anti-agregantes Plaquetários</u>	Aspirina Inibidores do receptor da GPIIb/IIIa Inibidores do receptor P2Y12
<u>Anticoagulantes</u>	Inibidores indirectos da cascata de coagulação Inibidores directos da Trombina
<u>Anti-ischémicos</u>	B-bloqueadores Bloqueadores dos canais de cálcio Nitratos

O fenómeno de agregação plaquetária, nomeadamente o processo que dá origem à sua activação é essencial na SCA, contribuindo para a ocorrência e recorrência de eventos isquémicos agudos. Neste contexto, a terapêutica anti-agregante plaquetária deve ser aplicada o mais cedo possível após o diagnóstico.<sup>1</sup>

Actualmente, são utilizadas três classes de anti-agregantes plaquetários: a aspirina (AAS), os inibidores do receptor P2Y12 (p.e. clopidogrel, prasugrel e ticagrelor) e os antagonistas do receptor da GPIIb/IIIa (p.e. tirofiban).<sup>1-4</sup>

### A Terapêutica Anti-agregante Plaquetária Dupla

Com uma comprovada redução de risco de 25% na taxa de SCA, o AAS foi durante décadas o único fármaco utilizado no tratamento de doenças vasculares (Morais, J. 2010). A publicação do estudo CAPRIE, em 1996, veio introduzir o clopidogrel na prática clínica, a que se viria a juntar, mais tarde, o conceito de dupla anti-agregação plaquetária, consignado nos estudos CURE (2001), CREDO (2002) e CLARITY (2004), que permitiram generalizar a combinação AAS/clopidogrel em todos os doentes com SCA, com ou sem elevação do segmento ST no electrocardiograma.<sup>6</sup>

A terapêutica anti-agregante plaquetária dupla é recomendada internacionalmente, pela redução na taxa de eventos cardiovasculares adversos e morte que apresenta. Estas recomendações designam o uso de AAS, a iniciar imediatamente após o diagnóstico de SCA numa dose de carga<sup>1</sup> 150 a 300 mg e a continuar por tempo indeterminado numa dose de manutenção entre 75 e 100 mg diárias e clopidogrel, com 300 mg dose de carga (ou 600 mg quando está prevista PCI) e 75 mg diárias de dose de manutenção, durante um período de pelo menos 12 meses.<sup>1,2,5,6</sup>

No âmbito nacional, as *Guidelines* mais recentes sugerem a associação de clopidogrel + AAS durante o primeiro ano após o evento de SCA, assim como nos doentes que tenham sido submetidos a uma intervenção coronária percutânea.<sup>5</sup>

A combinação destes fármacos não evidenciou um aumento do risco de hemorragia a curto prazo, porém, a longo prazo todos os ensaios mostraram um aumento substancial do risco de hemorragia com esta associação terapêutica. Assim, esta combinação deve ser usada com precaução em doentes para os quais os benefícios não sejam claramente superiores aos riscos.<sup>5</sup>

Apesar da eficácia comprovada do clopidogrel na redução de episódios cardiovasculares e morte, este apresenta um início de acção lento e uma variabilidade individual elevada, resultante da sua elevada taxa de metabolização hepática.<sup>3-6</sup>

### Novas perspectivas na Terapêutica Anti-agregante Plaquetária Dupla

Depois de anos a utilizar a mesma dupla terapêutica, começaram a surgir novos fármacos que demonstraram, de igual forma, eficácia terapêutica comprovada.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dose de Carga: Dose de um determinado fármaco administrada no início do tratamento de forma a atingir rapidamente a concentração desejada.

De entre os fármacos estudados, têm-se destacado os inibidores do receptor do ADP – P2Y12: o prasugrel e o ticagrelor. Estes fármacos, mais recentes, conseguem uma inibição da actividade plaquetária mais rápida e consistente que o clopidogrel. Este facto deve-se à sua menor variabilidade individual e às suas principais características farmacológicas.<sup>1,6</sup>

O **prasugrel** é um inibidor irreversível do receptor do ADP, activo por via oral e que requer dois passos metabólicos para a sua activação. O primeiro passo está dependente das esterases<sup>2</sup> plasmáticas, enquanto apenas no segundo é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Deste modo, tem uma menor variabilidade interindividual, já que não é afectado pelas variantes do gene CYP2C19 e atinge um pico de concentração mais rapidamente que o clopidogrel.<sup>7</sup>

Quando comparado com o clopidogrel, no estudo TRITON-TIMI 38 (Wiviott SD, et al. 2007), o prasugrel revelou uma maior diminuição na mortalidade cardiovascular, na incidência de enfarte agudo do miocárdio e de AVC e também na necessidade de revascularização urgente e na ocorrência de trombose de *stent* em doentes programados para intervenção coronária percutânea. No entanto, também neste estudo, se registou um aumento acentuado de eventos hemorrágicos *major*, motivo pelo qual não é recomendado o seu uso em doentes com história de acidente isquémico transitório, de AVC ou em doentes com hemorragia activa.<sup>1,7</sup>

O **ticagrelor** foi o primeiro inibidor reversível e não competitivo do receptor P2Y12 a ser desenvolvido. Não requer activação para a sua acção, o que faz com que tenha maior rapidez de acção que o clopidogrel. De acordo com os estudos efectuados, o ticagrelor apresenta eficácia significativamente maior comparativamente ao clopidogrel na redução de eventos cardiovasculares globais, EAM e morte por causas vasculares. O facto do efeito do ticagrelor ser reversível atesta, por si só, outra vantagem em relação ao clopidogrel. Esta torna-se patente na redução significativa do risco de hemorragia relacionada com a cirurgia, que é um aspecto crítico para os doentes com SCA.<sup>1,7</sup>

A desvantagem do ticagrelor, de acordo com os estudos efectuados, passa pela maior incidência de hemorragia *major* não relacionada com a cirurgia de revascularização coronária, assim como dispneia e a bradicardia.<sup>1,6</sup>

O ticagrelor é recomendado para todos os doentes com risco moderado a elevado de eventos isquémicos.<sup>1,8,10</sup>

O tratamento com dupla anti-agregação plaquetária, AAS e clopidogrel está, actualmente, bem implementado na prática clínica. No entanto, estes fármacos apresentam algumas limitações que levaram ao desenvolvimento de novos tratamentos médicos. Presentemente, o HSM-CHLN dispõe, para além do AAS e do clopidogrel, de um dos anti-agregantes plaquetários mais recentemente preconizados no tratamento da SCA: o ticagrelor. Este encontra-se disponível desde Agosto de 2012 e a sua utilização foi aprovada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica em doentes intolerantes ao clopidogrel ou nos quais este não se mostrou eficaz.<sup>1,4</sup>

A terapêutica anti-agregante plaquetária está em constante evolução, com a suspensão de antigos e introdução de novos

fármacos. Torna-se fundamental a divulgação e conhecimento, por todos os profissionais de saúde, das recomendações das sociedades científicas actualizadas, de modo a aplicar a terapêutica mais adequada ao doente com SCA.

O papel do Técnico de Farmácia na implementação de novos fármacos, prende-se com a sua correcta dispensa e com a sua gestão no Serviço de Gestão Técnico-Farmacêutico, nomeadamente na participação da gestão do *stock* e na garantia de uma correcta utilização.

#### Referências bibliográficas

1. Hamm CW, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054.
2. Timóteo, A T *et al.* Impacto da Combinação de Terapêutica Farmacológica na Mortalidade em Doentes com Síndrome Coronária Aguda. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2006; 25 (Dezembro): 1109-1118.
3. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:917-38.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, *et al.* ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:e1-e157.
5. Norma n.º 14/2011 de 14/07/2011 atualizada a 08/07/2013. Utilização e seleção de Antiagregantes Plaquetários em Doenças Cardiovasculares. Norma da Direcção Geral de Saúde. Disponível em <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0142011-de-14072011-atualizada-a-08072013-1pg.aspx>
6. Morais, J., Investigação Recente em Antitrombóticos. Novidades para os doentes com Síndromas Coronárias Agudas. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2010; 29 (Maio): 783-798
7. Yousuf O, Bhatt DL. The evolution of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:547-59.
8. Wallentin, L *et al.* Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2009; 361:1045-1057
9. Resumo das Características do Medicamento. Ticagrelor.
10. Lenski M, Mahfoud F, Werner C, *et al.* Hotline sessions and clinical trial updates presented at the European Society of Cardiology Congress in Stockholm 2010. *Clin Res Cardiol.* 2010;99:679-92.

<sup>2</sup>Enzimas que catalisam a hidrólise de ligações éster



## «O Cancro da Mama e a Radioterapia Externa – O que vou sentir?»

Adriana Borges <sup>1</sup>, Catarina Moreira <sup>1</sup>, Lúcia Rodrigues <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Técnica Radioterapia, Serviço Radioterapia, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE (HSM – CHLN)

### Radioterapia Externa

A Radioterapia Externa é uma modalidade terapêutica que se baseia na administração de radiação ionizante, como os raios-X, provenientes de um equipamento designado por "Acelerador Linear" (AL). Trata-se de um tratamento local, indolor, que actua apenas sobre a área exposta à radiação, tendo como principal objectivo, a erradicação de células tumorais malignas, danificando o mínimo possível, os tecidos sãos circundantes <sup>(1)</sup>.

A prática da Radioterapia no HSM-CHLN surgiu no ano de 1954, quando teve início o tratamento de doentes com lesões cutâneas benignas e malignas.

Em 1974, foi criada uma pequena Unidade de Radioterapia na dependência do Serviço de Radiologia, onde foi instalado um equipamento de Cobalto-60 ( $Co^{60}$ ), que emitia fotões sob forma de raios gama ( $\gamma$ ). Sendo uma fonte radioactiva, a emissão de fotões era contínua e a fonte atingia a meia-vida após 5,27 anos <sup>(2)</sup>.

O actual Serviço de Radioterapia do HSM-CHLN foi inaugurado em Junho de 1993, já com um AL, equipamento este que permite energias de feixes de fotões 4, 6, 10, 15 e até 18 MV e possibilidade de realizar tratamentos com electrões, com energias de 3 a 23 MeV. Recentemente, tem sofrido inúmeras alterações, obras de modernização, instalação de novos equipamentos e adopção de novas técnicas de tratamento <sup>(2)</sup>.

### Como actua no nosso corpo?

A radiação ionizante actua sobre as células malignas, impedindo a sua multiplicação, e conseqüentemente, o crescimento tumoral, já que as células malignas perdem a sua capacidade de regeneração. Embora algumas das células sãs possam ser também afectadas, geralmente conseguem recuperar dos danos sofridos com o passar do tempo <sup>(1)</sup>.

A Radioterapia Externa, como qualquer outra modalidade terapêutica, pode provocar efeitos secundários. Estes podem ocorrer nos primeiros dias e semanas após o início do tratamento - efeitos secundários agudos, ou meses após o seu término - efeitos secundários tardios <sup>(2)</sup>. O aparecimento destas complicações, agudas e/ou tardias, depende de um conjunto de factores relacionados com <sup>(3,4)</sup>:

- dose de radiação recebida pelos tecidos sãos;
- condições intrínsecas ao doente: estadió e extensão da lesão, histologia, peso, idade, antecedentes pessoais e familiares, entre outros;
- tratamento: volume de tratamento, dimensão do campo de tratamento, dose total e por fracção e energia de radiação utilizada.

Como tal, cada doente reage ao tratamento de forma singular.

### Radioterapia Externa no Cancro da Mama

O Cancro da Mama feminino é um problema de saúde pública com grande relevo em todo o mundo, sendo o tumor maligno mais frequente na mulher, quer nos países desenvolvidos, quer nos países sub-desenvolvidos <sup>(1)</sup>. Segundo vários estudos, factores como o aleitamento, menarca precoce, história familiar de cancro de mama, obesidade, uso de contraceptivos orais, são considerados factores de risco para o desenvolvimento deste tipo de cancro. Por outro lado, demonstrou-se que a ingestão de fibras alimentares actua como factor protector do cancro da mama <sup>(5)</sup>.

A realização do tratamento de Radioterapia Externa implica um posicionamento/imobilização específico, pois só assim é possível tratar a área pretendida, danificando o mínimo possível os tecidos sãos adjacentes. Segundo protocolo, no Serviço de Radioterapia do HSM-CHLN, as doentes são posicionadas em decúbito dorsal, sobre um acessório denominado de plano inclinado (Fig. 1), o qual permite a horizontalização do esterno, e conseqüentemente, a diminuição da dose de radiação a ser recebida pelos tecidos sãos adjacentes considerados de risco, como os pulmões e coração <sup>(4,5)</sup>. Os membros superiores são colocados em abdução, com o objectivo de retirar os mesmos da área a irradiar, conferindo uma maior simetria e estabilidade. Os membros inferiores repousam sobre um apoio designado de apoio popliteu <sup>(4)</sup>.



Fig. 1 – Plano Inclinado. Fonte: TC de Planeamento do Serviço de RT do HSM – CHLN (2014)

O efeito secundário mais comum, e transversal a todas as doentes com Cancro de Mama submetidas a Radioterapia Externa, é a radiodermite <sup>(3)</sup>. Contudo, existem outras complicações que podem surgir durante o tratamento, tais como: sensação de calor ou prurido, ligeiro eritema, edema do braço e fadiga <sup>(5)</sup>.

Todos os efeitos secundários são controlados e avaliados pela Equipa Técnica, Equipa de Enfermagem e pelo Médico Radioncologista do Serviço de Radioterapia do HSM-CHLN.

### Radiodermite

A radiodermite ou radiodermatite é uma lesão cutânea aguda e local, resultante da exposição à radiação ionizante, que pode provocar infecções locais <sup>(6)</sup>. Esta lesão tende a aparecer na segunda/terceira semana de tratamento, em resultado da destruição das células da camada basal da epiderme – perda de permeabilidade <sup>(7,8)</sup>, manifestando-se por irritação, prurido, hiperemia, descamação seca/húmida, desidratação e inflamação da pele <sup>(8)</sup>.

Consoante a sua intensidade, a radiodermite pode ser classificada em: Grau 0, Grau 1, Grau 2, Grau 3 e Grau 4. O *Radiation Therapy*

*Oncology Group* (RTOG) desenvolveu critérios de classificação dos efeitos secundários da Radioterapia Externa, actualmente utilizados pelas comunidades clínicas <sup>(4)</sup> (Tabela 1).

Tabela 1 – Adaptação dos critérios de classificação dos efeitos secundários da Radioterapia Externa da RTOG <sup>(9)</sup>.

Critérios RTOG	
<b>Grau 0</b>	Sem reacção
<b>Grau 1</b>	Eritema leve, epilação, descamação seca
<b>Grau 2</b>	Eritema doloroso, descamação húmida, edema moderado
<b>Grau 3</b>	Descamação húmida, confluyente, edema importante
<b>Grau 4</b>	Ulceração, hemorragia, necrose

### Cuidados a ter durante o tratamento

Para minimizar o grau de radiodermite, é aconselhado à doente a adopção de vários comportamentos, entre os quais <sup>(9,10)</sup>:

- Usar roupa larga, confortável e preferencialmente de algodão;
- Tomar banho com água tépida, usar sabonete de glicerina e secar-se com uma toalha macia, sem esfregar a pele;
- Colocar creme na área de tratamento, só e apenas o recomendado pelo Médico Radioncologista, Técnicos de Radioterapia ou Enfermeiros;
- Beber muitos líquidos ao longo do dia, cerca de 2L, variando entre água, sumos de fruta naturais sem açúcar adicionado, chá preto (1-2 chávenas), tisanas/infusões de ervas, excepto hipericão;
- Evitar alimentos muito condimentados ou picantes, ácidos, muito quentes ou muito frios e consumo de bebidas alcoólicas (no caso de irradiação de áreas ganglionares);
- Não usar nenhum creme, loção ou perfume na zona de tratamento, que não sejam recomendados pelo Médico Radioncologista, Técnicos de Radioterapia e Enfermeiros;
- Não depilar a axila do lado da mama a ser tratada, bem como não usar desodorizante;
- Evitar usar soutien de aros metálicos, dando preferência a soutiens de desporto, de algodão ou até mesmo vestir uma camisola de algodão por baixo do soutien;
- Não coçar a área de tratamento;
- Não expor a área de tratamento ao sol desde o início do tratamento e até um ano após terminado;
- Evitar os banhos de mar ou piscina: a pele irradiada perde todas as protecções e fica vulnerável a qualquer bactéria presente na água;
- Evitar fazer esforços excessivos com o braço do lado da mama em que faz tratamento;

Antes do início do tratamento de Radioterapia, e com o objectivo de reforçar a hidratação da pele, a doente pode colocar qualquer creme sobre toda a zona mamária.

Todos os cuidados a ter durante o tratamento são transmitidos à doente antes do início do mesmo, pela Equipa de Enfermagem do Serviço de Radioterapia do HSM-CHLN, na sessão de acolhimento. Esta equipa, em conjunto com o Técnico de Radioterapia e o Médico Radioncologista, avalia as reacções da pele induzidas pela radiação e adopta as providências necessárias a fim de se minimizar os efeitos secundários <sup>(4)</sup>.

O Técnico de Radioterapia, é o responsável por administrar diariamente o tratamento. A Equipa Técnica está atenta aos efeitos secundários que possam surgir ao longo dos tratamentos, como a radiodermite e está sempre disponível para o esclarecimento de quaisquer dúvidas. Por outro lado, faz o encaminhamento da doente para a Equipa de Enfermagem e Médico Radioncologista, sempre que se considere pertinente <sup>(4,10)</sup>.

Para além da Equipa Técnica e da Equipa de Enfermagem, a doente é avaliada periodicamente pelo seu Médico Radioncologista, em consultas de acompanhamento realizadas durante o tratamento <sup>(4,10)</sup>.

É a interacção desta Equipa Multidisciplinar (Equipa Técnica, Equipa de Enfermagem e Médico Radioncologista) que conduz à adopção de comportamentos que permitem prevenir e minimizar os efeitos secundários resultantes da Radioterapia Externa, evitando o comprometimento da continuidade dos tratamentos.

### Cuidados a ter após o tratamento

Após o término do tratamento, os cuidados até então adoptados devem ser mantidos durante alguns dias/semanas, segundo indicação médica.

Em função do grau de radiodermite existente, o Médico Radioncologista definirá qual o melhor seguimento a ser realizado, desde consultas de Follow-Up a seguimento pela Equipa de Enfermagem.

Como já foi referido anteriormente, a reacção que a pele terá à exposição à radiação ionizante depende de um conjunto de factores intrínsecos ao doente e extrínsecos, relativos ao tratamento. A título de exemplo, na Fig. 2 e 3 é possível observar-se os efeitos da radiação na pele de duas doentes submetidas a Radioterapia Externa, no último dia de tratamento e algumas semanas depois.



(A)



(B)

Fig. 2 – (A): último dia da Radioterapia Externa; (B) : 7 semanas após o término da Radioterapia Externa. Fonte: Serviço de Radioterapia do HSM – CHLN (2014)



(A)

(B)

Fig. 3 - (A): último dia da Radioterapia Externa; (B): 4 semanas após o término da Radioterapia Externa. Fonte: Serviço de Radioterapia do HSM – CHLN (2014)

### Referências Bibliográficas

1. Thackery E. *The gale encyclopedia of cancer: a guide to cancer and its treatments*. [Sem local]: Gale Group. vol.II; 2002. p. 917-21.
2. Hospital de Santa Maria. Serviço de Radioterapia [Internet]. [cited 2014 Aug 10]. Available from: <http://www.hsm.min-saude.pt/hsmindra/tabid/1606/Default.aspx>
3. Constine LS, Milano MT, Friedman D, Morris M, Williams JP, Rubim P, et al. *Late effects of cancer treatment on normal tissues*. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 321-55.
4. Pires, A.; Segreto, R.; Segreto, H.; Avaliação das reações agudas da pele e seus fatores de risco em pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia; Revista Latino-Americana de Enfermagem, São Paulo, Brasil [Internet]. 2008 [cited 2014 May 10]. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010411692008000500008&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010411692008000500008&script=sci_arttext&tlng=pt)
5. Khan FM. *Treatment Planning in Radiation Oncology*. 2th ed. Minneapolis: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 391-409.
6. Radiodermite. [Internet]. [cited 2014 May 10]. Available from: <http://oxiterapia.com.br/oxiterapia/radiodermite/>
7. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur Cancer* [Internet]. 2002 [cited 2014 Jun 13];11(1):33-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966833>
8. Harper JL, Franklin LE, Jenrette JM, Aguero EG. Skin toxicity during breast irradiation: pathophysiology and management. *South Med* [Internet]. 2004 [cited 2014 Jun 13]; 97(10):989-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558927>
9. Nacional cancer institute. Radiation therapy and you: radiation therapy side effects [Internet]. [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/radiation-therapy-and-you/radiationtherapy.pdf>
10. American cancer society. Understanding radiation therapy: a guide for patients and families [Internet]. [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003028-pdf.pdf>