



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Carolina Dias Rodrigues

M

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Ana Carolina Dias Rodrigues

Farmácia de Gualtar

janeiro e março a julho de 2022

Hospital de Braga

janeiro a março de 2022

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dra. Manuela Morato

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Patrícia Susana Santos Neves

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Nazaré Betânia dos Santos Abreu
Faria

julho de 2022

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 19 de julho de 2022

Ana Carolina Dias Rodrigues

AGRADECIMENTOS

Com a conclusão deste capítulo tão importante da minha vida, não poderia deixar de agradecer a todos aqueles que fizeram parte dele.

Agradeço a todos os docentes que fizeram parte do meu percurso académico, em especial à minha orientadora de estágio, a Professora Manuela Morato, pela disponibilidade e apoio que foi dando sempre que necessário.

Agradeço a todos os profissionais dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Braga, pelo acolhimento e a preocupação em tornarem o meu estágio o mais enriquecedor possível, através da partilha dos seus conhecimentos e da vontade de esclarecer todas as minhas dúvidas. Em particular agradeço à minha tutora, a Dra. Betânia Faria, por todos os conselhos e por me incluir na realização de tarefas que contribuíram para o meu desenvolvimento durante os quase dois meses de estágio no hospital.

Agradeço à Dra. Patrícia Neves, pela atenção e pelos aconselhamentos que me proporcionou relativamente à experiência em farmácia comunitária, assim como a todos os membros da Farmácia de Gualtar, por me integrarem na equipa, por esclarecerem as minhas dúvidas e por me ajudarem a ultrapassar as minhas dificuldades. A partilha de conhecimentos por parte desta equipa foi essencial para a minha evolução como estagiária e será também fundamental para a minha vida profissional.

Agradeço também à minha melhor amiga Mariana, que me ouviu falar das minhas conquistas e das minhas dificuldades e às Filipas e à Rosa, que me motivaram mesmo nos momentos mais difíceis, ao mesmo tempo que viviam as suas experiências desafiantes nos respetivos estágios.

Por fim agradeço à minha família, aos meus pais e ao meu irmão, por me terem acompanhado e incentivado desde o início do meu percurso académico e que com certeza irão continuar a motivar-me na próxima etapa.

RESUMO

A etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto corresponde ao Estágio Curricular, que dá a possibilidade aos estudantes de conhecerem melhor a realidade da profissão farmacêutica no meio hospitalar e no meio comunitário. Sendo assim, tive a oportunidade de passar sete semanas do meu estágio nos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Braga e quatro meses na Farmácia de Gualtar, que me permitiram conhecer a dinâmica destas instituições de saúde, assim como a relação com outros profissionais e com os próprios utentes.

O relatório inicia com uma breve contextualização dos estágios, incluindo uma descrição de ambos os locais, bem como do período em que decorreram e das equipas de orientação. De seguida faço um resumo das funções que desempenhei na Farmácia de Gualtar, de forma autónoma ou com supervisão, e dos procedimentos que acompanhei e das intervenções que tive em cada uma das áreas por onde passei no Hospital de Braga, seguindo o cronograma que me foi atribuído. Apresento também atividades desenvolvidas nos dois locais de estágio, nas quais considero ter dado um contributo científico no âmbito das Ciências Farmacêuticas. Na parte 2 estão incluídos os dois temas de desenvolvimento que elaborei durante o estágio em farmácia comunitária, considerados relevantes para a equipa da Farmácia de Gualtar.

As duas experiências permitiram ter contacto com uma grande variedade de áreas de atividade farmacêutica, algumas delas desconhecidas para mim até iniciar o estágio, especialmente em farmácia hospitalar.

ÍNDICE

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO	v
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE TABELAS	viii
ÍNDICE DE ANEXOS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
PARTE I: ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO CURRICULAR.....	1
SECÇÃO A: FARMÁCIA DE GUALTAR	1
1. Contextualização do estágio na Farmácia de Gualtar.....	1
2. Cronograma de atividades	1
3. Atividades desenvolvidas	3
a. Compostos presentes na composição de protetores solares.....	3
b. Noções básicas sobre fotoenvelhecimento.....	5
c. A importância do sono e os produtos usados nos distúrbios do sono.....	7
d. <i>Ginkgo biloba</i> em distúrbios do ouvido interno	8
e. Aconselhamento de suplementos desportivos	10
SECÇÃO B: HOSPITAL DE BRAGA	11
1. Contextualização do estágio no Hospital de Braga	11
2. Cronograma de atividades	12
3. Atividades desenvolvidas	14
a. Pesquisa científica para comparação entre colírio de ciclosporina e lágrimas artificiais no tratamento da doença do olho seco	14
b. Monitorização farmacocinética da vancomicina.....	16
c. Um dia nos Ensaio Clínicos	17
d. Notificação ao Infarmed de uma não conformidade grave na rotulagem de ampolas de hidrocortisona e ampolas de solvente que as acompanham	19
e. Procura de alternativas a pensos em rutura na farmácia	20
PARTE II: TEMAS DE DESENVOLVIMENTO	21
1. O ácido tranexâmico no tratamento do melasma	21
a. Introdução	21

b.	Melasma	22
i.	Mecanismo patofisiológico.....	23
ii.	Tratamento	25
c.	Ácido tranexâmico	26
i.	Ácido tranexâmico no tratamento do melasma.....	27
ii.	Estudos relativos ao ácido tranexâmico como tratamento do melasma..	27
d.	Conclusão	31
2.	Síndrome Serotoninérgica associada à interação entre dextrometorfano e fármacos antidepressivos.....	32
a.	Introdução	32
b.	Dextrometorfano.....	32
c.	Síndrome Serotoninérgica	35
i.	Manifestações clínicas.....	35
ii.	Diagnóstico	36
iii.	Fármacos com relação à síndrome.....	36
iv.	Casos práticos de Síndrome Serotoninérgica associados à toma simultânea de dextrometorfano e antidepressivos	38
d.	Conclusão	41
	CONCLUSÃO.....	42
	BIBLIOGRAFIA.....	43
	ANEXOS	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fotografia das ampolas de hidrocortisona e do solvente para solução injetável..	19
Figura 2. Mecanismo da melanogénese induzida pela radiação UV	24
Figura 3. O papel dos mastócitos no melasma	25
Figura 4. Estrutura química do ácido tranexâmico	26
Figura 5. A. Ativação da fibrinólise. B. Inibição da fibrinólise pelo ácido tranexâmico	26
Figura 6. A. Estrutura química do dextrometorfano. B. Metabolismo do dextrometorfano	33

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Cronograma de atividades do estágio em farmácia comunitária.....	2
Tabela 2. Cronograma do estágio hospitalar.....	12

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo I: Panfleto sobre o fotoenvelhecimento.....	54
Anexo II: Poster sobre a importância do sono e produtos usados nos distúrbios do sono	55
Anexo III: Trabalho de pesquisa científica para comparação de colírio de ciclosporina e lágrimas artificiais no tratamento da doença do olho seco.....	56
Anexo IV: Apresentação sobre monitorização farmacocinética da vancomicina	61
Anexo V: Apresentação sobre “Um dia nos Ensaios Clínicos”	69
Anexo VI: Documento da notificação ao Portal RAM do Infarmed	75
Anexo VII: Tabela de alternativas aos pensos em rutura.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS

2CA – Centro Clínico Académico
5-HT – Serotonina
cAMP – Adenosina Monofosfato Cíclico
CFLV – Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFS – *Corneal Fluorescein Staining*
CYP – Citocromo P450
DAG – 1,2-diacilgliceróis
ECG – Eletrocardiograma
ET-1 – Endotelina-1
FGF-2 – Fator de Crescimento Fibroblasto
IMAO – Inibidores da Monoamina Oxidase
IRSN – Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
MASI – *Melasma Area and Severity Index*
MC1R – Recetor Melanocortina-1
MITF – Fator de Transcrição associado à Microftalmia
mMASI – *Modified Melasma Area and Severity Index*
MMP – Metaloproteinases
MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica
NMDA – N-metil-d-aspartato
OPN3 – Opsina 3
OSDI – *Ocular Surface Disease Index*
PGA – Avaliação Global Médica
PtGA – Avaliação Global Paciente
RAM – Reação Adversa a Medicamento
SCF – Fator das Células Estaminais
SNC – Sistema Nervoso Central
TGF-B – Fator de Crescimento Transformante Tipo B
UV – Ultravioleta
VAS – *Visual Analogue Scale*
VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular
 α -MSH – α -melanócitos

PARTE I: ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO CURRICULAR

SECÇÃO A: FARMÁCIA DE GUALTAR

1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTÁGIO NA FARMÁCIA DE GUALTAR

A Farmácia de Gualtar localiza-se na freguesia de Gualtar, pertencente ao concelho de Braga, onde habitam aproximadamente 6700 pessoas. Os idosos representam uma grande parte dos utentes da farmácia, devido à polimedicação a que a maior parte está sujeito. Porém, a sua localização a uma curta distância do centro da cidade e perto de uma Unidade de Saúde Familiar, da Universidade do Minho e do Hospital de Braga, permite que seja um local de referência para pessoas de várias faixas etárias. O horário de funcionamento é das 8:30h às 21:00h de segunda à sexta, 9:00h às 20:00h ao sábado e 9:00h às 13:00h ao domingo.

A Farmácia de Gualtar disponibiliza diversos serviços, como o acompanhamento aos utentes, de modo a contribuir para a sua saúde e bem estar; a medição de parâmetros bioquímicos (glicemia, triglicerídeos e colesterol total), para prevenir, identificar eventuais patologias precocemente e monitorizar os utentes; medição de peso, altura e da pressão arterial; aconselhamento dermatológico por parte da equipa e também de especialistas das marcas de dermocosmética e consultas de nutrição. Durante a minha primeira semana de estágio, que decorreu entre 17 e 22 de janeiro, a farmácia realizava testes rápidos de antigénio para a COVID-19.

A Farmácia de Gualtar encontra-se sob direção técnica da Dra. Patrícia Neves e a sua equipa é composta por 6 farmacêuticos e por 6 técnicos de farmácia.

O estágio curricular decorreu entre os dias 17 a 22 de janeiro, devido a um atraso no início do estágio hospitalar, e 15 de março a 16 de julho, com orientação da Dra. Patrícia Neves.

2. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

O cronograma das atividades que desenvolvi no estágio na Farmácia de Gualtar está resumido na Tabela 1. Durante a primeira semana do estágio, que decorreu durante o mês de janeiro, a minha passagem pela Farmácia de Gualtar teve como objetivo começar a conhecer o local e a ter contacto com as funções farmacêuticas. Iniciei com a observação de atendimentos, a receção e verificação de encomendas e o armazenamento de produtos farmacêuticos. Nesse mesmo período, a farmácia realizava testes rápidos de antigénio para a COVID-19 compartilhados, que foram alvo de grande procura devido ao aumento acentuado dos casos no nosso país. A minha função era o preenchimento dos documentos

necessários junto aos utentes e, ao mesmo tempo, o esclarecimento de dúvidas que muitos deles possuíam.

Tabela 1: Cronograma de atividades do estágio em farmácia comunitária

Atividades	Janeiro	Março	Abril	Maió	Junho	Julho
Serviço de testes rápidos de antígeno COVID-19	x					
Receção e verificação de encomendas	x	x	x	x	x	x
Observação de atendimentos	x	x				
Reservas e devoluções		x	x	x	x	x
Atendimentos autónomos		x	x	x	x	x
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos		x	x	x	x	x
Armazenamento de produtos farmacêuticos	x	x	x	x	x	x
Preparação de medicamentos manipulados				x		
Verificação de prazos de validade			x	x	x	x

No regresso após terminar o estágio hospitalar retomei, numa fase inicial, as atividades que tinha realizado em janeiro, com especial atenção pelo acompanhamento de atendimentos e a colocação de questões à equipa, de modo a preparar-me para os atendimentos autónomos. Comecei também a realizar a medição da pressão arterial aos utentes, o que permitiu maior contacto com as pessoas.

No final do mês de março iniciei o atendimento autónomo, esclarecendo algumas dúvidas que iam surgindo com os membros da equipa no *back-office*, sempre que necessário. A situação mais comum ao balcão era a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), com prescrição eletrónica e, menos frequentemente com prescrição manual. Este processo envolve a consulta do histórico da medicação do utente, de modo a perceber se há fármacos novos na prescrição, fármacos descontinuados, alteração nas doses ou possíveis interações. A indicação farmacêutica de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) levantou algumas dúvidas, principalmente no início, mas ao longo do tempo senti-me cada vez mais confiante no aconselhamento aos utentes.

A Farmácia de Gualtar possui uma oferta significativa de produtos e medicamentos veterinários, por essa razão uma farmacêutica da equipa disponibilizou-se para me conceder uma explicação sobre esses produtos. Para fazer o aconselhamento de produtos cosméticos estudei as marcas e os produtos disponíveis e as formações realizadas pelas próprias marcas na farmácia permitiram aperfeiçoar a orientação dos utentes na escolha do produto mais adequado. Os suplementos alimentares são bastante requeridos pelos utentes, com especial atenção para os distúrbios do sono e o cansaço, assim como os produtos dietéticos. Apesar de o aconselhamento de medicamentos homeopáticos não ser

comum, tive a oportunidade de conhecer os produtos disponíveis na farmácia e quais os seus usos. O primeiro contacto com os leites para bebés permitiu perceber os diferentes tipos existentes e em que situação devem ser selecionados. Contudo, em todas as situações que enfrentei, a pessoa que atendi já sabia qual o tipo de leite adequado para o seu bebé.

No decorrer dos atendimentos, a necessidade de efetuar encomendas instantâneas acabou por ser comum, através do *Sifarma*[®] e por telefone, devido a indisponibilidade do medicamento ou outro tipo de produto que o utente solicitou.

A medição da pressão arterial foi a determinação que mais executei, pois vários utentes efetuam medições de rotina na farmácia ou recorrem a este local quando não se sentem bem. Quando os valores não se encontravam dentro do normal, tentava perceber se já tomavam medicamentos para a pressão arterial elevada, se o faziam corretamente e aconselhava a prática de exercício físico, adequada a cada caso, e uma alimentação saudável. Para além disso, ajudei os utentes a entender os valores de índice de massa corporal e percentagem de massa gorda, que surgiam quando usavam a balança da farmácia. A determinação dos restantes parâmetros não foi tão comum, especialmente devido ao facto de o meu horário ser mais tardio e a sua realização ser mais comum de manhã.

No que diz respeito à preparação de manipulados, a Farmácia de Gualtar tem um pequeno volume a preparar. No entanto, tive a oportunidade de colaborar com a Dra. Patrícia no processo de preparação de um manipulado a partir de *Dermovate*[®], ácido salicílico e vaselina. Foi elaborado o rótulo e calculado o preço final do manipulado.

Participei na verificação dos prazos de validade, inicialmente em conjunto com outros elementos da equipa e mais tarde de forma independente. Este processo tem como finalidade a promoção de uma ação relativamente a produtos com prazos de validade mais curtos. Caso ainda existam condições para a sua venda, devem ser destacados no local onde estão armazenados e se não houver condições devem ser colocados num local bem identificado e destinado a esse fim para devolução.

3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

a) COMPOSTOS PRESENTES NA COMPOSIÇÃO DE PROTETORES SOLARES

A chegada à farmácia dos protetores solares do presente ano durante o mês de março levou ao interesse em compreender as funções de determinados compostos presentes na composição desses produtos. Destacaram-se o óleo de sementes de *Helianthus annuus*

(girassol) e o extrato de *Laminaria ochroleuca*, assim como o papel dos pigmentos de óxido de ferro na proteção contra a radiação visível.

Os óleos vegetais com uma proporção superior de ácido linoleico (66%) em relação ao ácido oleico (21,3%) na sua constituição, como o óleo de sementes de girassol, têm a capacidade de reparar a barreira cutânea.^{1, 2} O conteúdo em ácido linoleico é um elemento fundamental na manutenção da estrutura da fase lamelar da matriz lipídica do estrato córneo, a camada mais externa da pele, que retém água e protege contra agentes externos.¹ O ácido linoleico é agonista do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma- α (PPAR- α), o que resulta num aumento da proliferação de queratinócitos e da síntese lipídica, reforçando a capacidade de reparação da barreira cutânea. Possui também ação contra a inflamação epidérmica.³

A *Laminaria ochroleuca* é uma macroalga castanha que tem demonstrado ser eficaz na melhoria da função barreira da pele através do aumento do conteúdo lípido da epiderme por deposição de fosfatidilcolina.⁴ Tal como o óleo de sementes de *Helianthus annuus* tem ação anti-inflamatória, pela redução da libertação de citocinas pro-inflamatórias.⁵

A pele seca e sensível apresenta níveis reduzidos de lípidos e disfunção na capacidade de barreira, diminuindo a capacidade de retenção de água. Logo, a inclusão de óleo de sementes de *Helianthus annuus* e de extratos de *Laminaria ochroleuca* em cremes protetores solares beneficia a pele seca e sensível, graças ao seu mecanismo de reforço da função de barreira da pele.⁶

Os óxidos de ferro são utilizados como pigmentos nos produtos cosméticos, nomeadamente em protetores solares, para originar os diferentes tons de pele. Apesar de não serem considerados filtros solares, têm demonstrado ser eficazes na proteção contra a luz visível, especialmente a de elevada energia. Os óxidos de ferro aumentam a eficácia da proteção de produtos com filtros minerais (óxido de zinco e dióxido de titânio).⁷⁻⁹ A luz visível tem sido alvo de maior atenção nos últimos tempos como resultado de um aumento da exposição a fontes como os telemóveis e os computadores e os estudos realizados indicam que induz hiperpigmentação, eritema e produção de radicais livres. Cada um dos derivados do óxido de ferro tem um perfil diferente de ação contra a radiação: o óxido de ferro amarelo atua até aos 500 nm, o vermelho até aos 570 nm e o preto abrange todo o espectro da luz visível.⁸ Associando os óxidos de ferro ao óxido de zinco, que tem ação entre os 400 e os 450 nm, obtemos uma proteção mais alargada e eficaz contra a radiação visível de elevada energia.⁹

A análise da composição de alguns protetores solares que chegaram à farmácia culminou na pesquisa da função que o óleo de sementes de *Helianthus annuus* e o extrato de

Laminaria ochroleuca poderiam ter nesses produtos. Concluí que estes elementos permitem adequar os protetores solares a peles mais sensíveis e secas, por serem capazes de reforçar a função barreira da pele. Para além da sua função como pigmentos, os óxidos de ferro aumentam o espectro de proteção na zona da radiação visível, que é responsável por alterações cutâneas já mencionadas.

b) NOÇÕES BÁSICAS SOBRE FOTOENVELHECIMENTO

A realização da tarefa anterior levou à ideia de desenvolver um panfleto (Anexo I) dirigido aos utentes da farmácia, explicando o fotoenvelhecimento e como este pode ser prevenido. Surgiu também da perceção de que muitas pessoas ainda não compreendem a importância da proteção solar na prevenção do envelhecimento da nossa pele.

A capa do panfleto possui uma foto de um rosto em destaque. Considerei esta fotografia a melhor representação do fotoenvelhecimento, por ser uma imagem real de um camionista, que durante 28 anos ficou exposto à radiação solar. É possível perceber que o lado esquerdo do seu rosto, o mais exposto através da janela, está mais envelhecido do que o lado direito. Esta imagem demonstra o impacto da radiação solar no envelhecimento cutâneo.¹⁰

O envelhecimento cutâneo pode ser intrínseco ou extrínseco. O envelhecimento intrínseco é um processo fisiológico inevitável, associado à idade e determinado geneticamente. O envelhecimento extrínseco é o envelhecimento precoce da pele devido a fatores externos, como a poluição ambiental, maus hábitos de vida e principalmente à exposição à radiação ultravioleta (UV), solar e artificial.¹¹ Sabemos que aproximadamente 80% do envelhecimento cutâneo do rosto pode ser atribuído à exposição à radiação UV, por isso, a melhor defesa contra as alterações cutâneas é a prevenção através da fotoproteção.

A radiação UV solar consiste em UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm) e UVC (100-280 nm). A radiação UVC não atinge a superfície do nosso planeta devido à camada de ozono e por isso não é relevante nesta situação. A radiação UVB origina queimaduras solares e eritema da pele e é a principal radiação responsável pelo cancro da pele. Também demonstrou induzir as metaloproteinases, as espécies reativas de oxigénio e as elastases envolvidas no fotoenvelhecimento. Esta radiação é essencialmente absorvida pela epiderme, enquanto a radiação UVA tem a capacidade de atingir a derme, sendo por isso a principal radiação envolvida no fotoenvelhecimento. Apesar de a UVA ter menor energia que a UVB, é aproximadamente 20 vezes mais abundante na atmosfera terrestre e não é bloqueada pelo vidro.¹²

Têm aumentado as evidências de que radiação visível, principalmente a luz azul (380-455 nm), e a radiação infravermelha (700 nm-1 mm) têm ação no fotoenvelhecimento, apesar de haver necessidade de mais estudos.¹² A luz azul é emitida pelo sol, mas também por fontes artificiais, como lâmpadas, telemóveis e computadores. Aumenta a produção de melanina na pele, agravando o melasma, sendo que a exposição à luz azul artificial teria de ser muito mais prolongada do que à luz azul solar para ter este efeito hiperpigmentante potente e prolongado.¹³

Os fatores de risco para o fotoenvelhecimento abrangem a idade mais avançada, os fototipos I,II e III (pessoas com pele mais clara), a exposição solar e o uso de solários.

O fotoenvelhecimento manifesta-se através de telangiectasias, queratose actínica, lentigos, púrpura por fragilidade capilar, coloração amarela, pele seca, áspera e sem elasticidade e rugas, geralmente no rosto, no pescoço, no peito e no dorso das mãos.¹⁴ A queratose actínica é uma patologia cutânea que resulta da exposição crónica ao sol. Deve ser considerada um carcinoma das células escamosas inicial, devido à probabilidade da progressão para carcinoma das células escamosas invasivo. Por esta razão é fundamental tratar e vigiar este problema cutâneo.¹⁵

Tal como foi referido anteriormente, a principal forma de prevenção do processo de fotoenvelhecimento é a proteção contra a radiação solar. O protetor solar deve ser usado diariamente, com reaplicação ao longo do dia e após contacto com a água ou transpiração. O fator de proteção deve ser igual ou superior a 30. Este fator representa a relação entre a dose mínima de radiação UVB que causa eritema na pele protegida e a dose mínima de radiação UVB que causa o eritema na mesma pele, quando desprotegida. Apesar de o fator de proteção solar ser relativo à proteção contra a radiação que causa eritema, ou seja, a radiação UVB, os protetores solares devem também proteger contra a UVA.¹⁶ Para que haja proteção contra o fotoenvelhecimento, é essencial que esta seja de largo espectro: UVA, UVB e visível e os produtos devem conter compostos antioxidantes (vitaminas C e E) na sua composição, que possuem benefícios adicionais contra os efeitos das radiações. Os antioxidantes combatem os radicais livres e o stress oxidativo, embora o seu papel nos protetores solares seja questionado. A radiação UV depleta os níveis endógenos de antioxidantes.¹² Para além do uso de protetor solar é importante tomar outras medidas de proteção contra as radiações, como a proteção das zonas mais expostas (rosto, orelhas, pescoço, mãos e peito), pois o rosto não é o único local que sofre com o fotoenvelhecimento, e evitar a exposição solar nas horas de calor mais intenso.

Por fim apresento os tipos de filtros solares, para que as pessoas que leiam o panfleto consigam perceber quais as opções que existem no mercado. Os filtros minerais permitem

uma proteção mais alargada: UVA, UVB e luz visível. Os protetores solares com cor conferem uma maior proteção contra a radiação visível devido aos derivados do óxido de ferro, por estes serem capazes de absorver na zona do visível.¹²

A concretização desta atividade possibilitou a consciencialização das pessoas para o valor da proteção de um protetor solar de largo espectro contra o envelhecimento cutâneo, e não apenas do eritema que surge após exposição solar sem proteção. Constituiu ao mesmo tempo uma aprendizagem para mim, principalmente no que diz respeito ao papel da radiação visível no fotoenvelhecimento.

c) A IMPORTÂNCIA DO SONO E OS PRODUTOS USADOS NOS DISTÚRBIOS DO SONO

Os distúrbios do sono são uma realidade cada vez mais comum e as farmácias são um local importante para o aconselhamento da população relativamente a este tema. Durante os atendimentos que realizei na farmácia comunitária fui confrontada com vários casos de pessoas que diziam ter dificuldades em dormir e solicitavam um produto que as ajudasse. Para informar melhor os utentes relativamente à importância do sono e as opções que existem no mundo dos suplementos e dos MNSRM, desenvolvi um poster que foi exposto num dos balcões da farmácia (Anexo II).

As estatísticas do sono em Portugal ilustram a relevância de transmitir às pessoas a importância de dormirem o número de horas suficiente e as consequências da privação de sono, que se refletem em várias partes do nosso organismo (aumento do risco de depressão, ansiedade, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, cancro da mama e diabetes, obesidade e alterações de memória e processamento de informação).^{17, 18} Apresento no poster os números que ilustram a realidade do nosso país, incluindo dados relativos ao período de pandemia, que veio afetar ainda mais o sono da população. Existem medidas simples que podem ser tomadas para melhorar o sono, nomeadamente evitar cafeína e exercício físico nas horas antes, desligar aparelhos eletrónicos 30 a 60 minutos antes, manter o quarto fresco e ventilado, estabelecer hora de deitar e de acordar e manter o quarto escuro e sem distrações.¹⁸

A melatonina é uma hormona de secreção cíclica no nosso organismo, que é capaz de regular o ciclo despertar-dormir.¹⁹ O uso de suplementos com melatonina a curto prazo é seguro, tendo sido reportados apenas efeitos adversos como dores de cabeça, náuseas e sonolência.²⁰ As mulheres grávidas ou a amamentar não devem tomar suplementos de melatonina, pois esta atravessa a barreira placentária e é transferida para o leite materno, por isso poderá interferir com o desenvolvimento do ciclo circadiano do feto/bebê.²¹ São necessários mais estudos para averiguar a segurança destes suplementos a longo prazo

em crianças e adolescentes.²⁰ É aconselhada precaução no uso de melatonina em idosos com maior risco de quedas.²²

Um dos grandes problemas no nosso país é o uso prolongado de benzodiazepinas, prescritas para o tratamento da insónia, apesar de ser recomendada a sua administração durante um curto período de tempo.²³ O uso prolongado de benzodiazepinas tem como consequência a dificuldade de descontinuação, graças à dependência que causam, mas também à tolerância, que leva à necessidade de doses cada vez maiores para obter o efeito desejado.²³ Os suplementos de melatonina poderão ser úteis durante o período de descontinuação das benzodiazepinas, embora a sua eficácia nestes casos seja controversa.^{22, 24} Podem também ser opção para pessoas que tenham receio dos possíveis efeitos adversos desses fármacos, já que a melatonina é considerada mais segura do que as benzodiazepinas, quando as medidas não farmacológicas falham.^{22, 24} Estas situações devem ser avaliadas por um profissional de saúde.

Para além da melatonina, compostos naturais como a papoila da califórnia, a camomila, a lavanda, a passiflora e a raiz de valeriana são utilizados pelas suas propriedades calmantes, que irão ser benéficas para o sono.²⁵ A difenidramina e a doxilamina são dois antihistamínicos, cujo efeito indutor do sono foi aproveitado para MNSRM indicados na dificuldade em adormecer.²⁶ Estes dois compostos devem ser evitados nos idosos pelos seus efeitos anticolinérgicos e sedativos, e a sua utilização prolongada origina tolerância.²⁷

O sono está fortemente ligado à nossa saúde, logo, uma pobre qualidade de sono pode ter consequências como o aumento de risco para determinadas doenças. Devido aos transtornos do sono que grande parte da população atravessa e às suas consequências, é fundamental que os farmacêuticos alertem as pessoas para os hábitos que permitem obter uma melhor qualidade de sono e sobre as opções mais adequadas de suplementos e MNSRM disponíveis na farmácia. O desenvolvimento do poster possibilitou um maior conhecimento relativamente aos compostos disponíveis para venda livre nas farmácias, quais as suas ações e ao mesmo tempo os perigos associados a cada um deles.

d) *GINKGO BILOBA* EM DISTÚRBIOS DO OUVIDO INTERNO

O pedido por parte dos utentes de um tratamento para distúrbios do ouvido interno, incluindo manifestações como vertigens e zumbidos, ocorreu durante o período de atendimentos na farmácia comunitária. Na primeira vez em que fui confrontada com um destes casos, foi necessário recorrer a uma farmacêutica da equipa para me explicar quais seriam as opções dentro dos produtos de venda livre. Os suplementos de *Ginkgo biloba* foram referidos como uma hipótese. Na altura pesquisei artigos científicos sobre o assunto para perceber a razão da utilização desse composto nas vertigens e nos zumbidos.

Estes sintomas exigem, geralmente, acompanhamento médico. No entanto, é comum a procura de aconselhamento na farmácia, onde podem ser discutidas algumas das causas possíveis do problema, através das questões colocadas aos utentes. Uma das origens possíveis dos zumbidos e das vertigens é a origem iatrogénica: antibióticos (aminoglicosídeos, ciprofloxacina e claritromicina), metotrexato e cisplatina. Fármacos como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, ansiolíticos, antidepressivos e antidislipémicos também podem estar envolvidos.²⁸ As alterações no ouvido interno podem resultar de patologias pré-existentes, tal como diabetes e hipertensão. A medição da pressão arterial deve ser realizada em pacientes com esses sintomas, pois as variações bruscas na pressão arterial podem causá-los. Infecções por vírus ou bactérias, o excesso de cafeína e álcool e o stress podem também alterar as funções do ouvido.²⁹ Os zumbidos e as vertigens são sintomas de mais do que uma patologia, com diferentes etiologias e, por isso, diferentes tratamentos, dependendo da causa de cada uma delas. Por esta razão, a avaliação médica para determinação da causa é crucial.³⁰

O ouvido interno (labirinto) é constituído pela cóclea (órgão da audição) e pelo sistema vestibular (órgão do equilíbrio). Logo, os distúrbios do ouvido interno podem ter como consequência alterações na audição e no equilíbrio. Os zumbidos são a percepção de sons nos ouvidos sem qualquer estimulação acústica externa ou interna, que podem ter um impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados. As vertigens envolvem ilusão de rotação ou movimento giratório no paciente ou nos objetos à sua volta.³¹

Os extratos das folhas de *Ginkgo biloba* contêm cerca de 250 compostos diferentes que têm demonstrado efeitos benéficos na doença de Alzheimer, problemas cardiovasculares, perda de memória, distúrbios psicológicos, zumbidos e vertigens.³¹ Não se sabe quais os mecanismos envolvidos na ação da *Ginkgo biloba* nos zumbidos e nas vertigens, mas a prevenção do dano provocado pelos radicais livres na cóclea e o aumento do fluxo de sanguíneo estão bem documentados em estudos com animais e com humanos e poderão ser responsáveis pelo efeito da *Ginkgo biloba* nos distúrbios do ouvido interno.³¹ Estudos realizados em animais demonstram a capacidade da *Ginkgo biloba* em diminuir as manifestações dos zumbidos e o seu reaparecimento após descontinuação.³¹ Apesar de existirem estudos que demonstram resultados positivos, outros estudos concluem que não se verificam efeitos da *Ginkgo biloba* nas vertigens e nos zumbidos.³² A *Ginkgo biloba* é prescrita por médicos para o tratamento de distúrbios do ouvido, sobretudo em combinação com a beta-histina.

A solicitação de um produto para o controlo de sintomas como zumbidos e vertigens pelos utentes poderá levar à indicação de um suplemento de *Ginkgo biloba*, após despiste de

causas como variações na pressão arterial ou origem iatrogénica, caso o utente não queira recorrer ao médico por não sentir um impacto significativo na sua qualidade de vida. Contudo, é essencial informar os utentes da necessidade de recorrer ao médico caso os sintomas permaneçam ou se agravem ao longo do tempo, para que seja identificada a causa dos sintomas e realizado o tratamento adequado. Um suplemento de *Ginkgo biloba* é uma possibilidade que os farmacêuticos podem indicar, por estar na composição de MNSRM e suplementos, embora os estudos existentes indiquem que poderá não ser eficaz em todos os casos.

e) ACONSELHAMENTO DE SUPLEMENTOS DESPORTIVOS

A procura de suplementos desportivos na farmácia constituiu uma situação comum ao longo do meu estágio. A maior parte das pessoas chega à farmácia com a intenção de comprar um suplemento que encontrou na internet e que, em muitos dos casos, foi indicado em ginásios. O consumo de suplementos desportivos tem vindo a crescer de forma exponencial e tem como objetivo aperfeiçoar o desempenho físico, auxiliar a perda de peso ou diminuir a sensação de cansaço. Os compostos mais populares incluem antioxidantes, cafeína, creatina e proteínas.^{33, 34}

Os suplementos alimentares estão sob tutela da Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) fiscaliza o cumprimento das normas dos suplementos. Estes produtos não estão sujeitos aos estudos de qualidade, eficácia e segurança que são obrigatórios nos medicamentos. Muitas das vezes são adquiridos sem qualquer aconselhamento de profissionais, o que representa um risco, como por exemplo a sobreposição de compostos que estão presentes em mais de um suplemento.³⁴ Os farmacêuticos podem ter um papel fundamental na comunidade, orientando as pessoas segundo as suas necessidades e identificando quais os produtos de que poderão beneficiar e quais poderão ser desnecessários para cada indivíduo.³⁵

Nos atendimentos em que houve pedido de um suplemento desportivo tentei perceber qual o objetivo da pessoa com a toma desse suplemento. Referia também os perigos da toma indiscriminada destes produtos, que é particularmente grave em pessoas polimedicadas (com o risco de interações com os fármacos habituais do utente) e com alguma patologia.³⁶ Expliquei o risco da compra de suplementos *online*, que podem ser alvo de adulteração com substâncias proibidas.³⁷ Em todos os casos destaquei o facto de que uma alimentação equilibrada e variada é, na maior parte das situações, suficiente para um bom desempenho desportivo mas que os suplementos podem ter um contributo ao complementarem as necessidades nutricionais que não são obtidas pela alimentação.³⁷ O uso correto dos

suplementos desportivos deve ter em conta as doses recomendadas de cada composto e deve ser feita uma avaliação de potenciais sobreposições de determinada substância no caso da toma de mais do que um suplemento.³⁵

O aconselhamento dos utentes na escolha de suplementos utilizados para melhorar o desempenho físico ou para a perda de peso é mais uma função que os farmacêuticos devem assumir, devido à sua proximidade à população e aos seus conhecimentos científicos. Para além disso, o uso correto dos suplementos assegura que estes não interfiram com os tratamentos que os utentes fazem habitualmente.

SECÇÃO B: HOSPITAL DE BRAGA

1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTÁGIO NO HOSPITAL DE BRAGA

O Hospital de Braga foi transferido para São Vítor em maio de 2011, onde se encontra atualmente, substituindo o Hospital de São Marcos. Esta transferência possibilitou um aumento da capacidade de internamento e uma articulação das diferentes funcionalidades, com a finalidade de melhorar a qualidade de serviço para o utente. O ano de 2019 ficou marcado pelo fim da Parceria Público-Privada do Hospital de Braga, que deu lugar ao Hospital de Braga, Entidade Pública Empresarial.³⁸

Este hospital permite prestar cuidados de saúde a cerca de 1,2 milhões de habitantes dos distritos de Braga e Viana do Castelo, com a dedicação de equipas clínicas multidisciplinares, altamente qualificadas e a ajuda de equipamentos com tecnologias de primeira linha.³⁹ Diretamente são apoiados 274.769 utentes e, por ser um Hospital Central, acaba por abranger no total uma área de cerca de 1.100.000 habitantes, como referência de 1ª linha, para algumas especialidades médicas e referência de 2ª linha nas restantes.⁴⁰ Dentro do Hospital de Braga podem ser encontradas unidades de assistência médica, investigação e ensino universitário. Segundo dados do final do ano de 2021, este hospital tem 3312 colaboradores: médicos, enfermeiros, farmacêuticos, assistentes técnicos, assistentes operacionais, técnicos de diagnóstico e terapêutica, técnicos superiores de saúde, entre outros.³⁹

Os serviços disponibilizados dividem-se em serviços de natureza assistencial, que correspondem à área médica; serviços de apoio de natureza assistencial, que incluem os serviços farmacêuticos; os serviços de natureza não assistencial e as comissões e órgãos de apoio técnico.

Os Serviços Farmacêuticos do Hospital de Braga, têm como principal objetivo assegurar o correto circuito do medicamento, nas vertentes de utilização clínica e da gestão económica,

integrando procedimentos inerentes à seleção, aquisição, armazenamento, distribuição, produção, monitorização e informação. A equipa dos Serviços Farmacêuticos inclui farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes técnicos e assistentes operacionais. Dividem-se em áreas distintas: Serviços Farmacêuticos, Unidade de Ambulatório e Hospital de Dia Oncológico.

O estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Braga, com direção a cargo da Dra. Isabel Marcos, decorreu entre os dias 25 de janeiro e 14 de março, sob orientação da Dra. Betânia Faria.

2. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

O estágio foi organizado para que fosse possível o contacto com a realidade em todas as áreas da atividade farmacêutica e seguiu a ordem estipulada no cronograma de estágio (Tabela 2), que me foi entregue pela orientadora no primeiro dia nos Serviços Farmacêuticos. Em cada uma das áreas foi possível o acompanhamento de todas as atividades, assistindo e colaborando nas diferentes tarefas.

Tabela 2: Cronograma do estágio hospitalar

Área	N.º de dias	Datas
Dose Unitária	3	26/01 a 28/01
Intervenção Farmacêutica		
Hospital dia oncológico	4	01/02 a 04/02
Citotóxicos		
Estéreis	4	08/02 a 11/02
Galénica		
Distribuição Clássica	5	14/02 a 18/02
UCIP; UCIN; BO; SU		
Hemoderivados		
Estupefácentes Gases Medicinais		
Ambulatório	4	22/02 a 25/02
Ensaio Clínicos	4	01/03 a 04/03
Farmacovigilância	2	08/03 e 09/03
Gestão	2	10/03 e 11/03
CFT		
CES		
PPCIRA		
Qualidade		

Durante os primeiros três dias de estágio estive em contacto com a área da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária e da Intervenção Farmacêutica. Tive a oportunidade de efetuar a validação farmacêutica sob supervisão, validar os mapas farmacoterapêuticos e assistir à monitorização farmacocinética da vancomicina. Nestes primeiros dias tomei conhecimento da necessidade de justificação da prescrição de alguns medicamentos, como é o caso dos medicamentos que não fazem parte do Formulário Nacional do Medicamento (e adenda específica do hospital), e por isso exigem um extra-formulário, autorizado pela Comissão de Farmácia e Terapêutica e pelo Conselho de Administração

do Hospital de Braga, e o caso dos antibióticos que fazem parte da lista de uso restrito e excecional.

Na segunda semana estive na Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos, onde assisti à preparação de medicamentos citotóxicos e aos processos que garantem a esterilidade de todo o ambiente onde se preparam estes medicamentos, nomeadamente a limpeza da câmara de fluxo laminar vertical (CFLV), das superfícies e o controlo microbiológico e ambiental. Entrei na sala limpa, onde está instalada a CFLV, para observar de perto a manipulação, após colocar o equipamento de proteção individual. O Hospital de Dia Oncológico inclui uma área dedicada aos Serviços Farmacêuticos, com farmacêuticos a tempo inteiro, que integram a equipa multidisciplinar de apoio ao doente. Neste local acompanhei o fornecimento da medicação aos doentes oncológicos e também a doentes com patologias autoimunes (Hospital de Dia Médico), associada ao aconselhamento farmacêutico que lhe é inerente. Intervim na validação das prescrições, verificando se o agendamento do protocolo do doente está a ser cumprido e se as doses dos fármacos estão corretas.

Na semana seguinte acompanhei a Unidade de Preparação de Estéreis e a produção de medicamentos manipulados não estéreis. Nesta unidade participei na preparação dos tabuleiros com o material necessário para a produção de nutrição parentérica para o serviço de Neonatologia e para o domicílio. Estes tabuleiros são desinfetados diariamente com álcool a 70º e limpos com toalhetes de desinfecção *Clinell*®, tal como todo o material colocado neles. Realizei a limpeza do *transfer* no fim de uma sessão de trabalho, com compressas e álcool a 70º. Neste local foi-me dada a possibilidade de aprender a manipular com as seringas, usando o material que sobrou daquele dia de trabalho. Na área da Farmácia Galénica observei a preparação de diversos manipulados e particularmente o ensaio de uniformidade de massa das cápsulas produzidas.

Entre os dias 14 e 18 de fevereiro contactei com a Distribuição Clássica, onde é feita a dispensa de medicamentos por serviço clínico, baseada numa requisição efetuada pelo enfermeiro responsável por cada um deles. Os farmacêuticos desta área são responsáveis pelos medicamentos sujeitos a legislação restritiva: os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes⁴¹, os medicamentos derivados do sangue ou do plasma humano⁴², medicamentos sujeitos a pedido de autorização excecional e ainda pelos gases medicinais. Acompanhei a dispensa dos diferentes grupos de fármacos aos serviços clínicos e a reposição de medicamentos no armazém avançado *Pyxis*®, que se encontra no Serviço de Medicina Intensiva.

Na Unidade de Ambulatório há dispensa de medicamentos comparticipados a 100%, em situações devidamente regulamentadas, assegurada pelo Serviço Nacional de Saúde. Segui atentamente o processo de fornecimento dos medicamentos e aconselhamento aos doentes e auxiliei a preparação dos tratamentos para o Hospital de Dia Médico.

A Unidade dos Ensaios Clínicos, inserida no Centro Clínico Académico de Braga (2CA - Braga), é também uma área onde existe intervenção de farmacêuticos. Acompanhei as diferentes tarefas do dia-a-dia nesta área, que incluem a receção, dispensa, preparação e devolução da medicação, assim como o cálculo da *compliance* do tratamento.

Passei pela Unidade de Farmacovigilância de Braga, incluída no Hospital de Braga e independente dos Serviços Farmacêuticos. Fiquei a conhecer o Portal RAM, ao colaborar na notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM).

Por último, foram-me explicadas as áreas da Gestão, da Qualidade, a Comissão de Farmácia e Terapêutica, a Comissão de Ética, o Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos e as reuniões de ensino ao cuidador informal.⁴³

3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

a) PESQUISA CIENTÍFICA PARA COMPARAÇÃO ENTRE COLÍRIO DE CICLOSPORINA E LÁGRIMAS ARTIFICIAIS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DO OLHO SECO

Os colírios de ciclosporina a 0,05 e 0,1% são preparados na Unidade de Produção dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Braga e dispensados aos doentes com doença do olho seco na Unidade de Ambulatório. Devido a algumas dúvidas em relação aos benefícios clínicos da ciclosporina comparativamente às lágrimas artificiais para o tratamento do olho seco, associadas a uma menor segurança da ciclosporina, foi-me sugerida a realização de uma pesquisa científica, de modo a concluir se o uso de lágrimas artificiais pode ser equiparado ao uso dos colírios de ciclosporina nessa patologia.

O trabalho (Anexo III) baseou-se principalmente no Relatório Prévio de Utilização pelo Infarmed do medicamento *Ikervis*[®], um colírio de ciclosporina a 0,1% comercializado em Portugal. Este relatório inclui informação relativa a uma avaliação farmacoterapêutica, que analisa o valor terapêutico do medicamento em relação a um comparador, neste caso o veículo.⁴⁴ O *Ikervis*[®] tem como indicação terapêutica o tratamento de queratite grave em doentes adultos, quando o tratamento com substitutos lacrimais não tem efeito. Apresenta algumas reações adversas descritas, incluindo dor ocular, reportada com alguma frequência e que se pensa ser devida à ciclosporina. Devido à ação imunossupressora da

ciclosporina, há um risco superior de infecções localizadas e generalizadas nos doentes que fazem terapêutica com este fármaco.⁴⁵

O estudo SANSIKA incluído no relatório do Infarmed concluiu que, apesar da melhoria dos sinais durante os 6 meses de tratamento com ciclosporina, também se verificaram resultados positivos nos pacientes que receberam o tratamento com o veículo, sem qualquer diferença estatística entre os dois grupos. Análises posteriores da eficácia do medicamento indicaram uma melhoria semelhante tanto nos sinais (CFS-*corneal fluorescein staining*) como nos sintomas (OSDI-*Ocular Surface Disease Index*) da doença do olho seco em pacientes tratados com ciclosporina e nos pacientes tratados com o veículo.⁴⁶

O estudo SICCANOVE teve o mesmo objetivo e um desenho semelhante ao do estudo SANSIKA. Apurou-se que há uma melhoria considerável dos sinais da doença do olho seco, associada à ciclosporina, com diferença estatisticamente significativa entre o fármaco e o veículo apenas 1 mês após o início do tratamento. Pelo contrário, os resultados obtidos para a VAS (*visual analogue scale*) de desconforto ocular, não obtiveram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em estudo.⁴⁷

Para além destes dois estudos, o Infarmed também se baseou numa meta-análise dos ensaios SANSIKA e SICCANOVE, que não se encontra disponível.⁴⁸

Em suma, a conclusão tirada pelo Infarmed foi que não é possível demonstrar o valor terapêutico acrescentado do colírio de ciclosporina relativamente ao veículo. Adicionalmente, a ciclosporina apresenta algum risco de aumento de suscetibilidade para infeções, por ser um fármaco imunossupressor, sendo esta uma desvantagem. Por outro lado, as lágrimas artificiais apenas permitem o alívio sintomático da doença do olho seco, sem afetar qualquer via inflamatória que poderá estar presente. A adição da ciclosporina ao tratamento com lágrimas artificiais pode ser necessária em casos moderados a severos de olho seco, em que seja necessário diminuir os marcadores inflamatórios no epitélio conjuntival.⁴⁹

Os farmacêuticos têm como função garantir o acesso aos medicamentos e o seu uso seguro e racional, bem como a sua eficácia, segurança e qualidade, mas também a sustentabilidade, através de uma maior racionalidade e eficiência na gestão do medicamento.⁵⁰ Tendo isto em conta, é importante tentar perceber se os doentes do Hospital de Braga que fazem tratamento com ciclosporina poderiam beneficiar dos mesmos resultados terapêuticos com o uso de substitutos lacrimais, dependendo da avaliação da patologia em cada um dos doentes. A substituição do tratamento por lágrimas artificiais iria

possibilitar uma diminuição dos custos, já que estas têm um valor económico inferior ao dos colírios preparados nos Serviços Farmacêuticos.

b) MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA DA VANCOMICINA

A monitorização farmacocinética tem como objetivo principal a otimização da terapêutica com base na análise de concentrações séricas obtidas em determinado momento. Assim, a farmacocinética clínica tem como finalidade a individualização posológica, no sentido de maximizar o benefício terapêutico, diminuindo a probabilidade de toxicidade e aumentando a probabilidade de atingir os efeitos terapêuticos pretendidos.

Existem indicações gerais para a monitorização farmacocinética como a necessidade de individualização posológica, a suspeita de falta de adesão, uma resposta insuficiente/ausente, a necessidade de garantir segurança e/ou eficácia, a existência de reações adversas, uma suspeita de sobredosagem, uma suspeita/risco de interações e fatores que afetam comportamentos farmacocinéticos.⁵¹

O seguimento farmacocinético é efetuado por uma equipa multidisciplinar e é simplificado pela existência de programas informáticos. No Hospital de Braga, a monitorização farmacocinética é efetuada ao fármaco vancomicina, com recurso ao programa *PKS*® *Abbott*. Este programa é acessível, não dispensa o acompanhamento da evolução clínica do doente e permite a introdução de parâmetros farmacocinéticos.

De modo a perceber melhor o processo de monitorização farmacocinética, realizei um trabalho de pesquisa em artigos científicos e material disponibilizado no hospital, (Anexo IV) no qual procurei obter mais conhecimentos acerca desta área de intervenção farmacêutica, do próprio fármaco e das possíveis razões que levam à necessidade de monitorizar as suas concentrações séricas nos doentes em tratamento.

A vancomicina é um antibiótico do grupo dos glicopeptídeos, com ação bactericida limitada a microorganismos Gram positivo. Tem distribuição bifásica, o que significa que inicialmente se distribui nos órgãos vitais e só depois no resto do organismo, sendo por isso essencial conhecer o peso e a altura do doente em questão. O processo de distribuição é complexo e não pode ser explicado por uma cinética de 1ª ordem. O padrão de atividade da vancomicina é maioritariamente tempo dependente (existe evidência de algum grau de atividade concentração dependente), o que significa que devem ser administradas várias doses do fármaco ao longo do tempo (12/12h, 8/8h, 6/6h), com o objetivo de maximizar a duração de exposição.⁵²

É importante realizar a monitorização farmacocinética da vancomicina pois concentrações sanguíneas abaixo da dose terapêutica levam a um tratamento inefetivo e um maior risco

de surgimento de resistências ao antibiótico. Caso as concentrações séricas sejam superiores à dose terapêutica, a vancomicina apresenta toxicidade (ototoxicidade, nefrotoxicidade e reações adversas cutâneas graves). Para obtermos um resultado clínico favorável, a concentração sérica deve estar entre 15 e 20 mg/L, melhorando assim a penetração e aumentando a probabilidade de obter concentrações séricas ótimas.⁵³

Adicionalmente, tive a oportunidade de observar o processo de monitorização farmacocinética do Hospital de Braga, que segue o método Bayesiano.

Para consolidar estes conhecimentos foi-me apresentado um caso clínico de um doente do Hospital de Braga, para resolução. Os principais objetivos desta atividade foram identificar o motivo do internamento do doente, o tipo de infeção que levou à necessidade do tratamento com vancomicina e fazer a ligação entre o regime posológico em cada momento do tratamento com as concentrações séricas de vancomicina ao longo deste, tendo em conta o intervalo de concentrações séricas desejadas. Para isso foi necessário o acesso ao processo clínico do doente: informação clínica, informação terapêutica, antibiogramas e resultados das análises clínicas.

A realização do trabalho teórico sobre a monitorização farmacocinética e especificamente a monitorização farmacocinética da vancomicina permitiu aprofundar os meus conhecimentos relativos ao processo e perceber a sua importância nos tratamentos dos doentes. A resolução do caso clínico foi fundamental para aplicar na prática a informação que adquiri na pesquisa teórica e acabou por ser uma tarefa muito semelhante ao trabalho que é realizado pelos farmacêuticos hospitalares no seu dia-a-dia.

c) UM DIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos são estudos realizados nos seres humanos com a finalidade de descobrir ou avaliar os efeitos de um ou mais medicamentos experimentais.⁵⁴ Os ensaios clínicos são responsabilidade do 2CA-Braga, que resultou de uma parceria entre a Universidade do Minho, o Hospital de Braga e o Hospital CUF-Porto. A equipa de investigação inclui farmacêuticos, médico investigador e outros médicos, enfermeiros, técnicos de imagiologia, entre outros.⁵⁵ Os estudos do 2CA-Braga são principalmente de fase 3 e fase 4, com destaque para as áreas de oncologia e neurologia.

Durante a minha presença na Unidade de Ensaios Clínicos, foi-me sugerida a preparação de uma apresentação (Anexo V) baseada nas atividades realizadas no dia-a-dia de um farmacêutico nos ensaios clínicos.

Começo por referir o processo de receção da medicação: ao longo do dia de trabalho deve ser verificada a eventual chegada de medicação à receção da farmácia. Caso tenha

chegado alguma encomenda, a primeira coisa a fazer após abrir as caixas é desligar o *DataLogger*, um dispositivo que regista a temperatura durante o percurso. Depois disso é essencial confirmar as informações dos *kits* e colocar no frio rapidamente a medicação que deve ser armazenada nos frigoríficos/arcas. É importante destacar a necessidade de guardar os documentos da encomenda, do registo da temperatura e da confirmação da receção da encomenda, uma vez que devemos ter tudo registado para ser facilmente rastreado.

A dispensa da medicação oral é feita diretamente ao doente no 2CA e os farmacêuticos explicam ao doente como deve tomar, quais os efeitos adversos e tiram dúvidas. São também recolhidas as caixas dos medicamentos que o doente levou para casa anteriormente para o cálculo da *compliance* do tratamento (adesão à terapêutica). No caso de administração no 2CA, esta é realizada pelos enfermeiros, no Hospital de Dia do Centro, após entrega pelos farmacêuticos.

Os farmacêuticos são também responsáveis por preparar alguns tratamentos, quer no próprio 2CA, quer na unidade dos citotóxicos, caso seja necessário preparar na CFLV. Neste último caso, é essencial a articulação com os farmacêuticos da câmara.

A adesão à terapêutica é, de modo geral, calculada manualmente, mas existe o caso específico de um ensaio com um xarope, em que é disponibilizado um Excel, que tem incluídas predefinições do peso dos frascos e das tomas. O intervalo ideal da *compliance* é entre 80 e 120% e, caso o valor calculado esteja fora do intervalo, deve notificar-se o investigador principal. Os resultados são enviados para coordenadores, monitores e para o investigador principal do respetivo ensaio.

O controlo da temperatura é imprescindível para detetar possíveis desvios de temperatura (estes devem ser reportados automaticamente), que têm um impacto particularmente negativo na medicação dos ensaios clínicos. Este é feito durante o transporte, pelos *DataLoggers*, como já foi referido; por sondas nos frigoríficos e arcas; através do sistema *Vigie*, com a emissão de *Vigie Reports* semanalmente, que são arquivados em capa própria e pelo registo da temperatura ambiente da sala, realizada de segunda a sexta, de manhã.

São feitas monitorizações dos ensaios clínicos, que consistem na ida do Monitor do ensaio ao hospital para analisar os dados de temperatura, ver o *Pharmacy File* (o dossier da farmácia relativo ao ensaio), verificar a medicação que tenha sido devolvida pelos doentes para ser reconciliada e para conferir o *stock* da medicação.

A preparação desta apresentação serviu para, de certo modo, descrever de forma sequencial as etapas dos ensaios clínicos que acompanhei e compilar as informações que

me foram transmitidas ao longo da semana sobre os ensaios e os procedimentos associados.

d) NOTIFICAÇÃO AO INFARMED DA EXISTÊNCIA DE UMA NÃO CONFORMIDADE GRAVE NA ROTULAGEM DE AMPOLAS DE HIDROCORTISONA E AMPOLAS DE SOLVENTE QUE AS ACOMPANHAM

Nos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Braga existem ampolas de hidrocortisona 100 mg/2 mL da marca *Color*[®], que são acompanhadas por um solvente para solução injetável. Uma das ampolas é constituída por um pó liofilizado, o succinato de hidrocortisona, e a outra pela água para preparações injetáveis, o solvente.

Este medicamento está indicado para qualquer situação em que seja necessário um efeito corticosteróide rápido, incluindo emergências médicas, no tratamento de choque secundário devido a insuficiência adrenocortical, ou choque que não responde à terapia convencional quando pode existir insuficiência adrenocortical.⁵⁶

Para administração intravenosa ou intramuscular, devem ser adicionados 2 mL de água para preparações injetáveis ao frasco para injetáveis que inclui o liofilizado. Já para perfusão intravenosa, deve ser adicionada dextrose a 5% em água.⁵⁶

Foi detetado que a rotulagem da ampola de hidrocortisona é igual à da ampola de água para injetáveis. Indica em ambas “Hidrocortisona Color 100 mg/2mL” e “Pó e solvente para solução injetável” (Figura 1).



Figura 1: Fotografia das ampolas de hidrocortisona e do solvente para solução injetável

Devido ao facto de este ser um medicamento muitas vezes utilizado em situações de emergência, esta rotulagem poderá a levar a erros, nomeadamente a administração do solvente como sendo o fármaco. Esta situação foi por isso considerada uma não conformidade grave.

Para notificar o Infarmed deste problema, foi necessário aceder ao Portal RAM⁵⁷, o portal de notificação de suspeitas de RAM do Sistema Nacional de Farmacovigilância. Neste

Portal tem de ser obrigatoriamente preenchida informação relativa ao notificador, ao doente (não aplicável neste caso), às reações adversas (também não aplicável, mas foi incluída um pequeno resumo da situação) e ao medicamento. Em anexo incluí o documento da notificação (Anexo VI). Depois da submissão, foi necessário rejeitar esta ação na plataforma para ser possível reencaminhá-la para a Direção de Inspeção e Licenciamentos.

Os locais onde são prestados cuidados de saúde, devido à sua natureza e complexidade, constituem áreas de risco por excelência. A situação da rotulagem das ampolas de hidrocortisona reforça a importância da gestão de risco no meio hospitalar, ou seja, do processo através do qual as organizações lidam com a probabilidade da ocorrência de um evento e as suas consequências.⁵⁸ A sua deteção diminuiu a probabilidade da ocorrência de erros na administração do fármaco, que poderiam ter consequências graves nos doentes.

e) PROCURA DE ALTERNATIVAS A PENSOS EM ROTURA NA FARMÁCIA

Durante a semana na área da Distribuição Clássica surgiu a necessidade de procurar alternativas aos pensos *ALLEVYN Life*® 21x21, devido a rutura deste produto. Estão indicados para o tratamento de feridas por segunda intenção: feridas superficiais, em granulação, feridas exsudativas agudas ou crónicas, úlceras do pé diabético, feridas cirúrgicas e úlceras fúngicas.⁵⁹ O seu uso no Hospital de Braga é particularmente dirigido a feridas oncológicas da mama.

Ao longo dos tempos tem-se verificado um aumento do desenvolvimento dos pensos para feridas, com o objetivo de cobrir a zona afetada e acelerar o processo de cicatrização. Os pensos modernos têm vantagem devido à sua capacidade de manter a ferida húmida, facilitando a cicatrização. Para além disso são mais biocompatíveis e degradáveis.⁶⁰

Os *ALLEVYN Life*® 21x21 são constituídos por poliuretano hidrocélular com 5 camadas e têm formato quadrilobular com indicador de mudança de penso e rebordo alargado. A sua composição permite manter um ambiente húmido na ferida, promovendo a cicatrização e diminuindo o risco de maceração.⁵⁹

Foi sugerida uma alternativa temporária por um representante da marca, o *ALLEVYN Gentle Border*® 17,5x17,5 apenas porque permite uma cobertura aproximada da ferida.

Para começar a minha pesquisa dirigi-me ao armazém da farmácia, com o objetivo de perceber quais os laboratórios mais comuns noutros tipos de pensos disponíveis e produtos semelhantes. Depois de reunir alguns nomes, fui aos *sítes* de cada um deles de modo a verificar se existiam produtos similares ao *ALLEVYN Life*® 21x21 a nível de medidas, composição e indicações.

Acabei por reunir numa tabela quatro pensos: *Biatain® Silicone*, *Mepilex® Border Comfort*, *AQUACEL® Foam* e *Sorbact® Foam Gentle Border* (Anexo VII). São todos constituídos por uma espuma absorvente, um adesivo de silicone e uma camada exterior à prova de água e de bactérias, característica dos pensos modernos. Estão indicados para feridas exsudativas de diferentes graus: úlceras nas pernas/pés, úlceras de pressão, pós-operatório e abrasões da pele, tal como o *ALLEVYN Life® 21x21* e não é referida contraindicação para o uso em feridas oncológicas. Nenhum deles apresenta dimensão igual ao penso em rutura e não encontrei qualquer alternativa com essas medidas.

O processo de cicatrização de feridas não é estático e requer um ambiente adequado para cada fase desse processo. A escolha do curativo mais apropriado deve ter em conta a doença primária da pessoa em causa, as características do próprio penso e principalmente os mecanismos fisiológicos das feridas.⁶⁰ A escolha final do penso substituto do *ALLEVYN Life® 21x21* para os Serviços Farmacêuticos do Hospital de Braga depende adicionalmente de fatores como por exemplo o preço e a disponibilidade no mercado.

PARTE II: TEMAS DE DESENVOLVIMENTO

1. O ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRATAMENTO DO MELASMA

a) INTRODUÇÃO

A capacidade do ácido tranexâmico de atuar na pigmentação e na inflamação da pele fez com que este composto tivesse destaque no setor cosmético.⁶¹ Atualmente pode ser encontrado em diversos produtos cosméticos das gamas de cuidados antimanchas disponíveis no mercado.

Desde o ano de 2020 têm chegado à Farmácia de Gualtar prescrições para o uso *off-label* do medicamento *Tafixyl®* (comprimido de ácido tranexâmico a 500 mg) no tratamento do melasma, associado a outros fármacos indicados para esta patologia, como é o caso dos cremes de hidroquinona e os retinóides. O uso *off-label* de medicamentos corresponde à administração de um medicamento em condições diferentes das mencionadas no Resumo das Características do Medicamento, no que diz respeito à indicação terapêutica, dose, posologia, faixa etária, forma farmacêutica ou via de administração.⁶²

O objetivo do presente trabalho é a compreensão do mecanismo de ação que possibilita a ação do ácido tranexâmico no melasma e quais as evidências para o seu uso no tratamento desta patologia.

b) MELASMA

O melasma é um tipo de hiperpigmentação adquirida, caracterizada por manchas castanhas com disposição simétrica e bordos irregulares nas zonas do corpo mais expostas ao sol, particularmente o rosto e os braços. Pode afetar todos os tipos de pele, mas é mais comum em mulheres com pele mais escura, com fototipo III e IV.^{63, 64}

Por ser uma condição de pele que afeta principalmente o rosto leva muitas vezes a sentimentos de frustração, vergonha e até depressão nos pacientes.⁶⁵ O impacto negativo do melasma na qualidade de vida das pessoas exige novas estratégias terapêuticas, já que o seu tratamento continua a ser um desafio, devido aos resultados inconsistentes, às recaídas constantes, e também ao facto de ser um problema crónico, que pode durar até 10 ou 20 anos.^{66, 67}

Os estudos mais antigos classificaram o melasma como sendo de três tipos possíveis: epidérmico, quando a melanina está depositada nas camadas superficiais da pele; dérmico, se a melanina estiver depositada nas camadas mais profundas da pele, ou misto, caso a melanina esteja acumulada em diferentes profundidades. O diagnóstico seria realizado através da Lâmpada de Wood, que emite luz UV de baixo comprimento de onda e é ainda frequentemente usada para analisar a pele. Estudos mais recentes, com recurso a microscopia confocal de laser, revelaram que todos os casos de melasma são mistos. A Lâmpada de Wood continua a ser útil para perceber se a maior parte da pigmentação está na epiderme ou na derme, um conhecimento essencial para determinar qual o tratamento que será mais indicado para cada situação. Se a pigmentação estiver mais concentrada na epiderme, os agentes despigmentantes serão a melhor opção. Caso a melanina esteja mais concentrada na derme, as melhores opções são os procedimentos de microagulhamento e de microinjeção, que permitem atingir essa profundidade.^{66, 67}

O melasma é desencadeado por diversos fatores, tal como a exposição solar e as hormonas sexuais femininas.^{63, 64} A luz visível, especialmente a de elevada energia (400 a 450 nm) e a radiação UVA de elevado comprimento de onda (370 a 400 nm) (UVA1) desempenham um papel importante no melasma.⁶⁶ Esta patologia é muitas vezes considerada como a principal consequência da estimulação hormonal feminina, por exemplo na gravidez ou através do uso de contraceptivos orais, em alguém com predisposição genética.⁶⁷ Hoje em dia sabemos que existem outros processos envolvidos no mecanismo patofisiológico do melasma e que este não envolve apenas os melanócitos.⁶³

i. Mecanismo patofisiológico

A radiação UV é o principal fator envolvido na hiperpigmentação, ao provocar o aumento da secreção de melanina pelos melanócitos por diversas vias.

A exposição da pele à radiação UV leva à secreção da hormona estimuladora dos α -melanócitos (α -MSH), expressa principalmente nos melanócitos, mas também nos queratinócitos (Figura 2). O aumento da síntese da α -MSH conduz a uma maior ligação desta ao recetor melanocortina-1 (MC1R), o que resulta num aumento da produção de melanina.^{63, 68} O MC1R tem um papel essencial na pigmentação: a sua ativação estimula a adenilato ciclase e a produção de adenosina monofosfato cíclico (cAMP). A acumulação de cAMP tem como consequência a regulação do fator de transcrição associado à microftalmia (MITF), um fator de transcrição chave presente nos melanócitos, que leva ao aumento da expressão de enzimas melanogénicas como a tirosinase, uma enzima que participa em vários passos da melanogénese.⁶⁸ Adicionalmente, a radiação UV induz a síntese endógena de segundos mensageiros, os 1,2-diacilgliceróis (DAG), que por sua vez ativam a tirosinase, aumentando a melanogénese. A exposição prolongada à radiação UV causa inflamação dérmica e ativa os fibroblastos, que secretam o fator das células estaminais (SCF). Este fator pode difundir-se e induzir a melanogénese na epiderme. A inflamação caracteriza-se pelo aumento dos níveis de COX-2 e prostaglandinas, que aumentam ainda mais a atividade dos melanócitos.⁶³ A expressão do recetor da prostaglandina E2 e dos fatores parácrinos melanogénicos (ET-1, α -MSH e SCF) está aumentada em pacientes com melasma. A ET-1 (endotelina-1) poderá ser secretada pelos queratinócitos, induzindo a pigmentação após exposição à radiação solar.⁶⁹ A exposição à radiação UVB estimula os queratinócitos, aumentando a produção de melanina pelos melanócitos, através da secreção de diversos fatores de crescimento, citocinas e hormonas, incluindo a sintetase do óxido nítrico. A radiação UV aumenta também a produção de plasmina pelos queratinócitos, que por sua vez leva a um aumento dos níveis de ácido araquidónico e α -MSH. Todos estes fatores contribuem para a hiperpigmentação.⁶³

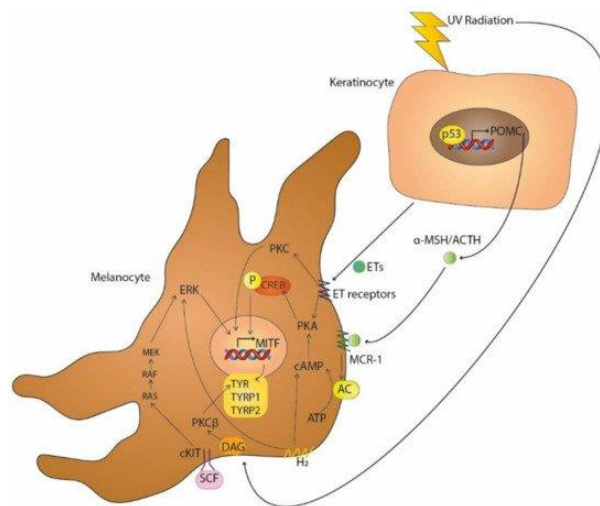


Figura 2: Mecanismo da melanogénese induzida pela radiação UV⁷⁰

Os processos de elastose solar, de disrupção da membrana basal e de aumento da vascularidade e do número de mastócitos na derme estão também na origem deste problema.⁷¹

As alterações na matriz extracelular da derme são características da pele com melasma. A elastose solar é a acumulação de tecido elástico anormal na derme, como efeito da exposição solar crónica ou do fotoenvelhecimento. Os níveis elevados de elastose solar na pele com melasma indicam um papel crucial do fotoenvelhecimento no desenvolvimento deste problema.⁷¹ As fibras elásticas dos pacientes são mais grossas e mais enroladas e fragmentadas em comparação com a pele normal.⁶³

As anormalidades na membrana basal da pele com melasma, como a degeneração vacuolar das células basais e a degeneração vacuolar focal, resultam do aumento dos níveis das metaloproteinases (MMP)-2 e MMP-9, que degradam o colagénio do tipo IV e VI. Estas alterações promovem a descida dos melanócitos e da melanina para a derme, o que dificulta o tratamento do melasma e aumenta a probabilidade de recorrência.⁷¹ O número de mastócitos é superior na pele com melasma em relação à pele normal. A radiação UV origina a libertação de histamina, que se liga aos recetores H2, ativando a via da tirosinase e induzindo a melanogénese. Este processo permite relacionar a inflamação induzida pela radiação UV e a posterior hiperpigmentação. Os mastócitos induzem hipervascularização, sendo que a pele com melasma apresenta um maior número de vasos sanguíneos com tamanho e densidade superiores aos da pele considerada normal. Os mastócitos secretam fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento fibroblasto (FGF-2) e o fator de crescimento transformante tipo B (TGF-B) (Figura 3).^{63, 71}

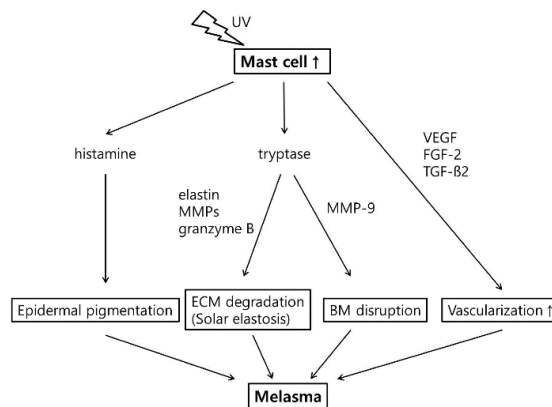


Figura 3: O papel dos mastócitos no melasma⁷¹

A luz visível também contribui para a exacerbação e a recorrência do melasma, através da interação com a opsina 3 (OPN3).^{63, 72} A OPN3 está altamente expressa nos melanócitos epidérmicos humanos e é um sensor chave responsável pela hiperpigmentação induzida por radiação visível de menor comprimento de onda.⁷³ A luz azul estimula a OPN3, que ativa o fator de transcrição associado à melanogénese e outras enzimas como a tirosinase e a dopacromo tautomerase. Estamos expostos à luz azul através da radiação solar e de fontes artificiais, como a luz das lâmpadas e dos aparelhos eletrônicos com tecnologia LED (diodo emissor de luz).⁷⁴

O papel do estrogénio na patogénese do melasma pode ser associado à maior prevalência desta patologia em mulheres grávidas ou mulheres que usam contraceptivos orais. Estudos demonstraram que existe um maior número de recetores de estrogénio na derme e de recetores de progesterona na epiderme da pele com melasma. A ligação do estrogénio aos recetores do estrogénio ativa a tirosinase e as vias MITF para indução da produção de melanina.⁶³

Compreender os mecanismos envolvidos na origem do melasma é muito importante para detetar possíveis alvos para o tratamento.

ii. Tratamento

A principal forma de controlo do melasma é a fotoproteção diária, com recurso a protetores solares de largo espectro, uma vez que a radiação UV é o principal fator envolvido no surgimento da hiperpigmentação. A proteção deve abranger a luz visível, recorrendo por exemplo a protetores solares com cor, compostos por derivados do óxido de ferro.⁷⁴

Os tratamentos disponíveis para o controlo do melasma têm como objetivo, de modo geral, a inibição da produção de melanina e a sua transferência para os queratinócitos. Os inibidores da tirosinase, enzima responsável pelo passo limitante da produção de melanina, incluem por exemplo a hidroquinona, o ácido azelaico e a arbutina. Adicionalmente,

compostos que interagem com o cobre (ácido ascórbico e ácido kójico), um cofator essencial na via de síntese de melanina, são também utilizados. Os retinóides têm dupla ação, ao aumentarem o *turnover* dos queratinócitos e reduzirem a transferência de melanossoma para os mesmos. Os corticosteróides são usados para diminuir a inflamação associada. Um tratamento que inclui uma combinação tripla é frequente: hidroquinona, um retinóide e um corticosteróide.⁷²

c) ÁCIDO TRANEXÂMICO

O ácido tranexâmico (Figura 4) é um fármaco antifibrinolítico, que atua inibindo o processo de fibrinólise e assim atrasa a destruição dos coágulos sanguíneos.⁷⁵ Por manterem os coágulos sanguíneos intactos durante mais tempo, os fármacos antifibrinolíticos são utilizados em situações clínicas de tendência a hemorragia, para diminuir a perda de sangue.⁷⁶ A fibrinólise é o processo de degradação do coágulo de fibrina. O plasminogénio é libertado pelo fígado para a circulação, numa conformação fechada, resistente à ativação. Quando existe ligação a um coágulo ou à superfície celular, passa a assumir uma conformação aberta, e é convertido a plasmina por serina proteases: o ativador do plasminogénio tecidual e o ativador do plasminogénio urocinase. O ácido tranexâmico liga-se reversivelmente ao plasminogénio, impedindo a conversão deste em plasmina (Figura 5).⁷⁵ Os locais de ligação à lisina na molécula de plasminogénio são importantes para que esta se mantenha numa conformação fechada em circulação.⁷⁷

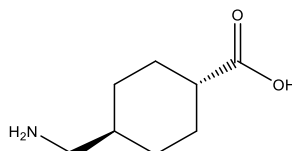


Figura 4: Estrutura química do ácido tranexâmico

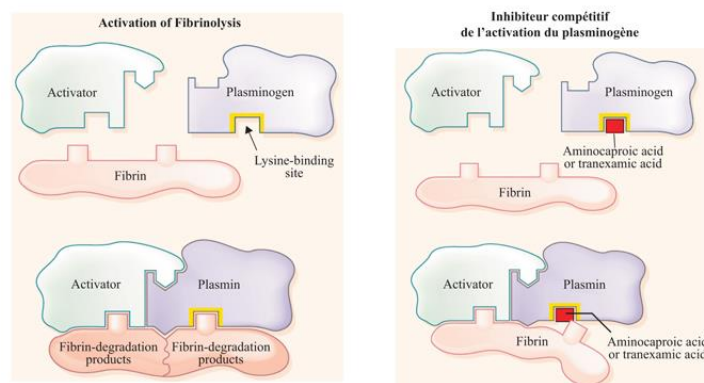


Figura 5: A. Ativação da fibrinólise. B. Inibição da fibrinólise pelo ácido tranexâmico.⁷⁸

O ácido tranexâmico é um derivado sintético da lisina indicado desde 1969 em casos de menorragia, metrorragia, sangramento gastrointestinal, patologias urinárias hemorrágicas,

cirurgia nariz/ouvido/garganta, patologias ginecológicas, cirurgia torácica, abdominal e cardiovascular.⁷⁹

i. Ácido tranexâmico no tratamento do melasma

A potencial eficácia do ácido tranexâmico no controlo do melasma foi reportada pela primeira vez em 1979, quando um médico tentava usar ácido tranexâmico para tratar a urticária crónica de um paciente e descobriu, acidentalmente, que a gravidade do melasma desse mesmo paciente diminuiu após 2-3 semanas.⁷⁴

A descoberta da existência de plasminogénio nas células epidérmicas basais humanas e da produção de ativador de plasminogénio por queratinócitos humanos em cultura levou à hipótese de que o ácido tranexâmico poderia interferir com as funções e as interações dos queratinócitos. Sabe-se que a radiação UV contribui para o melasma através da indução da síntese de ativador de plasminogénio e aumenta a atividade da plasmina nos queratinócitos, logo, a atividade antiplasmina do ácido tranexâmico parece ser o seu principal mecanismo hipopigmentante.^{75, 80} A supressão da ET-1 parece ser um mecanismo possível do ácido tranexâmico.⁶⁹

Foi também sugerido o efeito redutor do eritema do ácido tranexâmico num estudo clínico, devido à capacidade de diminuição do número de vasos sanguíneos na derme e à sua ação antiangiogénica e anti-inflamatória. Nesse mesmo estudo relativo ao uso do ácido tranexâmico no melasma concluiu-se que a sua aplicação tópica diminui o número de vasos sanguíneos CD31⁺ e diminui o valor de eritema determinado por colorimetria. Todavia, esta diminuição foi mínima e não estatisticamente significativa. Estes resultados levaram a que os investigadores levantassem a hipótese de que o ácido tranexâmico tenha uma capacidade limitada de modificar as estruturas dérmicas, devido à sua baixa penetração na derme através da administração tópica.

Ensaio realizados na pele de animais demonstraram que a aplicação de ácido tranexâmico topicamente, seguida de exposição à radiação UV, inibe o desenvolvimento de hiperpigmentação que seria esperada e reduz a atividade da tirosinase.⁸⁰ A inibição competitiva da tirosinase poderá estar relacionada com a semelhança estrutural do ácido tranexâmico com a tirosina.⁷²

ii. Estudos relativos ao uso do ácido tranexâmico como tratamento do melasma

Existem estudos clínicos sobre a administração de ácido tranexâmico em diferentes formas: oral, tópica e microinjeção localizada.⁷⁵ A dose diária para o tratamento do melasma via oral é em média 250 mg, duas vezes por dia, dose inferior à que é necessária no tratamento de anomalias hemorrágicas (3900 mg diários).⁷⁴ O facto de a dose usada

para o efeito no melasma ser bastante inferior ao intervalo de doses no qual o ácido tranexâmico possui efeito antifibrinolítico (a partir de 1500 mg) permite uma redução do risco de efeitos adversos. Os efeitos adversos graves como trombose venosa profunda, embolia pulmonar e enfarte agudo do miocárdio são considerados raros nas doses baixas em que o ácido tranexâmico é usado no tratamento do melasma.⁷⁵ Os estudos realizados incluem tratamentos com duração entre 1 e 6 meses e são verificadas melhorias na hiperpigmentação apenas 1 mês após o início do tratamento oral.⁷⁵ Um tratamento de maior duração parece ser mais eficaz do que um tratamento com doses elevadas (estudos realizados com doses entre 500 mg/dia e 2,25 g/dia).⁸¹ O ácido tranexâmico oral é geralmente bem tolerado, apesar de ter como efeitos adversos comuns desconforto gastrointestinal e irregularidades menstruais.⁷⁵ O ácido tranexâmico não deve ser administrado em indivíduos com patologias relacionadas com a coagulação sanguínea ou com histórico de tromboembolismo e deve ser usado com precaução em pessoas que usam contraceptivos orais ou outros fármacos procoagulantes.⁷²

O score MASI (*Melasma Area and Severity Index*) é a medida de resultado mais usada na investigação da eficácia e da segurança do ácido tranexâmico no melasma e na prática clínica. Avalia a severidade da patologia e a resposta ao tratamento, através do cálculo da área afetada (0 a 6) e da intensidade e da homogeneidade da pigmentação (0 a 4). O score MASI modificado (mMASI) não inclui a componente da homogeneidade.⁸²

$$\text{MASI} = \text{extensão da mancha} \times (\text{intensidade da mancha ou grau de pigmentação} + \text{homogeneidade da mancha})$$

A investigação levada a cabo pelo Hospital Universitário de Ajou, já mencionada, analisou o efeito de duas formulações tópicas de ácido tranexâmico: uma emulsão a 2% e uma máscara de tecido embebida numa loção com ácido tranexâmico a 2%. Ambas as formulações de ácido tranexâmico tópico a 2% demonstraram ser eficazes como tratamento para o melasma, ao reduzirem a pigmentação. Estes resultados foram obtidos através da análise dos scores mMASI, que diminuíram, assim como dos valores de L* (*lightness*), que aumentaram, e por achados histológicos. O efeito clareador da pele foi observado na pele lesionada e na perilesionada. As melhorias tornaram-se aparentes após 4 semanas de tratamento e foram aumentando gradualmente no resto do período de avaliação.⁶⁹

Foram realizados estudos comparativos com outros tratamentos já utilizados no melasma, nomeadamente a hidroquinona, o mais conhecido. Este inibidor da tirosinase induz dano nos melanócitos, ao inibir a síntese de RNA e DNA. Apesar de eficaz, o tratamento com hidroquinona apresenta algumas desvantagens, como a longa duração do tratamento e os

seus efeitos adversos.⁸¹ Os efeitos adversos da hidroquinona são irritação, dermatite de contacto, eritema, inflamação, xerose, sensação de picada e ocronose. A ocronose é uma descoloração no tom ocre, característica de pacientes que utilizam hidroquinona em elevadas concentrações durante um longo período de tempo e em zonas extensas da pele.⁸³

No Irão destacam-se dois estudos que comparam a hidroquinona e o ácido tranexâmico. Um deles, realizado por investigadores da Universidade de Ciências Médicas de Tehran teve como objetivo comparar a eficácia e a segurança do ácido tranexâmico administrado via oral associado à hidroquinona no tratamento do melasma, com a eficácia e a segurança de um tratamento com apenas hidroquinona. Usou para isso dois grupos de pacientes: o grupo A (intervenção), que recebeu ácido tranexâmico oralmente (250 mg 3 vezes por dia) e hidroquinona tópica a 4%, aplicada nas manchas à noite e o grupo B (controlo), que aplicou apenas a hidroquinona a 4%. Todos os 100 pacientes foram aconselhados a usar protetores solares de largo espectro, sem substâncias com capacidade de descolorar a pele. Em relação a dados de segurança, surgiram complicações em 3 pacientes, que acabaram por ter de descontinuar a terapêutica com ácido tranexâmico, devido a dores abdominais e edema nas mãos e pés e náuseas, vômitos e dores de cabeça. Estes efeitos secundários foram completamente resolvidos após descontinuação do ácido tranexâmico.⁸¹ As náuseas e os vômitos são considerados efeitos adversos frequentes e as dores de cabeça efeitos adversos raros do ácido tranexâmico.⁸⁴ Após os 6 meses de estudo foi determinado que existia uma diferença estatisticamente significativa na redução do score MASI, sendo esta 1,8 vezes superior no grupo que fez tratamento com ambos os compostos.⁸¹

Um outro ensaio realizado na mesma cidade do Irão, em 2015, compara os benefícios terapêuticos e os efeitos adversos do tratamento com ácido tranexâmico tópico em relação à hidroquinona. Foram analisadas 60 mulheres com melasma, divididas em dois grupos aleatoriamente: um que recebeu ácido tranexâmico topicamente a 5% duas vezes por dia durante 12 semanas (grupo A) e outro que recebeu hidroquinona a 2% (grupo B). Todos os participantes utilizaram protetor solar com fator 30 durante o estudo. Mais uma vez foi usado o score MASI, para avaliar a intensidade e a extensão do melasma antes e no final do estudo. Relativamente à evolução da patologia, as mudanças foram semelhantes nos dois grupos, mas o tratamento com hidroquinona levou a maiores complicações, nomeadamente a irritação da pele e eritema em 10% dos casos. Os efeitos adversos da hidroquinona levaram a insatisfação por parte dos pacientes, ao mesmo tempo que a baixa taxa de complicações do ácido tranexâmico facilitou a adesão a essa terapêutica.⁸⁵

A combinação do ácido tranexâmico (500 mg/dia, durante 8 meses) com luz pulsada intensa foi também estudada num protocolo com quatro sessões de laser (Qs Nd-YAG) e demonstrou uma melhor resposta em comparação com o tratamento a laser isolado. Em todos os 51 participantes com melasma foi avaliada a variação do score mMASI ao longo do tratamento e esta foi superior nos indivíduos tratados com a combinação do ácido tranexâmico e do laser. O laser Qs Nd-YAG foi também comparado com uma combinação com ácido tranexâmico (750 mg/dia, durante 8 semanas). Os resultados indicam que a combinação permite uma redução mais acentuada do score MASI do que o tratamento com laser apenas. A recorrência do melasma ao fim de 6 semanas de tratamento foi 9,5% no grupo tratado com a combinação de ácido tranexâmico com o laser, que foi tratada com administração repetida de ácido tranexâmico.⁸⁶

A eficácia do ácido tranexâmico via oral (250 mg/2x dia) foi também comparada com a de um creme que reúne 3 agentes (hidroquinona, tretinoína e acetato de fluocinolona), considerado um dos tratamentos mais importantes para o melasma.^{86, 87} O ácido tranexâmico comprovou a sua efetividade, ao produzir melhorias mais significativas e mais rápidas nos pacientes, sem os efeitos adversos associados ao uso prolongado de corticosteróides e da hidroquinona.⁸⁶ A redução mais acentuada do score MASI ao fim de 8 semanas de tratamento foi detetada no grupo que administrou ácido tranexâmico e o creme com os 3 compostos, em relação ao grupo que apenas aplicou esse mesmo creme.⁸⁸

O ácido tranexâmico aplicado topicamente é mais eficaz em casos de melasma em que a melanina está mais concentrada na epiderme, casos que têm também melhor prognóstico.⁸⁶ Isto acontece porque é uma molécula hidrofílica e, por isso, a sua capacidade de penetração na pele depende da formulação. Nas situações com pior prognóstico, ou seja, casos em que a melanina está mais concentrada nas camadas mais profundas da pele, há uma maior resistência ao tratamento, devido à dificuldade dos tratamentos tópicos mais usados em penetrar até à derme. Nesses casos são necessários procedimentos potenciadores para obter essa ação, como por exemplo o microagulhamento. No método de microagulhamento são realizadas múltiplas microlesões na derme, que facilitam a chegada do fármaco a este local, sem danificar a epiderme.⁸⁶ O método de microagulhamento foi estudado na Índia, usando 4 mg/mL de ácido tranexâmico, uma vez por mês, durante 3 meses, com seguimento por mais 3 vezes, uma vez por mês. Verificou-se que 41,38% dos pacientes tiveram mais de 50% de melhoria, sem efeitos adversos graves.⁸⁹

A administração de ácido tranexâmico através de microinjeção também é uma opção de tratamento de segunda linha nos casos de maior acumulação de melanina na derme.⁸⁶

Este método tem como vantagem a aplicação direta da quantidade adequada do fármaco no local afetado. A eficácia de injeções intradérmicas de ácido tranexâmico (4 mg/mL) foi analisada num estudo durante 12 semanas. Na quarta semana de tratamento verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa do score MASI, que foi ainda mais relevante após as semanas 8 e 12.⁷² Comparativamente com o microagulhamento, a microinjeção parece reduzir de forma menos significativa o score MASI, apesar de ambos os processos serem capazes de originar melhorias em pacientes com melasma. Os scores MASI, a PtGA (avaliação global paciente) e a PGA (avaliação global médica) demonstraram uma tendência de redução desde o início até à 12ª semana de tratamento num estudo comparativo dos dois métodos potenciadores, com maior destaque para o microagulhamento. Este método permite uma distribuição mais homogênea e mais profunda do fármaco.⁷² A microinjeção teve como efeitos adversos ardor e o surgimento de pápula no local da administração em todos os participantes em estudos, com resolução em 10 minutos.⁹⁰

c) CONCLUSÃO

A falta de um tratamento que satisfaça os desejos das pessoas com melasma por uma pele sem manchas exige permanente procura de agentes novos, mais seguros e eficazes, sendo o ácido tranexâmico um bom candidato.

Os estudos realizados permitem-nos afirmar que o ácido tranexâmico é um fármaco seguro e promissor no tratamento do melasma e de outras condições relacionadas com pigmentação da pele.⁸⁶ É capaz de reduzir a hiperpigmentação, com efeitos adversos mínimos e, por isso, deve ser considerado como um potencial tratamento para a patologia.⁷² O ácido tranexâmico permite resultados mais rápidos e satisfatórios do que os tratamentos já existentes e as estratégias de terapêutica com combinação tripla, consideradas *gold standard*, envolvem efeitos adversos que não são observados após a administração do fármaco.⁸⁶ No entanto, os conhecimentos atuais têm algumas limitações. É essencial conhecer o mecanismo de ação exato do fármaco, a via, a frequência e a duração de administração ideais.⁸⁶ Devido à natureza persistente do melasma são necessários estudos adicionais com duração mais prolongada para monitorizar a recorrência, seja isoladamente ou em combinação com outros tratamentos.⁷²

Apesar de existirem poucos estudos relativos a estas condições dermatológicas, o ácido tranexâmico tem sido também utilizado na rosácea, na hiperpigmentação pós-inflamatória e na sua profilaxia, na melanose de Riehl e na hemostase.⁹¹

2. SÍNDROME SEROTONINÉRGICA ASSOCIADA À INTERAÇÃO ENTRE DXTROMETORFANO E FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

a) INTRODUÇÃO

Na Farmácia de Gualtar foram detetadas pelos vários elementos da equipa interações consideradas graves no momento da dispensa de receitas médicas que incluem antidepressivos, associados à indicação de medicamentos de venda livre contendo dextrometorfano, um composto antitússico. Esta substância está presente na composição de xaropes e pastilhas para o alívio da tosse seca. A administração simultânea de antidepressivos serotoninérgicos e de dextrometorfano pode resultar num problema grave, a Síndrome Serotoninérgica.

O farmacêutico é muitas vezes o primeiro profissional de saúde a quem as pessoas recorrem quando necessitam de um tratamento para a tosse, sendo esta uma das situações de aconselhamento farmacêutico mais comuns nas farmácias. Adicionalmente, o uso de antidepressivos tem disparado a nível mundial, especialmente durante o período pandémico. Por isso, os objetivos deste trabalho são entender o que é a Síndrome Serotoninérgica, qual a frequência com que ocorre, o seu impacto nos pacientes afetados e de que modo esta síndrome poderá ser consequência da administração simultânea de dextrometorfano e fármacos antidepressivos, e assim estar alerta para o risco do aconselhamento de um medicamento de venda livre com dextrometorfano a utentes que fazem terapêutica com um antidepressivo e, ao mesmo tempo, ser capaz de informá-los sobre esse mesmo risco. Visto que o tema foi sugerido pela equipa da Farmácia de Gualtar, devido ao seu interesse no assunto, um dos objetivos é também ser capaz de explicar aos elementos da equipa os conteúdos apresentados de seguida.

b) DEXTROMETORFANO

Uma das opções no tratamento da tosse não produtiva é o dextrometorfano, um antitússico não-opiídeo e antagonista não competitivo de baixa afinidade dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), que foi inicialmente desenvolvido como um de dois enantiómeros do metorfano, um derivado da morfina.⁹² Tem sido usado em larga escala nos últimos 50 anos e está disponível em diversos medicamentos de venda livre a nível mundial. Acabou por substituir a codeína como o antitússico mais utilizado devido às suas características de disponibilidade, eficácia e segurança.⁹²⁻⁹⁴

O dextrometorfano sofre um intenso metabolismo de primeira passagem hepático, através de uma O-desmetilação, formando o seu metabolito ativo, o dextrorfano. Grande parte do dextrorfano é rapidamente glucuronizado e excretado na urina. Outra via de metabolização

origina um metabolito inativo, o 3-metoximorfinano, via N-desmetilação pela citocromo P450 (CYP) 3A4. Os metabolitos dextroorfano e 3-metoximorfinano são, por sua vez, metabolizados num outro metabolito secundário relativamente inativo, o 3-hidroximorfinano, por desmetilação via CYP3A4 e CYP2D6, respetivamente.⁹² O metabolito dextroorfano, um antagonista não competitivo do recetor NMDA, atua de um modo semelhante à cetamina e à fenciclidina. Os três compostos provocam sintomatologia psicótica semelhante, que pode ser explicada por esse mecanismo de ação (Figura 6).

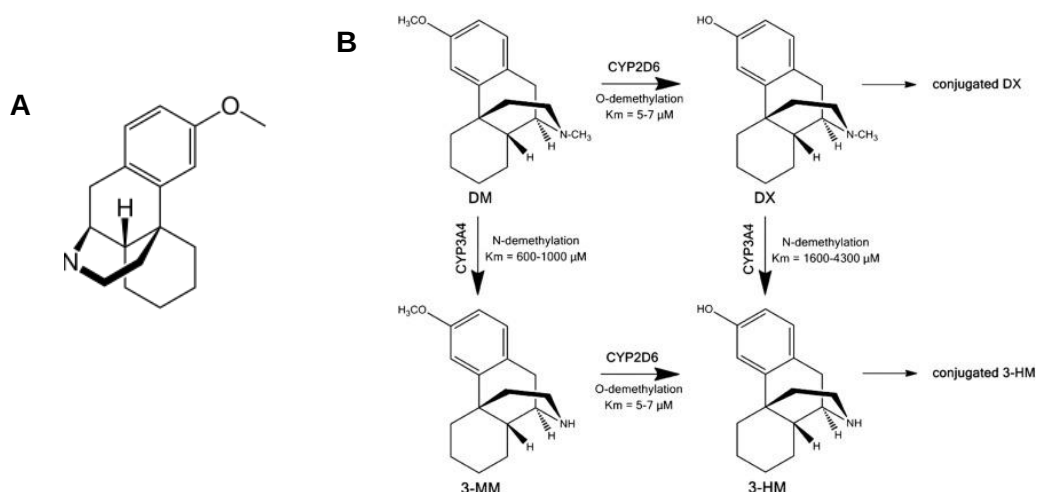


Figura 6: A. Estrutura química do dextrometorfano. B. Metabolismo do dextrometorfano⁹⁵

O dextrometorfano atua como agonista dos recetores σ -1 e μ , e como inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina para o neurónio pré-sináptico.⁹⁶ O seu mecanismo exato da ação na tosse não é claro, porém foi proposto que este atue no *nucleus tractus solitarius*, um conjunto de corpos celulares de neurónios sensitivos localizados na medula, onde se formam sinapses das fibras pulmonares vagais aferentes com o sistema nervoso central (SNC).⁹⁴ Os recetores σ -1, estimulados pelo dextrometorfano, estão presentes em grande quantidade em áreas do SNC como o *nucleus tractus solitarius*, que parece ser o primeiro local de transmissão da informação aferente proveniente das vias aéreas superiores. A ação do dextrometorfano nestes recetores provoca a interrupção do impulso de transmissão, por depressão do centro medular da tosse.⁹⁷

O dextrometorfano é essencialmente utilizado pela sua ação na tosse e está disponível em diversos MNSRM, o que possibilita a sua obtenção nas farmácias sem prescrição médica. A sua disponibilidade pode induzir um falso sentimento de segurança em relação aos seus potenciais efeitos adversos, risco de dependência e o impacto do uso incorreto. O uso inadequado dos MNSRM potencia também a ocorrência de interações entre medicamentos. Por estas razões, os farmacêuticos possuem um papel crucial no aconselhamento de MNSRM contendo dextrometorfano, informando os utentes sobre a posologia que devem seguir e quais os riscos do abuso desses fármacos.⁹⁸ Há também

evidências de que o dextrometorfano tem ação anticonvulsivante e neuroprotetora, demonstrada em diversos modelos experimentais de convulsão, lesão cerebral traumática, dor e acidente vascular cerebral. A Agência Europeia do Medicamento (EMA) e a Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) aprovaram o uso do dextrometorfano em combinação com a quinidina, inibidor da citocromo CYP2D6, para o tratamento da labilidade pseudobulbar.⁹² Para além disso parece ter efeitos positivos no autismo, na depressão, na doença de Parkinson e na neurotoxicidade do metotrexato.⁹⁴ O dextrometorfano é agonista dos recetores σ -1, uma proteína que, quando sofre alterações na sua expressão e/ou função origina distúrbios neurológicos, tal como as doenças de Alzheimer e Huntington.⁹⁹ Vários estudos indicam que antagonistas dos recetores σ -1 reduzem os efeitos anticonvulsivante, neuroprotetor e antidepressivo do dextrometorfano em modelos experimentais.¹⁰⁰

Apesar de derivar dos opióides, o dextrometorfano não possui os efeitos farmacodinâmicos característicos desses compostos (analgesia, depressão respiratória, propriedades psicomiméticas e dependência), se for administrado em doses terapêuticas (60 a 120 mg/dia, em doses divididas), já que a sua afinidade para os recetores opióides é baixa.⁹² Nas doses terapêuticas podem ocorrer com maior frequência efeitos adversos como náuseas e desconforto gastrointestinal, assim como tonturas e sonolência. Em doses inapropriadas (mais de 1500 mg/dia), o dextrometorfano é capaz de induzir um estado de psicose caracterizado por sintomas como euforia, alucinações, delírios persecutórios e agitação.^{94, 101} Uma vez que estes efeitos são dependentes da dose, a principal causa de efeitos adversos do dextrometorfano é o abuso. É um agente facilmente acessível, relativamente barato e não é detetado nas análises de urina padrão. Nos Estados Unidos da América foi necessário limitar a quantidade do composto e restringir a sua venda a pessoas com menos de 18 anos devido ao aumento dos casos de abuso deste fármaco.⁹²

Existem quatro apresentações dose-dependentes dos sintomas psiquiátricos progressivamente severos do dextrometorfano. A doses mais baixas (1,5 a 2,5 mg/kg), surgem alterações na percepção. Entre os 2,5 e os 7,5 mg/kg, verifica-se impacto nas funções motora, cognitiva e perceptiva. As alucinações intensas, os sintomas dissociativos e a agitação são comuns com doses mais elevadas (7,5 a 15 mg/kg). Concentrações superiores a 15 mg/kg resultam numa dissociação psicofísica total, com comportamento violento, temperatura elevada e risco de morte devido a falência cardíaca ou respiratória.⁹⁴ O dextrometorfano provoca vários efeitos psicológicos por diferentes mecanismos. A ação antagonista dos recetores NMDA tem como consequência alucinações, euforia, dissociação, agitação e coma. O metabolito ativo do dextrometorfano bloqueia também a recaptação de noradrenalina, seguindo-se hipertensão, taquicardia, midríase e diaforese.

A ligação dessa molécula aos recetores da serotonina aumenta o risco de convulsões, rigidez muscular, instabilidade autonómica e rabdomiólise, sintomas de Síndrome Serotoninérgica.¹⁰²

c) SÍNDROME SEROTONINÉRGICA

A Síndrome Serotoninérgica é uma condição induzida pelo aumento da atividade serotoninérgica no sistema nervoso, podendo ter origem iatrogénica.¹⁰³ O termo foi introduzido em 1982, apesar de terem sido descritos casos semelhantes antes de 1960. A utilização de agentes serotoninérgicos tem vindo a aumentar drasticamente nas últimas décadas, o que levou a um aumento global da prevalência da síndrome, que também se tem tornado cada vez mais comum nas unidades de cuidados intensivos.¹⁰⁴ O aumento torna-se ainda mais evidente na população idosa, devido ao crescimento do uso crónico de antidepressivos nesta faixa etária e à polimedicação, que contribui para um incremento das reações adversas.¹⁰⁵ A real incidência da Síndrome Serotoninérgica é desconhecida, provavelmente devido ao facto de os casos moderados serem muitas vezes negligenciados ou descartados e os casos mais graves serem atribuídos a outras causas. O diagnóstico é dificultado pelo seu largo espectro de gravidade, desde praticamente impercetível a letal.¹⁰⁶

i. Manifestações clínicas

Embora seja chamada de Síndrome Serotoninérgica, o termo mais correto é toxicidade serotoninérgica, já que a toxicidade se manifesta num espectro e não num grupo de sintomas.¹⁰⁷ A apresentação característica desta síndrome é a tríade de disfunção autonómica, excitação neuromuscular e estado mental alterado (dependendo da gravidade da toxicidade e muitas vezes não são simultâneos). A disfunção autonómica inclui diaforese, taquicardia, náuseas, vômitos, midríase e outros sintomas menos comuns como diarreia, rubor e sons intestinais hiperativos. A excitação neuromuscular é representada por mioclonia, hiperreflexia e hipertermia. A confusão e a agitação são sintomas de alteração do estado mental, assim como a ansiedade, a letargia e o coma. Os casos severos de Síndrome Serotoninérgica podem levar a falência de múltiplos órgãos em poucas horas. Os pacientes em situações mais graves apresentam rigidez muscular, que pode originar um aumento repentino da temperatura corporal acima dos 40°C, sinais vitais instáveis, confusão ou delírio. A rigidez muscular e a hipertermia têm como consequência dano celular e disfunção enzimática, resultando em rabdomiólise, mioglobinúria, falência renal, acidose metabólica, síndrome de dificuldade respiratória aguda e coagulação intravascular disseminada.

ii. Diagnóstico

Por ser um diagnóstico clínico, a síndrome exige uma revisão da medicação que o paciente toma e um exame físico. Os níveis séricos de serotonina não são uma medida fiável da toxicidade e não se relacionam diretamente com os sinais clínicos. Existem atualmente dois auxiliares de diagnóstico da Síndrome Serotoninérgica: os critérios de Hunter e os critérios de Sternbach. Os critérios de Hunter baseiam-se principalmente em aspetos físicos. O paciente tem de ter tomado um agente serotoninérgico e um dos seguintes achados: clónus espontâneo, clónus induzível mais agitação ou diaforese, clónus ocular mais agitação e diaforese, clónus induzível ou ocular mais hipertonia e hipertermia e tremor mais hiperreflexia. Os critérios de Sternbach indicam que o paciente deve estar a usar um agente serotoninérgico, não deve ter outras causas de sintomas e não deve ter usado um agente neuroléptico recentemente. Para além disso, deve ter três dos sintomas seguintes: alterações no estado mental, agitação, hiperreflexia, mioclónus, diaforese, tremor, diarreia, descoordenação e febre. Os critérios de Hunter são os mais utilizados e recomendados por serem mais específicos (97% vs 96%) e mais sensíveis (84% vs 75%) do que os critérios de Sternbach. Alguns autores consideram que a sua sensibilidade seja mais baixa do que a alegada.¹⁰⁵

O diagnóstico diferencial da Síndrome Serotoninérgica envolve o síndrome neuroléptico maligno, o síndrome anticolinérgico e a hipertermia maligna. Estas condições têm em comum a disfunção autonómica, as alterações no estado mental e alterações no tónus muscular. No entanto, apenas na Síndrome Serotoninérgica se verifica hiperreflexia e clónus.¹⁰⁸

iii. Fármacos com relação à síndrome

A lista de compostos na origem da síndrome não é consensual. A terapêutica com antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (duloxetina e venlafaxina), atípicos (mirtazapina e trazodona), tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) e inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (moclobemida) tem como consequência o aumento da concentração de serotonina (5-HT). A administração de dextrometorfano em pacientes em tratamento com um antidepressivo das classes mencionadas anteriormente potencia o excesso de serotonina no organismo, o que pode levar à Síndrome Serotoninérgica, um evento potencialmente fatal.¹⁰¹ Os IMAO originam geralmente os casos mais graves desta síndrome, devido ao seu papel fundamental no metabolismo do neurotransmissor, especialmente os inibidores irreversíveis e não seletivos.¹⁰⁹

Os IMAO, os ISRS e os IRSN estão confirmados como causadores da síndrome. Os restantes fármacos serotoninérgicos são mencionados em casos reportados, mas não foram avaliados totalmente. Os opióides, os antieméticos (ondansetrom, granisetrom e metoclopramida) e os inibidores da CYP2D6 e da CYP3A4 (eritromicina, ciprofloxacina, ritonavir) são mencionados como possíveis causas da Síndrome Serotoninérgica. Os inibidores da CYP2D6 e da CYP3A4 contribuem para o aumento dos níveis de 5-HT ao impedirem o metabolismo de compostos serotoninérgicos (sertralina, metadona, venlafaxina e oxicodona).¹⁰⁵ Todos estes fármacos estão sujeitos a receita médica, logo o dextrometorfano, por ser um composto encontrado em diversos MNSRM e por isso mais acessível, deve ser alvo de maior atenção.

A Síndrome Serotoninérgica pode surgir após início da terapêutica com apenas um fármaco dos mencionados anteriormente, ou após aumento da dose desse fármaco em pessoas especialmente sensíveis.¹⁰³ Do mesmo modo, pacientes que trocaram de antidepressivo sem um período de descontinuação observado estão em risco devido à sobreposição de níveis de serotonina.

Não se sabe ao certo se há apenas um ou vários recetores responsáveis pela Síndrome Serotoninérgica, mas as evidências sugerem que o agonismo dos recetores 5-HT_{2A} contribui substancialmente para essa condição.⁹⁷

A maioria dos casos da síndrome são resolvidos com a interrupção da administração do fármaco serotoninérgico. As restantes soluções envolvem medidas de controlo dos sintomas e a prevenção de complicações. A sedação do paciente pode ser necessária e é conseguida com recurso a benzodiazepinas. Não devem ser utilizados fármacos antipsicóticos para o controlo dos sintomas, devido à sua ação anticolinérgica, que inibe o suor e a dissipação do calor, o que agrava a situação. Os sinais vitais devem ser normalizados através de fluidos intravenosos e medidas que permitam o arrefecimento corporal. Devido ao aumento da atividade muscular e a consequente hipertermia, os antipiréticos não funcionam. Situações graves de hipertermia exigem medidas como a sedação e a intubação para ventilação mecânica. A instabilidade autonómica poderá levar à necessidade de fármacos antihipertensores ou vasopressores, dependendo da situação. A ciproheptadina, um antagonista do recetor H₁ da histamina e antagonista dos recetores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}, é utilizado como antídoto para a Síndrome Serotoninérgica, apesar de não existir evidência robusta da sua ação. Tem como efeitos adversos sedação, que é desejada em alguns casos, hipotensão e propriedades anticolinérgicas. A dose inicial é 12 mg (via oral), seguida de administrações de 2 mg a cada duas horas, se os sintomas se

mantiverem. Caso se verifique melhoria, são administradas doses de 8 mg a cada 6h até resolução.¹⁰⁶

De modo a averiguar como é que as manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento decorrem em casos reais, pesquisei artigos científicos com casos práticos da síndrome em pessoas que realizaram toma simultânea de dextrometorfano e antidepressivos de diversas classes.

iv. Casos práticos de Síndrome Serotoninérgica associados à toma simultânea de dextrometorfano e antidepressivos

Foram descritos diversos casos de Síndrome Serotoninérgica em pacientes em tratamento com antidepressivos e dextrometorfano. De seguida descrevo quatro desses casos: um deles aconteceu nos Estados Unidos, numa paciente em tratamento com um ISRS, a classe de antidepressivos mais prescrita no mundo¹¹⁰; o outro no Japão, numa paciente que tomava mirtazapina, um antidepressivo atípico antagonista α -2 com ação pré-sináptica central, aumentando assim a neurotransmissão serotoninérgica, mas também noradrenérgica; o terceiro caso envolve a administração de vários fármacos serotoninérgicos em simultâneo, incluindo antidepressivos e o dextrometorfano e o último caso relata a hospitalização de um paciente em tratamento com sertralina, que tomou uma dose excessiva de um xarope com dextrometorfano.

O caso descrito nos Estados Unidos descreve um episódio de uma paciente com um longo histórico de depressão, em tratamento com escitalopram, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina. Devido a sintomas como tosse não produtiva e desconforto no peito, foi-lhe prescrito um xarope constituído por dextrometorfano, duas semanas antes de dar entrada no hospital. Cinco dias após o início da administração do xarope, a paciente começou a ter perda de apetite, a falar durante o sono e a ter dificuldades em dormir. Dois dias antes de ser internada, foram detetadas possíveis alucinações auditórias e visuais. Ao longo das duas semanas de tratamento para a tosse, o declínio cognitivo foi notório, sendo descrito que a paciente não estaria no seu estado normal e agia de modo mais lento. Na chegada ao hospital demonstrou-se letárgica e com mioclonia induzível após examinação.

Através de um eletrocardiograma (ECG) foi determinado que tinha um prolongamento do intervalo QT. Tinha também mioclonia bilateral dos membros inferiores. Recebeu levetiracetam e lorazepam devido à suspeita de atividade convulsiva.¹⁰⁸ Foi desaconselhada a administração de ciproheptadina, pois poderia piorar a situação, devido à possibilidade de a sua ação anticolinérgica exacerbar a Síndrome Serotoninérgica, especialmente a hipertermia.^{95, 108} As medidas de suporte envolveram fluidos intravenosos. Não se verificaram sobredosagens da medicação habitual da paciente, assim como do

novo fármaco para a tosse. Tanto o escitalopram como o xarope para a tosse seca foram suspensos. Após a suspensão, o estado mental da paciente foi melhorando e a realização de diversos ECG demonstraram uma resolução do prolongamento do intervalo QT. A paciente acabou por ter alta hospitalar, sem complicações.

O diagnóstico final foi Síndrome Serotoninérgica e o diagnóstico diferencial incluiu convulsões como consequência de abstinência de álcool, já que a paciente tinha histórico de alcoolismo. Apesar da ausência de febre e taquicardia, os sintomas, associados ao historial de administração de escitalopram e dextrometorfano, sugerem que este seja um caso de Síndrome Serotoninérgica. A existência de um prolongamento QT, efeito característico dos ISRS, suporta este diagnóstico, assim como a recuperação rápida após interrupção da administração dos fármacos serotoninérgicos.¹⁰⁸ A interação entre a sertralina, um ISRS, e o dextrometorfano é frequente. O dextrometorfano é metabolizado pela CYP2D6 e a sertralina inibe a CYP2D6, o que aumenta ainda mais os níveis de 5-HT.¹¹¹

O caso exposto no Japão é relativo a uma paciente que tomava mirtazapina, um antidepressivo atípico, e deu entrada no hospital com distúrbios da consciência. Algumas horas antes de chegar ao serviço de urgência tomou 30 comprimidos de um MNSRM para a tosse, que tinha na sua composição 1800 mg de dextrometorfano, sendo o máximo recomendado dois comprimidos por dia. A paciente cumpria os critérios de Hunter: clónus ocular, sudorese e clónus induzível nas extremidades. Foram descartadas outras causas que poderiam levar aos mesmos sintomas. A medicação regular da paciente foi suspensa e foi iniciada a administração de ciproheptadina, 24 mg por dia, até ao quinto dia de internamento. Verificou-se que no segundo dia de hospitalização voltou a ganhar consciência e o clónus desapareceu. Recebeu alta hospitalar no quinto dia e voltou ao tratamento com a sua medicação regular.

Foi concluído que a paciente sofreu de Síndrome Serotoninérgica, após uma *overdose* de medicação para a tosse, contendo dextrometorfano. A mirtazapina, que a paciente tomava diariamente, é um fármaco antidepressivo que aumenta os níveis de 5-HT no organismo. O consumo de 30 comprimidos de dextrometorfano exacerbou o aumento dos níveis do neurotransmissor provocado pela mirtazapina. Como a paciente não ingeria alimentos há 3 dias e tinha dano renal devido à desidratação, a excreção do dextrometorfano foi mais lenta do que o normal.⁹⁷

Neste caso, tal como no anterior, os sintomas são consistentes com Síndrome Serotoninérgica, que foi resolvida com a suspensão da medicação serotoninérgica. No

caso do Japão foi administrada ciproheptadina, apesar de a sua eficácia na síndrome ser questionável.

O terceiro caso apresenta um cenário de Síndrome Serotoninérgica como consequência da administração simultânea de dextrometorfano e múltiplos medicamentos serotoninérgicos, nomeadamente antidepressivos. A lista de medicação habitual da paciente abrangia doses elevadas de duloxetina, mirtazapina, trazodona, lamotrigina, gabapentina e tramadol. Apesar disso, não teriam surgido complicações durante várias semanas, até à introdução de um MNSRM com dextrometorfano para o tratamento de uma infeção do trato respiratório superior.

A fraqueza, a dificuldade de locomoção, as náuseas, vômitos e diarreia levaram a paciente a aceder ao hospital. Foi também detetada taquicardia, diaforese, secura das mucosas, sensibilidade abdominal e tremor. Estava alerta e orientada. Inicialmente, os seus sintomas foram tratados com ondansetrom por via intravenosa, que na realidade é um fármaco serotoninérgico. Logo, a sua administração por um período de tempo superior, sem um diagnóstico de Síndrome Serotoninérgica iria agravar o estado da paciente pelo aumento dos níveis de serotonina. Felizmente, o diagnóstico de Síndrome Serotoninérgica foi efetuado através dos critérios de Hunter, após o exame neurológico revelar tremor bilateral nas mãos, rigidez nos cotovelos e pulsos, clónus induzível nos tornozelos, hipertonia nos membros inferiores e hiperreflexia difusa. O diagnóstico levou à interrupção do tratamento com ondansetrom antes de se verificar um agravamento do estado da paciente. Seguiu-se a suspensão de todos os medicamentos serotoninérgicos, o que levou a uma melhoria rápida da paciente.¹¹² Este caso demonstra a importância do diagnóstico da síndrome o mais rapidamente possível através dos critérios disponíveis, para que o tratamento dos sintomas seja eficaz e não agrave o estado do paciente, o que poderia acontecer devido à administração de ondansetrom para as náuseas e os vômitos. Mais uma vez, a suspensão dos medicamentos serotoninérgicos permitiu a recuperação da paciente sem sequelas.

Por último apresento o caso de um paciente com um histórico médico complexo, incluindo depressão, para a qual estaria em tratamento com sertralina. Foi-lhe recomendada a toma de um xarope com dextrometorfano após ligar para o consultório médico com queixas de tosse. O paciente terá tomado 240 mL do xarope na primeira noite, sendo a dose máxima recomendada 30 mL de 6 em 6h.

A sua chegada ao hospital foi devida a confusão, tremores, agitação, febre, diaforese, letargia e diarreia. A examinação inicial determinou a presença de taquicardia e hipertermia. Foi realizado o exame neurológico, tal como nos casos anteriores, que foi positivo para hiperreflexia (superior nas extremidades superiores), tremor e rigidez. As

análises demonstraram acidose metabólica e aumento da creatinina. A suspeita de Síndrome Serotoninérgica foi confirmada pelos critérios de Sternbach, com a consequente interrupção do tratamento com sertralina e admissão na unidade de cuidados intensivos. O estado do paciente sofreu melhorias com a administração de diazepam e fluidos intravenosos. Foi efetuada uma troca do tratamento antidepressivo com sertralina para mirtazapina.¹¹¹ Esta alteração poderá estar relacionada com o facto de a mirtazapina ser considerada mais segura em relação ao desenvolvimento da Síndrome Serotoninérgica. A maior parte dos casos de Síndrome Serotoninérgica associados à toma de mirtazapina envolvem outros fármacos serotoninérgicos, como acontece no caso que ocorreu no Japão. A mirtazapina é antagonista dos recetores 5-HT₂ e 5-HT₃, o que resulta num aumento da atividade da noradrenalina e da serotonina, particularmente ao nível dos recetores 5-HT_{1A}. No entanto, a mirtazapina não inibe a recaptação destes neurotransmissores. Devido à sua ação antagonista dos recetores 5-HT₂ e 5-HT₃, a mirtazapina já foi utilizada na clínica para o tratamento de pacientes com sintomas resultantes do excesso de libertação de serotonina.¹¹³

d) CONCLUSÃO

O dextrometorfano é um composto que pode ser facilmente obtido pelos utentes, por estar presente em MNSRM para o tratamento da tosse. A acessibilidade destes medicamentos, associada ao crescimento da população que toma antidepressivos, aumentam a probabilidade da ocorrência de Síndrome Serotoninérgica e os farmacêuticos devem intervir na sua prevenção e na deteção de potenciais situações de risco.

Os farmacêuticos têm um papel importante na prevenção da Síndrome Serotoninérgica, ao analisarem a medicação habitual do paciente quando este necessita um tratamento para a tosse, já que a realização da revisão da medicação permite detetar potenciais interações antes de iniciar tratamento com um novo fármaco.⁹⁷ É importante identificar todas as substâncias administradas pelo paciente (medicamentos prescritos, não prescritos, suplementos alimentares e substâncias ilícitas), assim como possíveis alterações de posologia (dose e intervalo de administração) e alteração de fármaco antidepressivo. Os doentes devem ser alertados da importância da toma de medicamentos tal como foram prescritos ou aconselhados; deve ser feita uma promoção da adesão rigorosa a esquemas de descontinuação e períodos de descontinuação ao fazer a transferência entre fármacos serotoninérgicos e deve ser realizado o acompanhamento dos utentes no período após o início de um fármaco ou aumento de dose. Tanto os utentes como os seus cuidadores devem ser educados para que sejam capazes de reconhecer os sintomas da Síndrome Serotoninérgica e da necessidade de assistência médica rápida nesses casos.¹⁰³

CONCLUSÃO

O estágio em farmácia hospitalar deu-me uma visão mais alargada da profissão farmacêutica na prestação de cuidados de saúde, quer junto dos doentes, na dispensa de medicamentos na unidade de ambulatório e no hospital de dia oncológico, quer à distância, através da preparação de medicação nas diversas unidades dos serviços farmacêuticos ou da monitorização farmacocinética, por exemplo.

O estágio em farmácia comunitária foi um pouco mais desafiante por exigir mais autonomia e capacidade de resolução de problemas de forma quase imediata. O contacto com os utentes faz parte da rotina, o que permitiu a evolução da capacidade de comunicação e relacionamento com as pessoas.

Durante o período de estágio nos dois locais, a realização das atividades relacionadas com a prática farmacêutica que foram descritas ao longo deste relatório, estimulou a procura constante de novos conhecimentos e possibilitou o desenvolvimento da minha capacidade de ultrapassar desafios e, ao mesmo tempo, pôr em prática os conteúdos adquiridos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Ao longo dos seis meses de estágio fui-me sentindo cada vez mais confiante no desempenho da função farmacêutica.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Vaughn, A. R.; Clark, A. K.; Sivamani, R. K.; Shi, V. Y. Natural Oils for Skin-Barrier Repair: Ancient Compounds Now Backed by Modern Science. *American Journal of Clinical Dermatology* **2018**, 19 (1), 103-117. DOI: 10.1007/s40257-017-0301-1. (acedido a 6 de julho de 2022).
- (2) Arianto, A.; Cindy, C. Preparation and Evaluation of Sunflower Oil Nanoemulsion as a Sunscreen. *Open Access Maced J Med Sci* **2019**, 7 (22), 3757-3761. DOI: 10.3889/oamjms.2019.497 PubMed. (acedido a 6 de julho de 2022).
- (3) Lin, T.-K.; Zhong, L.; Santiago, J. L. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *International journal of molecular sciences* **2017**, 19 (1), 70. DOI: 10.3390/ijms19010070 PubMed. Summers, A.; Visscher, M. O.; Khattry, S. K.; Sherchand, J. B.; LeClerq, S. C.; Katz, J.; Tielsch, J. M.; Mullany, L. C. Impact of sunflower seed oil versus mustard seed oil on skin barrier function in newborns: a community-based, cluster-randomized trial. *BMC Pediatrics* **2019**, 19 (1), 512. DOI: 10.1186/s12887-019-1871-2. (acedido a 6 de julho de 2022).
- (4) Ferreira, M. S.; Resende, D. I. S. P.; Lobo, J. M. S.; Sousa, E.; Almeida, I. F. Marine Ingredients for Sensitive Skin: Market Overview. *Marine Drugs* **2021**, 19 (8), 464. (acedido a 7 de julho de 2022).
- (5) Ferreira, M. S.; Sousa Lobo, J. M.; Almeida, I. F. Sensitive skin: Active ingredients on the spotlight. *International Journal of Cosmetic Science* **2022**, 44 (1), 56-73. DOI: <https://doi.org/10.1111/ics.12754>. (acedido a 7 de julho de 2022).
- (6) Zhang, Z.; Lukic, M.; Savic, S.; Lunter, D. J. Reinforcement of barrier function – skin repair formulations to deliver physiological lipids into skin. *International Journal of Cosmetic Science* **2018**, 40 (5), 494-501. DOI: <https://doi.org/10.1111/ics.12491>. (acedido a 7 de julho de 2022).
- (7) Bernstein, E. F.; Sarkas, H. W.; Boland, P. Iron oxides in novel skin care formulations attenuate blue light for enhanced protection against skin damage. *Journal of Cosmetic Dermatology* **2021**, 20 (2), 532-537. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.13803>. (acedido a 6 de julho de 2022).
- (8) Kohli, I.; Nahhas, A. F.; Braunberger, T. L.; Chaowattanapanit, S.; Mohammad, T. F.; Nicholson, C. L.; Kollias, N.; Lim, H. W.; Hamzavi, I. H. Spectral characteristics of visible light-induced pigmentation and visible light protection factor. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* **2019**, 35 (6), 393-399. DOI: <https://doi.org/10.1111/phpp.12490>. (acedido a 10 de abril de 2022).
- (9) Bernstein, E. F.; Sarkas, H. W.; Boland, P. Iron oxides in novel skin care formulations attenuate blue light for enhanced protection against skin damage. *J Cosmet Dermatol*

- 2021**, 20 (2), 532-537. DOI: 10.1111/jocd.13803 From NLM. (acedido a 10 de abril de 2022).
- (10) Gordon, J. R. S.; Brieve, J. C. Unilateral Dermatoheliosis. *New England Journal of Medicine* **2012**, 366 (16), e25. DOI: 10.1056/NEJMicm1104059. (acedido a 12 de abril de 2022).
- (11) Zhang, S.; Duan, E. Fighting against Skin Aging:The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplantation* **2018**, 27 (5), 729-738. DOI: 10.1177/0963689717725755. (acedido a 13 de abril de 2022).
- (12) Guan, L. L.; Lim, H. W.; Mohammad, T. F. Sunscreens and Photoaging: A Review of Current Literature. *American Journal of Clinical Dermatology* **2021**, 22 (6), 819-828. DOI: 10.1007/s40257-021-00632-5. (acedido a 12 de abril de 2022).
- (13) Duteil, L.; Queille-Roussel, C.; Lacour, J. P.; Montaudié, H.; Passeron, T. Short-term exposure to blue light emitted by electronic devices does not worsen melasma. *J Am Acad Dermatol* **2020**, 83 (3), 913-914. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.12.047 From NLM. (acedido a 12 de abril de 2022).
- (14) Krutmann, J.; Schalka, S.; Watson, R. E. B.; Wei, L.; Morita, A. Daily photoprotection to prevent photoaging. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* **2021**, 37 (6), 482-489. DOI: <https://doi.org/10.1111/phpp.12688>. (acedido a 13 de abril de 2022).
- (15) Dianzani, C.; Conforti, C.; Giuffrida, R.; Corneli, P.; di Meo, N.; Farinazzo, E.; Moret, A.; Magaton Rizzi, G.; Zalaudek, I. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol* **2020**, 59 (6), 677-684. DOI: 10.1111/ijd.14767 From NLM. (acedido a 13 de abril de 2022).
- (16) Infarmed, L. *Relatório Protetores Solares*; Infarmed, 2018. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2215138/An%C3%A1lise+Laboratorial+de+Protetores+Solares+2018/3cf5042e-b3e8-4ac5-ae25-9d6cb8d8a9af?version=1.0>. (acedido a 26 de abril de 2022).
- (17) Owens, J. A.; Weiss, M. R. Insufficient sleep in adolescents: causes and consequences. *Minerva Pediatr* **2017**, 69 (4), 326-336. DOI: 10.23736/s0026-4946.17.04914-3 From NLM. (acedido a 8 de maio de 2022).
- (18) *Why do we need sleep?* 2022. <https://www.sleepfoundation.org/how-sleep-works/why-do-we-need-sleep> (acedido a 8 de maio de 2022).
- (19) Tähkämö, L.; Partonen, T.; Pesonen, A. K. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiol Int* **2019**, 36 (2), 151-170. DOI: 10.1080/07420528.2018.1527773 From NLM. (acedido a 9 de maio de 2022).
- (20) Andersen, L. P. H.; Gögenur, I.; Rosenberg, J.; Reiter, R. J. The Safety of Melatonin in Humans. *Clinical Drug Investigation* **2016**, 36 (3), 169-175. DOI: 10.1007/s40261-015-0368-5. (acedido a 9 de maio de 2022).

- (21) Miller, M. A.; Mehta, N.; Clark-Bilodeau, C.; Bourjeily, G. Sleep Pharmacotherapy for Common Sleep Disorders in Pregnancy and Lactation. *Chest* **2020**, *157* (1), 184-197. DOI: 10.1016/j.chest.2019.09.026 From NLM. (acedido a 7 de julho de 2022).
- (22) Should Melatonin Be Used as a Sleeping Aid for Elderly People? *Can J Hosp Pharm* **2019**, *72* (4), 327-329. PubMed. (acedido a 7 de julho de 2022).
- (23) Benzodiazepinas e análogos; ARS Norte, https://www.arsnorte.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/3/2019/03/Monitorizacao_Consumo_Benzodiazepinas_Ambulatorio_ARSN_2016-2018.pdf. (acedido a 16 de maio de 2022).
- (24) Guaiana, G.; Barbui, C. Discontinuing benzodiazepines: best practices. *Epidemiol Psychiatr Sci* **2016**, *25* (3), 214-216. DOI: 10.1017/S2045796016000032 PubMed. (acedido a 16 de maio de 2022).
- (25) Guadagna, S.; Barattini, D. F.; Rosu, S.; Ferini-Strambi, L. Plant Extracts for Sleep Disturbances: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med* **2020**, *2020*, 3792390-3792390. DOI: 10.1155/2020/3792390 PubMed. (acedido a 17 de maio de 2022).
- (26) Abraham, O.; Schleiden, L.; Albert, S. M. Over-the-counter medications containing diphenhydramine and doxylamine used by older adults to improve sleep. *Int J Clin Pharm* **2017**, *39* (4), 808-817. DOI: 10.1007/s11096-017-0467-x From NLM. (acedido a 19 de maio de 2022).
- (27) Schroeck, J. L.; Ford, J.; Conway, E. L.; Kurtzhals, K. E.; Gee, M. E.; Vollmer, K. A.; Mergenhagen, K. A. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clinical Therapeutics* **2016**, *38* (11), 2340-2372. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.09.010>. (acedido a 7 de julho de 2022). Abraham, O.; Schleiden, L.; Albert, S. M. Over-the-counter medications containing diphenhydramine and doxylamine used by older adults to improve sleep. *International journal of clinical pharmacy* **2017**, *39* (4), 808-817. DOI: 10.1007/s11096-017-0467-x PubMed. (acedido a 7 de julho de 2022).
- (28) *Managing ear problems: hearing loss and tinnitus*. 2019. <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/managing-ear-problems-hearing-loss-and-tinnitus> (acedido a 5 de junho de 2022).
- (29) Barkwill, D.; Arora, R. Labyrinthitis. In *StatPearls*, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC., 2022. (acedido a 5 de junho de 2022).
- (30) Barth, S. W.; Lehner, M. D.; Dietz, G. P. H.; Schulze, H. Pharmacologic treatments in preclinical tinnitus models with special focus on Ginkgo biloba leaf extract EGb 761®. *Mol Cell Neurosci* **2021**, *116*, 103669. DOI: 10.1016/j.mcn.2021.103669 From NLM. (acedido a 6 de junho de 2022).

- (31) Hallak, B.; Schneider, A.; Güntensperger, D.; Schapowal, A. Standardized Ginkgo Biloba Extract in the Treatment of Vertigo and/or Tinnitus: A Review of the Literature. *Advances in Aging Research* **2021**, *10*, 31-57. DOI: 10.4236/aar.2021.102002. (acedido a 6 de junho de 2022).
- (32) Kramer, F.; Ortigoza, Á. Ginkgo biloba for the treatment of tinnitus. *Medwave* **2018**, *18* (6), e7295. DOI: 10.5867/medwave.2018.06.7294 From NLM. (acedido a 5 de junho de 2022).
- (33) Howard, M. S.; DiDonato, K. L.; Janovick, D. L.; Schroeder, M. N.; Powers, M. F.; Azzi, A. G.; Lengel, A. J. Perspectives of athletes and pharmacists on pharmacist-provided sports supplement counseling: An exploratory study. *J Am Pharm Assoc* (2003) **2018**, *58* (4s), S30-S36.e32. DOI: 10.1016/j.japh.2018.05.003 From NLM. (acedido a 10 de junho de 2022).
- (34) Jovanov, P.; Đorđić, V.; Obradović, B.; Barak, O.; Pezo, L.; Marić, A.; Sakač, M. Prevalence, knowledge and attitudes towards using sports supplements among young athletes. *J Int Soc Sports Nutr* **2019**, *16* (1), 27. DOI: 10.1186/s12970-019-0294-7 From NLM. (acedido a 10 de junho de 2022).
- (35) *Desporto e suplementos alimentares*. <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/saude-e-bem-estar/desporto-suplementos-alimentares> (acedido a 10 de junho de 2022).
- (36) Ronis, M. J. J.; Pedersen, K. B.; Watt, J. Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **2018**, *58* (1), 583-601. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052844. (acedido a 10 de junho de 2022).
- (37) Garthe, I.; Maughan, R. J. Athletes and Supplements: Prevalence and Perspectives. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* **2018**, *28* (2), 126-138. DOI: 10.1123/ijsnem.2017-0429 From NLM. (acedido a 10 de junho de 2022).
- (38) *História do Hospital de Braga*. <https://www.hospitaldebraga.pt/hospital/historia-do-hospital-de-braga> (acedido a 3 de fevereiro de 2022).
- (39) *Sobre nós*. <https://www.hospitaldebraga.pt/hospital/sobre-nos> (acedido a 3 de fevereiro de 2022).
- (40) *Rede de Referência*. <https://www.hospitaldebraga.pt/hospital/rede-de-referenciacao> (acedido a 3 de fevereiro de 2022).
- (41) Portaria nº 981/98, de 8 de junho. Infarmed. (acedido a 16 de fevereiro de 2022).
- (42) Despacho Conjunto nº1051/2000. Infarmed. (acedido a 16 de fevereiro de 2022).
- (43) *Manual de Boas Práticas dos Serviços Farmacêuticos*; Serviços Farmacêuticos do Hospital de Braga, EPE. (acedido a 25 de janeiro de 2022).
- (44) *Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar*; Infarmed, 2017.
- <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Publica%C3%A7%C3%A3o+de+Pare>

[cer+net+-+Ikervis+2017/81ea567e-7b77-4428-89b0-32517e1959c2](#) (acedido a 10 de fevereiro de 2022).

(45) *Resumo das Características do Medicamento Ikervis*; Infomed, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ikervis-epar-product-information_pt.pdf (acedido a 10 de fevereiro de 2022).

(46) Leonardi, A.; Van Setten, G.; Amrane, M.; Ismail, D.; Garrigue, J. S.; Figueiredo, F. C.; Baudouin, C. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* **2016**, 26 (4), 287-296. DOI: 10.5301/ejo.5000779 From NLM. (acedido a 10 de fevereiro de 2022).

(47) Baudouin, C.; Figueiredo, F. C.; Messmer, E. M.; Ismail, D.; Amrane, M.; Garrigue, J. S.; Bonini, S.; Leonardi, A. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *Eur J Ophthalmol* **2017**, 27 (5), 520-530. DOI: 10.5301/ejo.5000952 From NLM. (acedido a 10 de fevereiro de 2022).

(48) Messmer, E.; Leonardi, A.; Amrane, M.; Ismail, D.; Figueiredo, F. C.; Baudouin, C. Pooling of two randomized Phase III clinical trials of ciclosporin 1 mg/mL cationic emulsion (CsA CE) as a treatment for severe keratitis in patients with dry eye disease (DED). *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **2016**, 57 (12), 2871-2871. (acedido a 10 de fevereiro de 2022).

(49) Kudyar, P.; Khajuria, V.; Gupta, B. Comparative evaluation of efficacy and safety of cyclosporine 0.1% add-on therapy with artificial tears (carboxymethylcellulose 0.5%) with artificial tears alone in post cataract surgery patients. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology* **2018**. DOI: 10.5455/njppp.2018.8.1032328102018. (acedido a 10 de fevereiro de 2022).

(50) Perguntas Frequentes. Infarmed. (acedido a 12 de fevereiro de 2022).

(51) Kang, J. S.; Lee, M. H. Overview of therapeutic drug monitoring. *The Korean journal of internal medicine* **2009**, 24 (1), 1-10. DOI: 10.3904/kjim.2009.24.1.1 PubMed. (acedido a 27 de janeiro de 2022).

(52) Vancomycin. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00512> (acedido a 27 de janeiro de 2022). *Resumo Características do Medicamento Vancomicina*; Infomed. (acedido a 27 de janeiro de 2022). *Vancomycin Drug Information*. 2021. www.micromedexsolutions.com (acedido a 27 de janeiro de 2022). *Vancomycin (systemic): Drug Information*. 2021. www.uptodate.com (acedido a 27 de janeiro de 2022). *Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults*. 2020. www.uptodate.com (acedido a 27 de janeiro de 2022). Rybak, M. J.; Le, J.; Lodise, T. P.; Levine, D. P.; Bradley, J. S.; Liu, C.; Mueller, B. A.; Pai, M. P.; Wong-Beringer, A.; Rotschafer, J. C.; et al. Therapeutic

monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy* **2020**, 77 (11), 835-864. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa036 (acedido a 28 de janeiro de 2022).

(53) Rybak, M.; Lomaestro, B.; Rotschafer, J. C.; Moellering, R., Jr.; Craig, W.; Billeter, M.; Dalovisio, J. R.; Levine, D. P. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* **2009**, 66 (1), 82-98. DOI: 10.2146/ajhp080434 From NLM. (acedido a 28 de janeiro de 2022).

(54) *Ensaio Clínicos*. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos> (acedido a 2 de março de 2022).

(55) *2CA Braga - Sobre*. Centro Clínico Académico, <https://ccabraga.org/sobre/> (acedido a 3 de março de 2022).

(56) *Resumo das Características do Medicamento Hidrocortisona*; Infomed, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido a 8 de março de 2022).

(57) *Portal RAM*. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalram> (acedido a 8 de março de 2022).

(58) *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*; Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. (acedido a 8 de março de 2022).

(59) *ALLEVYN Life*. https://www.smith-nephew.com/uk/products/wound_management/product-search/allevyn-life/ (acedido a 17 de fevereiro de 2022).

(60) Shi, C.; Wang, C.; Liu, H.; Li, Q.; Li, R.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Shao, Y.; Wang, J. Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2020**, 8, Review. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00182. (acedido a 18 de fevereiro de 2022).

(61) Teng, Y.; Feng, C.; Liu, Y.; Jin, H.; Gao, Y.; Li, T. Anti-inflammatory effect of tranexamic acid against trauma-hemorrhagic shock-induced acute lung injury in rats. *Exp Anim* **2018**, 67 (3), 313-320. DOI: 10.1538/expanim.17-0143 PubMed. (acedido a 16 de abril de 2022).

(62) *Medicamentos frequentemente sujeitos a prescrição off-label*. In *Centro de Informação do Medicamento (CIM)*, Ordem dos Farmacêuticos: Ordem dos Farmacêuticos, 2020. (acedido a 28 de maio de 2022).

- (63) Rajanala, S.; Maymone, M. B. C.; Vashi, N. A. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J* **2019**, *25* (10). From NLM. (acedido a 16 de abril de 2022).
- (64) Rachmin, I.; Ostrowski, S. M.; Weng, Q. Y.; Fisher, D. E. Topical treatment strategies to manipulate human skin pigmentation. *Adv Drug Deliv Rev* **2020**, *153*, 65-71. DOI: 10.1016/j.addr.2020.02.002 From NLM. (acedido a 20 de abril de 2022).
- (65) Kagha, K.; Fabi, S.; Goldman, M. P. Melasma's Impact on Quality of Life. *J Drugs Dermatol* **2020**, *19* (2), 184-187. DOI: 10.36849/jdd.2020.4663 From NLM. (acedido a 28 de maio de 2022).
- (66) Morgado-Carrasco, D.; Piquero-Casals, J.; Granger, C.; Trullàs, C.; Passeron, T. Melasma: The need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **2022**. DOI: 10.1111/phpp.12783 From NLM. (acedido a 21 de abril de 2022).
- (67) Passeron, T.; Picardo, M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell & Melanoma Research* **2018**, *31* (4), 461-465. DOI: 10.1111/pcmr.12684. (acedido a 17 de abril de 2022).
- (68) Ozdeslik, R. N.; Olinski, L. E.; Trieu, M. M.; Oprian, D. D.; Oancea, E. Human nonvisual opsin 3 regulates pigmentation of epidermal melanocytes through functional interaction with melanocortin 1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2019**, *116* (23), 11508-11517. DOI: doi:10.1073/pnas.1902825116. (acedido a 4 de maio de 2022).
- (69) Kim, S. J.; Park, J.-Y.; Shibata, T.; Fujiwara, R.; Kang, H. Y. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clinical and Experimental Dermatology* **2016**, *41* (5), 480-485. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.12835>. (acedido a 2 de maio de 2022).
- (70) Maddaleno, A. S.; Camargo, J.; Mitjans, M.; Vinardell, M. P. Melanogenesis and Melasma Treatment. *Cosmetics* **2021**, *8* (3), 82. (acedido a 18 de abril de 2022).
- (71) Kwon, S. H.; Hwang, Y. J.; Lee, S. K.; Park, K. C. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci* **2016**, *17* (6). DOI: 10.3390/ijms17060824 From NLM. (acedido a 16 de abril de 2022).
- (72) Perper, M.; Eber, A. E.; Fayne, R.; Verne, S. H.; Magno, R. J.; Cervantes, J.; Alharbi, M.; Alomair, I.; Alfuraih, A.; Nouri, K. Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature. *American Journal of Clinical Dermatology* **2017**, *18* (3), 373-381. DOI: 10.1007/s40257-017-0263-3. (acedido a 21 de abril de 2022).
- (73) Regazzetti, C.; Sormani, L.; Debayle, D.; Bernerd, F.; Tulic, M. K.; De Donatis, G. M.; Chignon-Sicard, B.; Rocchi, S.; Passeron, T. Melanocytes Sense Blue Light and Regulate

Pigmentation through Opsin-3. *Journal of Investigative Dermatology* **2018**, 138 (1), 171-178. DOI: 10.1016/j.jid.2017.07.833. (acedido a 4 de maio de 2022).

(74) Grimes, P. E.; Ijaz, S.; Nashawati, R.; Kwak, D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *International Journal of Women's Dermatology* **2019**, 5 (1), 30-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2018.09.004>. (acedido a 20 de abril de 2022).

(75) Taraz, M.; Niknam, S.; Ehsani, A. H. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther* **2017**, 30 (3). DOI: 10.1111/dth.12465 From NLM. (acedido a 26 de abril de 2022).

(76) Atsev, S.; Tomov, N. Using antifibrinolytics to tackle neuroinflammation. *Neural Regeneration Research* **2020**, 15 (12), 2203-2206. DOI: 10.4103/1673-5374.284979.

(77) Wu, G.; Mazzitelli, B. A.; Quek, A. J.; Veldman, M. J.; Conroy, P. J.; Caradoc-Davies, T. T.; Ooms, L. M.; Tuck, K. L.; Schoenecker, J. G.; Whisstock, J. C.; et al. Tranexamic acid is an active site inhibitor of urokinase plasminogen activator. *Blood Advances* **2019**, 3 (5), 729-733. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018025429 (acedido a 18 de abril de 2022).

(78) Nadia, R.; Yves, O.; Charles Marc, S.; Anne, G. Place de l'acide tranexamique : pas cher, pas de contre-indication, pas de raison de ne pas en faire. *Sang Thrombose Vaisseaux* **2015**, 27 (1), 34-42. DOI: 10.1684/stv.2014.0866. (acedido a 16 de maio de 2022).

(79) Annex III - Summary of Product Characteristics and Package Leaflet EMA: EMA.

(80) Sheu, S. L. Treatment of melasma using tranexamic acid: what's known and what's next. *Cutis* **2018**, 101 (2), E7-e8. From NLM. (acedido a 29 de abril de 2022).

(81) Lajevardi, V.; Ghayoumi, A.; Abedini, R.; Hosseini, H.; Goodarzi, A.; Akbari, Z.; Hedayat, K. Comparison of the therapeutic efficacy and safety of combined oral tranexamic acid and topical hydroquinone 4% treatment vs. topical hydroquinone 4% alone in melasma: a parallel-group, assessor- and analyst-blinded, randomized controlled trial with a short-term follow-up. *Journal of Cosmetic Dermatology* **2017**, 16 (2), 235-242. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.12291>. (acedido a 5 de maio de 2022).

(82) Majid, I.; Haq, I.; Imran, S.; Keen, A.; Aziz, K.; Arif, T. Proposing Melasma Severity Index: A New, More Practical, Office-based Scoring System for Assessing the Severity of Melasma. *Indian journal of dermatology* **2016**, 61 (1), 39-44. DOI: 10.4103/0019-5154.174024 PubMed. (acedido a 7 de maio de 2022).

(83) Schwartz, C.; Jan, A.; Zito, P. M. Hydroquinone. In *StatPearls*, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC., 2022. (acedido a 18 de abril de 2022).

(84) *Resumo Características do Medicamento Tafixyl*; Infomed, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. (acedido a 3 de maio de 2022).

- (85) Atefi, N.; Dalvand, B.; Ghassemi, M.; Mehran, G.; Heydarian, A. Therapeutic Effects of Topical Tranexamic Acid in Comparison with Hydroquinone in Treatment of Women with Melasma. *Dermatol Ther (Heidelb)* **2017**, 7 (3), 417-424. DOI: 10.1007/s13555-017-0195-0 From NLM. (acedido a 8 de maio de 2022).
- (86) George, A. Tranexamic acid: An emerging depigmenting agent. *Pigment International* **2016**, 3 (2), 66-71, Review Article. DOI: 10.4103/2349-5847.196295. (acedido a 9 de maio de 2022).
- (87) Basit, A.; Rahman, A.; Uddin, R. Oral Tranexemic Acid With Triple Combination Cream (Flucinolone+Hydroquinone+Tretinoin) Versus Triple Combination Cream Alone In Treatment Of Melasma. *J Ayub Med Coll Abbottabad* **2021**, 33 (2), 293-298. From NLM.
- (88) Padhi, T.; Pradhan, S. Oral tranexamic acid with fluocinolone-based triple combination cream versus fluocinolone-based triple combination cream alone in melasma: An open labeled randomized comparative trial. *Indian Journal of Dermatology* **2015**, 60 (5), 520-520, E-IJD Therapeutic Round. DOI: 10.4103/0019-5154.164416. (acedido a 10 de maio de 2022).
- (89) Budamakuntla, L.; Loganathan, E.; Suresh, D. H.; Shanmugam, S.; Suryanarayan, S.; Dongare, A.; Venkataramiah, L. D.; Prabhu, N. A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid with Microneedling in Patients with Melasma. *J Cutan Aesthet Surg* **2013**, 6 (3), 139-143. DOI: 10.4103/0974-2077.118403 From NLM. (acedido a 12 de maio de 2022)
- (90) Elfar, N.; El-Maghraby, G. Efficacy of intradermal injection of tranexamic acid, topical silymarin and glycolic acid peeling in treatment of melasma: a comparative study. *J Clin Exp Dermatol Res* **2015**, 6 (280), 2. (acedido a 12 de maio de 2022).
- (91) Kim, K. M.; Lim, H. W. The uses of tranexamic acid in dermatology: a review. *International Journal of Dermatology* n/a (n/a). DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.16160>. (acedido a 12 de maio de 2022).
- (92) Nguyen, L.; Thomas, K. L.; Lucke-Wold, B. P.; Cavendish, J. Z.; Crowe, M. S.; Matsumoto, R. R. Dextromethorphan: An update on its utility for neurological and neuropsychiatric disorders. *Pharmacology & Therapeutics* **2016**, 159, 1-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.01.016>. (acedido a 11 de maio de 2022).
- (93) *Dextromethorphan*; Drug Bank, <https://go.drugbank.com/drugs/DB00514>. (acedido a 11 de maio de 2022).
- (94) Martinak, B.; Bolis, R. A.; Black, J. R.; Fargason, R. E.; Birur, B. Dextromethorphan in Cough Syrup: The Poor Man's Psychosis. *Psychopharmacol Bull* **2017**, 47 (4), 59-63. From NLM. (acedido a 13 de maio de 2022).
- (95) Nguyen, H.; Pan, A.; Smollin, C.; Cantrell, L. F.; Kearney, T. An 11-year retrospective review of cyproheptadine use in serotonin syndrome cases reported to the California

Poison Control System. *J Clin Pharm Ther* **2019**, 44 (2), 327-334. DOI: 10.1111/jcpt.12796 From NLM. (acedido a 15 de maio de 2022).

(96) Stahl, S. M. New hope for Alzheimer's dementia as prospects for disease modification fade: symptomatic treatments for agitation and psychosis. *CNS Spectrums* **2018**, 23 (5), 291-297. DOI: 10.1017/S1092852918001360 From Cambridge University Press Cambridge Core. (acedido a 15 de maio de 2022).

(97) Omoto, N.; Kanzawa, Y.; Ishimaru, N.; Kinami, S. Serotonin syndrome after an overdose of over-the-counter medicine containing dextromethorphan. *J Gen Fam Med* **2022**, 23 (1), 38-40. DOI: 10.1002/jgf2.469 From NLM. (acedido a 28 de maio de 2022).

(98) Schifano, F.; Chiappini, S.; Miuli, A.; Mosca, A.; Santovito, M. C.; Corkery, J. M.; Guirguis, A.; Pettorruso, M.; Di Giannantonio, M.; Martinotti, G. Focus on Over-the-Counter Drugs' Misuse: A Systematic Review on Antihistamines, Cough Medicines, and Decongestants. *Front Psychiatry* **2021**, 12, 657397. DOI: 10.3389/fpsy.2021.657397 From NLM. (acedido a 5 de junho de 2022).

(99) Ryskamp, D. A.; Korban, S.; Zhemkov, V.; Kraskovskaya, N.; Bezprozvanny, I. Neuronal Sigma-1 Receptors: Signaling Functions and Protective Roles in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neuroscience* **2019**, 13, Review. DOI: 10.3389/fnins.2019.00862. (acedido a 29 de maio de 2022).

(100) Taylor, C. P.; Traynelis, S. F.; Siffert, J.; Pope, L. E.; Matsumoto, R. R. Pharmacology of dextromethorphan: Relevance to dextromethorphan/quinidine (Nuedexta®) clinical use. *Pharmacology & Therapeutics* **2016**, 164, 170-182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.010>. (acedido a 29 de maio de 2022).

(101) Oh, S.; Agrawal, S.; Sabir, S.; Taylor, A. Dextromethorphan. In *StatPearls*, StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC., 2022. (acedido a 25 de maio de 2022).

(102) Journey, J. D.; Agrawal, S.; Stern, E. Dextromethorphan Toxicity. In *StatPearls*, StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC., 2022.

(103) *Quando suspeitar e como prevenir a síndrome serotoninérgica?* 2021. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quando-suspeitar-e-como-prevenir-a-sindrome-serotoninergica/> (acedido a 13 de maio de 2022).

(104) Prakash, S.; Rathore, C.; Rana, K. The prevalence of serotonin syndrome in an intensive care unit: A prospective observational study. *J Crit Care* **2021**, 63, 92-97. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.12.014 From NLM. (acedido a 27 de maio de 2022).

(105) Wang, R. Z.; Vashistha, V.; Kaur, S.; Houchens, N. W. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* **2016**, 83 (11), 810-816. DOI: 10.3949/ccjm.83a.15129. (acedido a 27 de maio de 2022).

(106) Simon, L. V.; Keenaghan, M. Serotonin Syndrome. In *StatPearls*, StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC., 2022. (acedido a 27 de maio de 2022).

(107) Foong, A. L.; Patel, T.; Kellar, J.; Grindrod, K. A. The scoop on serotonin syndrome. *Can Pharm J (Ott)* **2018**, 151 (4), 233-239. DOI: 10.1177/1715163518779096 From NLM. (acedido a 28 de maio de 2022).

(108) Dy, P.; Arcega, V.; Ghali, W.; Wolfe, W. Serotonin syndrome caused by drug to drug interaction between escitalopram and dextromethorphan. *BMJ Case Rep* **2017**, 2017. DOI: 10.1136/bcr-2017-221486 From NLM. (acedido a 29 de maio de 2022).

(109) Foong, A.-L.; Grindrod, K. A.; Patel, T.; Kellar, J. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). *Can Fam Physician* **2018**, 64 (10), 720-727. PubMed. (acedido a 29 de maio de 2022).

(110) Edinoff, A. N.; Akuly, H. A.; Hanna, T. A.; Ochoa, C. O.; Patti, S. J.; Ghaffar, Y. A.; Kaye, A. D.; Viswanath, O.; Urits, I.; Boyer, A. G.; et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurology International* **2021**, 13 (3), 387-401. (acedido a 30 de maio de 2022).

(111) Sethi, R.; Kablinger, A. S.; Kavuru, B. Serotonin Syndrome in a Sertraline-Treated Man Taking NyQuil Containing Dextromethorphan for Cold. *Prim Care Companion CNS Disord* **2012**, 14 (6). DOI: 10.4088/PCC.12l01388 From NLM. (acedido a 7 de junho de 2022).

(112) Hardy, M.; Panikkar, G. A Case of Serotonin Syndrome in the Setting of Dextromethorphan-Based Cough Medicine, Tramadol, and Multiple Antidepressants. *Prim Care Companion CNS Disord* **2020**, 22 (2). DOI: 10.4088/PCC.19l02518 From NLM. (acedido a 17 de junho de 2022).

(113) Demers, J. C.; Malone, M. Serotonin Syndrome Induced by Fluvoxamine and Mirtazapine. *Annals of Pharmacotherapy* **2001**, 35 (10), 1217-1220. DOI: 10.1345/aph.10418. (acedido a 17 de junho de 2022).

ANEXOS

ANEXO I – PANFLETO SOBRE O FOTOENVELHECIMENTO

Em caso de dúvida
aconselhe-se connosco

FOTO ENVELHECIMENTO



FARMÁCIA DE GUALTAR

Rua da Lameira, 74, Braga
253 675 422
geral@farmaciagualtar.pt
www.farmaciagualtar.pt

Realizado por: Carolina Rodrigues
Farmacêutica Estagiária



em New England Journal of Medicine

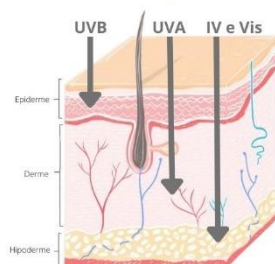
FOTOGRAFIA REAL: rosto de um camionista após 28
anos de exposição solar do lado da janela do camião

**FARMÁCIA
DE GUALTAR**

ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

- O envelhecimento cutâneo pode ser de 2 tipos:
- **Intrínseco:** associado à idade e determinado geneticamente.
 - **Extrínseco:** envelhecimento precoce da pele devido a fatores externos, principalmente a radiação ultravioleta (UV), solar e artificial. **FOTOENVELHECIMENTO**

TIPOS DE RADIAÇÃO



RADIAÇÃO UVB

Origina queimaduras solares e vermelhidão da pele. É a principal radiação responsável pelo cancro da pele.

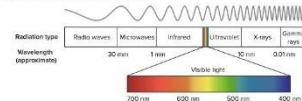
RADIAÇÃO UVA

Consegue penetrar mais profundamente na pele e é por isso a principal causa de envelhecimento cutâneo. É a mais abundante na atmosfera e não é bloqueada pelo vidro.

RADIAÇÃO IV E VISÍVEL (LUZ AZUL)

Existem evidências da influência destas radiações no envelhecimento da pele. A luz azul é emitida pelo sol e também por fontes artificiais, como lâmpadas, telemóveis ou computadores.

ESPECTRO ELETROMAGNÉTICO



80% do envelhecimento da pele pode ser atribuído à exposição à radiação UV

FATORES DE RISCO



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS



O PAPEL DA PROTEÇÃO SOLAR



A principal forma de prevenção do fotoenvelhecimento envolve a proteção contra a radiação solar.

O PROTETOR SOLAR É O MELHOR ANTIRRUGAS QUE PODE UTILIZAR



Tipos de filtros solares

- **FILTROS QUÍMICOS:** contra UVA e UVB
- **FILTROS MINERAIS:** contra UVA, UVB e visível (incluindo luz azul)

Protetores solares com cor conferem uma maior proteção contra a radiação visível devido aos derivados do óxido de ferro, um pigmento inorgânico.

O PODER DO SONO

O sono é um componente essencial para a saúde global do ser humano. Dormir mantém o nosso cérebro, coração e sistema imunitário saudáveis e auxilia a consolidação de memórias.

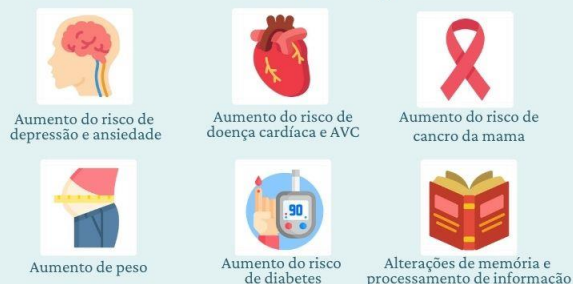
Realizado por: Farmacêutica Estagiária Carolina Rodrigues



Estatísticas do sono em Portugal



Consequências da privação de sono



Quantas horas devo dormir?



O Ritmo Circadiano



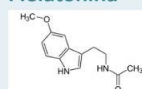
Como melhorar o sono?



Compostos presentes nos suplementos

- Para pessoas que não conseguem adormecer e que acordam durante a noite

Melatonina



Ao regular o ciclo circadiano é também útil:

- no jet lag;
- em pessoas que trabalham durante a noite e necessitam de dormir durante o dia.



A partir de 2 mg é considerada um medicamento

- Para pessoas que não conseguem adormecer

Papoila da Califórnia



Camomila



Lavanda



Passiflora



Raiz de Valeriana



Medicamentos não sujeitos a receita médica

Doxilamina
(Dormidina®)

Difenidramina
(Nytol®)

São 2 antihistamínicos que, por causarem sonolência, são utilizados para ajudar a adormecer

Benzodiazepinas vs Suplementos

As benzodiazepinas (bromazepam, alprazolam, midazolam, etc) são medicamentos sujeitos a receita médica, indicados para tratamento da insónia.

Podem levar a um maior risco de quedas, fraturas e défice cognitivo nos idosos.

Os suplementos podem ser utilizados durante o período de descontinuação das benzodiazepinas ou por pessoas que tenham receio dos possíveis efeitos adversos desses fármacos.

Estas situações devem ser avaliadas por um profissional de saúde.*



Causam dependência e tolerância

(1) Quase metade dos adultos com mais de 25 anos dormiu menos de sete horas por dia. Sociedade Portuguesa de Pneumologia, 2019.

(2) Primeiros resultados do estudo "Como dormimos em tempos de pandemia?", 2021. <https://apsono.com/pt/noticias/noticias-do-sono/24-noticias/noticias-do-sono/457-primos-resultado-do-estudo-como-dormimos-em-tempos-de-pandemia>

(3) Portugueses gastaram 77,43 milhões de euros em comprimidos para dormir no segundo ano da pandemia. Observador, 2022.



COMPARAÇÃO ENTRE COLÍRIO DE CICLOSPORINA E LÁGRIMAS ARTIFICIAIS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DO OLHO SECO

ANA CAROLINA DIAS RODRIGUES

A ciclosporina A é um fármaco imunossupressor que foi isolado do fungo *Tolypocladium inflatum* e é comercializado desde 1979. Teve destaque devido à ação seletiva nas células T do sistema imunitário e menor toxicidade em relação aos fármacos imunossupressores conhecidos até à época.¹ Está aprovada para diferentes situações, incluindo a profilaxia da rejeição de órgãos e de medula óssea, após transplante; artrite reumatóide ativa severa, sem resposta ao metotrexato; casos severos de psoríase em placa em adultos não imunodeprimidos; *keratoconjunctivitis sicca* e doenças glomerulares.²

O síndrome do olho seco é uma doença multifatorial que causa sintomas como desconforto, distúrbios visuais e instabilidade do filme lacrimal, com potencial dano na superfície ocular. Existem diversas estratégias para controlar a doença do olho seco (DOS), como evitar os fatores exacerbadores, a higiene das pálpebras, a utilização de lágrimas artificiais, lubrificantes e agentes anti-inflamatórios.³

Os substitutos das lágrimas são soluções eletrolíticas que consistem em diferentes tampões.⁴ Podem ser constituídos por ácido hialurónico, derivados da celulose, álcool polivinílico, entre outros.⁵ Existe um grande espectro de propriedades diferentes, nomeadamente composição, presença e tipos de conservantes, duração de ação, viscosidade, osmolaridade/osmolalidade e pH. Estas propriedades podem influenciar os seus efeitos, o uso, a tolerabilidade por parte dos pacientes, e a capacidade de proteger e restaurar a superfície ocular.

Os substitutos das lágrimas tentam substituir e/ou suplementar a parte aquosa do filme lacrimal e não têm como alvo o mecanismo patofisiológico da doença.⁴ As lágrimas artificiais são a terapêutica mais comum para o tratamento de diferentes graus de olho seco. Pequenos estudos randomizados demonstraram que as lágrimas artificiais aumentam a estabilidade do filme lacrimal, diminuem o stress na superfície ocular, melhoram a sensibilidade do contraste e a qualidade ótica da superfície e melhoram a qualidade de vida dos doentes.⁵

A utilização da ciclosporina como terapêutica em problemas oftálmicos tem por base a ação imunomoduladora e a regulação da resposta imune adaptativa. Inibe a via calcineurina-fosfatase, ao formar um complexo intracelular com a ciclofilina e exerce os seus efeitos imunomoduladores através do bloqueio da infiltração das células T e da ativação e libertação de citocinas inflamatórias. O mecanismo clínico do fármaco não está totalmente esclarecido, mas inclui o aumento natural da produção de lágrimas e da densidade das células caliciformes. Foi reportado que a ciclosporina inibe a apoptose epitelial e a produção de citocinas pelos linfócitos T ativados, diminui a inflamação e os marcadores apoptóticos e aumenta a estabilidade do filme lacrimal.^{1,3,6}

Foi desenvolvida uma formulação tópica de ciclosporina para aumentar a produção de lágrimas em pacientes com DOS, refratária aos tratamentos mais comuns, como por exemplo os lubrificantes oculares e a higiene das pálpebras. Devido à natureza lipofílica da molécula, subsistiam problemas na chegada do fármaco à superfície ocular. Este problema foi ultrapassado com o aparecimento de novas formulações como as emulsões catiónicas e as soluções aquosas nanomicelares.¹

Em Portugal é comercializado o colírio com o nome comercial *Ikervis*[®], uma emulsão com 1 mg de ciclosporina por mL. Tem como indicação terapêutica o tratamento de queratite grave em doentes adultos com doença do olho seco, quando o tratamento com substitutos lacrimais não tem efeito. Apresenta algumas reações adversas descritas, incluindo dor ocular, reportada com alguma frequência e que se pensa ser devida à ciclosporina. Devido à ação imunossupressora da ciclosporina, há um risco superior de infeções localizadas e generalizadas nos doentes que fazem terapêutica com este fármaco.⁷

Tal como acontece para os outros medicamentos, o *Ikervis*[®] necessitou da emissão de um relatório prévio de utilização pelo Infarmed, que realizou uma avaliação farmacoterapêutica, de modo a avaliar o valor terapêutico do medicamento em relação a um comparador, neste caso o veículo.

A avaliação apoiou-se em ensaios clínicos randomizados e controlados, que suportam a evidência robusta, ao demonstrarem a eficácia e a segurança de um medicamento com o menor grau possível de incerteza. Os estudos não permitiram demonstrar a eficácia do medicamento *Ikervis*[®] nos objetivos ou *endpoints* primários e em grande parte dos secundários relativamente ao controlo.⁸

O estudo SANSIKA teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança de uma emulsão catiónica de ciclosporina a 0,1% no tratamento de doença severa do olho seco e demonstrar a superioridade da ciclosporina em relação ao veículo na melhoria dos sinais (CFS-*corneal fluorescein staining*) e sintomas (OSDI-*Ocular Surface Disease Index*) nestes

246 pacientes. Este ensaio multicêntrico de fase III, randomizado, duplamente oculto, com 2 braços, duração de 6 meses, teve um período de follow-up, em aberto, de mais 6 meses. Concluiu que, apesar da melhoria dos sinais durante os 6 meses de tratamento com ciclosporina, também se verificaram resultados positivos nos pacientes que receberam o tratamento com o veículo, sem qualquer diferença estatística entre os dois grupos. Análises posteriores da eficácia do medicamento indicaram uma melhoria semelhante tanto nos sinais como nos sintomas da doença do olho seco em pacientes tratados com ciclosporina e nos pacientes tratados com o veículo. Esta eficácia semelhante parece indicar que o veículo é eficaz na melhoria dos sintomas da doença por si só. O veículo é constituído por uma nanoemulsão catiónica óleo-água e aumenta o tempo de retenção de *nanodroplets* na superfície ocular, ao interagir electrostaticamente com os elementos carregados negativamente no filme da lágrima. Esta propriedade permite aumentar a eficácia do transporte do fármaco, a hidratação do filme, a lubrificação e a estabilidade. No entanto, existe uma fraca correlação bem documentada entre os sinais e os sintomas da patologia, que poderá ter afetado os *endpoints* de eficácia que avaliam a melhoria concomitante nos sinais e nos sintomas de DOS. Para além disso, existe uma natureza subjetiva na severidade dos sintomas e na sensação corneal diminuída na DOS severa, que pode explicar a dificuldade em obter resultados estatisticamente significativos no endpoint primário.⁹

O estudo SICCANOVE teve o mesmo objetivo e um desenho semelhante ao do estudo SANSIKA. No entanto, o *endpoint* composto passou a incluir a CFS e uma *visual analogue scale* (VAS) *of ocular discomfort*. Apurou-se que há uma melhoria considerável na CFS, associada à ciclosporina, com diferença estatisticamente significativa entre o fármaco e o veículo apenas 1 mês após o início do tratamento. Pelo contrário, os resultados obtidos para a VAS não obtiveram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em estudo. Este facto pode estar associado mais uma vez pela fraca correlação bem documentada entre os sinais e os sintomas da DOS e pela capacidade de melhoria dos sintomas da doença pela emulsão catiónica. Assim como no estudo anterior, a OSDI não apresentou diferenças estatisticamente significativas.¹⁰

Foi realizada uma meta-análise dos ensaios SANSIKA e SICCANOVE, com recurso ao *endpoint* primário do SANSIKA (CFS-OSDI) como comparador.¹¹

Em suma, a conclusão tirada pelo Infarmed foi que não foi possível demonstrar o valor terapêutico acrescentado do colírio de ciclosporina relativamente ao veículo. Adicionalmente, a ciclosporina apresenta algum risco de aumento de suscetibilidade para infeções, por ser um fármaco imunossupressor, sendo esta uma desvantagem. Por outro

lado, as lágrimas artificiais apenas permitem o alívio sintomático da doença dos olhos secos, sem afetar qualquer via inflamatória que poderá estar presente. A adição da ciclosporina ao tratamento com lágrimas artificiais pode ser necessária em casos moderados a severos de olho seco, em que seja necessário diminuir os marcadores inflamatórios no epitélio conjuntival, com um aumento do número de células caliciformes no olho.¹²

BIBLIOGRAFIA

1. Periman, L. M.; Mah, F. S.; Karpecki, P. M., A Review of the Mechanism of Action of Cyclosporine A: The Role of Cyclosporine A in Dry Eye Disease and Recent Formulation Developments. *Clinical Ophthalmology* **2020**, Volume 14, 4187-4200. DOI: 10.2147/oph.s279051 (acedido a 10 fevereiro 2022).
2. Cyclosporine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00091> (acedido a 10 fevereiro 2022).
3. Demiryay, E.; Yaylal, V.; Cetin, E. N.; Yldrm, C., Effects of Topical Cyclosporine A Plus Artificial Tears Versus Artificial Tears Treatment on Conjunctival Goblet Cell Density in Dysfunctional Tear Syndrome. *Eye & Contact Lens* **2011**, 37 (5), 312-315. DOI: 10.1097/ICL.0b013e31822563be (acedido a 10 fevereiro 2022).
4. Barabino, S.; Benitez-Del-Castillo, J. M.; Fuchsluger, T.; Labetoulle, M.; Malachkova, N.; Meloni, M.; Utheim, T. P.; Rolando, M., Dry eye disease treatment: the role of tear substitutes, their future, and an updated classification. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **2020**, 24 (17), 8642-8652. DOI: 10.26355/eurrev_202009_22801 (acedido a 10 fevereiro 2022).
5. Messmer, E.; Leonardi, A.; Amrane, M.; Ismail, D.; Figueiredo, F. C.; Baudouin, C., Pooling of two randomized Phase III clinical trials of ciclosporin 1 mg/mL cationic emulsion (CsA CE) as a treatment for severe keratitis in patients with dry eye disease (DED). *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **2016**, 57 (12), 2871-2871 (acedido a 10 fevereiro 2022)
6. Periman, L. M.; Perez, V. L.; Saban, D. R.; Lin, M. C.; Neri, P., The Immunological Basis of Dry Eye Disease and Current Topical Treatment Options. *J Ocul Pharmacol Ther* **2020**, 36 (3), 137-146. DOI: 10.1089/jop.2019.0060 (acedido a 10 fevereiro 2022).
7. *Resumo das Características do Medicamento Ikervis*; Infomed. (acedido a 10 fevereiro 2022).
8. *Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar*; Infarmed, 2017. (acedido a 10 fevereiro 2022).

9. Leonardi, A.; Van Setten, G.; Amrane, M.; Ismail, D.; Garrigue, J. S.; Figueiredo, F. C.; Baudouin, C., Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* **2016**, 26 (4), 287-96. DOI: 10.5301/ejo.5000779 (acedido a 10 fevereiro 2022).
10. Baudouin, C.; Figueiredo, F. C.; Messmer, E. M.; Ismail, D.; Amrane, M.; Garrigue, J. S.; Bonini, S.; Leonardi, A., A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *Eur J Ophthalmol* **2017**, 27 (5), 520-530. DOI: 10.5301/ejo.5000952 (acedido a 10 fevereiro 2022).
11. Messmer, E.; Leonardi, A.; Amrane, M.; Ismail, D.; Figueiredo, F. C.; Baudouin, C., Pooling of two randomized Phase III clinical trials of ciclosporin 1 mg/mL cationic emulsion (CsA CE) as a treatment for severe keratitis in patients with dry eye disease (DED). *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **2016**, 57 (12), 2871-2871. (acedido a 10 fevereiro 2022).
12. Kudyar, P.; Khajuria, V.; Gupta, B., Comparative evaluation of efficacy and safety of cyclosporine 0.1% add-on therapy with artificial tears (carboxymethylcellulose 0.5%) with artificial tears alone in post cataract surgery patients. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology* **2018**. DOI: 10.5455/njppp.2018.8.1032328102018 (acedido a 10 fevereiro 2022).



Vancomicina

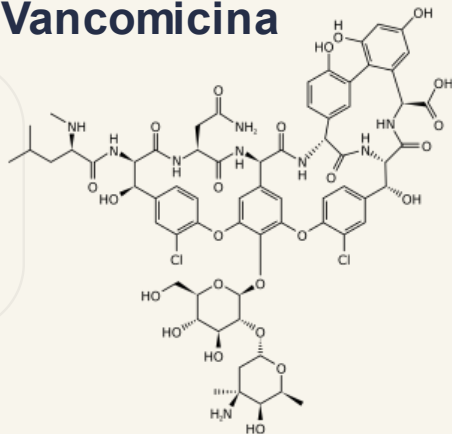


Figura 1: Estrutura química da Vancomicina

**Antibiótico
glicopeptídeo**

**Ação
bactericida**

Limitada a
microorganismos
Gram positivo

**IV: Via de
administração**

Em alguns casos
pode ser
administrada via oral

- [1] Vancomycin Drug Bank. Acedido a 27 janeiro em <https://go.drugbank.com/drugs/DB00512>
[2] RCM Vancomicina. Acedido a 27 janeiro em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED/pesquisa-avancada.xhtml>
[3] Vancomycin Drug Information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.micromedexsolutions.com
[4] Vancomycin(systemic); Drug Information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.uptodate.com

3

Vancomicina: Mecanismo de ação

Ação Bactericida Inibe síntese da parede celular bacteriana

- Impede a incorporação das subunidades de ácido N-acetilmurâmico (NAM) e N-acetilglucosamina (NAG) na matriz do peptidoglicano através de ligações de hidrogénio.
- Altera permeabilidade da membrana celular bacteriana
- Altera a síntese de RNA

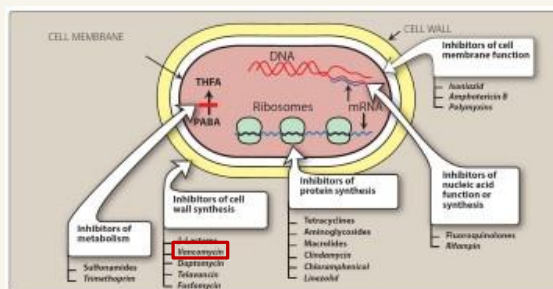


Figura 2: Locais de ação de diferentes agentes antimicrobianos, em <https://www.grepm.com/images/11443/pharmacology-mechanism-sites-antimicrobial-action>

- [1] Vancomycin Drug Bank. Acedido a 27 janeiro em <https://go.drugbank.com/drugs/DB00512>
[2] Vancomycin Drug Information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.micromedexsolutions.com
[3] Vancomycin(systemic); Drug Information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.uptodate.com

4

Vancomicina: Espectro de ação

	Vancomicina	Teicoplanina	Linezolida	Tedizolida	Daptomicina	Ceftaroline	Tigeciclina	SMX-TMP
CA-MRSA								
HA-MRSA								
MRSE								
VISA								
VRSA								
VRE								
Anaeróbios G+								
<i>C. difficile</i>								

Figura 3: Espectro de ação de diferentes antimicrobianos, em <https://blog.jaleko.com.br/vancomicina-linezolida-e-daptomicina-antibioticos-na-linha-de-frente-contras-bacterias-gram-positivas-resistentes/>

5

Vancomicina: Reações adversas

Ototoxicidade

- Idoso;
- Temporária ou permanente;
- Histórico de perda auditiva;
- Tratamento concomitante com aminoglicosídeos;
- Monitorizar função auditiva e vestibular.

Nefrotoxicidade

- Idoso;
- Insuficiência renal prévia;
- Uso concomitante com fármacos imunossupressores, nefrotóxicos, ototóxicos e anestésicos;
- Níveis séricos de C_{min} elevados e mantidos: $C_{min} \geq 20$ mcg/mL.

Reações adversas cutâneas graves:

- Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ);
- Necrólise epidérmica tóxica (NET);
- Reação medicamentosa com eosinofilia;
- Sintomas sistémicos (DRESS);
- Pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA).

Outras:

- Flebite;
- Febre;
- Arrepios;
- Náuseas;
- Vasculite anafilática;
- Hematopoiéticas;
- Eosinofilia.



[2] RCM Vancomicina. Acedido a 27 janeiro <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED/pesquisaavancada.xhtml>
 [3] Vancomycin Drug Information. (2021). Acedido a 27 janeiro www.micromedexsolutions.com
 [4] Vancomycin (systemic): Drug Information. (2021). Acedido a 27 janeiro www.upToDate.com

6

Vancomicina: Farmacocinética

1. Absorção

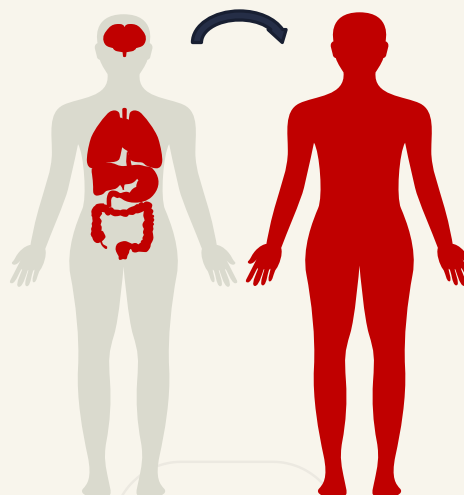
- Absorção por via oral é mínima.
- Administração por via IV é mais comum.

2. Distribuição

- Distribuição bifásica: inicialmente distribui-se nos órgãos vitais e depois no resto do organismo
- Ligação às proteínas plasmáticas: 30-55%
- Distribuição da vancomicina é um processo complexo que não pode ser explicado por uma cinética de 1ª ordem

3. Excreção

- Nas primeiras 24h, cerca de 75-80% da dose administrada é excretada na urina através da filtração glomerular.
- $t_{1/2}$ = 4-6 h em pessoas com função renal normal
- Eliminação depende da idade do doente



[3] Vancomycin Drug Information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.micromedexsolutions.com

[4] Vancomycin(systemic): Drug Information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.uptodate.com

[5] Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults (2020). Acedido a 27 janeiro em www.uptodate.com

7

Vancomicina: Fatores fisiopatológicos modificadores dos parâmetros farmacocinéticos



Insuficiência renal



Idade
Recém nascidos e idosos



Sexo
 V_d superior na mulher



Outras populações
Doentes em estado crítico, neutropénicos, queimados, hematológicos



Diálise



Obesidade

[3] Vancomycin Drug Information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.micromedexsolutions.com

[4] Vancomycin(systemic): Drug Information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.uptodate.com

[5] Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults (2020). Acedido a 27 janeiro em www.uptodate.com

8

Vancomicina: Interações medicamentosas



- **Aminoglicosídeos** A vancomicina pode aumentar o efeito nefrotóxico dos aminoglicosídeos. Risco C: Monitorizar.
- **BCG (intravesical)**: Antibióticos podem diminuir o efeito terapêutico da BCG (intravesical). Risco X: Evitar combinação.
- **Vacina BCG (imunização)**: Os antibióticos podem diminuir o efeito terapêutico da vacina BCG (imunização). Risco C: Monitorizar.
- **Vacina contra a cólera**: Antibióticos podem diminuir o efeito terapêutico da vacina contra a cólera. Evite a vacina contra a cólera em doentes que fizeram antibióticos sistémicos até 14 dias. Risco X: Evitar combinação.
- **Colistimetato**: A vancomicina pode aumentar o efeito nefrotóxico do colistimetato. Risco D: considere a modificação da terapia.
- **Lactobacilluse Estriol**: Antibióticos podem diminuir o efeito terapêutico do Lactobacilluse Estriol. Risco C: Monitorizar.
- **Agentes anti-inflamatórios não esteróides** podem aumentar a concentração sérica de vancomicina. Risco C: Monitorizar.

[3] Vancomycin Drug information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.micromedexsolutions.com

[4] Vancomycin (systemic): Drug information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.uptodate.com

[5] Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults (2020). Acedido a 27 janeiro em www.uptodate.com

Vancomicina: Interações medicamentosas



- **Agentes bloqueadores neuromusculares**: A vancomicina pode aumentar o efeito bloqueador neuromuscular dos agentes bloqueadores neuromusculares. Risco C: Monitorizar.
- **Piperacilina**: Pode aumentar o efeito nefrotóxico da vancomicina. Risco C: Monitorizar.
- **Picossulfato de sódio**: Os antibióticos podem diminuir o efeito terapêutico do picossulfato de sódio. Considere o uso de um produto alternativo para a limpeza intestinal antes da colonoscopia em doentes que fizeram recentemente ou fazem um antibiótico. Risco D: considere a modificação da terapêutica.
- **Vacina contra febre tifóide**: Antibióticos podem diminuir o efeito terapêutico da vacina contra febre tifóide. Apenas a tensão Ty21a atenuada ao vivo é afetada. A vacinação com vacinfóide atenuada ao vivo (Ty21a) deve ser evitada em doentes em tratamento com agentes antibacterianos sistémicos. O uso desta vacina deve ser adiado até pelo menos 3 dias após a interrupção dos agentes antibacterianos. Risco D: considere a modificação da terapêutica.

[3] Vancomycin Drug information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.micromedexsolutions.com

[4] Vancomycin (systemic): Drug information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.uptodate.com

[5] Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults (2020). Acedido a 27 janeiro em www.uptodate.com

Vancomicina: Farmacodinâmica

Padrão de Atividade

Tempo dependente:

- Devem ser administradas várias doses ao longo do tempo (12/12h, 8/8h, 6/6h)
- Objetivo: maximizar a duração da exposição.
- Tempo > MIC
- Interrupção da exposição da estirpe bacteriana infetante ao antibacteriano permite a sua multiplicação imediata e o desenvolvimento de resistências.

Existe também evidência de algum grau de atividade concentração dependente, na qual é administrada uma elevada concentração em cada toma.

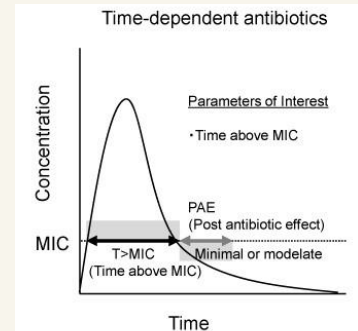


Figura 4: Curva concentração vs tempo para antibióticos tempo dependentes, em <https://www.omicsonline.org/articles-1images/JBB-S2-002-g002.html>

[5] Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults (2020). Acedido a 27 janeiro em www.uptodate.com
 [6] Rybak, M. J., L. A. Lodise, T. P. Levine, B. A. Bradley, J. S. Li, C. Mueller, B. A. Pai, M. P., Wong-Beringer, A., Rotschafsky, K. A., Maples, H. D., & Loma-Cerdá, M. (2020). Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 77(11), 835-864. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>

11

Monitorização Farmacocinética da Vancomicina

Razão da importância da Monitorização Farmacocinética da Vancomicina:

Caso as concentrações sanguíneas da vancomicina estejam abaixo da dose terapêutica, o tratamento é inefetivo e um maior risco do surgimento de resistências a este antibiótico. No caso de concentrações acima da dose terapêutica, a vancomicina apresenta toxicidade.



A concentração sérica deve estar entre 15 e 20 mg/L para:

- melhorar a penetração
- aumentar a probabilidade de obter concentrações séricas ótimas



Resultado clínico favorável

[7] Martin, J. H., Norris, R., Barras, M., Roberts, J., Morlock, M., & Jones, G. R. (2010). Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society Of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical biochemist. Reviews*, 31(1), 24-24.

12

Realidade do Hospital de Braga



Método Bayesiano

- Não requer linearização ou transformação de variáveis;
- Ajuste por mínimos quadrados ponderados (concentração e parâmetros);
- Utilização de algoritmos de busca.

$$OBJ_{Bayes} = \sum (P_j - P_j^*)^2 / \sigma^2 P_j + \sum (C_{obs} - C_{prev})^2 / \sigma^2_i$$



Vantagens:

- Necessita de informação mínima;
- Flexibilidade na utilização dos dados (baixa influência dos tempos de amostragem, erros analíticos e regimes posológicos);
- Admite a existência da variabilidade interindividual e imita o raciocínio clínico.



Desvantagens:

- Requer hardware/software adequados;
- Necessita de informação populacional;
- Utilidade limitada caso a informação disponível seja limitada.

[8] Brocks, D. R., Hamdy, D. A. (2020). Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters : an important component to include in the teaching of clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Research in pharmaceutical sciences* 45(6), 503–514. <https://doi.org/10.4103/1735-362.301335>

13

Realidade do Hospital de Braga



Método Bayesiano

Usar valores populacionais médios?

- Nem todos os doentes se encaixam na população;
- População pequena não representativa da população geral.

Necessidade de determinar parâmetros farmacocinéticos do doente



Realizar ajuste terapêutico



14

Realidade do Hospital de Braga



O software utilizado nos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Braga é **PKSAbbot®**

Este sistema tem as seguintes características:

- É acessível;
- Não dispensa o acompanhamento da evolução clínica do doente;
- Permite a introdução de parâmetros farmacocinéticos.

15

Bibliografia



- [1] Vancomycin. Drug Bank. Acedido a 27 janeiro em <https://go.drugbank.com/drugs/DB00512>
- [2] RCM Vancomicina. Acedido a 27 janeiro em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [3] Vancomycin Drug information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.micromedexsolutions.com.
- [4] Vancomycin (systemic): Drug information. (2021). Acedido a 27 janeiro em www.uptodate.com
- [5] Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults. (2020). Acedido a 27 janeiro em www.uptodate.com.
- [6] Rybak, M. J., Le, J., Lodise, T. P., Levine, D. P., Bradley, J. S., Liu, C., Mueller, B. A., Pai, M. P., Archer, G. F., Rotschafer, J. C., Rodvold, K. A., Maples, H. D., & Lomaestro, B. M. (2020). Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 77(11), 835-864. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>
- [7] Martin, J. H., Norris, R., Barras, M., Roberts, J., Morris, R., Doogue, M., & Jones, G. R. (2010). Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *The Clinical biochemist Reviews*, 31(1), 24-24.
- [8] Brocks, D. R., & Hamdy, D. A. (2020). Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters: an important component to include in the teaching of clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Research in pharmaceutical sciences*, 15(6), 503-514. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.301335>

16

ANEXO V – APRESENTAÇÃO SOBRE “UM DIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS”

UM DIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS

Ana Carolina Dias Rodrigues

Estágio nos Serviços Farmacêuticos do
Hospital de Braga



ÍNDICE

- Ensaio Clínicos
- Circuito do medicamento experimental
- Receção da medicação
- Dispensa da medicação
 - Manipulação
 - Informação
- Devolução da medicação e *Compliance* do tratamento
- Destruição da medicação
- Controlo da temperatura
- Monitorização de um Ensaio Clínicos



02

ENSAIOS CLÍNICOS

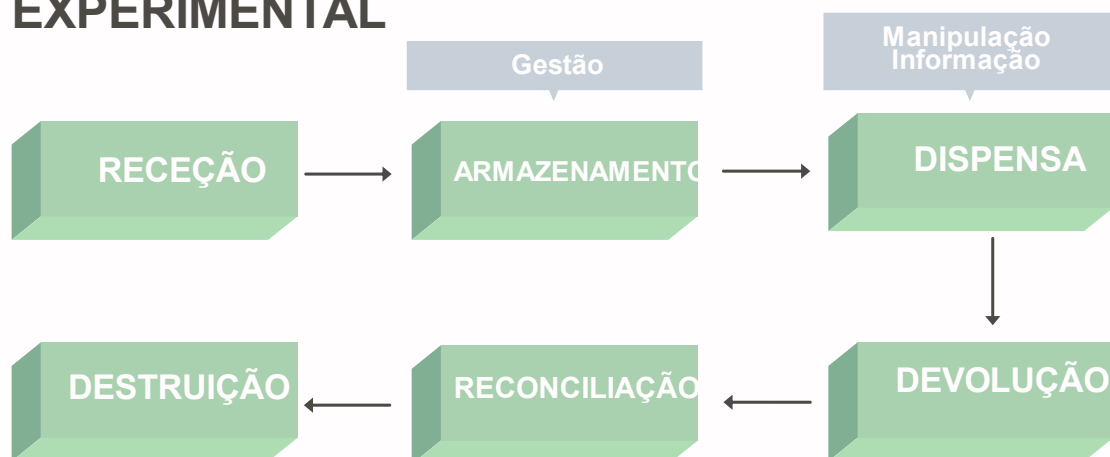
Os Ensaio Clínicos (EC) são estudos realizados nos seres humanos com a finalidade de descobrir ou avaliar os efeitos de um ou mais medicamentos experimentais.



03

Ensaio Clínicos. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaio-clinicos>

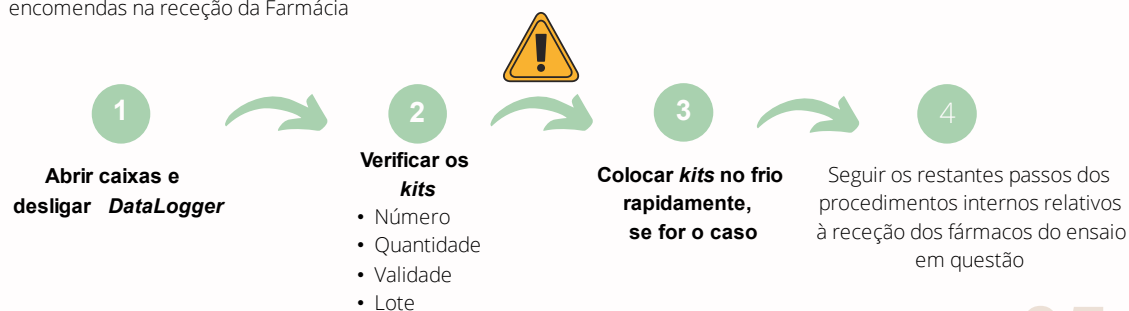
CIRCUITO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL



04

RECEÇÃO DA MEDICAÇÃO

Verificar ao longo do dia se existem encomendas na receção da Farmácia



É essencial guardar os documentos da encomenda, do registo da temperatura e da confirmação de receção da encomenda. **Devemos ter sempre tudo registado para ser facilmente rastreado.**

05

DISPENSA DA MEDICAÇÃO: MANIPULAÇÃO



A medicação pode ser preparada em 2 sítios diferentes, dependendo da situação:

Centro Clínico Académico de Braga (2CA-Braga)

Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos (UCPC)

Caso seja necessário preparar na câmara de fluxo laminar

Articulação com os farmacêuticos da câmara é muito importante:

- Os farmacêuticos dos EC recebem a prescrição.
- Levam o fármaco/placebo para a UCPC, juntamente com o procedimento e etiquetas, para ser preparado pelos farmacêuticos do hospital.
- Assim que a preparação estiver pronta devem avisar os farmacêuticos dos ensaios para estes recolherem e entregarem aos enfermeiros dos ensaios para posterior administração no Hospital de Dia do 2CA.

06

DISPENSA DA MEDICAÇÃO: INFORMAÇÃO



Os farmacêuticos dispensam a medicação oral diretamente ao doente no 2CA:

- Entregam os medicamentos, explicam como se tomam, referem potenciais efeitos adversos e tiram dúvidas aos doentes.
- Recebem as caixas dos medicamentos que o doente levou para casa anteriormente. Tudo o que foi administrado e tudo o que não foi deve ser entregue aos farmacêuticos para calcular a **compliance** do tratamento.

Caso a administração tenha de ser efetuada no 2CA (infusões ou administrações subcutâneas), esta será realizada pelos enfermeiros destinados aos ensaios clínicos, no Hospital de Dia do Centro, após entrega da medicação pelos farmacêuticos.

07

DEVOLUÇÕES DA MEDICAÇÃO E COMPLIANCE DO TRATAMENTO



DEVOLUÇÕES: No caso de medicação administrada em casa pelo doente, estes devem trazer a cartongem/os frascos/as seringas para serem guardados num local específico, de modo a que o monitor possa fazer a reconciliação terapêutica.



Cálculo da **compliance** pelos farmacêuticos

COMPLIANCE:

- Geralmente a **compliance** é calculada manualmente, mas existe o caso específico de um ensaio com um xarope, em que é disponibilizado um **Excel** que tem incluídas predefinições do peso dos frascos e das tomas.
- O intervalo ideal da compliance é entre 80 e 120% e, caso o valor calculado esteja fora do intervalo, deve notificar-se o investigador principal.
- Os resultados são enviados para coordenadores, monitores e para o investigador principal do respetivo ensaio.

08



DESTRUIÇÃO DA MEDICAÇÃO

Existem diferentes processos para a destruição da medicação dos ensaios clínicos:

- se a manipulação foi realizada no HB (SF ou CCA), a destruição segue o circuito normal do hospital;
- se for o caso de cartonagens, a destruição é feita no Departamento dos EC dos SF;
- no caso de medicação devolvida e/ou fora da validade, esta é entregue ao promotor de cada estudo.

09



CONTROLO DA TEMPERATURA

1



TRANSPORTE

É assegurado pelos **Dataloggers** que registam a temperatura durante o percurso

2



FRIGORÍFICOS E ARCAS

Através de sondas

3

VIGIE REPORTS

O sistema **Vigier** regista a temperatura dos frigoríficos continuamente (de 5 em 5 minutos). Os relatórios são retirados semanalmente e arquivados em capa própria.

4



REGISTO DE TEMPERATURA AMBIENTE DA SALA

Realizada de segunda a sexta, de manhã.

Ver máximo e mínimo para perceber se existiu algum desvio.

10

MONITORIZAÇÃO DE UM ENSAIO CLÍNICO

As visitas de monitorização são efetuadas periodicamente de forma a verificar todos os procedimentos envolvidos na realização do EC. No final de cada visita o monitor redige um relatório com tudo o que foi analisado e eventuais pontos pendentes, que é enviado a toda a equipa. O monitor:

- Analisa os dados de temperatura;
- Vê o *Pharmacy File* - o dossier da Farmácia relativo ao Ensaio e o *stock* da medicação;
- Verifica a medicação que tenha sido devolvida pelos doentes para ser reconciliada.

11

ANEXO VI - DOCUMENTO DA NOTIFICAÇÃO AO PORTAL RAM DO INFARMED

Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos			
 REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE		 Infarmed Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	
Data da Receção pela Autoridade		Nº submissão	
Notificador			
Nome e Apelido			
Tipo		Local de Trabalho	
Concelho		Telefone/Tlm	
Email			
Doente			
Iniciais do nome		Data de nascimento	
Sexo		Idade à data da RAM	
Peso		Altura	
Reações Adversas			
Reação1			
Descrição da RAM	Ampolas de Hidrocortisona Color 100 mg/2ml são acompanhadas por um solvente para solução injetável. A rotulagem de ambos indica Hidrocortisona Color 100 mg/2 ml Pó e solvente para		
Reação em MedDRA	No adverse drug reaction		
Data de início		Data de fim	
Duração		Gravidade	Não
Evolução	Desconhecido	Critério de gravidade	Não grave
Tratamento da RAM			

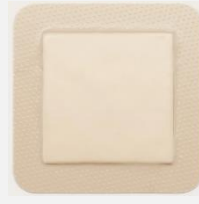
Medicamentos

Medicamento1			
Medicamento	Hidrocortisona Color		
Dosagem	100 mg/2 ml	Forma Farmacêutica	Pó e solvente para solução injetável
Dose diária	100 miligrama	Via de Administração	
Nº lote	005004	Indicação Terapêutica	
Data de Início		Data de fim	
Envolvimento	Suspeito		

Outras Informações

As ampolas de Hidrocortisona Color 100 mg/2ml são acompanhadas por um solvente para solução injetável. A rotulagem de ambos indica Hidrocortisona Color 100 mg/2 ml e solvente para solução injetável. Anexado a esta notificação podem ser encontradas fotografias a comprovar a descrição. Consideramos esta uma não conformidade grave. Tendo em conta as características inerentes ao fármaco, no que se refere à sua utilização por exemplo em caso de emergência, pode ocorrer a administração errada do solvente como sendo o fármaco ou vice-versa.

ANEXO VII – TABELA DE ALTERNATIVAS AOS PENSOS EM RUTURA

	Tamanho	Composição	Indicações
Biatain® Silicone¹ 	7,5x7,5 cm 10x10 cm 12,5x12,5 cm 15x15 cm 18x18 cm	Espuma de poliuretano, adesivo de silicone e camada superior semi-permeável.	Feridas exsudativas de diferentes graus: • Úlceras nas pernas • Úlceras de pressão • Úlceras de pé diabético (sem infecção) • Pós-operatório • Abrasões da pele.
Mepilex® Border Comfort² 	7,5x7,5 cm 10x10 cm 12,5x12,5 cm 15x15 cm 15x20 cm	Almofada absorvente com 3 camadas, adesivo de silicone e filme exterior respirável à prova de água.	Feridas exsudativas de diferentes graus: • Úlceras nas pernas • Úlceras de pressão • Úlceras de pé diabético • Pós-operatório • Abrasões da pele. Feridas em pele seca/necrótica em combinação com gel.
AQUACEL® Foam³ 	8x8 cm 7,5x7,5 cm 10x10 cm 10x20 cm 10x25 cm 15x15 cm 12,5x12,5 cm 17,5x17,5 cm	Gel de interface AQUACEL®, espuma absorvente, adesivo de silicone e barreira à prova de água e bactérias.	Feridas exsudativas de diferentes graus: • Úlceras nas pernas • Úlceras de pressão • Úlceras de pé diabético • Pós-operatório • Abrasões da pele.
Sorbact® Foam Gentle Border⁴ 	7,5x7,5 cm 10x10 cm 15x15 cm	Camada de contacto Sorbact®, espuma absorvente, adesivo de silicone e filme respirável à prova de água.	Feridas com exsudado moderado: • Cirúrgicas • Traumáticas • Úlceras de pressão • Úlceras diabéticas • Úlceras nos pés e nas pernas.

1. Biatain® Silicone. <https://www.coloplast.us/biatain-silicone-new-en-us.aspx#section=product-description> 3.
2. Mepilex® Border Comfort. <https://www.molnlycke.co.uk/products-solutions/mepilex-border-comfort/>.
3. AQUACEL® Foam Dressing. <https://www.convatec.com/products/pc-wound-aquacel-foam/aquacel-foam-dressing>.
4. Sorbact® Foam Gentle Border. <https://sorbact.com/product/sorbact-foam-gentle-border/>.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt