



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Laura Carmelina Santos Lopes

M

Relatório de Estágio Curricular

Laura Carmelina Santos Lopes

Farmácia Silva

De fevereiro de 2022 a junho de 2022

Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira

De julho a agosto de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Helena Maria Ferreira da Costa Ferreira
Carmo

Monitor Farmácia comunitária: Dr. Newton Ladeira Filho

Monitor Farmácia hospitalar: Dra. Andreia Cristina Laranjeiras Areias

Setembro 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 o 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, 2 de outubro de 2022

Laura Carmelina Santos Lopes

Agradecimentos

No culminar destes 5 anos de formação académica, começo por agradecer às duas instituições que me acolheram. Muito obrigada à Faculdade de Ciências Agrárias e do Ambiente da Universidade dos Açores, que tão bem me recebeu nos dois primeiros anos deste percurso e à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP) que me acolheu nos últimos 3 anos, por todos os ensinamentos quer a nível educacional quer pessoal. Um especial agradecimento à minha tutora de estágio, Prof.^a Doutora Helena Carmo, por todo o apoio prestado durante o estágio e na realização do presente relatório.

Aos meus pais, estarei sempre grata, por todo o sacrifício que fizeram para que pudesse concretizar este grande objetivo pessoal de me tornar farmacêutica. Obrigada também por todas as palavras de incentivo e motivação. À restante família, que por vezes longe, manifestaram sempre o seu apoio.

Ao meu namorado, pelo afeto, apoio e incentivo constante.

Aos meus amigos e colegas de curso, o meu sincero agradecimento, pelo companheirismo, ajuda e apoio prestado, pelos dias de estudo e pelos momentos felizes e inesquecíveis da minha vida académica.

A toda a equipa da farmácia onde realizei o estágio curricular, Farmácia Silva (FS), por me fazerem sentir membro integrante da equipa, pela paciência e por tudo o que me ensinaram. Um agradecimento especial ao meu monitor de estágio Dr. Newton Filho e à Dra. Aurélia Azevedo, pela disponibilidade e por todo o conhecimento transmitido, contribuindo assim, para o meu crescimento enquanto futura farmacêutica. Por último, mas não menos importante, o meu agradecimento a toda a equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira (HSEIT), pela partilha de conhecimentos, em especial um agradecimento à Dra. Andreia Areias por todo o apoio, disponibilidade e empenho prestado para que tirasse o melhor proveito do estágio no HSEIT e pela ajuda na elaboração do relatório.

Resumo

O estágio, com duração de 4 meses, efetuado na FS da ilha Terceira, em conjunto com o estágio, com duração de 2 meses, efetuado no HSEIT, marcam o fecho do ciclo de estudos no curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Desta forma, foi-me possível não só pôr em prática o conhecimento já adquirido ao longo destes 5 anos, mas também adquirir novos conhecimentos.

Este relatório divide-se em duas partes, sendo que a primeira parte se divide nas secções A e B. Na primeira parte, são brevemente descritos os locais onde realizei estágio, as equipas da FS e do HSEIT e as tarefas que desempenhei em cada local de estágio. São ainda descritas as atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular, que relacionam o conhecimento adquirido durante toda a formação académica, com a prática do dia-a-dia e com a pesquisa feita por mim ao longo do estágio. Aqui, serão abordadas as atividades realizadas na FS (secção A) e, em seguida, as atividades realizadas no HSEIT (secção B). Na segunda parte do relatório, serão descritos os temas desenvolvidos durante os meses de estágio. Em relação à farmácia comunitária, foram desenvolvidos dois temas. O primeiro tema desenvolvido foi sobre o fármaco liraglutido, em que abordei as diferentes características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco com ênfase na sua indicação na obesidade e na Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), foi tema abordado na formação interna na farmácia; o segundo foi sobre um fármaco utilizado na doença de Parkinson (DP), o opicapona em que, à semelhança do liraglutido, abordei as diversas características do fármaco e o seu mecanismo de ação. O último tema desenvolvido surgiu no âmbito do estágio na farmácia hospitalar, tendo sido sobre a monitorização terapêutica da vancomicina em doentes com infeção por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA). Abordei o fármaco vancomicina, as infeções hospitalares por MRSA e como deve ser feita a monitorização terapêutica da vancomicina em ambiente hospitalar, com ênfase nos modelos bayesianos. Este tema foi também apresentado à equipa da farmácia do hospital onde realizei o estágio.

Índice	
Declaração de Integridade	III
Agradecimentos	IV
Resumo	V
Índice	VI
Índice de figuras	VIII
Índice de tabelas	VIII
Índice de anexos	VIII
Abreviaturas	IX
Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Comunitária	1
Contextualização do estágio curricular	1
Cronograma e a sua explicação	1
Exemplo de atividades desenvolvidas	3
Atividade 1 – Educação para a saúde – Monitorização e aconselhamento na hipertensão arterial (HTA)	3
Atividade 2 – Clonazepam na Síndrome da Boca Ardente (SBA)	5
Atividade 3 – “Ostomias”	6
Secção B – Farmácia Hospitalar	8
Contextualização do estágio curricular	8
Cronograma e a sua explicação	8
Exemplos de atividades desenvolvidas	10
Atividade 1 – Profilaxia da Toxoplasmose em Neonatos	10
Atividade 2 – Aflibercept no Edema Macular Diabético	11
Atividade 3 – Extravasamento de Citotóxicos	12
Parte 2 – Temas de desenvolvimento	14
Tema 1 – Liraglutido	14
Estrutura do Liraglutido	16
Saxenda e Victoza- Indicações terapêuticas	16
Mecanismo de ação	17
Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção	17

Sexo	18
Peso Corporal	18
Gravidez	18
Interações medicamentosas e outros tipos de interação	19
Principais Advertências.....	19
Pancreatite aguda	19
Lítíase Biliar/ Colecistite	20
Doenças da tireoide	20
Frequência cardíaca	20
Desidratação	20
Conclusão	20
Tema 2 – Opicapona na DP.....	21
DP	21
Possíveis fatores de risco da DP	21
Terapia farmacológica da DP.....	22
Enzima COMT	23
Opicapona.....	24
Metabolismo da opicapona	24
Farmacocinética e Farmacodinâmica da Opicapona.....	24
Posologia e Administração da Opicapona	25
Contraindicações	25
Interações medicamentosas com a opicapona.....	25
Efeitos Adversos	25
Eficácia da opicapona no perfil farmacocinético da levodopa	26
Considerações Finais.....	27
Tema 3 – Monitorização Terapêutica: Vancomicina em doentes com infeção por MRSA	27
Farmacocinética Clínica.....	27
Infeções por MRSA no hospital e o seu tratamento	28
Vancomicina.....	29
Mecanismo de ação da vancomicina	29
Farmacocinética/Farmacodinâmica:	29
Efeitos adversos.....	30

Monitorização terapêutica da vancomicina para infeções graves por MRSA	30
Modelo Bayesiano.....	31
Monitorização da vancomicina em neonatos:.....	32
Monitorização da vancomicina em crianças e adolescentes	32
Monitorização da vancomicina em Adultos e Adultos Obesos:	33
Considerações finais.....	33
Conclusão	35
Bibliografia.....	36
Anexos	44

Índice de figuras

Figura 1 – Estrutura do Liraglutido.	16
Figura 2 – Atividade da enzima COMT vs tempo.	26

Índice de tabelas

Tabela 1 – Plano das atividades realizadas ao longo do estágio na FS.	1
Tabela 2 – Plano das atividades realizadas durante o estágio no HSEIT.	8
Tabela 3 – Medidas a tomar em caso de extravasamento de fármacos.	13

Índice de anexos

Anexo I – Questionário feito na atividade “Educação para a saúde – Monitorização e aconselhamento na HTA”.	44
Anexo II – Panfleto entregue aos participantes da atividade “Educação para a saúde – Monitorização e aconselhamento na HTA”.	44
Anexo III – Termo de Consentimento Informado entregue aos participantes do estudo “Educação para a saúde – Monitorização e aconselhamento na HTA”.	45
Anexo IV – Resultados obtidos da atividade “Educação para a saúde – Monitorização e aconselhamento na HTA”.	45
Anexo V – Apresentação em formato PowerPoint da formação interna “Ostomias”.	49
Anexo VI – Intervenção farmacêutica em ostomias.	63
Anexo VII – Apresentação em formato PowerPoint da formação interna “Liraglutido”.	64
Anexo VIII – Apresentação em formato PowerPoint da formação interna “Monitorização Terapêutica: Vancomicina em doentes com infeção por MRSA”.	70

Abreviaturas

AUC – Área sob a curva

AUC₂₄ – Área sob a curva diária

AUC₂₄/CMI – Divisão da área sob a curva diária pela concentração mínima inibitória

AUE – Autorizações de Utilização Excecional

BPF – Boas Práticas Farmacêuticas

cAMP – Adenosina monofosfato cíclica

CMI – Concentração mínima inibitória

C_{max} – Concentração máxima

COMT – Enzima Catecol O-Metiltransferase

CS – Centro de Saúde

DM1 – Diabetes *Mellitus* tipo 1

DM2 – Diabetes *Mellitus* tipo 2

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DP – Doença de Parkinson

DPP-4 – Dipeptidil peptidase-4

EMD – Edema macular diabético

FDA – Food and Drug Administration

FFUP – Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

FS – Farmácia Silva

GABA – Ácido-γ-aminobutírico

GIP – Polipeptídeo insulínico dependente de glucose

GLP-1 – Glucagon like-peptide 1

GLP1R – Recetor de GLP-1

HTA – Hipertensão arterial

HSEIT – Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira

IMAO – Inibidores da Monoamina oxidase

IMC – Índice de massa corporal

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

INR – Razão normalizada internacional

INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

MAO-B – Monoamina oxidase-B

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

NEP – Endopeptidase neutra

NICE – The National Institute for Health and Care Excellence

NTS – Núcleo do trato solitário

OMS – Organização Mundial da Saúde

RAA - Região Autónoma dos Açores

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SBA – Síndrome da Boca Ardente

SGLT2 – Cotransportador de sódio-glicose 2

TA – Tensão Arterial

TDM – Monitorização terapêutica de fármacos

USI – Unidade de Saúde de Ilha

UTC2 – Unidade de tratamentos cirúrgicos 2

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

VEGFR-1 – Recetor-1 do Fator de crescimento endotelial vascular

VEGFR-2 – Recetor-2 do Fator de crescimento endotelial vascular

Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia comunitária foi realizado na FS, cuja duração foi de quatro meses. Teve início a 9 de fevereiro, terminou a 8 de junho e foi orientado pelo seu farmacêutico adjunto, Dr. Newton Ladeira Filho.

De forma a atender às necessidades dos utentes e clientes, a farmácia é composta por 9 balcões de atendimento (7 para atendimento geral e 2 para compra de produtos de higiene, cosmética, perfumaria, ortopedia e produtos para mãe e bebé), pela área de exposição, pelo armazém, pelo laboratório, pela loja online e por dois gabinetes de apoio personalizado, que permitem o diálogo confidencial com o utente, a administração de vacinas e a determinação de parâmetros bioquímicos.

A FS localiza-se no Largo Conde da Praia da Vitória nº26, concelho da Praia da Vitória, ilha Terceira, Região Autónoma dos Açores (RAA). Encontra-se próxima do Centro de Saúde (CS) local e de outros serviços, nomeadamente lar de idosos, instituições bancárias, escolas, zonas comerciais e tribunal. A farmácia é de fácil acesso, havendo uma paragem de autocarros próxima e um parque de estacionamento em frente.

A equipa da FS é constituída pela Dra. Maria Conceição Silva, proprietária e diretora técnica da FS, pelo farmacêutico adjunto Dr. Newton Filho, por três farmacêuticos, dois técnicos de farmácia, 3 técnicos auxiliares de farmácia, uma auxiliar de limpeza, dois trabalhadores no gabinete da loja online, uma pessoa responsável pelo marketing e comunicação, um funcionário responsável pelo armazém/entrada de encomendas e três estagiários, responsáveis pela venda de produtos de cosmética, perfumaria, entre outros. Desde logo, deparei-me com uma equipa coesa, dinâmica e com um grande espírito de entreajuda.

Cronograma e a sua explicação

Tabela 1 – Plano das atividades realizadas ao longo do estágio na FS.

Atividades	A partir de 9 de fevereiro	Março	Abril	Maio	Até 8 de junho
Conferência e receção de encomendas	✓	✓			
Armazenamento de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo de prazos de validade e de stocks		✓	✓	✓	
Conferência de receituário			✓	✓	✓
Gestão de devoluções		✓		✓	
Medição de parâmetros bioquímicos		✓	✓	✓	✓
Encomendas instantâneas		✓	✓	✓	✓
Formações assistidas		✓	✓	✓	
Atendimento autónomo		✓	✓	✓	✓
Preparação de medicamentos manipulados	✓	✓	✓	✓	✓

Estudo: “Educação para a Saúde-Monitorização e Aconselhamento na Hipertensão”			✓	✓	✓
Projeto “Opicapona na Doença de Parkison”					✓
Atividade: “Clonazepam na Síndrome da Boca Ardente”			✓		
Formação interna “Ostomias”	3 de junho				
Formação interna “Liraglutido”	1 de agosto				

Durante o estágio, tive oportunidade de observar e, posteriormente, realizar diversas atividades relacionadas com a farmácia comunitária. Na tabela 1, onde se encontram descritas as atividades realizadas, é possível observar que o armazenamento de encomendas, o atendimento ao balcão, a medição de parâmetros bioquímicos (determinação de triglicerídeos, colesterol total e valores de glicose no sangue) e a medição da tensão arterial (TA) foram as atividades a que mais tempo dediquei. Para que o atendimento ao público fosse o melhor possível, acedi aos diversos decreto-lei relacionados com os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), estupefacientes, psicotrópicos e o manual de Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para a farmácia comunitária.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, o farmacêutico tem um papel fulcral na utilização racional dos medicamentos e na informação aos doentes quanto à sua responsabilidade no uso correto dos medicamentos. A dispensa dos medicamentos pelo farmacêutico deve realizar-se no respeito pelo uso racional do medicamento, assim como no benefício do doente e da saúde pública. Os medicamentos são classificados como MSRM quando constituem um risco para a saúde do doente, caso sejam usados sem vigilância médica ou quando utilizados frequentemente em doses consideráveis para fins diferentes a que se destinam, caso se destinem à administração por via parentérica ou quando contenham substâncias ou preparações cuja ação e reações adversas precisem de ser explicadas. Estes, carecem de prescrição médica por profissionais de saúde habilitados, para serem dispensados (1).

Os psicotrópicos e estupefacientes são medicamentos utilizados na prática clínica na terapêutica de diversas doenças. Contudo, estão geralmente relacionados a atos ilícitos e por isso são substâncias muito controladas pelas autoridades competentes (2). No Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, estão descritas as regras que devem ser instituídas ao longo de todo o ciclo de vida destes medicamentos. Relativamente ao aviamento destas substâncias, só devem ser fornecidas as substâncias ou preparações mediante receita médica ou médico-veterinária. As farmácias devem inserir no registo informático, a menção das receitas aviadas relativas a estas substâncias e preparações no qual conste o número da receita, o médico prescritor, a identificação e idade do adquirente e a data da entrega. O fornecimento destas substâncias é comunicado posteriormente à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED)(3).

Segundo as BPF, na cedência de medicamentos na indicação farmacêutica, o farmacêutico é responsável por selecionar um MNSRM, ou outro tratamento não farmacológico, após a sua

avaliação, com o objetivo de tratar uma afeção menor (problema de saúde não grave, autolimitado, de curta duração, que não esteja relacionado com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do utente) (4).

Ainda em relação ao atendimento ao público, primeiramente observei o atendimento feito pelo meu monitor ou por outro farmacêutico, para que fosse possível a familiarização com o sistema informático (SIFARMA 2000), depois passei a fazer atendimento supervisionado e por último atendimento autónomo (início a 2 de março). Tive a oportunidade de dispensar, MSRM, MNSRM, estupefacientes, psicotrópicos e suplementos alimentares. As formações a que assisti também foram uma mais-valia no aconselhamento ao utente.

Relativamente à produção de medicamentos manipulados, tive a oportunidade de preparar solução aquosa de bicarbonato de sódio 8,4%, suspensão oral de trimetoprim a 1%, creme de gentamicina, betametazona e clotrimazol 20%, vaselina salicilada 15%, pomada de enxofre a 6% e pomada de ácido salicílico a 10% com a supervisão de um farmacêutico.

Assisti a uma reunião entre o farmacêutico adjunto e um delegado comercial de um laboratório. Nesta reunião, percebi a importância do farmacêutico ter espírito crítico e fiquei com uma ideia sobre como se fazem as negociações de preços e campanhas. Além do mais, foi-me explicado como fazer as encomendas diárias e como proceder para que a farmácia tenha stock suficiente para servir o utente, mas não em excesso. Ou seja, para evitar que falem medicamentos quando os utentes o procuram, mas também para que os medicamentos que dão entrada na farmácia tenham boas condições de armazenamento e seja possível o seu pagamento. Após essa breve explicação, e de ter observado como se fazem as encomendas diárias, tive a oportunidade de realizar uma das encomendas com supervisão, com o intuito de aprender e fomentar em mim a capacidade de decisão e espírito crítico.

Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 – Educação para a saúde – Monitorização e aconselhamento na hipertensão arterial (HTA)

Contextualização: Na FS, existia, por parte da equipa, a percepção de que os utentes hipertensos não monitorizam a TA com a frequência que deviam, cingindo-se à toma da medicação sem avaliar a sua eficácia. Uma vez que a HTA é uma condição médica grave, uma doença silenciosa, que aumenta de forma significativa o risco de doenças cardiovasculares, sentiu-se a necessidade de fazer uma intervenção farmacêutica junto dos utentes, englobando não só doentes já com o diagnóstico da HTA, como também outros que pudessem ter esta patologia ainda por diagnosticar (5).

Desenvolvimento: Para o efeito, foram selecionados aleatoriamente os participantes para este estudo, convidando os utentes que se dirigiam à farmácia para avaliarem a sua TA, cuja medição foi repetida consoante a necessidade e disponibilidade do utente. Para além da medição da TA, foi feito um questionário para facilitar o aconselhamento farmacêutico, em que se pretende avaliar a percepção do utente em relação à HTA (Anexo I).

Com o resultado das medições efetuadas, e atendendo às respostas ao questionário, os participantes foram alertados para a importância de ter os valores de TA controlados e informados sobre quais as medidas não farmacológicas que podem adotar para este fim.

As medidas não farmacológicas abordadas para prevenir e tratar a HTA foram: não fumar, fazer exercício físico regularmente, evitar o consumo de sal, açúcar e álcool, controlar o peso corporal, comer mais frutas e legumes, limitar a ingestão de alimentos ricos em gorduras saturadas e trans (6).

Foi também entregue aos participantes um mini panfleto com uma zona onde podiam registar a sua TA, a data e as pulsações. O panfleto informava também sobre as definições e classificações dos níveis de pressão arterial, segundo a Sociedade Portuguesa da Hipertensão (Anexo II).

O interesse da realização desta atividade foi reconhecido pela Comissão de Ética da FFUP, que emitiu um parecer favorável à realização da mesma. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado (Anexo III), onde autorizaram a sua participação na atividade e permitiram ainda, a publicação dos resultados obtidos em publicações de natureza científica.

A população em estudo tinha idades compreendidas entre os 28 e os 81 anos com idade média de 58 anos de idade. Na análise de resultados (Anexo IV), foi tida em conta a primeira medição da TA, não entrando em conta para os resultados as medições seguintes.

Discussão de Resultados/Conclusão: Segundo o artigo *“Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants”*, publicado em 2021, estima-se que 1,4 mil milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de TA alta, e destes apenas 14% terá a TA controlada. Foi referido ainda que, em todo o mundo, a HTA, a pré HTA, e outras alterações da TA, são responsáveis por 8,5 milhões de mortes causadas por acidente vascular cerebral, doença isquémica do coração, outras doenças vasculares e doença renal (7).

Com bases nesses dados, considero que a atividade foi relevante pelo apoio direto junto aos utentes e pela abordagem desta importante temática na FS. Na população em estudo, 56% tinha a TA controlada (ótima, normal e normal alta). Em relação ao tratamento da HTA, 66% das pessoas que o fazem são mulheres.

Segundo um estudo do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), em 2015 a prevalência da HTA em Portugal era superior em pessoas com mais idade e em homens (39,6%) (8). Através da medição da pressão arterial, verificou-se que 40,63% das mulheres e 44% dos homens tinham valores correspondentes a HTA. A percentagem de homens que respondeu sofrer de HTA é inferior ao número de mulheres, 50% e 59,4 %, respetivamente. A minha população em estudo é muito mais reduzida do que a população em estudo pelo INSA podendo não ser representativa daquilo que realmente acontece. Para além disso, não é possível concluir se os utentes são hipertensos apenas com base no resultado de uma das medições, já que a pessoa pode não ter HTA crónica, mas sim um valor pontual de pressão arterial alta, devido a, por exemplo, stress.

Existem mais pessoas a fazer tratamento para a HTA do que pessoas conscientes de que sofrem da doença, o que significa que não lhes foi explicado que esta é uma doença crónica, e não uma situação pontual. Mesmo a fazer tratamento, a quantidade de pessoas que monitoriza frequentemente a pressão arterial é inferior ao número de pessoas que não frequentemente fazem, o que demonstra que não é dada a devida importância à monitorização destes valores. Muitos doentes alegaram ainda que, devido à pandemia provocada pelo SARS-CoV-2, tiveram um menor acesso aos cuidados de saúde e, por isso, monitorizavam menos a TA.

25% das pessoas não sabia os cuidados a ter com a TA. Destes 25%, apenas 8% são doentes a fazer tratamento para a HTA. Estes valores podem indicar que após acompanhamento médico e farmacêutico é possível o doente estar mais informado sobre a patologia que sofre. No entanto, não deixa de ser preocupante a falta de literacia em saúde de alguns dos doentes.

Posso concluir também que os doentes que fazem tratamento dão mais importância ao medicamento do que a medidas não farmacológicas e à frequência de monitorização da TA. Além do mais, é possível verificar que o número de homens com valores correspondentes a HTA de grau 1 e a HTA de grau 2 na população em geral em estudo é igual ao número de homens que toma medicação. Este facto vem comprovar que a medicação não está a ser eficaz nestes homens. Aliás, mais de 50% das pessoas que fazem medicação (56,7%) não tem a TA controlada, o que comprova que não existe eficácia terapêutica. A maioria dos doentes em tratamento considera que a sua medicação é eficaz, o que foi corroborado, na prática, pelos valores de TA que estes apresentaram.

Fiz referência ao médico a 5 mulheres e a 1 homem devido a valores excessivamente elevados de TA. As pessoas com HTA de grau 1 ou com TA normal/alta foram convidadas por mim a regressar à farmácia para novas medições de TA. Após a minha intervenção, sei de, pelo menos 2 indivíduos do sexo feminino, que procuraram ajuda médica. Um deles foi diagnosticado com HTA, com início de terapêutica, e o outro teve um reajuste na medicação por falta de eficácia.

Atividade 2 – Clonazepam na Síndrome da Boca Ardente (SBA)

Contextualização: Esta atividade surgiu durante um atendimento que fiz ao balcão na FS. Neste atendimento, o utente trouxe uma prescrição com clonazepam e descreveu-me sintomas que não os comumente referenciados e para os quais não estão indicados a toma de clonazepam. Por indicação médica, o fármaco era para ser utilizado topicamente. Para que a dispensa do medicamento fosse feita da melhor forma, e para garantir que não era um erro de prescrição, fiz uma breve pesquisa sobre o fármaco.

Desenvolvimento: O clonazepam atua no sistema nervoso central e é considerado um antiepilético e anticonvulsivante. As suas propriedades farmacológicas são comuns às benzodiazepinas, incluindo propriedades anticonvulsivas, sedativas, miorelaxantes e ansiolíticas. (9).

O clonazepam está indicado para a maioria das formas de epilepsia, síndrome de Lennox-Gastaut, crises mioclónicas, crises atónicas, espasmos infantis e crises tónico-clónicas (9). Na SBA o doente sente dor/queimação ou desconforto crónico da mucosa oral (sem lesões aparentes), geralmente na língua, palato duro e/ou lábios. Associado a estes sintomas pode haver xerostomia, disestesia e disgeusia (10-12).

Uma vez que o conhecimento da patogénese da SBA é limitado, existindo falta de orientações clínicas sobre quais os tratamentos eficazes, o seu tratamento é difícil, e a sua escolha feita com base na evidência (11,12).

Como os recetores do ácido- γ -aminobutírico (GABA) são fortemente expressos nas fibras nervosas e como a sua ativação leva a uma alteração da sensibilidade mecânica destas fibras, parece que estes desempenham um papel importante na patogénese da doença. Por esta razão, as benzodiazepinas ao serem agonistas destes recetores são uma opção no tratamento da SBA (12).

As benzodiazepinas, por serem agonistas dos recetores GABA, foram propostas (e utilizadas) no tratamento da SBA, sendo o clonazepam a benzodiazepina mais utilizada por apresentar a melhor evidência de eficácia quer a nível tópico ou sistémico (11,12).

Verificou-se que o clonazepam é mais eficaz em doses baixas e/ou utilizado topicamente. No entanto, o clonazepam é eficaz na remissão de sintomas em doentes com SBA, tanto a curto como a longo prazo, quer a administração seja tópica ou sistémica. Não foi observada ligação entre ansiedade/depressão (psicopatologia) e a eficácia das benzodiazepinas na SBA, o que é indicativo de que se trata de um mecanismo de ação diferente do mecanismo como ansiolítico (12,13).

O clonazepam é usado topicamente através da dissolução do comprimido na boca com a saliva e deixar por 3 minutos sem engolir, perto do local onde é sentido o desconforto da mucosa oral, de seguida é expectorado (14).

Em relação aos estudos feitos para comprovar a eficácia do clonazepam administrado topicamente, Woda *et al.*, 1998 verificaram que o clonazepam administrado topicamente na dose de 1 a 3 mg/dia em doentes com SBA, resultou na melhoria a longo prazo dos sintomas (alívio da dor parcial e até mesmo total na maioria dos doentes) (15). Gremeau-Richard *et al.*, 2004 concluíram que o uso de 3 mg de clonazepam tópico em doentes com SBA levou à melhoria dos sintomas a curto prazo (16). Por fim, Rivera Campillo *et al.*, 2010 estudaram o uso de clonazepam tópico na dosagem de 0,5 a 2 mg/dia em doentes com SBA, tendo sido observada a melhoria dos sintomas, quer a curto como a longo prazo (17).

Quanto aos estudos feitos sobre a administração sistémica de clonazepam em doentes com SBA, Amos *et al.* (2011) concluíram que uma administração de clonazepam com dosagem compreendida entre os 0,5 mg/dia e os 2,25 mg/dia resulta numa melhoria dos sintomas da SBA a longo prazo (18). Heckmann *et al.*, 2012 concluíram que a administração sistémica de 0,5 mg de clonazepam por dia provoca a melhoria dos sintomas a longo prazo (19).

Conclusão: Com base na minha pesquisa, pude concluir que o clonazepam é utilizado na prática clínica para o tratamento dos sintomas da SBA, embora este uso do fármaco não esteja indicado no resumo das características do medicamento (RCM). Tendo em conta que os sintomas relatados pelo utente coincidiam com os sintomas desta síndrome, e que o utente referiu já ter tentado outros tratamentos, mas sem sucesso, pude concluir que o clonazepam foi prescrito para ser utilizado topicamente naquele utente. Com esta atividade fiquei a conhecer outra aplicação do clonazepam na prática clínica.

Atividade 3 – “Ostomias”

Contextualização: A realização desta atividade surgiu após verificar que na FS, esta era uma área pouco explorada pela equipa e que a venda destes dispositivos era muito pouco frequente. A FS, encontrava-se numa fase de adaptação à dispensa dos mesmos, uma vez que, a comparticipação a 100% destes dispositivos médicos é relativamente recente na RAA.

Intervenção: O regime de comparticipação feita pelo Estado aos beneficiários do sistema nacional de saúde e de outros subsistemas de saúde públicos relativamente ao preço dos dispositivos médicos para apoio a doentes com incontinência/retenção urinária e doentes ostomizados foi determinado pela Portaria nº248/2016 (20) e pela Portaria nº92-F/2017 (21) (alteração à primeira Portaria). A comparticipação a estes doentes corresponde à totalidade do preço de venda ao público e a dispensa

é feita em farmácias de oficina (22). Após ter sido reconhecido o interesse público na aplicabilidade das portarias acima referidas, em 2021 os doentes com incontinência/ retenção urinária e doentes ostomizados da RAA passaram a ser abrangidos no regime de comparticipação em farmácias de oficina segundo a portaria nº92-F/2017 (21), pela Portaria n.º 99/2021 de 17 de setembro de 2021 (23).

A palavra estoma, deriva do grego e significa “abertura” ou “boca” e é utilizada comumente para designar uma abertura intencional feita por um cirurgião. Esta abertura permite uma comunicação de órgãos, como a traqueia, o esófago, o intestino e a bexiga, com o exterior ou com outro órgão (24).

As ostomias mais comuns são as de eliminação (ileostomia, colostomia e urostomia), em que a abertura para o exterior é conseguida através da parede abdominal, permitindo a eliminação de efluentes digestivos ou urinários (25).

Para que a equipa adquirisse um maior conhecimento sobre este tema, realizei uma apresentação (Anexo V), com a duração aproximada de 25 minutos. Abordei o quadro legal em vigor para estes dispositivos, a classificação de ostomias, em que casos se fazem esse tipo de cirurgia, os dispositivos e acessórios usados em cada caso e os cuidados que o doente deve ter com o estoma e em diferentes situações da sua vida. A abordagem foi essencialmente dedicada a ostomias de eliminação, por serem as mais comuns. No entanto, também foi feita uma pequena abordagem às traqueostomias.

Conclusão: A equipa da FS demonstrou interesse pelo tema, por ser desconhecido pela maioria. Como a abordagem foi simples e prática, creio que ajudei a equipa a entender mais sobre o assunto, melhorando o atendimento a estes doentes. Adicionalmente, utilizei as recomendações da Associação Nacional de Farmácias sobre a intervenção farmacêutica em ostomias como fio condutor do meu trabalho (Anexo VI) (26).

Secção B – Farmácia Hospitalar

Contextualização do estágio curricular

O estágio no HSEIT foi realizado de 1 de julho a 31 de agosto.

O HSEIT fica situado no concelho de Angra do Heroísmo, Ilha Terceira. Localiza-se perto de estabelecimentos comerciais, de restauração e é de fácil acesso. Tem uma paragem de autocarros/minibus com ligação rápida ao centro da cidade e, conseqüentemente, às restantes freguesias. Além do mais, apresenta um vasto espaço para estacionamento de viaturas.

A instituição é constituída por salas de realização de meios complementares de diagnóstico e terapêutica, espaços dedicados à ressonância magnética, radioterapia, tomografia computadorizada, medicina nuclear, angiocardiografia hemodinâmica. Existem ainda salas para regime de tratamento de Hospital de dia, áreas de atendimento em urgência geral, Ginecologia/Obstetrícia e Pediatria e sala de operações.

Outros dos serviços que o HSEIT proporciona aos doentes são a Consulta externa, com diversas especialidades; Hospital de Dia; Imagiologia; Serviço Social; Laboratório de Patologia Clínica; Medicina Física e Reabilitação; Bloco Operatório; Anestesiologia; Serviço de Internamento, que se divide em 4 unidades de tratamento e 2 unidades de tratamento cirúrgico; Psiquiatria; Pediatria/Neonatologia; Ginecologia/Obstetrícia; e Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente. Nas unidades de tratamento, os doentes são alocados consoante as especialidades existentes.

Na RAA, existem ilhas que não possuem unidades de saúde hospitalares. Por esta razão, o HSEIT presta serviço à população a partir dos agrupamentos por Unidade de Saúde de Ilha (USI) e dos respetivos CS. A USI Terceira é constituída pelo CS da Praia da Vitória e pelo CS de Angra do Heroísmo. A USI Graciosa é constituída pelo CS de Santa Cruz, e a USI de São Jorge pelo CS das Velas e pelo CS da Calheta. O HSEIT envia mensalmente medicação de ambulatório às USI de outras ilhas e tem condições de armazenamento de congelação a temperaturas ultrabaixas de vacinas, que necessitam estar acondicionadas entre -90°C e -60°C para estas USI. Além do mais, faz empréstimo de medicamentos quando há possibilidade de cedência, para outras USI. A equipa dos serviços farmacêuticos é composta por 14 farmacêuticos, 8 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, 7 assistentes operacionais, 3 assistentes técnicas e uma técnica superior de gestão. Ao longo do estágio, fui alocada nas várias áreas de atuação farmacêutica, com a orientação dos farmacêuticos da equipa.

Cronograma e a sua explicação

Tabela 2 – Plano das atividades realizadas durante o estágio no HSEIT.

Dias	Atividades
1 de julho	Reunião com o monitor de estágio e diretora de serviço – planeamento do estágio; Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos; Descrição do funcionamento dos Serviços Farmacêuticos; Apresentação do serviço e colaboradores; Manual de BPF em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos e Manual da Farmácia Hospitalar do Infarmed;

4 de julho	Gestão das aquisições – Ponto de Encomenda, Pedido de Compra, Nota de Encomenda, Gestão das Faltas; Autorizações de Utilização Excepcional (AUE) e Anexos VII
5 de julho	Receção, conferência e armazenamento de medicamentos; Gestão dos prazos de validade nos Serviços Farmacêuticos; Emissão de Notas de Encomenda e legislação das aquisições; Comissão de Farmácia e Terapêutica. Formulário Farmacoterapêutico do HSEIT. Formulário Nacional de Medicamentos; Comissão de Ética; Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência; Farmacotecnia (Não estéreis) - Funcionamento, organização, legislação. Reembalagem
6 de julho	Farmácia de Ambulatório – Funcionamento, organização, legislação, patologias, medicamentos, armazém avançado; Procedimento de envio de terapêutica para as USI.
7 a 19 de julho	Atendimento na Farmácia de Ambulatório
20 e 21 de julho	Unidade de Preparação de Estéreis – Validação final e inicial; Distribuição Tradicional /Personalizada; Estupefacientes/ Psicotrópicos e Hemoderivados; Farmacotecnia.
22 a 28 de julho	Distribuição Tradicional /Personalizada; Estupefacientes/ Psicotrópicos e Hemoderivados; Farmacotecnia.
29 de julho	Distribuição individual diária em dose unitária
1 a 19 de agosto	Unidade de Preparação de Estéreis e Unidade de Preparação de Citotóxicos – Validação final e inicial; Acompanhamento em “visita médica”; Distribuição Tradicional /Personalizada; Estupefacientes/ Psicotrópicos e Hemoderivados; Farmacotecnia.
22 a 26 de agosto	Unidade de Preparação de Estéreis e Unidade de Preparação de Citotóxicos – Validação final e inicial; Distribuição individual diária em dose unitária; Distribuição Tradicional /Personalizada; Estupefacientes/ Psicotrópicos e Hemoderivados; Farmacotecnia; Acompanhamento em “visita médica”; Preparação do tema a apresentar.
29 a 31 de agosto	Observação da administração de medicamentos quimioterapêuticos aos doentes em Hospital de Dia; Apresentação do tema “Monitorização Terapêutica: Vancomicina em doentes com infeção por MRSA”; Observação da administração de medicamentos em doentes numa unidade de internamento

Além das atividades acima referidas, sempre que havia preparações de formas farmacêuticas não estéreis, fazia a observação da validação de lote com a farmacêutica responsável pelo laboratório.

Devido à pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, o acompanhamento da “visita médica” pelos farmacêuticos passou a ser feita sem o contacto direto com os doentes. Fiz o acompanhamento de duas “visitas médicas”, que consistiam numa reunião em que eram discutidos os casos clínicos com a presença de médicos, de um farmacêutico e, numa das duas reuniões, também com a presença de um enfermeiro. Uma vez que uma das visitas foi a uma unidade de internamento para cirurgias, e como não havia contacto com os doentes, eram tiradas fotografias às áreas cirúrgicas que mereciam maior atenção para posterior discussão em reunião. Cada médico apresentava os seus doentes, com uma breve descrição da história clínica do doente, exames de diagnóstico que realizou, o que pretendia que o doente realizasse e os fármacos administrados a cada doente. Sempre que fosse conveniente, havia a intervenção das outras pessoas presentes.

De um modo geral, creio ter tido contacto com as consideradas valências mais comuns em estágio de farmácia hospitalar, à exceção dos radiofármacos e preparação de misturas para nutrição parentérica.

Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1 – Profilaxia da Toxoplasmose em Neonatos

Contextualização: O farmacêutico hospitalar é responsável pela validação da prescrição médica. É capaz de comprovar a estabilidade e incompatibilidades associadas ao fármaco e ainda é seu dever avaliar a posologia prescrita de acordo com as características do doente, via de administração e duração do tratamento (27). Depois de ter sido feita a validação farmacêutica da prescrição médica e de preparada a medicação para um recém-nascido, surgiu uma dúvida por parte dos enfermeiros do serviço de neonatologia sobre como seria a melhor forma de administrar os papéis medicamentosos dos fármacos usados na profilaxia da toxoplasmose (sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico) ao bebé. Também era importante saber qual seria a forma de administração mais adequada após alta hospitalar do utente (feita por um cuidador), a fim de promover o bom uso do medicamento e a adesão à terapêutica. Tendo em conta esta questão, fiz uma pequena pesquisa sobre o assunto.

Desenvolvimento: Segundo A. A. Aguirre *et al.*, 2019, a toxoplasmose é uma infeção causada pelo parasita *Toxoplasma gondii* e tem grande importância a nível de saúde pública em todo o mundo. A infeção inicial ao ser adquirida pela gestante pode atravessar a placenta e dessa forma atingir o feto. Na maioria das vezes os recém-nascidos não apresentam sinais clínicos desta infeção à nascença, podendo verificar-se estes sinais mais tarde. Como não se sabe se o recém-nascido está ou não infetado à nascença, a profilaxia deve ser logo iniciada e só é interrompida após dois testes serológicos negativos, com intervalo de um mês, que demonstrem que o bebé não foi infetado (28).

A terapêutica no recém-nascido é feita com pirimetamina (1 mg/kg/dia durante 3 dias e depois de 2/2 dias) e sulfadiazina (100 mg/kg/dia de 12/12h). Os dois fármacos em combinação têm uma ação sinérgica contra o *T. gondii*, tendo uma atividade 8 vezes superior quando usados em combinação, em comparação à atividade que teriam isoladamente. Existem outros fármacos que são igualmente eficazes quanto a sulfadiazina, como a sulfapirazina, a sulfametazona e a sulfamerazina, sendo que nenhuma destas substâncias ativas se encontra comercializada em Portugal (28,29).

Uma vez que estes fármacos são depressores medulares, o ácido fólico (entre 5 a 10mg, 3 vezes por semana) tem de ser usado como complemento, sendo considerado antídoto para os antagonistas do ácido fólico, como é o caso da pirimetamina. Desta forma, é feita a prevenção e

correção dos efeitos tóxicos que a pirimetamina possa causar. O ácido folínico é geralmente administrado como folinato de sódio ou cálcio (30-32)

Anteriormente, a espiramicina fazia parte do esquema terapêutico da toxoplasmose congênita em recém-nascidos. No entanto, o seu uso já não é recomendado, por não atuar na neurotoxoplasmose em recém-nascidos imunodeprimidos (29).

Segundo o livro “Lexicomp Pediatric & Neonatal Dosage Handbook” (2021), a toma dos papéis medicamentosos de pirimetamina pode ser feita junto com o leite, e a toma dos papéis medicamentosos de sulfadiazina e o ácido folínico com água. Para que se torne mais fácil a toma do fármaco, bem como a melhor adaptação à dose (dependente do peso do recém-nascido), em vez de papéis medicamentosos, pode optar-se pela suspensão oral de pirimetamina 2 mg/ml, que pode ser feita com os comprimidos de 25 mg em mistura 1:1 de xarope simples e metilcelulose a 1%. Pelos motivos elencados, também pode ser feita uma suspensão oral com água com conservantes e xarope de groselha. Para o ácido folínico, ainda se pode fazer uma suspensão oral com comprimidos de ácido folínico, metilcelulose e uma mistura de 2:1 de xarope simples com xarope de cereja (33).

Conclusão: Em suma, após a pesquisa, a administração dos papéis medicamentosos ao recém-nascido passou a ser com água e não com glucose como era feito inicialmente. Com esta atividade também verifiquei que é possível a preparação de soluções orais, para estes fármacos, facilitando potencialmente a toma dos fármacos pelo bebé, um dia mais tarde.

Atividade 2 – Aflibercept no Edema Macular Diabético

Contextualização: Durante o meu estágio em farmácia hospitalar, tive a oportunidade de observar a preparação de injeções intravítreas. Na véspera da primeira observação, foi feita a validação inicial por um farmacêutico. Verifiquei que as preparações do dia seguinte seriam somente dirigidas ao serviço de oftalmologia e eram todas para doentes diagnosticados com edema macular diabético (EMD), tratados com 0,05 mL de aflibercept 40 mg/mL. Por ter sido a primeira vez que assisti à preparação de medicamentos estéreis, fiz uma breve pesquisa sobre o fármaco, a patologia e a forma como ia ser preparado o medicamento.

Desenvolvimento: O EMD é uma complicação comum da retinopatia diabética e uma das principais causas de perda de visão. Torna-se importante o tratamento desta patologia devido ao aumento da diabetes a nível mundial (34).

Os fármacos anti-fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) são a terapia de primeira linha para o EMD. Estes fármacos incluem aptâmeros, fragmentos de anticorpos/anticorpos para o VEGF e proteínas de fusão que combinam um recetor para VEGF com o fragmento de uma imunoglobulina, que é o caso do aflibercept. Em comparação aos anticorpos de fusão, as proteínas têm maior afinidade para VEGF e é necessária uma frequência de injeção menor no EMD (34).

Nos casos de EMD, a dose recomendada de aflibercept (40 mg/mL) é de 2 mg. Destes, 0,05mL (2 mg) são administrados por injeção intravítrea a cada 4 semanas, para as primeiras 5 injeções, seguido de 0,05 mL por injeção intravítrea, uma vez de 8 em 8 semanas (35,36).

O aflibercept é um agente antineovascularização (anti-VEGF) de uso exclusivo hospitalar, administrado somente por via intravítrea (37).

Em relação ao seu mecanismo de ação, o aflibercept ao ser uma proteína de fusão recombinante, atua como um recetor para os ligantes: VEGF-A e fator de crescimento placentário,

evitando que estes fatores se liguem aos recetores da tirosina quinase presentes na superfície das células endoteliais, receptor-1 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-1) e receptor-2 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-2). A ativação excessiva dos recetores da tirosina quinase resultam na neovascularização patológica e na permeabilidade vascular excessiva, causando o edema. Desta forma, o aflibercept vai suprimir a neovascularização e diminuir a permeabilidade vascular, retardando a perda de visão (37,38).

Por se tratar da preparação de um medicamento estéril, são necessários cuidados especiais, incluindo a manipulação desses produtos com técnica asséptica, a fim de diminuir a contaminação microbiológica e a existência de pirogénios. O vestuário deve ser adequado (são usadas luvas estéreis, máscara e touca e a roupa do exterior está interdita). O ar da sala limpa é filtrado, devendo ser feito um controlo microbiológico desta área regularmente. Existe uma validação anterior dos métodos de esterilização usados para os materiais utilizados na manipulação, os testes ambientais (ou seja, do ar, das superfícies e do pessoal) (27).

Conclusão: Em suma, fiquei a conhecer um pouco mais desta patologia e do respetivo tratamento, em especial do aflibercept. O aflibercept, até à data da realização desta atividade, era-me totalmente desconhecido. Já a preparação de estéreis não me era desconhecida. No entanto, foi importante relembrar alguns aspetos, para garantir uma boa observação da preparação.

Atividade 3 – Extravasamento de Citotóxicos

Contextualização: Quando me encontrava em estágio nos serviços farmacêuticos, houve um episódio de extravasamento de um citostático num doente que se encontrava no hospital de dia de oncologia em tratamento. Por não saber o que aconselhar nestas situações fiz uma breve pesquisa.

Desenvolvimento: O termo extravasamento em contexto de terapia de cancro, traduz-se na infiltração inadvertida de terapias anticancerígenas sistémicas nos tecidos subcutâneos/subdérmicos ao redor do local de administração (39).

Esta exposição deve ser comunicada por escrito ao farmacêutico responsável pela área e relatado por escrito de acordo com os procedimentos internos (40).

Os agentes citotóxicos são classificados segundo o seu potencial de causar danos em caso de extravasamento. Classificam-se em fármacos vesicantes (incluindo os fármacos que se ligam ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e os que não se ligam), irritantes, irritantes com propriedades vesicantes e não irritantes ou neutros (41).

Se o extravasamento for de um fármaco neutro, não é verificada irritação no local do extravasamento. Os fármacos irritantes, causam ardência, dor e flebite quando extravasados, enquanto que os fármacos irritantes com propriedades vesicantes são capazes de causar dano tecidual e ulceração (41).

Caso o extravasamento seja de um fármaco vesicante, este pode causar dano tecidual e necrose, sendo considerada uma emergência médica. Quando se verificam lesões teciduais e ulceração, a extensão da mesma é definida por vários fatores como o tipo de fármaco, a concentração e o volume de fármaco no tecido, a localização do extravasamento e as comorbilidades associadas ao doente (39).

Assim que se identifica o extravasamento, a infusão tem de ser parada sem que seja retirada a cânula. É identificado o agente que sofreu o extravasamento e aspirado o máximo possível do

fármaco que extravasou, sendo que é necessário anotar o volume de fármaco aspirado e ser marcada com caneta a área onde ocorreu o extravasamento (39).

Os próximos passos são feitos com base na classificação do fármaco extravasado (Tabela 3)(39).

Tabela 3 – Medidas a tomar em caso de extravasamento (39).

Fármaco Vesicante/Irritante		Fármaco Não Vesicante
Com ligação ao DNA	Sem ligação ao DNA	Colocar uma compressa fria no local
Localizar e neutralizar o fármaco	Dispersar e diluir o fármaco	Elevar o membro e tomar a analgesia, se necessário
Aplicar compressa fria por 20 min, 4x ao dia por 1 ou dois dias	Aplicar compressa quente por 20 min, 4x ao dia por 1 ou dois dias	
Neutralizar com antídotos específicos	Diluir com administração de agentes que aumentam a reabsorção	
Elevar o membro e tomar a analgesia, se necessário		

O arrefecimento, nestes casos, tem como objetivo localizar o extravasamento, através de vasoconstrição, reduzir a inflamação local e a dor e diminuir a captação do fármaco pelas células. Também é utilizado para conforto (41).

O uso de compressas quentes topicamente é recomendado para a diminuição da concentração local do fármaco e para o aumento do fluxo sanguíneo, melhorando a dor e diminuindo o edema local (41).

No caso de extravasamento de antraciclinas ser superior a 3 mL é usado dexrazoxano, um antídoto específico. O uso de um agente que aumenta a reabsorção de fármacos, como por exemplo a hialuronidase é utilizada em extravasamentos de alcaloides da vinca e taxanos (39).

Conclusão: Com a realização desta atividade, fiquei a conhecer a classificação dos fármacos em casos de extravasamento e em que se deve usar a compressa fria ou quente, consoante se pretenda localizar ou dispersar o fármaco.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Liraglutido

Ao longo do meu estágio na FS fui alertada para a possível má prescrição dos agonistas do glucagon-like peptide 1 (GLP-1), uma vez que estes agonistas tanto eram prescritos a doentes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1), como a doentes com Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2). Por esta razão, achei interessante fazer uma pesquisa mais aprofundada sobre estes agonistas, com especial foco no liraglutido por ter verificado que é comercializado com duas indicações farmacêuticas distintas em Portugal. Este tema foi apresentado à equipa da FS (Anexo VII).

A Diabetes *Mellitus* é uma doença crónica que pode surgir na infância, na adolescência ou idade adulta. Ocorre quando o pâncreas não produz insulina (hormona reguladora de glucose no sangue) suficiente, ou quando o organismo não utiliza de forma eficaz a insulina que produz, levando ao aumento de glucose no sangue (hiperglicemia) (42).

A DM1 é uma doença crónica, marcada pela deficiência de insulina devido à perda de células beta pancreáticas, que tem como consequência a hiperglicemia. Isto é, a produção de insulina é prejudicada, sendo necessária a administração desta hormona diariamente. Na maior parte dos doentes, a perda de células beta acontece devido ao aparecimento de autoimunidade, acompanhada pela formação de anticorpos contra as células beta, resultando em DM1 autoimune. Se os doentes não apresentarem anticorpos e a causa da perda das células beta for desconhecida, a DM1 é classificada como idiopática. Neste caso, há um forte componente genético relacionado com a doença (43,44).

A DM2 é caracterizada pelo uso ineficiente de insulina pelo corpo. Este tipo de diabetes está relacionado com o excesso de peso e o sedentarismo (44).

Na escolha do medicamento para doentes com DM2, são tidos em conta vários aspetos: as circunstâncias clínicas individuais da pessoa, como comorbilidades, contraindicações, peso corporal e riscos de polimedicação, as preferências e necessidades do doente, a eficácia dos tratamentos em relação à resposta metabólica, cardiovascular e renal, a segurança e tolerabilidade do fármaco e o seu custo (45).

São vários os fármacos disponíveis para o tratamento da DM2: a metformina, os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), a pioglitazona, os inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2), sulfonilureias, agonistas do recetor GLP-1 (GLP1R) e a insulina (45).

Uma vez que há um aumento na prevalência de obesidade e a mesma é um fator de risco para a DM2, tem havido um aumento da incidência deste tipo de diabetes. Além do mais, a obesidade pode complicar a DM1. Uma vez que alguns antidiabéticos, utilizados na redução da glucose, levam ao aumento do peso corporal, como por exemplo as sulfonilureias, as tiazolidinedionas (glitazonas) e a insulina, surge a necessidade do tratamento antidiabético em concomitância com a perda de peso. A perda de peso torna-se uma prioridade na prevenção e tratamento da DM2. Visto que os agonistas do GLP1R levam à perda de peso e controlam a glicemia, são cada vez mais estudados e relevantes no tratamento da diabetes/obesidade (46).

Os agonistas do GLP1R foram desenvolvidos de forma a manterem-se na circulação mais tempo do que o GLP-1 nativo (47). São 5 os análogos do GLP-1, dulaglutido, exenatido, liraglutido,

lixisenatido e o semaglutido. Na prática clínica são divididos em agonistas de longa ou curta duração. Com base na sua farmacocinética, o liraglutido é classificado como um agonista dos receptores GLP-1 de ação prolongada. O mesmo vai ter um efeito redutor da glucose mais marcado e menor efeito no esvaziamento gástrico (45).

Segundo o Infomed, o liraglutido (obtido por DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*) é autorizado em Portugal com 3 nomes comerciais distintos: Xultophy® (liraglutido 100 U/mL + insulina degludec 3,6 mg/mL), Victoza® e Saxenda®, em solução injetável em caneta pré-cheia. Estes dois últimos têm a dosagem de 6 mg/mL e são os que irei abordar mais à frente (48,49).

As funções principais conhecidas do GLP-1 estão relacionadas com o metabolismo da glucose, através do aumento da secreção de insulina das células beta pancreáticas (de forma dependente da glucose) e da inibição da produção hepática de glucose através de uma menor secreção de glucagon das células α . É observada uma diminuição do efeito de incretina em indivíduos com DM2 e obesidade, a maioria com baixos níveis de GLP-1. O pâncreas continua a responder ao GLP-1, o que não acontece em relação ao polipeptídeo insulínico dependente de glucose (GIP). Além do mais, o GLP-1 favorece a eliminação da glucose do organismo e a resistência à insulina, porque regula de forma positiva a expressão de glucoquinase e dos genes transportadores de glucose envolvidos no transporte e metabolismo da glucose. Tem também, um efeito na diminuição do esvaziamento gástrico, o que vai impedir a rápida passagem da glucose para a circulação sistémica (46).

Os agonistas do GLP1R regulam o apetite e a ingestão de alimentos, a nível do sistema nervoso central, mediando a redução do apetite e a perda de peso. Há um aumento da saciedade e a redução da motivação para comer (reduz a recompensa que se recebe dos alimentos, evitando os excessos alimentares) (46).

Segundo Grill HJ, 2020, O sinal gastrointestinal libertado aquando da ingestão de alimentos tem uma ação importante a nível do sistema nervoso central, pois vai determinar o final das refeições e, consequentemente, a saciedade da pessoa. Estes sinais incluem sensação mecânica gástrica, deteção calórica intestinal e libertação de hormona peptídica intestinal, como o GLP-1. Embora a manipulação dos níveis do GLP-1 possa ter efeito a nível da alimentação e no controlo de peso, é a ação dos vários sinais gastrointestinais (sistémicos e centrais) que está relacionada com o controlo endógeno da ingestão de alimentos. O GLP-1 é libertado das células enteroendócrinas do intestino em resposta à estimulação calórica direta relacionada com a digestão dos alimentos ingeridos. O mesmo autor refere ainda que o GLP-1 atua de forma parácrina para excitar o GLP1R, expressando neurónios aferentes vagais cujos corpos celulares estão localizados no gânglio nodoso. As projeções do axónio central desses neurónios vão libertar glutamato, que por sua vez vai excitar os neurónios pós-sinápticos do núcleo do trato solitário (NTS). A ativação vagal de neurónios NTS vão afetar a excitabilidade de neurónios em outras localizações que contribuem para a diminuição da ingestão de alimentos. Os neurónios com GLP1R são, por isso, essenciais no controlo endógeno da inibição da alimentação, e importantes no tratamento da obesidade (50).

Estrutura do Liraglutido

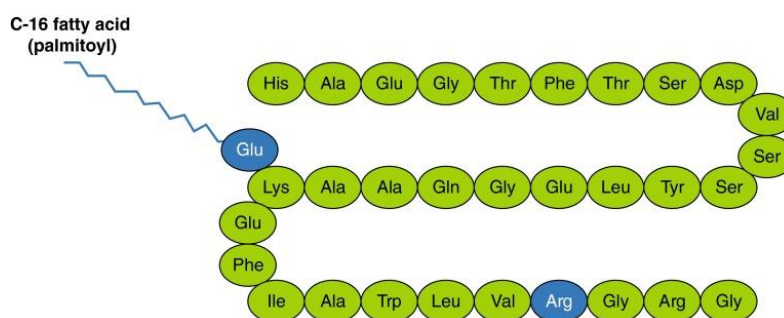


Figura 1. Estrutura do liraglutido (46).

O liraglutido é o análogo com maior percentagem de homologia em relação ao GLP-1 humano - cerca de 97% (46).

É constituído por uma ligação com um ácido gordo C-16 (ácido palmítico), com um espaçador de ácido glutâmico no restante resíduo de lisina na posição 26 do precursor peptídico, havendo também a substituição da lisina por uma arginina na posição 34, em comparação com o GLP-1 nativo (51,52).

A ação prolongada do liraglutido é conseguida devido à fixação da molécula de ácido gordo que permite que o liraglutido se ligue reversivelmente à albumina (cerca de 98% liga-se às proteínas plasmáticas) no tecido subcutâneo e na corrente sanguínea, sendo que assim, o liraglutido é libertado lentamente ao longo do tempo (52). A ação prolongada também se baseia na absorção lenta do liraglutido e na maior estabilidade enzimática relativamente às enzimas DPP-4 e endopeptidase neutra (NEP) (enzimas que degradam rapidamente o GLP-1 nativo e que tornam o seu tempo de semivida muito curto). Assim os o que vai levar a uma maior semivida plasmática (47,52).

A ligação à albumina resulta numa degradação mais lenta e numa eliminação diminuída do liraglutido da circulação pelos rins em comparação com GLP-1 (52).

Após a administração de liraglutido, por injeção cutânea, a concentração máxima (Cmax) é atingida em aproximadamente 12h (Tmax), sendo que o liraglutido apresenta uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 55 %. O tempo de semivida foi estimado em aproximadamente 13 h (51,52).

Saxenda e Victoza- Indicações terapêuticas

Como referido anteriormente, o Saxenda® e o Victoza® são duas opções terapêuticas em Portugal, cuja substância ativa é o liraglutido, na dosagem de 6 mg/mL (49,53).

O Victoza® é indicado no tratamento de indivíduos com mais de 10 anos e com DM2 mal controlada, como auxiliar à dieta e ao exercício físico. É utilizado em combinação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes ou em monoterapia, quando a metformina é considerada inadequada devido a intolerância ou contraindicações. Também é indicado na redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores em doentes adultos com DM2 e doença cardiovascular estabelecida (49,52).

O Saxenda® é indicado como complemento a uma dieta hipocalórica e a um aumento da atividade física para o controlo do peso em adultos com índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m², isto é, em caso de obesidade ou em casos em que o IMC se encontre entre os 27 e os 30

kg/m² (isto é, com excesso de peso). Neste último, porém, é necessário haver pelo menos uma comorbidade relacionada com o peso para que o fármaco seja adequado, como por exemplo a presença de pré-diabetes ou DM2, HTA, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono. Caso os doentes não tenham perdido no mínimo 5 % do seu peso corporal inicial ao fim de 12 semanas de tratamento, com 3 mg/dia, deve ser suspenso o tratamento (53).

Em adolescentes, com idade superior a 12 anos, o Saxenda® pode ser utilizado da mesma forma, desde que tenham uma alimentação saudável e aumentado a sua atividade física, mas que sofram de obesidade ou peso corporal acima dos 60 kg. Após 12 semanas de tratamento, caso o adolescente não tenha perdido 4 % do seu IMC inicial, o tratamento deve ser suspenso (48,53).

No estudo clínico de fase 3 do Saxenda®, em que se investigou a segurança e eficácia de 3 mg diárias de liraglutido através de injeção subcutânea, verificou-se que os indivíduos (diabéticos ou não) tratados com liraglutido perderam entre 5,7% e 9,2% do seu peso corporal inicial, enquanto que o grupo placebo, com dieta e exercício físico adequado, apenas teve uma perda de peso corporal entre os 0,2% e os 3,1% (46).

Mecanismo de ação

O liraglutido apresenta um perfil farmacocinético e farmacodinâmico em seres humanos adequado a uma administração diária (49).

A administração diária pode ser feita a qualquer altura do dia, independentemente das refeições, e é feita através de injeção subcutânea no abdómen, na coxa ou no braço (54).

De acordo com o RCM do Victoza® (49), a ação do liraglutido está relacionada com a interação específica com GLP1R, que vai levar ao aumento da adenosina monofosfato cíclica. De uma forma dependente da glucose, o liraglutido vai levar ao aumento da secreção da insulina e, ao mesmo tempo, à diminuição da secreção elevada inadequada de glucagon. Assim sendo, quando a glucose sanguínea é elevada, vai haver um aumento da secreção de insulina e uma diminuição da secreção de glucagon. Se se verificar o oposto, ou seja, se estivermos perante uma hipoglicemia, vai haver uma diminuição da secreção de insulina, não impedindo a secreção de glucagon. O mecanismo de redução da glucose sanguínea também envolve um ligeiro atraso do esvaziamento gástrico. O liraglutido reduz o peso corporal e a massa da gordura corporal, através da redução da sensação de fome e da diminuição da necessidade de aporte de energia, mas este mecanismo ainda não é bem conhecido. Em estudos feitos em animais, a administração periférica de liraglutido levou um aporte de fármaco a áreas específicas do cérebro com ativação dos recetores do GLP-1, aumentou os sinais de saciedade e diminuiu os da fome, levando a uma diminuição do peso corporal. Os GLP1R são expressos também em locais específicos no coração, na vasculatura, no sistema imunitário e nos rins (49).

Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção

A concentração máxima de liraglutido estimada foi de 9,4 nmol/L, para um peso corporal médio de 73 kg e dose única subcutânea de 0,6 mg de liraglutido. A biodisponibilidade ao liraglutido diminui com o aumento do peso corporal (49,52).

O volume de distribuição variou entre os 11,0 e os 24,7 L, e estes valores foram consistentes entre as populações: saudável ou com DM2, grupos raciais, faixas etárias, locais de injeção e níveis de dose. Como o volume de distribuição é pequeno, é sugestivo que o liraglutido é distribuído

essencialmente no líquido intravascular e no compartimento extracelular. Após a metabolização pela DPP-4 e pela NEP são formados polipeptídeos de tamanho reduzido. Uma parte do liraglutido é completamente metabolizado em dióxido carbono e água (51,53).

A depuração média após a administração subcutânea de liraglutido varia entre os 0,9 e os 1,4 L/h. Não há excreção do liraglutido intacto na urina ou nas fezes (53).

Não se sabe se há excreção do liraglutido para o leite humano. Por essa razão, não é aconselhado o uso de liraglutido caso a mulher esteja a amamentar. Estudos em animais mostraram excreção de liraglutido no leite, embora esta tenha sido baixa (53).

A farmacocinética do liraglutido foi investigada em várias subpopulações cobrindo uma série de fatores demográficos, como idosos, população pediátrica, doentes com comprometimento hepático/ renal, e fatores como o sexo, o peso corporal e a origem étnica também foram avaliados (49). Os principais resultados detalham-se em seguida.

Sexo

Verificou-se que os indivíduos do sexo feminino têm uma depuração do liraglutido 24% mais baixa do que os indivíduos do sexo masculino. No entanto, não é necessário nenhum ajuste de dose (49).

Peso Corporal

Em relação ao peso corporal, verificou-se que a biodisponibilidade do liraglutido diminui com o aumento do peso corporal. No entanto, a dose diária de 3mg pode ser administrada a pessoas com peso compreendido entre os 60 e os 234 kg (49).

Comprometimento hepático

A farmacocinética do liraglutido foi avaliada num ensaio com uma dose única de 0,75 mg em doentes com um grau variável de compromisso hepático. Nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado, verificou-se uma redução da biodisponibilidade em 13 a 23%, por comparação a indivíduos saudáveis. Verificou-se ainda uma biodisponibilidade muito mais baixa em doentes com compromisso hepático grave (53).

Comprometimento renal

Num ensaio de exposição ao liraglutido na dose de 0,75 mg, os indivíduos com compromisso renal, em comparação com os indivíduos com função renal normal, tiveram uma diminuição da biodisponibilidade. Contudo, não se verificou uma tendência clara entre a depuração da creatinina, ou seja, o grau de compromisso renal e a exposição ao liraglutido. Tudo isto sugere que os doentes com DM2 podem usar o regime de tratamento padrão para este fármaco (51,53).

Gravidez

Estudos em animais, mostraram que o liraglutido apresenta toxicidade reprodutiva, no entanto, não é conhecida toxicidade reprodutiva ou risco potencial que este fármaco possa causar em humanos. Por falta de estudos em humanos, se a mulher pretender engravidar ou estiver grávida deve suspender a toma deste fármaco (48,53).

No geral, o sexo e o comprometimento renal e hepático são os fatores mais importantes na biodisponibilidade ao liraglutido (48,53).

Interações medicamentosas e outros tipos de interação

Em estudos in vitro, o liraglutido tem um fraco potencial a nível de envolvimento em interações farmacocinéticas com outras substâncias ativas relacionadas com o citocromo P450 e a ligação às proteínas plasmáticas (49).

O que pode influenciar a absorção de fármacos por via oral é o atraso que o liraglutido gera a nível do esvaziamento gástrico. No entanto, os estudos de interação mostraram que mesmo assim, não é necessário o ajuste da dose. O que pode afetar também a absorção de fármacos por via oral é o facto de terem sido relatados episódios de diarreia aguda em doentes que tomam liraglutido (49).

Pensa-se, também, que substâncias ativas de baixa solubilidade ou com um índice terapêutico estreito, como por exemplo a varfarina, possam ter uma interação clinicamente relevante com o liraglutido. A varfarina é amplamente utilizada como anticoagulante oral. Doentes que faziam liraglutido e varfarina não apresentavam a razão normalizada internacional (INR) muito afetada, embora se tenha verificado um atraso na absorção da varfarina. Como a varfarina é um fármaco de estreito índice terapêutico, os doentes que utilizam o liraglutido e varfarina devem ser frequentemente monitorizados (55). No entanto, ainda não foram realizados estudos sobre essa interação (49).

Foram realizados estudos em relação aos seguintes fármacos: paracetamol, atorvastatina, digoxina, lisinopril, etinilestradiol, levonorgestrel, griseofulvina, lisinopril e insulina. Através destes estudos é possível concluir que embora haja alguma alteração de efeitos de alguns desses fármacos, não são efeitos clinicamente relevantes, ou seja não é necessária alteração da dose dos mesmos quando administrados com o liraglutido (49).

Principais Advertências

De acordo com os respetivos RCM (do Saxenda® e do Victoza®), os doentes que tenham DM2 e façam tratamento com liraglutido em combinação com insulina e/ou sulfonilureia poderão ter um maior risco de hipoglicemia. Por esta razão, poderá ser necessária uma adaptação da dose de insulina e/ou de sulfonilureia, que passa pela sua redução. O liraglutido não substitui a insulina, não devendo ser usado na DM1 e em caso de cetoacidose diabética. Como o liraglutido causa reações adversas gastrointestinais ligeiras, como náuseas, vómitos e diarreia, a utilização deste fármaco não é aconselhada em pessoas com doença inflamatória do intestino. Como não existe experiência terapêutica em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, o liraglutido não é recomendado nestes doentes (49,53).

Pancreatite aguda

Observou-se também pancreatite aguda em pessoas que utilizavam agonistas dos GLP1R. É de grande importância informar os doentes acerca dos sintomas que caracterizam a pancreatite aguda. Os sintomas mais comuns são a dor intensa na região superior do abdómen, que pode irradiar para as costas, náuseas e vómitos. O doente pode ainda apresentar febre, edema na região superior do abdómen, sudorese excessiva, pulsação acelerada, respiração rápida e ofegante e a esclera amarelada (49,56).

Caso se suspeite da existência de pancreatite, a administração de liraglutido deve ser suspensa e, caso a pancreatite seja diagnosticada, a toma de liraglutido deve ser interrompida permanentemente (49).

Lítíase Biliar/ Colecistite

Nos ensaios clínicos realizados para avaliar o Saxenda® no controlo do peso corporal, verificou-se uma taxa superior de litíase biliar e colecistite nos doentes tratados com liraglutido, em relação ao grupo de doentes que receberam placebo (53).

Não se conhece o mecanismo pelo qual este fármaco pode causar complicações na vesícula biliar. No entanto, são necessários mais estudos para investigar mecanismos relevantes. Poderá envolver a produção e secreção alteradas de ácidos biliares, a diminuição do esvaziamento da vesícula biliar ou a combinação destes. São necessários mais estudos para investigar os mecanismos relevantes (57).

Doenças da tiroide

Aquando do estudo da eficácia do liraglutido na DM2 foi relatado o bócio como efeito adverso do liraglutido, em especial em doentes que já tinham doenças da tiroide. Por essa razão, este fármaco deve ser utilizado com precaução em doentes com esta doença (49).

Frequência cardíaca

O liraglutido aumenta a frequência cardíaca, podendo o doente sentir palpitações ou a sensação de batimento cardíaco acelerado, mesmo em repouso. O aumento da frequência cardíaca é mediado pela adenosina monofosfato cíclica (cAMP). O glucagon aumenta a capacidade cardíaca e, como tal, há um aumento do consumo de oxigénio, da lipólise e da beta-oxidação de lípidos (49,58).

Desidratação

Foram comunicados sinais e sintomas de desidratação, compromisso renal e insuficiência renal aguda em doentes tratados com agonistas dos GLP1R. O risco de desidratação está relacionado com os restantes efeitos gastrointestinais já relatados, vómitos e diarreia (53).

Conclusão

Embora o liraglutido seja indicado em doentes com DM2, na prática clínica observa-se a toma de liraglutido por parte de doentes com DM1. No entanto posso averiguar que o mesmo não é indicado em casos de DM1 ou de cetoacidose diabética. Uma vez que o excesso de peso constitui um fator de risco para a DM2 e pode complicar a DM1, a perda de peso revela-se uma prioridade, na prevenção e tratamento da diabetes. Os agonistas do GLP1R são fármacos importantes, uma vez que os mesmos controlam a glicemia e concomitantemente, auxiliam na perda de peso. Além disso são geralmente bem tolerados. Doentes com DM1, devem adotar outras medidas na perda de peso, que não a administração de liraglutido.

Na formação interna fiz primeiramente uma pequena abordagem sobre a Diabetes *Mellitus* e a obesidade. De seguida expliquei as funções do GLP-1 nativo, demonstrei as alterações na estrutura do liraglutido face o GLP-1 humano e apresentei em que casos é indicado o Victoza® e o Saxenda®. Por último, apresentei as características de absorção, metabolismo e excreção do fármaco, apresentei alguns estudos em populações especiais e as principais advertências. O feedback da formação foi bastante positivo. A equipa afirmou que tive um discurso fluente e que este tipo de abordagem (mais científica) dos fármacos é importante para a aquisição de conhecimentos.

Tema 2 – Opicapona na DP

A abordagem e desenvolvimento deste tema científico surgiu porque, num dos atendimentos que fiz, consultei o RCM da opicapona e verifiquei que esta substância ativa é utilizada como terapia adjuvante na DP. No entanto, naquela prescrição só era prescrito para a DP a opicapona. Abordei o assunto com um dos farmacêuticos e o que me foi transmitido foi que, segundo a sua experiência, por vezes este fármaco é prescrito isoladamente para a doença, o que não deveria acontecer. Por esta razão, ganhei interesse em fazer uma pesquisa aprofundada sobre as abordagens terapêuticas desta doença, em especial da opicapona.

DP

A DP é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta maioritariamente os neurónios produtores de dopamina (neurónios dopaminérgicos) numa área específica do cérebro denominada substância nigra (59).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), trata-se de uma condição associada a sintomas motores (movimentos lentos, tremores mesmo em repouso, rigidez, desequilíbrio) e a diversos distúrbios não motores (deficiência cognitiva, distúrbios de saúde mental, do sono, da dor e ainda outros distúrbios sensoriais) (60).

As deficiências motoras, como movimentos involuntários e contrações musculares involuntárias dolorosas, ou seja, discinesias e distonias, favorecem problemas na fala e na mobilidade e resulta em limitações na vida do doente. Com a evolução da doença, esta condição torna a pessoa incapacitada e com necessidade de cuidados (60).

A DP é o distúrbio de movimento mais frequente e, a seguir à Doença de Alzheimer, é a doença neurodegenerativa mais comum no mundo (60,61)

A nível global, a incapacidade e morte devido a esta doença está a aumentar de uma forma mais célere do que para outros distúrbios neurológicos (62).

Possíveis fatores de risco da DP

O principal fator de risco para ter a DP é a idade. Quanto maior a idade, maior a prevalência e a probabilidade de ter DP. Esta doença é mais frequentemente encontrada em pessoas com idade superior a 50 anos, no entanto também as pessoas mais novas podem ser afetadas por esta doença. Além disso, a prevalência de DP é duas vezes superior em indivíduos do sexo masculino. No entanto, a mulher tem uma evolução mais rápida da doença e uma maior taxa de mortalidade em relação ao homem (60,63,64).

Uma pequena percentagem (inferior a 10%) dos casos de DP são essencialmente devido a causas genéticas (63). A causa genética mais comum causadora desta doença é o polimorfismo ou mutação do gene LRRK2, que codifica a quinase 2 de repetição rica em leucina (63,65). As alterações no gene LRRK2 é comum em famílias de descendência norte-americana ou judaica. Também já foram encontradas mutações no gene que codifica para a alfa-sinucleína, uma proteína pré sináptica capaz de despoletar esta doença (63,65,66).

Alguns fatores ambientais, também parecem aumentar o risco de adquirir DP, como a exposição considerável a pesticidas, solventes industriais e a certos metais pesados. Lesões repetidas na cabeça e a poluição do ar também parecem ser fatores de risco relevantes. Como a maioria das

peças não tem causa ambiental clara associada ao diagnóstico da doença, e como podem passar vários anos entre a exposição a um fator ambiental e o aparecimento dos primeiros sintomas da doença, é difícil determinar uma ligação entre estes fatores e o diagnóstico da doença. Contudo, parece que as exposições a toxinas ambientais aumentam o risco desta doença, principalmente em pessoas com suscetibilidade genética já existente (60,63).

Segundo a OMS, existem aspetos relacionados com o estilo de vida que podem levar à proteção contra o desenvolvimento desta condição neurodegenerativa, incluindo o exercício físico regular, a dieta mediterrânea e o consumo de cafeína (62).

Terapia farmacológica da DP

A DP não tem cura. No entanto, existem diversos medicamentos que podem atenuar os sintomas causados por essa doença (67).

O tratamento é bastante individualizado e sofre alterações/ ajustes consoante os sintomas e efeitos colaterais. Além do mais, a toma de antiparkinsonianos não deve ser interrompida repentinamente. A paragem imediata da toma destes fármacos pode provocar a síndrome maligna neuroléptica ou acinesia aguda (67,68).

Como se verifica uma deficiência dopaminérgica nesta doença, a reposição dos níveis de dopamina com levodopa continua a ser o tratamento padrão desta doença para os sintomas motores e não motores associados à DP (61).

A coadministração de um inibidor periférico da DOPA descarboxilase (carbidopa) com a levodopa permite diminuir a degradação da mesma. A carbidopa reduz o metabolismo periférico da levodopa e permite uma redução da dose administrada, levando à melhoria do tempo de semivida plasmática da levodopa e ao aumento da penetração do fármaco no cérebro. Esta coadministração é a terapia mais eficaz no tratamento de sintomas associados à DP, sendo comercializada em diversas dosagens e formas farmacêuticas. (67,69,70).

Contudo, o tratamento com carbidopa/levodopa tem a possibilidade de induzir flutuações motoras e discinesia. As flutuações motoras são alterações entre a resposta positiva ao tratamento (carbidopa/levodopa) e os períodos marcados pelo novo aparecimento dos sintomas parkinsonianos. O período em que se verifica uma resposta positiva ao tratamento é denominado por período “on”, enquanto o período em que já não se verifica resposta farmacológica, resultando no reaparecimento dos sintomas, denomina-se por período “off”. Como a carbidopa/levodopa tem um curto tempo de semivida, é comum verificarem-se flutuações motoras próximo do final do intervalo de doses de carbidopa/levodopa. Estas flutuações têm um grande impacto na qualidade de vida destes doentes. (61,69).

A maioria das estratégias farmacológicas para melhorar a função motora nestes doentes (maior controlo das flutuações motoras) baseia-se na ideia de que há uma estimulação deficiente e descontínua dos receptores de dopamina pós sinápticos e que, ao fornecer uma estimulação dopaminérgica contínua, vai levar ao aumento do período “on” (70).

Estas estratégias farmacoterapêuticas envolvem a modificação do metabolismo da levodopa e a modificação de formulações, como por exemplo as formulações de libertação prolongada, aumento da dosagem ou aumento da frequência de toma da levodopa oral. Desta forma, os níveis sanguíneos de levodopa vão ser constantes, havendo uma redução das variações de concentrações

plasmáticas do fármaco e consequente estimulação dopaminérgica menos pulsátil e contínua no sistema nervoso central (69,70).

Estas abordagens têm um custo baixo e geralmente são eficazes a curto prazo. No entanto, não abordam o problema de baixos níveis de levodopa e, nesse caso, pode haver uma piora da pulsatilidade e a produção basal dos gânglios pode ser ainda mais afetada. Para se conseguir uma redução da dose de levodopa e uma diminuição das complicações motoras causadas pela mesma são utilizados outros fármacos adjuvantes. Os mais utilizados são os agonistas da dopamina e os inibidores de recaptação da dopamina, como é o caso dos inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B) e dos inibidores de catecol O-metiltransferase (COMT) (70,71).

Segundo as recomendações do The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), o tratamento de primeira linha é decidido consoante os sintomas motores afetem ou não a qualidade de vida do doente. Caso os sintomas motores afetem a qualidade de vida do doente, a levodopa é o fármaco mais adequado nos estadios iniciais da doença. Caso os sintomas motores não afetem a qualidade de vida do doente em estadios iniciais, é recomendada a escolha de agonistas da dopamina, levodopa ou inibidores da MAO-B (68).

Em doentes com DP que já façam terapia com levodopa e que depois desenvolvam discinesia ou flutuações motoras, deve ser pensado o uso de adjuvantes da levodopa, inibidores da MAO-B ou COMT, mas não o uso de anticolinérgicos. Caso a discinesia, não esteja controlada já com esta adição de adjuvantes, a amantadina deve ser considerada (68).

Existem medicamentos direcionados para o tratamento de sintomas não motores associados à DP. Por exemplo, para a sonolência diurna excessiva é recomendado modafinil, para a síndrome das pernas inquietas e distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos muitas vezes são utilizadas benzodiazepinas, como o clonazepam, ou então melatonina. Caso surjam sintomas psicóticos, como alucinações e delírios, é aconselhada a redução da dosagem do fármaco para a DP, tendo sempre em conta se esta diminuição vai ser causadora de agravamento de sintomas ou de efeitos de abstinência. Se, mesmo com a redução de dosagens as alucinações e delírios perdurarem, é recomendada quetiapina e, por fim, clozapina, em doses mais baixas do que em outras indicações (68).

Enzima COMT

Segundo Jenner *et al*, 2021, a enzima COMT é encontrada nos tecidos periféricos e no cérebro. É responsável pela O-metilação de diversos substratos que contêm o grupo catecol. Nos tecidos periféricos está disponível, de uma forma geral, na forma citosólica solúvel, com atividades marcadas no trato gastrointestinal, hepático e renal. No sistema nervoso central, esta enzima encontra-se ligada a membranas. Ainda de acordo com estes autores, a COMT periférica inativa uma grande parte da levodopa, antes de a mesma chegar ao cérebro. De acordo com estes autores, a enzima converte 90% da levodopa em 2-O-metildopa e embora não tenham sido verificados efeitos adversos relacionados com este metabolito, este é capaz de se acumular a cada administração de levodopa, pois não é substrato da DOPA descarboxilase. A 3-O-metildopa pode competir com a levodopa para o transporte no cérebro pela barreira hematoencefálica e está relacionada com a patogénese das complicações motoras assim como a neuropatia periférica induzida pela levodopa (70).

Opicapona

A opicapona é um inibidor periférico da COMT, de terceira geração, aprovado em vários países dos Estados Unidos da América e da Europa, e é indicado como terapia adjuvante de preparações levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (por exemplo, a carbidopa) em doentes adultos com DP e flutuações motoras relacionadas com o fim de dose, cuja estabilização não é possível com levodopa/carbidopa (61,72).

O desenvolvimento deste fármaco foi pensado com o objetivo de reduzir o risco de toxicidade, aumentar a inibição da enzima COMT com uma maior seletividade do tecido periférico, em comparação com os restantes inibidores do COMT, como é o caso da tolcapona e da entacapona (70,73).

Como a carbidopa/levodopa é metabolizada pela enzima COMT, os inibidores desta enzima vão aumentar o tempo de semivida da carbidopa/levodopa, aumentando a biodisponibilidade central da levodopa. Permitem assim o prolongamento do período “on” em pacientes com flutuações motoras e a diminuição do período “off” (61).

Metabolismo da opicapona

Em conformidade com estudos clínicos e estudos *in vitro*, a sulfatação é a via metabólica primária de maior importância da opicapona e é através desta via que são formados os metabolitos inativos. Este fármaco pode sofrer também glucuronidação, metilação pela COMT e redução e conjugação da glutathione (74).

Farmacocinética e Farmacodinâmica da Opicapona

Segundo Greenwood *et al.*, 2021, a semivida e a inibição da COMT pela opicapona é dependente da dose. Em indivíduos saudáveis do sexo masculino, a semivida varia entre 0,8h com a toma de uma dose de 50 mg de opicapona, e 3,2h com a toma de uma dose de 1200mg. Já a inibição da COMT variou entre 36,1% (com a toma de 10 mg de fármaco) e 100%, com as doses de fármaco entre 200 e 1200mg. Ainda que a inibição seja muito inferior, ao fim de 72 horas da toma do fármaco ainda se verifica a inibição da COMT pela opicapona (61).

Além do mais, a opicapona, como terapia adjuvante na dose diária de 50 mg, aumentou a extensão da resposta de curta duração da levodopa, o que provavelmente é reflexo da maior duração da inibição da COMT em comparação com a entacapona adjuvante. Uma hipótese colocada para explicar o efeito de longa duração da opicapona, é a lenta dissociação do complexo enzima-opicapona. A área sob a curva (AUC) corresponde à quantidade de exposição cumulativa do doente ao fármaco e é representada por uma curva de concentração sérica do fármaco-tempo, num intervalo definido de tempo (75). A concentração plasmática máxima de fármaco e a AUC da carbidopa/levodopa não é influenciada pela opicapona (61,69).

De acordo com Greenwood *et al.*, 2021, é possível a toma de opicapona com uma refeição moderada sem comprometer a inibição da COMT. Caso a refeição seja rica em gordura ou com altos índices calóricos, pode haver a diminuição da taxa e da extensão da absorção da opicapona, como confirmado pelo atraso dos níveis plasmáticos de pico em doentes com uma refeição completa, em comparação com os doentes em jejum (61). Foi verificado o aumento da quantidade de opicapona em doentes com insuficiência hepática moderada, devido ao efeito de primeira passagem reduzido e ao metabolismo do fármaco (61).

Posologia e Administração da Opicapona

A dosagem recomendada deste fármaco é de 50 mg e a administração deste fármaco deve ser feita diariamente, ao deitar (69).

Segundo as orientações escritas em RCM (72), este fármaco deve ser administrado pelo menos uma hora antes ou depois das combinações de levodopa. (69,72).

A inibição da COMT é conseguida por um período considerável (ao fim de 72h após a toma ainda se verifica essa inibição), daí só ser necessária a administração da opicapona uma vez ao dia. O mesmo já não acontece para outros inibidores da COMT, como a entacapona e a tolcapona, pois apresentam efeitos de curta duração (8 e 18h, respetivamente) e, para que a eficácia terapêutica seja mantida, é necessária a toma mais frequente destes fármacos (61).

Por ser uma terapêutica adjuvante à levodopa, após o início do tratamento com opicapona (nos primeiros dias ou semanas) pode ser necessário um ajuste de dose da levodopa ou do intervalo entre administrações, de acordo com a condição clínica do doente. Em caso de esquecimento de uma toma do fármaco, a próxima toma deve ser feita na hora habitual e não deve ser feita a toma de dose dupla para compensar a que foi esquecida (72).

Contraindicações

A opicapona é contraindicada caso o doente apresente hipersensibilidade ao fármaco ou a excipientes presentes na formulação. Em doentes com feocromocitoma, paraganglioma e outras neoplasias relacionadas com a catecolamina ou com antecedentes de síndrome maligna neuroléptica e/ou rabdomiólise não traumática, a toma deste fármaco é contraindicada. (61,69).

Interações medicamentosas com a opicapona

É contraindicado o uso conjunto da opicapona com os inibidores da monoamina oxidase (IMAO), caso os IMAO não sejam utilizados para o tratamento da DP, pois há uma grande preocupação com a possibilidade de inibição do metabolismo das catecolaminas (61,69).

Uma vez que existe pouca experiência quanto ao uso simultâneo da opicapona com antidepressivos tricíclicos e inibidores de recaptção da noradrenalina, quando se verifica o uso conjunto destes fármacos, é necessária uma maior precaução (61).

Além disso, a opicapona é um inibidor fraco *in vitro* do CYP2C8 e OATP1B1. Como tal, é necessário cuidado em caso de uso concomitante desse fármaco com os substratos do CYP2C8 e OATP1B1. A repaglinida é um exemplo de um substrato CYP2C8 e OATP1B1. Segundo o RCM da opicapona, foi realizado um estudo em voluntários saudáveis em que não se verificaram alterações na biodisponibilidade da repaglinida, após diversas administrações diárias na dose de 50 mg. No entanto, Greenwood *et al.*, 2022 alegaram que estudos anteriores com a repaglinida demonstram que a opicapona ao ser administrada com este fármaco provoca o aumento da biodisponibilidade da repaglinida. (61,72).

Efeitos Adversos

A aprovação deste fármaco pela *Food and Drug Administration* (FDA) para as flutuações motoras em doentes com DP em fim de dose, foi baseada em dois ensaios clínicos randomizados a nível global, com duração que variou entre 14 e 15 semanas. Estes estudos foram designados de BIPARK I e BIPARK II. Nestes ensaios, o evento adverso mais frequente foi a discinesia. Contudo, a

incidência da discinesia foi relatada em casos em que seria necessário o ajuste da posologia da levodopa/carbidopa e de outros medicamentos dopaminérgicos (61).

A seguir à discinesia, os efeitos adversos potencialmente relacionados com o tratamento mais relatados foram obstipação, insónia e boca seca. A boca seca e a discinesia foram relatadas nas primeiras 4 semanas de tratamento (69).

Foram ainda relatados por Greenwood *et al.*, 2021, outros efeitos adversos comuns quer dopaminérgicos, quer não dopaminérgicos. Os efeitos adversos dopaminérgicos são referentes ao aumento da biodisponibilidade da carbidopa/levodopa impedindo a quebra periférica de levodopa por COMT. Estes efeitos incluem alucinações, náuseas, hipotensão ortostática e insónias. Para que se consiga evitar estes efeitos adversos dopaminérgicos, pode ser necessário um ajuste da dose de levodopa/carbidopa no início do tratamento ou mesmo descontinuar a opicapona (61).

Além da boca seca e da obstipação, foram relatados outros efeitos adversos não dopaminérgicos, como é o caso de espasmos musculares, aumento dos níveis de creatinina fosfoquinase e aumento de quedas (61).

Por comparação com outros inibidores da COMT (entacapona e tolcapona), a opicapona é mais bem tolerada. Esta afirmação pode ser comprovada pelo aparecimento inferior de diarreia e diminuição da descoloração da urina. Além do mais, este fármaco não alterou significativamente as enzimas hepáticas sanguíneas em comparação com o placebo, contrário também do que acontece com a tolcapona que é hepatotóxica (61).

Eficácia da opicapona no perfil farmacocinético da levodopa

A administração da dose recomendada de opicapona aumenta a biodisponibilidade da levodopa consoante a dose e a duração da administração da levodopa. A biodisponibilidade da levodopa pode aumentar até um máximo de 95% (70).

Através da análise da AUC da opicapona, o aumento da biodisponibilidade da levodopa é mais eficaz pela opicapona do que com a entacapona, verificando-se a inibição marcada da COMT. Na figura 2, está representada a inibição da enzima COMT com a toma de 50 mg de opicapona ao longo do tempo (Figura 2) (70).

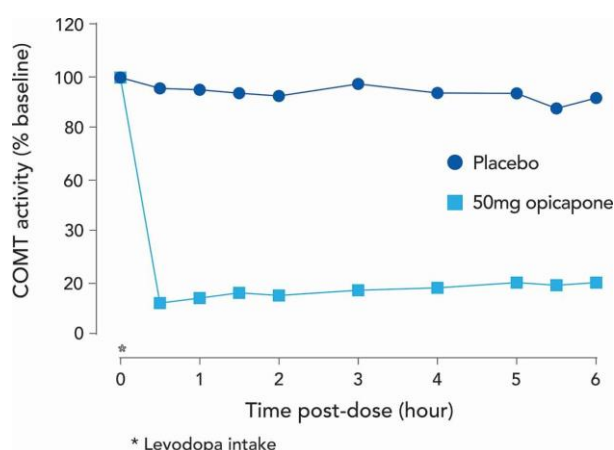


Figura 2 – Atividade da enzima COMT vs tempo (70).

A administração da opicapona também leva ao aumento da concentração mínima plasmática de levodopa (70).

Considerações Finais

A DP não tem cura. No entanto, existem opções farmacológicas para tratar os sintomas motores e não motores causados por esta doença.

A opicapona é uma medicação adjuvante de preparações levodopa/carbidopa, utilizada no tratamento da DP, capaz de inibir a enzima COMT por um longo período de tempo (cerca de 72h). A enzima COMT converte a levodopa (tratamento ideal na DP, por fornecer dopamina ao cérebro) em 2-O-metildopa, mesmo antes de a levodopa atingir o cérebro. Além disso, a opicapona é o inibidor da COMT mais bem tolerado, em comparação com a entacapona e com a tolcapona. É um fármaco indicado em casos de flutuações motoras causadas pelo fim de dose, cuja estabilização já não é possível com a levodopa/carbidopa. Sendo que, a carbidopa já tem a função de aumentar o tempo de semivida plasmática da levodopa. Com o aprofundamento do tema, fiquei a conhecer melhor a DP e as abordagens terapêuticas com ela relacionadas.

Tema 3 – Monitorização Terapêutica: Vancomicina em doentes com infeção por MRSA

No HSEIT, está em fase de implementação um programa informático de farmacocinética clínica (DoseMeRx®), que determina os parâmetros farmacocinéticos individuais para facilitar a monitorização dos doentes. Este programa informático está em fase de experimentação apenas em doentes internados que tenham antibióticos aminoglicosídeos ou vancomicina incluídos na sua terapêutica. Numa formação sobre o funcionamento da plataforma, foi apresentado um caso clínico de um doente a ser tratado com vancomicina por perfusão contínua. Por esta razão, além da equipa dos serviços farmacêuticos, também eu auferi interesse pelo tema. A pesquisa feita culminou com uma formação interna dada à equipa (Anexo VIII).

Farmacocinética Clínica

Devido ao aperfeiçoamento das técnicas analíticas existentes, ao aparecimento de programas informáticos que analisam os dados relativos ao utente, ao melhor conhecimento da cinética de diversos fármacos e à maior preocupação de melhorar os cuidados do doente, a farmacocinética clínica tem sido uma área em grande desenvolvimento (76).

Com o aumento do desenvolvimento desta área, é possível que haja garantia de uma maior eficácia e segurança dos fármacos na individualização posológica, levando à melhoria da qualidade de vida do doente (76).

A Farmacocinética clínica é utilizada na monitorização de determinados fármacos. Aplica-se a fármacos que tenham estreita margem terapêutica, em casos de convergência entre as concentrações séricas do fármaco e a respetiva resposta farmacológica, quando há ausência de correlação entre as doses de fármaco administradas ao doente e os efeitos farmacológicos observados e em fármacos em que se verifica variabilidade inter e/ou intra-individual em termos farmacocinéticos (por exemplo em casos em que a farmacocinética depende de fatores clínicos que influenciam a absorção e eliminação do fármaco) (76).

Para que seja feita uma boa análise farmacocinética e consequente boa monitorização do doente, é necessário não só um bom programa informático, mas também um conhecimento adequado do fármaco, do doente e dos fatores fisiopatológicos inerentes à doença (76).

A vancomicina é um fármaco de estreito índice terapêutico e que apresenta variabilidade farmacocinética inter e intra individual muito observada rotineiramente na monitorização terapêutica de fármacos (TDM) (77).

A TDM pela AUC da vancomicina é recomendada na prática clínica para doentes com infeções graves por MRSA doentes com risco elevado de lesão renal aguda pela vancomicina e em doentes com função renal instável e que recebem tratamento prolongado (78).

No entanto, a precisão da estimativa de AUC é maior com a medição das concentrações de pico e vale em comparação com a amostragem farmacocinética de apenas de vale. Uma vez que, o pico representa a concentração plasmática máxima do fármaco; já o vale representa apenas um único ponto de exposição no final do intervalo de dosagem, ou seja a concentração plasmática de fármaco no final do intervalo de dosagem (75).

A TDM tem como objetivos principais otimizar a eficácia (garantindo que o fármaco atinge os seus alvos terapêuticos e apresenta uma biodisponibilidade adequada), e minimizar a toxicidade do fármaco para o doente, mas não se limita apenas a isso (77,79).

Infeções por MRSA no hospital e o seu tratamento

Atualmente, existem algumas estirpes de *Staphylococcus* que são resistentes à penicilina e a outros antibióticos semelhantes. Estas estirpes são conhecidas como MRSA, porque as infeções que estas causam não são tratadas com medicamentos tradicionais relacionados com a penicilina, mas sim com fármacos alternativos (80).

As infeções por MRSA podem acontecer em qualquer pessoa, mas existem populações com maior risco de infeção. A nível de cuidados hospitalares, são fatores de risco para a aquisição de infeção MRSA a existência de uma ferida cirúrgica e/ou cateter intravenoso, estar hospitalizado por muito tempo, ter usado antibióticos recentemente, ou ter um sistema imunitário fraco. As pessoas que têm insuficiência renal e precisam de hemodiálise apresentam um maior risco de adquirir este tipo de infeções em comparação com outros doentes (80).

Devido ao aumento do predomínio de MRSA, a vancomicina foi, em 2021, o antibiótico mais recorrentemente utilizado nos hospitais dos Estados Unidos da América (81).

Os utentes internados com infeções causadas por MRSA fazem medicação intravenosa para o tratamento da infeção. Geralmente há toma continuada do antibiótico intravenoso até melhoria da infeção. Existem doentes que, após alta hospitalar, continuam o tratamento no domicílio com antibióticos quer por via oral ou até mesmo intravenosa, por um período entre seis a oito semanas (80).

Geralmente, em doentes com função renal normal, as doses de vancomicina que devem ser administradas (recomendadas) variam entre 15 e 20 mg/kg, a cada 8–12 horas em infusão intermitente. No entanto, pode não ser atingida a meta terapêutica da divisão da AUC pela concentração mínima inibitória (CMI), AUC/CMI, quando CMI é de 2 mg/L. A AUC/CMI e a CMI são parâmetros farmacodinâmicos utilizados na avaliação da eficácia da vancomicina contra MRSA (75,82).

A vancomicina também tem sido usada por infusão contínua em doentes pediátricos que não atingem as concentrações séricas de vale-alvo através da administração intermitente padrão (83).

Regimes de tratamento inovadores incluem doses de carga, para que sejam atingidas, de forma mais célere, as AUCs alvo nas primeiras 24 a 48 horas (78).

Segundo Girand (2020), em adultos, o uso da infusão contínua após uma dose de carga inicial leva a uma diminuição do tempo para atingir a concentração terapêutica. Depois de atingida essa concentração, a mesma mantém-se por mais tempo. Além disso, a infusão contínua após uma dose de carga de vancomicina é responsável pela redução da toxicidade, principalmente em doentes críticos e com infecções grandes (83). Pensa-se que a nefrotoxicidade está relacionada com a exposição excessiva à vancomicina em termos de AUC, o que pode ser reduzido com a administração contínua da vancomicina. A administração contínua do fármaco evita concentrações séricas de pico momentaneamente elevadas, o que resulta em doses diárias totais menores, capazes de atingir a concentração sérica de vancomicina desejada (83).

Caso o doente com infecção por MRSA seja um adulto obeso, é recomendada, geralmente uma dose de carga de vancomicina de 20 a 25 mg/kg até ao máximo de 3000 mg diária. A dose empírica de manutenção na generalidade destes doentes não ultrapassa 4500 mg diária, dependendo da sua função renal (75).

Vancomicina

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo utilizado na prevenção e tratamento de infecções graves causadas por bactérias gram-positivas graças à sua ação bactericida. Além de utilizada em infecções por MRSA, também é eficaz em infecções causadas por estreptococos, enterococos e *Staphylococcus aureus* sensíveis à metilina (84).

Segundo o seu RCM, a vancomicina é indicada por via intravenosa em todas as faixas etárias, caso se verifiquem infecções complicadas da pele e tecidos moles, infecções ósseas e articulares, pneumonias adquiridas quer no hospital, quer na comunidade, e em casos de endocardite infecciosa. É também administrada oralmente em infecções causadas por *Clostridium difficile* em todas as faixas etárias e por via peritoneal em peritonites causadas por diálise peritoneal (85).

Mecanismo de ação da vancomicina

A parede celular bacteriana é composta por uma camada rígida de peptidoglicano de estrutura reticulada, composta por polímeros de ácido N-acetilmurâmico e N-acetilglucosamina. A vancomicina inibe a polimerização dos peptidoglicanos presentes na parede celular da bactéria através da sua ligação à D-alanil D-alanina, que inibe a glicosiltransferase (peptidoglicano sintase) e o transportador P-fosfolipídeo. A inibição da polimerização da parede celular da bactéria provoca enfraquecimento da parede celular e, conseqüente exposição dos constituintes intracelulares, levando à lise da bactéria (84).

Farmacocinética/Farmacodinâmica:

Os bebés, as crianças e os idosos diferenciam-se a nível dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos fármacos. Esta diferenciação acontece por haver características fisiológicas que variam com a idade, como por exemplo a quantidade de água corporal, o pH nos diversos compartimentos e de tecido adiposo, a maturação de enzimas ou o desenvolvimento de recetores (86).

O início de ação da vancomicina é rápido e apresenta um pico de concentração sérica logo depois de totalmente infundido intravenosamente. Além disso, a vancomicina tem um grande volume de distribuição nos tecidos e fluidos corporais, é de cerca de 60 L/1,73 m² da superfície corporal. O fármaco difunde-se também pela placenta. Para concentrações séricas de vancomicina entre 10 mg/L e 100 mg/L, a ligação da vancomicina às proteínas plasmáticas varia entre 30 e 55% (84,85). Quanto maior for afinidade e extensão de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, menor vai ser o seu acesso a outros compartimentos do organismo, ou seja menor vai ser o acesso aos tecidos para os quais o fluxo sanguíneo distribui o fármaco absorvido ou administrado por via intravenosa ou absorvido por essa via (87).

A vancomicina é pouco metabolizada e, depois da sua administração parentérica, é extensamente excretada (entre 75 e 90% em 24 horas) através da filtração glomerular pelos rins (85).

Em adultos com função renal normal, a depuração varia entre 0,71 mL/min/kg e 1,31 mL/min/kg. A vancomicina tem uma semivida de eliminação variável. Inicialmente, a eliminação é relativamente rápida; depois, varia entre 4 a 6 horas. Caso os doentes tratados com vancomicina tenham alguma disfunção renal, a semivida de eliminação é consideravelmente prolongada, sendo necessária uma monitorização atenta destes doentes (85).

Efeitos adversos

Segundo a Agência Europeia do Medicamento, quando a vancomicina é administrada parentericamente, as reações adversas mais comuns são: flebite, reações pseudo-alérgicas e eritema difuso na parte superior do corpo (conhecido como síndrome do pescoço vermelho ou "síndrome do Homem vermelho") relacionado com a perfusão intravenosa demasiado rápida da vancomicina (81,88)

A "síndrome do Homem vermelho" é dependente da taxa de infusão e pode ser prevenida através da diminuição da taxa de infusão e/ou através de pré-medicação (anti-histamínicos) (81).

Monitorização terapêutica da vancomicina para infeções graves por MRSA

Através de avaliações *in vitro* e *in vivo* de modelos de farmacocinética e de farmacodinâmica passíveis de se adequar a infeções invasivas por MRSA, foi descoberto que a atividade bactericida da vancomicina é alcançada quando a proporção AUC/CMI se aproxima ou excede os 400 mg/L (entre 400 e 600) se a CMI for ≤ 1 mg/L, podendo este valor ser visto como indicativo de melhoria da morbidade e mortalidade causada por esse tipo de infeções (75,77).

Estas análises *in vitro* também mostraram que se a AUC for inferior a 400, incrementa o surgimento de resistência a MRSA e estirpes de *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (75).

A extrapolação destes valores de AUC/CMI para outros microrganismos de menor virulência, como estafilococos coagulase-negativos, pode não ser apropriada. Também não foram definidos os alvos terapêuticos para todas as infeções, sendo que as recomendações atuais recaem sobre bacteremia, pneumonia e endocardite infecciosa. Uma vez que a monitorização por AUC é integrada na prática clínica, são necessários mais dados de efetividade de exposição e de eficácia clínica, para se entender se a AUC/CMI entre 400 e 600 também se adequa a outras infeções graves ou se são necessários diferentes alvos de vancomicina no TDM (77).

As orientações de consenso da Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde, Sociedade de Doenças Infeciosas da América e Sociedade de Farmacêuticos de Doenças Infeciosas, recomendam concentrações em vale entre os 15 e os 20 mg/L como um marcador substituto para alcançar uma proporção AUC/CMI superior a 400 (considerado alvo ideal de farmacocinética/farmacodinâmica) em doentes com infecção grave por MRSA, devido à difícil obtenção de várias concentrações séricas para o cálculo da AUC (82).

No entanto, já existem estudos que mostraram que os valores mínimos não parecem ser o substituto ideal para os valores de AUC. Uma vasta gama de valores de AUC correspondentes a vários regimes de dosagem diferentes, produzem valores mínimos semelhantes, ou seja, têm valores de vale semelhantes (75).

Uma vez que a AUC corresponde à quantidade de exposição cumulativa do doente ao fármaco num determinado intervalo de tempo e o vale apenas representa um único ponto de exposição, há discordância terapêutica entre os valores de vale e AUC (75).

Na prática clínica, a monitorização das concentrações mínimas leva à obtenção de um valor de AUC diário mínimo específico. Por outro lado, a AUC de 24 horas (AUC₂₄) é representativa maioritariamente da concentração média durante essas 24 horas, pois a AUC₂₄ (mg/h/L) é obtida através da multiplicação da concentração média do fármaco no sangue (mg/L) por 24 (horas). Como tal, a monitorização de vale é insuficiente para orientar a dosagem de vancomicina em todos os doentes (75).

A maioria dos estudos clínicos de referência, que estabeleceram o ideal de eficácia a nível de farmacocinética e de farmacodinâmica, basearam-se em fórmulas simples de clearance da vancomicina com base na dose diária do fármaco e da estimativa da taxa de filtração glomerular. No entanto, já se verifica que as fórmulas de clearance são estimativas imprecisas da AUC, pois maximizam cerca de 40% a 50% a clearance da vancomicina. A causa destas imprecisões reside na variabilidade interindividual em relação à biodisponibilidade da vancomicina (75).

Num doente com obesidade e com infecção por MRSA, é recomendada a monitorização precoce e regular do fármaco através da AUC para que se possam fazer ajustes de dose, especialmente quando se excedem 4000 mg/dia (75).

Modelo Bayesiano

A melhor abordagem para a monitorização da AUC da vancomicina envolve o uso de programas de software bayesianos (software de modelagem estatística), como é o caso do DoseMeRx®. Este modelo tem a incorporação de um modelo farmacocinético que combina os dados sobre as variações observadas nos parâmetros farmacocinéticos da população com informações específicas de cada doente, como a idade, o peso e a depuração de creatinina. A monitorização é feita com base na colheita de uma ou duas concentrações de vancomicina (preferencialmente), para que existam duas amostras farmacocinéticas (75,77,89).

Segundo Burns *et al.*, 2020, os modelos bayesianos apresentam várias vantagens: são dinâmicos, com modelos aperfeiçoados, pois a inserção das informações específicas do doente levam ao crescimento do conjunto de dados e permitem a melhoria do modelo. A baixa sensibilidade a variações das concentrações séricas de vancomicina nestes modelos bayesianos permitem que as variações nos tempos de colheita não afetem consideravelmente a estimativa (77).

Ainda de acordo com estes autores, estes modelos também apresentam capacidade de melhorar as estimativas de AUC_{24} , mesmo quando se consegue obter apenas um nível sérico, do que a monitorização feita apenas com o valor do vale. Podem ser aplicados à dosagem empírica, através de estimativas feitas à priori dos parâmetros farmacocinéticos da população em estudo, o que vai permitir um alcance mais rápido da meta terapêutica (77).

Como em todos os modelos, este também apresenta desvantagens. O custo elevado do software e a necessidade de farmacêuticos com experiência suficiente para aplicar os modelos e interpretar os dados fornecidos pelo software são limitações destes modelos. Existem ainda doentes com determinadas características fisiológicas ou patologias que podem não estar incluídos nos modelos populacionais, como por exemplo insuficientes renais e doentes com fibrose cística. Caso seja feita a aplicação de um modelo bayesiano a populações de doentes não representados no modelo populacional, devem ser consideradas as variações nos parâmetros farmacocinéticos que possam influenciar as estimativas (77).

Monitorização da vancomicina em neonatos:

Frymoyer *et al.*, 2014, estudaram um modelo de um compartimento que descrevesse a concentração de vancomicina em neonatos (até aos seis meses de idade), a fim de se entender uma estratégia de dosagem da vancomicina nesta faixa etária (90).

O modelo monocompartimental é definido sempre que após a administração de um fármaco a sua concentração inicial diminua consoante a constante de velocidade de eliminação, já que o fármaco, por ser muito hidrossolúvel não passa para outros compartimentos (87).

Neste modelo, a depuração da vancomicina foi prevista segundo o peso corporal total, idade de desenvolvimento e nível de creatinina sérica. Cada uma dessas covariáveis foram importantes no modelo (89). A farmacocinética de fármacos eliminados a nível renal em recém-nascidos é influenciada pelo tamanho, maturação e função renal do mesmo (89). Frymoyer *et al.*, 2014, concluíram que, caso haja apenas suspeita de uma infeção MRSA, não se devem fazer modificações à dosagem padrão recomendada. Caso a infeção por MRSA seja confirmada, existem orientações para TDM e é sugerida uma concentração mínima de cerca de 10 mg/L para atingir uma AUC_{24} superior a 400 (90).

A seleção e ajuste de dose nesta população é difícil, mas deve ser a dose de vancomicina que melhor se enquadre à abordagem terapêutica individualizada para recém-nascidos (90).

A DoseMeRx® utiliza o modelo desenvolvido por Frymoyer *et al.*, 2014 que é um modelo de absorção de ordem zero de um compartimento. Este modelo que assume que a absorção do fármaco e a sua distribuição é instantânea, com eliminação de primeira ordem. São calculadas a AUC_{24} , AUC_{24}/CMI e o vale (86,89).

Monitorização da vancomicina em crianças e adolescentes

A dose inicial de vancomicina recomendada para crianças com infeções invasivas por MRSA foi aumentada de 15 mg/kg a cada 8 horas (45 mg/kg/dia) para 15 mg/kg a cada 6 horas (60 mg/kg/dia), para maximizar, inicialmente, a exposição ao fármaco. Com esta dosagem (aumentada), prevê-se que a criança atinja uma AUC_{24}/CMI de >400 para CMIs de ≤ 1 mg/L (90).

Na monitorização da vancomicina pelo DoseMeRx®, em crianças e adolescentes com idade até 18 anos, foi validado um modelo de absorção de ordem zero de dois compartimentos, com idade, sexo, peso corporal total e depuração de creatinina como covariáveis do doente (89).

No modelo bicompartimental, o fármaco é administrado no sangue (compartimento central) e, a partir daí, é distribuído também para o compartimento periférico, com duas meias-vidas distintas numa equação biexponencial (87). O compartimento central é composto por órgãos onde existe uma grande perfusão sanguínea, como por exemplo o coração e os pulmões. Dependendo da capacidade de distribuição dos fármacos, relacionada com as suas características farmacocinéticas, estes serão distribuídos para os compartimentos periféricos, ou seja, órgãos de menor perfusão sanguínea, como a gordura e os músculos (87). Assume-se que o fármaco possui absorção instantânea, eliminação de primeira ordem e que a sua distribuição é lenta (86).

Os cálculos disponíveis pelo DoseMeRx® para esta faixa etária são: AUC_{24} ; AUC_{24}/CMI e o $o\ vale$ (89). O cálculo dos alvos ótimos de AUC_{24}/CMI_{BMD} ainda hoje é utilizado, porque os dados de resultados pediátricos são limitados (77).

Monitorização da vancomicina em Adultos e Adultos Obesos:

Tanto em adultos com peso considerado normal, como em adultos obesos o DoseMeRx® calcula a AUC_{24} , AUC_{24}/CMI e o $o\ vale$ e ambos os modelos são baseados em estudos retrospectivos com uma quantidade considerável de doentes a fazer vancomicina para diversas indicações. Para adultos sem obesidade os cálculos são baseados num modelo de eliminação de primeira ordem, utilizados em mais de 10000 doentes. Este é um modelo que já foi validado clinicamente. Em adultos obesos (com $IMC > 30\ kg/m^2$), a estimativa precisa do ajuste de AUC para a distribuição e eliminação da vancomicina. Trata-se de um modelo de absorção de ordem 0 de dois compartimentos. É um modelo de grande utilidade para que a dosagem seja baseada em AUC, pois a curva farmacocinética é de maior complexidade, modelando as fases de distribuição e eliminação (89).

Considerações finais

Com a realização desta atividade, pude averiguar que a farmacocinética clínica é uma área em grande desenvolvimento, com estudos/artigos científicos recentes e sempre em atualização. A importância deste desenvolvimento prende-se pela capacidade de individualização posológica de fármacos de difícil monitorização, com grandes benefícios para a qualidade de vida do doente.

A monitorização da vancomicina é essencial, por ser um fármaco de estreito índice terapêutico e em que se verifica, a nível clínico, variabilidade inter- e intra-individual.

Na monitorização terapêutica deste fármaco, os cálculos da AUC e AUC_{24}/CMI são essenciais. No entanto, a melhor abordagem para esta monitorização é através do cálculo da AUC da vancomicina por programas de software bayesianos, com incorporação de diferentes modelos farmacocinéticos adequados a diferentes alvos e a diferentes populações baseados em históricos clínicos complexos e capazes de incorporar as informações específicas do doente. Além dos modelos abordados, para a monitorização terapêutica da vancomicina em neonatos, crianças e adolescentes e em adultos padrão (com ou sem obesidade), o DoseMeRx® apresenta ainda um modelo farmacocinético adequado a adultos complexos e criticamente doentes e suporta cálculos de dosagem para doentes em hemodiálise intermitente de alto fluxo. A aquisição deste programa pelo hospital vai ao encontro dos objetivos do plano sobre a resistência antimicrobiana, realizado na

Assembleia Mundial da Saúde, relativamente ao fortalecimento da vigilância e pesquisa, otimização do uso de antimicrobianos e garantia de investimento sustentável no combate à resistência antimicrobiana (91). A apresentação deste tema aos farmacêuticos da equipa do HSEIT realizou-se na tarde do dia 30 de agosto e teve a duração de vinte minutos. O tema apresentado era do interesse dos presentes e o feedback dos farmacêuticos que assistiram à apresentação foi, no geral, bastante positivo.

Conclusão

A realização do estágio em farmácia comunitária e em farmácia hospitalar foi, para mim, a melhor forma de terminar este ciclo de estudos na FFUP. Com os dois estágios, pude adquirir e desenvolver competências, quer a nível pessoal, quer a nível profissional, além de aplicar, de forma prática, os conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O estágio na FS permitiu um grande contacto com os utentes (o que não é possível na faculdade) e que participasse nos diferentes serviços que a farmácia dispõe, desde o atendimento ao balcão, à medição de parâmetros bioquímicos. Tive sempre o apoio de toda a equipa, através da partilha de experiência e de conhecimentos. Em relação aos projetos que realizei, penso que foram úteis para mim e para a FS. Realço duas atividades: a atividade “Ostomias”, por ser um tema de interesse geral pela equipa da FS, em que possibilitei um maior conhecimento sobre os tipos de ostomias, os dispositivos que os doentes podem usar e outros temas relacionados com o doente ostomizado, que podem ser importantes quando surgem dúvidas por parte destes doentes; e a atividade “Educação para a saúde – Monitorização e aconselhamento na hipertensão”, porque aconselhei os utentes em relação ao controlo da sua TA e realcei a importância de ter a TA controlada. Foi, para mim, gratificante ver que, graças à minha intervenção e referenciação ao médico, alguns utentes iniciaram terapêutica ou fizeram reajustes de tratamento.

O estágio no HSEIT permitiu-me adquirir conhecimentos sobre as funções de um farmacêutico hospitalar e reconhecer a importância do mesmo nas decisões clínicas. Tive oportunidade de aprofundar conhecimentos adquiridos na FFUP, assim como pesquisar e adquirir novos conhecimentos sobre temas pouco abordados na faculdade. Houve uma grande preocupação por parte da equipa para que pudesse ter o melhor estágio possível, possibilitando o contacto com as diferentes áreas dos serviços farmacêuticos no hospital. Considero ter tido um estágio bastante completo, tendo até tido a oportunidade de observar a administração de fármacos em duas alas de internamento. Além do mais, tive sempre o apoio e disponibilidade dos farmacêuticos nas diferentes áreas por onde passei. Em relação às atividades realizadas, realço a atividade “Monitorização Terapêutica: Vancomicina em doentes com infeção MRSA”, pois, para mim, foi muito gratificante abordar um tema tão atual e de interesse dos farmacêuticos do HSEIT. Aprendi a importância da monitorização terapêutica de determinados fármacos e a sua concretização na prática clínica.

Bibliografia

1. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto Estatuto do Medicamento [Internet]. Legislação Farmacêutica Compilada. 2006 [cited 2022 Sep 29]. p. 1–269. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f
2. INFARMED. saiba mais sobre Psicotrópicos e Estupefacientes. INFARMED [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Sep 29]; Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf
3. INFARMED—Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 1994 [cited 2022 Sep 29]; Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/070-DR_61_94_2ALT.pdf/0e226603-d1b1-4fc1-a14e-028273e91fe8
4. BOAS PRÁTICAS DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA.
5. Gill R, Goldstein S. Evaluation And Management of Perioperative Hypertension - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. Stat Pearls; 2022 [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557830/>
6. World Health Organization. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Web Annex A. Summary of evidence [Internet]. WHO. 2021 [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344384/9789240033993-eng.pdf>
7. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. The Lancet [Internet]. 2021 Sep 11 [cited 2022 Jul 4];398(10304):957–80. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
8. INSA. Artigo: Prevalência de hipertensão arterial em Portugal – resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015) - INSA [Internet]. Serviço Nacional de Saúde. 2017 [cited 2022 Sep 9]. Available from: <https://www.insa.min-saude.pt/artigo-prevalencia-de-hipertensao-arterial-em-portugal-resultados-do-primeiro-inquerito-nacional-com-exame-fisico-insef-2015/>
9. Resumo das Características do Medicamento (RCM) Rivotril [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 26]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
10. Mock D, Chugh D. Burning Mouth Syndrome. International of Oral Science [Internet]. 2010 [cited 2022 Sep 6];2(1):1–4. Available from: <https://doi.org/10.4248/IJOS10008>
11. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. Cephalalgia [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 29];37(7):627–47. Available from: <https://doi.org/10.1177/0333102417694883>
12. Esteves R, Marques J, Camurça T. CLONAZEPAM FOR BURNING MOUTH SYNDROME: WHAT IS THE EVIDENCE? AIMGF MAGAZINE [Internet]. 2021 Jul [cited 2022 Aug 7];11(2). Available from: <https://gestor.aimgfzonanorte.pt/Uploads/Magazine/Documentos/46513AIMGFvolume11-2-15-21.pdf>

13. Barker KE, Batstone MD, Savage NW. Comparison of treatment modalities in burning mouth syndrome. *Aust Dent J* [Internet]. 2009 Nov 24 [cited 2022 Sep 6];54(4):300–5. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01154.x>
14. Cui Y, Xu H, Chen F, Liu J, Jiang L, Zhou Y, et al. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis* [Internet]. 2016 Sep [cited 2022 Sep 29];22(6):503–11. Available from: <https://doi.org/10.1111/odi.12422>
15. Woda A, Navez M, Gremeau C, Pichard-Leandri E. A possible therapeutic solution for stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain* [Internet]. 1998 [cited 2022 Sep 29];12(4):272–230. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10425973/>
16. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain* [Internet]. 2004 Mar [cited 2022 Sep 29];108(1–2):51–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.002>
17. Campillo E, López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* [Internet]. 2010 May 21 [cited 2022 Sep 29];49(1):19–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22750263/>
18. Amos K, Yeoh SC, Farah C. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study. *J Orofac Pain* [Internet]. 2011 Dec 23 [cited 2022 Sep 29];25(2):125–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21528119/489>
19. Heckmann S, Kirchner E, Grushka M, Wichmann M, Hummel. Thomas. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope*. 2012;122(4):813–9.
20. GABINETE DO REPRESENTANTE DA REPÚBLICA PARA A REGIÃO AUTÓNOMA DOS AÇORES. Portaria n.º 284/2016, de 4 de novembro [Internet]. *Diário da República n.º 212/2016*. 2016 [cited 2022 Sep 25]. p. 3896–901. Available from: <https://data.dre.pt/eli/port/284/2016/11/04/p/dre/pt/html>
21. Saúde. Portaria n.º 92-F/2017, de 3 de março [Internet]. *Diário da República n.º 45/2017, 1º Suplemento, Série I*. 2017 [cited 2022 Sep 26]. p. 4–8. Available from: <https://data.dre.pt/eli/port/92-f/2017/03/03/p/dre/pt/html>
22. *Diário da República Eletrónico*. Portaria n.º 92-F/2017 | DRE [Internet]. Portaria n.º 92-F/2017, de 3 de março. 2017 [cited 2022 Aug 14]. p. 4–8. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/92-f-2017-106555618>
23. Secretaria Regional das Finanças P e APSR da S e D. Portaria n.º 99/2021 de 17 de setembro de 2021. *Jornal Oficial Região Autónoma dos Açores* [Internet]. 2021 Sep 17 [cited 2022 Aug 14]; Available from: [HTTP://JO.AZORES.GOV.PT](http://jo.azores.gov.pt)
24. Barata M. Considerações Sobre Estomas Intestinais [Internet]. Associação Portuguesa de Ostomizados. [cited 2022 Sep 2]. Available from: <https://www.apostomizados.pt/pt/item/9-artigos/307-consideracoes-sobre-estomas-intestinais-dr-martins-barata>
25. Convatec Group. Informações gerais sobre a cirurgia [Internet]. *Guia da Pessoa com Ostomia de Eliminação Intestinal*. [cited 2022 Sep 2]. Available from:

- <https://www.convatec.pt/ostomia/antes-da-cirurgia/informa%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-a-cirurgia/>
26. ANF. Intervenção Farmacêutica em Ostomias [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep 29]. Available from:
https://www.anfonline.pt/_layouts/15/AnfOnline.Pages/Public/Access/Login.aspx?ReturnUrl=%2f_layouts%2f15%2fAuthenticate.aspx%3fSource%3d%252F&Source=%2F
 27. Conselho executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar [Internet]. Ministério da Saúde. 2005 [cited 2022 Jul 17]. Available from:
<https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
 28. Aguirre AA, Longcore T, Barbieri M, Dabritz H, Hill D, Klein PN, et al. The One Health Approach to Toxoplasmosis: Epidemiology, Control, and Prevention Strategies. *Ecohealth* [Internet]. 2019 Apr 3;16:378–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10393-019-01405-7>
 29. Diniz EM de A, Vaz FAC. Qual é a recomendação atual para o tratamento da toxoplasmose congênita? *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2003 Jan [cited 2022 Jul 30];49(1). Available from: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302003000100016>
 30. Secção de Neonatologia da SPP. Protocolos de Diagnóstico e Terapêutica em Infecçiology Perinatal [Internet]. Angelini Farmacêutica, editor. Porto: Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria; 2007 [cited 2022 Jul 17]. 39–53 p. Available from: http://www.spp.pt/UserFiles/File/Infecçiology_Perinatal_2007/Infecçiology_Perinatal.pdf
 31. Folinato de cálcio - Informação Geral [Internet]. Índice. eu. [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/folinato-de-calcio/informacao-geral>
 32. ANEXO I LISTA DOS NOMES, FORMAS FARMACÊUTICAS , DOSAGEM, METODOS DE ADMINISTRAÇÃO, TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO, EMBALAGEM E TAMANHOS DE EMBALAGEM NOS ESTADOS MEMBROS [Internet]. EMEA. 2003 [cited 2022 Jul 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lederfoline-article-30-referral-annex-i-ii-iii_pt.pdf
 33. Taketomo CK, Hodding JH. *Lexicomp Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. 28th ed. United States: Kluwer, Wolters; 2021. 1–2425 p.
 34. Browning DJ, Stewart MW, Lee C, Eye C, Associates T, Carolina N. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian Journal of Oftalmology* [Internet]. 2018 Dec [cited 2022 Sep 29];66(12):1736–50. Available from: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1240_18
 35. Eylea (afibercept) injection label HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. 2011 [cited 2022 Sep 26]. p. 4–32. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125387s061lbl.pdf
 36. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. 2011 [cited 2022 Aug 17]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125387s061lbl.pdf
 37. Resumo das Características do Medicamento (RCM) Eylea INN- Aflibercept [Internet]. [cited 2022 Sep 26]. p. 1–11. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_pt.pdf

38. Drugbank. Aflibercept: Usos, Interações, Mecanismo de Ação | DrugBank Online [Internet]. DrugBank Online. 2013 [cited 2022 Aug 17]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08885>
39. West Midlands Expert Advisory Group for Chemotherapy. Network Guidelines for the Management of Extravasation of a Systemic Anti-Cancer Therapy Including Cytotoxic Agents. NHS England [Internet]. 2017 Jul 19 [cited 2022 Aug 27]; Available from: <https://www.england.nhs.uk/midlands/wp-content/uploads/sites/46/2019/05/management-extravasation-of-a-systemic-anti-cancer-therapy-including-cytotoxic-agents.pdf>
40. Gouveia A, Silva A, Bernardo D, Fernandes J, Martins M, Cunha M, et al. Manual de Preparação De Citotóxicos [Internet]. 2013 [cited 2022 Aug 27]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf
41. Extravasation management [Internet]. Cancer Institute NSW; EviQ. 2009 [cited 2022 Aug 27]. Available from: <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/extravasation/157-extravasation-management>
42. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável da Direção-Geral da Saúde. Diabetes • PNPAS [Internet]. Direção Geral da Saúde. [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/saude-e-doenca-diabetes/>
43. Programa Nacional para a Diabetes. CRIANÇAS E JOVENS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1. MANUAL DE FORMAÇÃO RESUMIDO PARA APOIO AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE E DE EDUCAÇÃO [Internet]. Direção Geral da Saúde, editor. Lisboa; 2019 [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://ucccb.pt/wp-content/uploads/2017/04/Manual-resumido-para-profissionais-de-sa%C3%BAdade-e-de-educac%C3%A7%C3%A3o.pdf>
44. World Health Organization. Diabetes [Internet]. World Health Organization. 2022 [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
45. NICE. Type 2 diabetes in adults: choosing medicines [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/visual-summary-full-version-choosing-medicines-for-firstline-and-further-treatment-pdf-10956472093>
46. Brown E, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Newer GLP-1 receptor agonists and obesity-diabetes. Peptides (NY) [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Jul 17];100:61–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.12.009>
47. Nally LM, Sherr JL, van Name MA, Patel AD, Tamborlane W v. Pharmacologic Treatment Options for Type 1 Diabetes: What's New? Expert Rev Clin Pharmacol [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 17];12(5):471–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1597705>
48. Infomed [Internet]. [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
49. Resumo das Características do Medicamento (RCM) Victoza [Internet]. [cited 2022 Sep 26]. p. 2–10. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_pt.pdf

50. Grill HJ. A Role for GLP-1 in Treating Hyperphagia and Obesity. *Endocrinology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Sep 6];161(8):1–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7899438/>
51. Jacobsen L v, Flint A, Olsen AK, Steen •, Ingwersen H, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2015 Nov 23 [cited 2022 Sep 29];55:657–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0343-6>
52. DrugBank. Liraglutida: Usos, Interações, Mecanismo de Ação | DrugBank Online [Internet]. DrugBankOnline. 2022 [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06655>
53. Resumo das Características do Medicamento (RCM) Saxenda, INN- Liraglutide [Internet]. [cited 2022 Sep 26]. p. 2–46. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_pt.pdf
54. Liraglutido - Informação Geral [Internet]. Índice. eu. 2021 [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/liraglutido/informacao-geral>
55. Mohamed Pakkir Maideen N. Pharmacologically relevant drug interactions of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *J Anal Pharm Res* [Internet]. 2019 Mar 22 [cited 2022 Jul 17];8(2):51–3. Available from: <https://medcraveonline.com/JAPLR/JAPLR-08-00311.pdf>
56. Bartel M. Pancreatite aguda - Distúrbios digestivos - Manual MSD Versão Saúde para a Família [Internet]. Manual MSD. 2020 [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-digestivos/pancreatite/pancreatite-aguda>
57. Ratanaprasatporn L, Uyeda JW, Wortman JR, Richardson I, Sodickson AD. Multimodality imaging, including dual-energy CT, in the evaluation of gallbladder disease. *Radiographics* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jul 17];38(1):75–89. Available from: <https://doi.org/10.1148/rg.2018170076>
58. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Glucagon and Heart in Type 2 Diabetes: New Perspectives. *Revista Portuguesa de Diabetes* [Internet]. 2016 Aug 13 [cited 2022 Jul 17];11(3):116–24. Available from: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/11/RPD-Vol-11-n%C2%BA-3-Setembro-2016-Artigo-de-Revis%C3%A3o-p%C3%A1gs-116-a-124.pdf>
59. What is Parkinson's? | Parkinson's Foundation [Internet]. Parkinson's Foundation. [cited 2022 Sep 27]. Available from: <https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/what-is-parkinsons>
60. World Health Organization. Parkinson disease [Internet]. World Health Organization. 2022 [cited 2022 Sep 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
61. Greenwood J, Pham H, Rey J. Opicapone: A third generation COMT inhibitor. *Clin Park Relat Disord* [Internet]. 2021 Dec 7 [cited 2022 Sep 1];4:100083. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2020.100083>

62. World Health Organization. Parkinson disease A public health approach [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240050983>
63. American Parkinson Disease Association. Causes of Parkinson's | American Parkinson Disease Assoc. [Internet]. American Parkinson Disease Association. [cited 2022 Sep 2]. Available from: <https://www.apdaparkinson.org/what-is-parkinsons/causes/>
64. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? J Parkinsons Dis [Internet]. 2019 Jul 30;9(3):501–15. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JPD-191683>
65. Rui Q, Ni H, Li D, Gao R, Chen G. The Role of LRRK2 in Neurodegeneration of Parkinson Disease. Curr Neuropharmacol [Internet]. 2018 Oct 5 [cited 2022 Sep 26];16(9):1348–57. Available from: <http://www.eurekaselect.com/160051/article>
66. Langley CH, Charlesworth B. Nature © Macmillan Publishers Ltd 1997 expansion of xenotransplantation. 1997 Aug.
67. Treatment & Medication | American Parkinson Disease Assoc. [Internet]. American Parkinson Disease Association. [cited 2022 Sep 2]. Available from: <https://www.apdaparkinson.org/what-is-parkinsons/treatment-medication/>
68. NICE. Parkinson's disease in adults NICE guideline [Internet]. 2017. p. 8–20. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng71
69. Scott LJ. Opicapone: A Review in Parkinson's Disease. CNS Drugs [Internet]. 2021 Jan 11 [cited 2022 Sep 29];35(1):121–31. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-020-00778-6>
70. Jenner P, Rocha JF, Ferreira JJ, Rascol O, Soares-Da-Silva P. Redefining the strategy for the use of COMT inhibitors in Parkinson's disease: the role of opicapone. Expert Rev Neurother [Internet]. 2021 Sep 15 [cited 2022 Sep 3];21(9):1019–33. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1968298>
71. Gray R, Patel S, Ives N, Rick C, Woolley R, Muzerengi S, et al. Long-term Effectiveness of Adjuvant Treatment With Catechol-O-Methyltransferase or Monoamine Oxidase B Inhibitors Compared With Dopamine Agonists Among Patients With Parkinson Disease Uncontrolled by Levodopa Therapy. JAMA Neurol [Internet]. 2022 Dec 28;79(2):131–40. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2787405>
72. Resumo das Características do Medicamento (RCM) Ongentys, INN-opicapone [Internet]. [cited 2022 Sep 26]. p. 2. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ongentys-epar-product-information_pt.pdf
73. Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. Int J Mol Sci [Internet]. 2017 Mar 4;18(3):551. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/3/551>
74. Opicapone: Usos, Interações, Mecanismo de Ação | DrugBank Online [Internet]. Drug Bank Online. 2016 [cited 2022 Sep 9]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11632>
75. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu 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 [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Sep 29];77(11):835–64. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>
76. Falcão A, Mirco A, Martins M, Rodrigues M, Duarte M, Pereira Maria, et al. Boas Práticas em Farmacocinética Clínica [Internet]. Boas Práticas em Farmacocinética Clínica. 2021 [cited 2022 Aug 11]. 1–19 p. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/boas-praticas-em-farmacocinetica-clinica/>
 77. Burns AN, Goldman JL. A moving target vancomycin therapeutic monitoring. J Pediatric Infect Dis Soc [Internet]. 2020 Jul 27 [cited 2022 Aug 12];9(4):474–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa078>
 78. Lodise TP, Drusano G. Vancomycin Area Under the Curve—Guided Dosing and Monitoring for Adult and Pediatric Patients With Suspected or Documented Serious Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections: Putting the Safety of Our Patients First. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2021 May 4 [cited 2022 Aug 14];72(9):1497–501. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1744>
 79. Cabral L, Meneses J, Pinto P, Furtado G. Racionalização de antimicrobianos em ambiente hospitalar Antimicrobial stewardship program in hospitals. Sociedade Brasileira de Clínica Médica [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 13];16(1):59–63. Available from: <http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/330/299>
 80. Harris A. Patient education: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) (Beyond the Basics) [Internet]. UpToDate®. 2020 [cited 2022 Aug 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa-beyond-the-basics/print>
 81. Alvarez-Arango S, Ogunwale SM, Sequist TD, Burk CM, Blumenthal KG. Vancomycin Infusion Reaction-Moving beyond “Red Man Syndrome.” N Engl J Med [Internet]. 2021 Apr 8 [cited 2022 Sep 6];384(14):1283–6. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2031891>
 82. Stoessel AM, Hale CM, Seabury RW, Miller CD, Steele JM, Id BA. The Impact of AUC-Based Monitoring on Pharmacist-Directed Vancomycin Dose Adjustments in Complicated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection. J Pharm Pract. 2019;32(4):442–6.
 83. Girand HL. Continuous Infusion Vancomycin in Pediatric Patients: A Critical Review of the Evidence. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Sep 29];25(3):198–214. Available from: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.198>
 84. Patel S, Preuss C v., Bernice F. Vancomycin [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Aug 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/>
 85. Resumo das Características do Medicamento (RCM) Vancomicina Hikma [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep 26]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 86. Cavalheiro AH, Comarella L. PHARMACOKINETICS: MODELS AND CONCEPTS-A LITERATURE REVIEW. Revista Saúde e Desenvolvimento. 2016;10(5):74–84.

87. Queiroz L, Hirano L, Carlos J, Moreno D. Conceitos básicos aplicados à medicina veterinária (Revisão de literatura) [Internet]. [Goiânia]: UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL; 2011 [cited 2022 Aug 15]. Available from: https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/semi2011_Liria_Queiroz_1c.pdf
88. CHMP. ANEXO III ALTERAÇÕES ÀS SEÇÕES RELEVANTES DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO E DO FOLHETO INFORMATIVO.
89. DoseMeRx. Dosagem de Vancomicina | AUC facilitada hoje | DoseMeRx [Internet]. DoseMeRx. [cited 2022 Aug 15]. Available from: <https://doseme-rx.com/why-dosemerx/drug-packages/vancomycin-models>
90. Frymoyer A, Hersh AL, El-Komy MH, Gaskari S, Su F, Drover DR, et al. Association between vancomycin trough concentration and area under the concentration-time curve in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Aug 15];58(11):6454–61. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.03620-14>
91. World Health Organization. WHO | World Health Assembly addresses antimicrobial resistance, immunization gaps and malnutrition [Internet]. WHO. World Health Organization; 2016 [cited 2022 Aug 13]. Available from: <https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2015/wha-25-may-2015/en/index.html>

Anexos

Anexo I – Questionário feito na atividade “Educação para a saúde – Monitorização e aconselhamento na HTA”

Código:

Sexo:
Idade:
Registo da tensão arterial:

Sabe se sofre de hipertensão? (se aplicável)
Sim não não sei

Faz algum tratamento para a hipertensão?
Sim não não sei

Muita gente se esquece de tomar a medicação, também se esquece? Ou costuma tomar sempre?
Sim, esqueço-me não, não me esqueço não sei

Sente que a sua medicação é eficaz?
Sim não não sei

Faz a monitorização da sua tensão arterial regularmente?
Sim não não sei

Com que frequência?

Sabe que cuidados deve ter para o controlo da tensão arterial?
Sim não não sei

Anexo II – Panfleto entregue aos participantes do estudo “Educação para a saúde – Monitorização e aconselhamento na HTA”

Data	Registo	♥

Registo da tensão arterial



Definições e classificações dos níveis da pressão arterial medidos no consultório (mmHg)			
CATEGORIA	SISTÓLICA		DIASTÓLICA
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão grau 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão grau 3	≥ 180	e/ou	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	e	< 90

Anexo III – Termo de Consentimento Informado entregue aos participantes do estudo “Educação para a saúde – Monitorização e aconselhamento na HTA”



Termo de Consentimento Informado

TÍTULO DO ESTUDO: Educação para a saúde - Monitorização e aconselhamento na hipertensão

Eu, abaixo-assinado,

fui informado de que este estudo se destina a uma intervenção farmacêutica junto de utentes diagnosticados com hipertensão, bem como outros utentes que queiram participar no estudo, e que a sua finalidade é alertar para a importância de ter a tensão arterial controlada e aconselhar medidas que se podem tomar para ter um estilo de vida saudável.

Sei que está prevista a realização de um questionário e a medição da tensão arterial, tendo-me sido explicado em que consistem e qual a sua finalidade, e que poderei voltar à farmácia a fim de medir novamente a pressão arterial para saber se está controlada.

Sei que o questionário é confidencial, e que os dados serão armazenados durante um prazo máximo estimado de 9 meses e que serão depois destruídos.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper em qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto.

Compreendi a informação que me foi fornecida, tive oportunidade de fazer perguntas, e as minhas dúvidas foram devidamente esclarecidas.

Assim, aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado.

Mais, concordo que sejam efetuados o questionário e a medição da tensão arterial que fazem parte deste estudo. E também autorizo a divulgação dos resultados obtidos em publicações de natureza científica, desde que garantido o anonimato.

Nome do Participante no estudo:

<i>Data</i>	<i>Assinatura</i>
____/____/____	_____

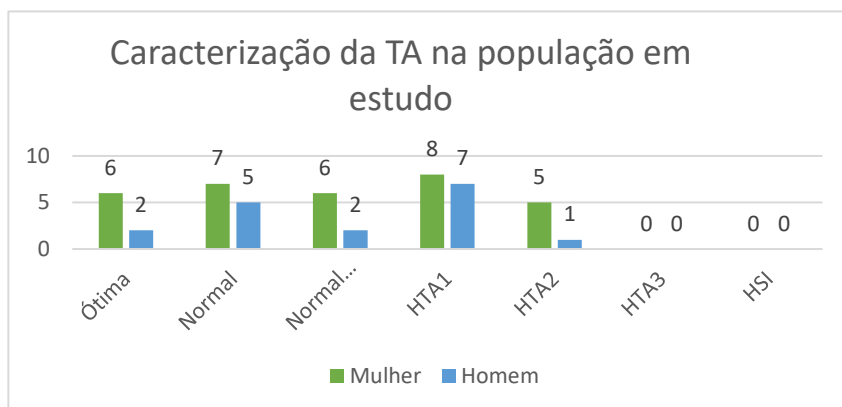
Nome do Investigador Responsável:

<i>Data</i>	<i>Assinatura</i>
____/____/____	_____

Anexo IV – Resultados obtidos da atividade “Educação para a saúde – Monitorização e aconselhamento na HTA”

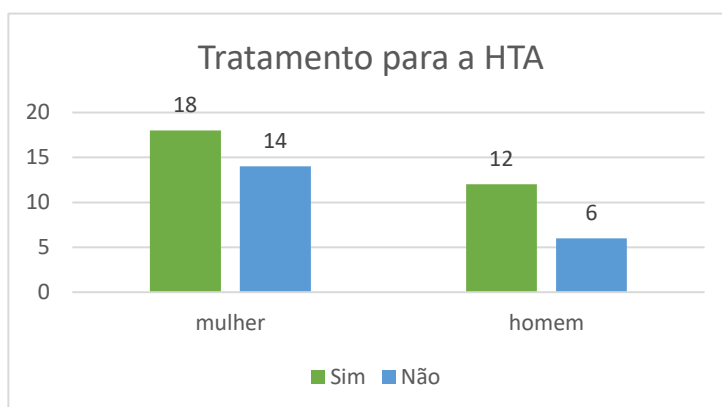
Dos 50 participantes, 8 (6 mulheres e 2 homens) apresentaram uma TA < 120/80 mmHg (tensão arterial ótima); 12 (7 mulheres e 5 homens) apresentaram uma TA normal, com a pressão arterial sistólica compreendida entre os 120-129mmHg e/ou pressão diastólica entre 80-84 mmHg; 8 (6 mulheres e 2 homens) apresentaram uma TA arterial normal/alta, com os valores da pressão sistólica que variaram entre os 130-135 mmHg e/ou valores de diastólica que variaram entre os 85-89 mmHg; 15 (8 mulheres e 7 homens) apresentaram valores correspondentes a HTA de grau 1 (pressão

sistólica entre os 140-159 mmHg e/ou diastólica entre os 90-99 mmHg); e, por fim, 6 pessoas (5 mulheres e 1 homem) apresentaram HTA de grau 2, com pressão sistólica entre os 160-179 mmHg e/ou diastólica entre os 100-109mmHg. Não foram registados valores correspondentes a HTA de grau 3 nem HTA sistólica isolada, HSI.

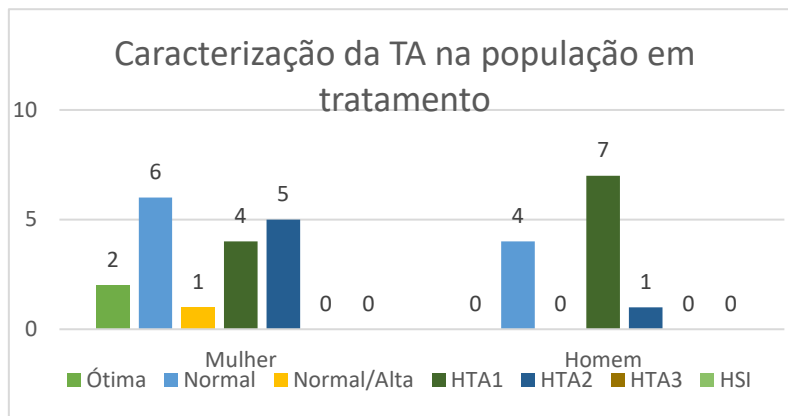


Na pergunta “Sabe se sofre de Hipertensão arterial?”, 27 pessoas responderam que sim, correspondendo a 9 homens e 18 mulheres.

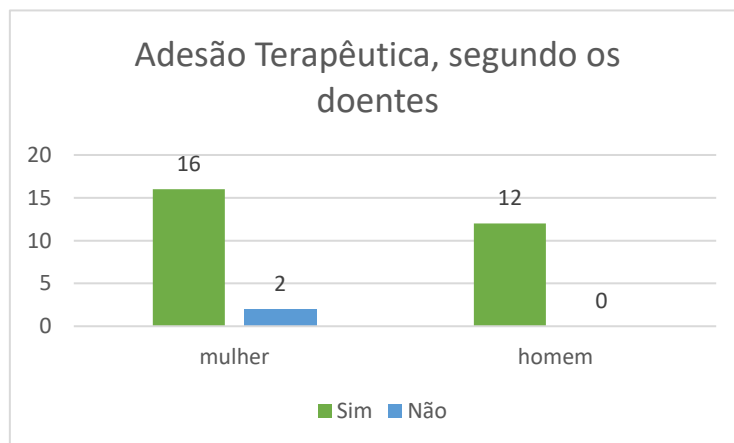
Dos participantes em estudo, 18 mulheres e 12 homens faziam tratamento para a HTA, ou seja 60% da população em estudo fazia tratamento.



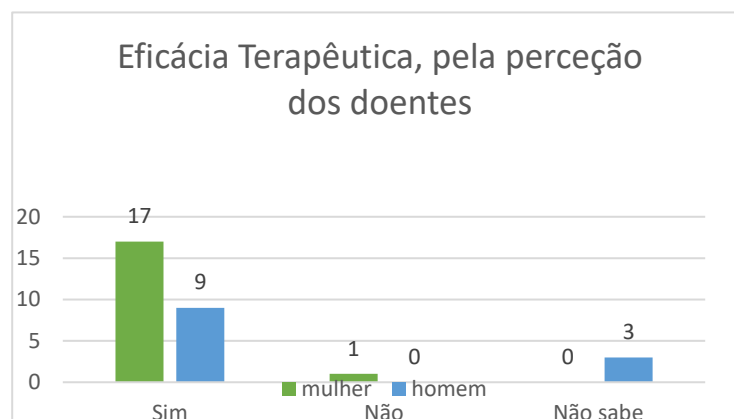
Na monitorização dos doentes que fazem tratamento, verificou-se que 4 homens apresentaram valores correspondentes a TA normal, 7 apresentaram valores correspondentes HTA de grau 1 e 1 apresentou valores correspondentes a HTA de grau 2. Das mulheres que realizam tratamento, 2 obtiveram valores de TA correspondentes a TA ótima, 6 apresentaram valores correspondentes a TA normal, 1 obteve valores correspondentes a uma TA normal/alta, 4 obtiveram valores correspondentes a HTA de grau 1 e as restantes 5 mulheres apresentaram valores correspondentes a HTA de grau 2.



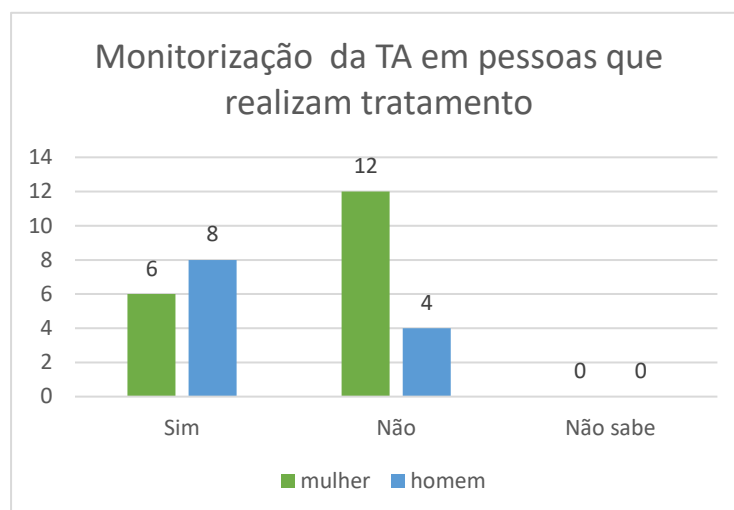
Das 18 mulheres que fazem tratamento, 16 dizem não se esquecer de tomar a medicação e 2 dizem esquecer-se. Adicionalmente, todos os homens dizem não se esquecer de tomar a medicação.



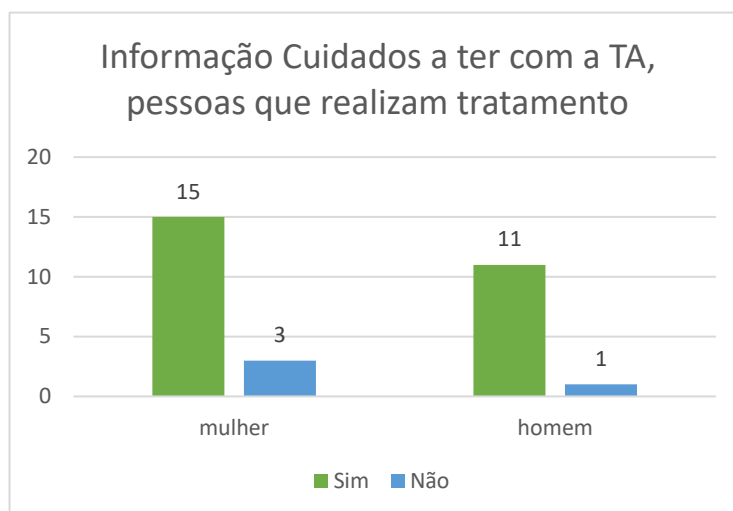
Quanto à eficácia do tratamento, 17 mulheres dizem que o tratamento é eficaz e 1 diz que o tratamento não é eficaz. Quanto aos homens, 9 disseram que a medicação era eficaz e 3 disseram não saber responder a esta questão.



Quanto à monitorização terapêutica das pessoas que realizavam tratamento, 12 mulheres e 4 homens não monitorizavam frequentemente a TA e 6 mulheres e 8 homens monitorizavam-na frequentemente.



Em relação aos cuidados a ter para o controlo da TA, das pessoas que não realizam tratamento, 3 homens disseram saber os cuidados a ter com a TA e 3 não saber. Quanto às mulheres que não realizaram tratamento, 8 mulheres sabiam os cuidados a ter com a TA e 6 não sabiam. Das mulheres que fazem tratamento, 15 sabem os cuidados a ter com a TA e 3 não. Em relação aos homens, 11 estão informados quanto ao controlo da TA e 1 não.



Anexo V – Apresentação em formato PowerPoint da formação interna “Ostomias”

Ostomias

Intervenção Farmacêutica



Trabalho realizado por:
Laura Lopes
nº201903502

Ostomia

Definição:
Cirurgia em que é feita uma abertura ou passagem artificial através da parede abdominal ou outra, com o objetivo de eliminar efluentes. A nova abertura para o exterior tem o nome de Estoma ou Ostoma que deriva do grego e significa boca.



Figura 1- Estoma

Estoma

- Cor rosa ou vermelho vivo
- Aspeto húmido
- Não doi com o toque
- Normal sangrar um pouco durante a sua higiene.



Figura 2- Estoma saudável

Não possui terminações nervosas, mas é rico em vasos sanguíneos

Após a cirurgia, o estoma poderá ter mais volume, mas à medida que cicatriza, o estoma diminui de tamanho.

Classificação da ostomia

Tempo

- **Definitiva**
Caso as lesões sejam irreversíveis
- **Temporária**

Crianças e adolescentes:
Geralmente, situações de urgência e ostomias temporárias



Classificação da ostomia

Função e Localização

Eliminação

Ileostomia

Colostomia

Urostomia

Alimentação

Respiração

Traqueostomia



Figura 3- Ostomia de Eliminação



Figura 4- Traqueostomia



Em que casos é aconselhada a ostomia de eliminação ?

Eliminação Intestinal:

- Neoplasias (obstrução)
- Doenças inflamatórias
- Em casos de perfuração intestinal ou traumática
- Proteção: em casos anormais de abertura do reto com a vagina
- Má formações

Eliminação Urinária:

- Em situações de eliminação urinária deficiente:
- Má formações
- Neoplasias - cancro da bexiga
- Traumas
- Infecções



Colostomia

É o tipo de ostomia mais comum e o estoma pode ter 4 localizações diferentes:

Colostomia
ascendente



Figura 5 - Colostomia Ascendente

Colostomia
transversa



Figura 6 - Colostomia Transversa

Colostomia
descendente



Figura 7 - Colostomia Descendente

Colostomia
sigmóideia



Figura 8 - Colostomia Sigmóideia

Maior movimento do conteúdo das fezes no cólon



Maior absorção de água e eletrólitos no intestino grosso



Maior consistência das fezes



Ileostomia

2º tipo de ostomia mais comum

- Geralmente é feita do lado direito do abdômen
- As fezes eliminadas geralmente são líquidas e muito irritantes para a pele, devido à grande quantidade de enzimas digestivas
- Aumento da depleção de eletrólitos e do risco de desidratação

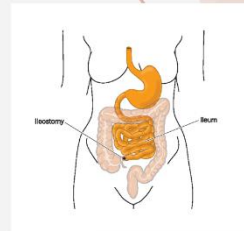


Figura 9 - Ileostomia

O intestino delgado tem diversas funções: digestão de alimentos, secreção de enzimas e proteínas e absorção de nutrientes

Urostomia

Exteriorização dos condutos urinários através parede abdominal

- ❖ Permite a eliminação constante da urina por gotejamento.

São vários os tipos de cirurgias, mas as mais comuns são as do conduto ileal e conduto colônico.

A bexiga é removida devido a doença ou lesão e há uma parte do intestino que é removida e encerrada numa das extremidades. Os dois ureteres vão estar ligados a esta porção do intestino. A parte proximal terá contacto com o exterior através do estoma.



Figura 10- Urostomia

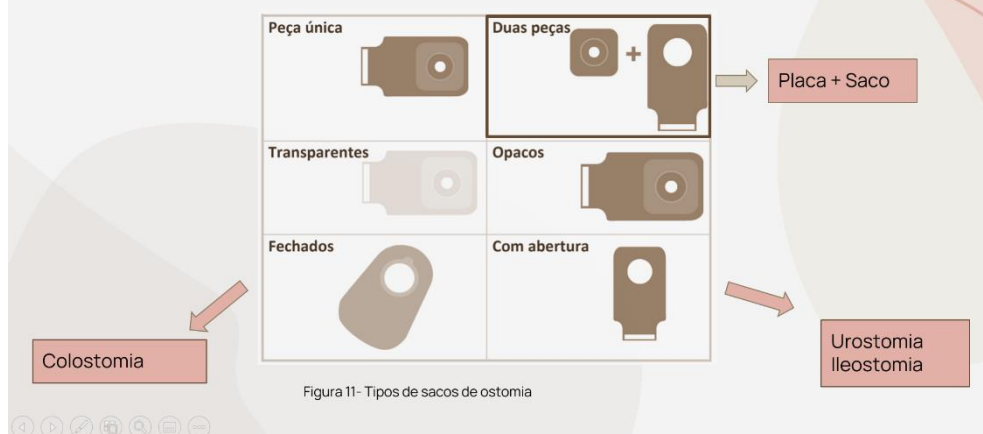
Dispositivos Médicos

Bolsa coletora "saco"

Barreira protetora "placa"

Acessórios

Sacos



Dispositivo de uma peça

Saco fechado:

Deve ser mudado sempre que o saco atinja metade da sua capacidade ou se descole



Figura 12- Saco Fechado

Saco aberto:

Permite o despejo das fezes ou urina e por isso deve ser mudado a cada 24 horas



Figura 13- Saco aberto

Dispositivo de duas peças

A placa pode permanecer colada à pele no máximo, 4 ou 5 dias.

- ❖ O saco é mudado sempre que necessário.

Saco aberto

Pode ser despejado e usado até à substituição da placa



Figura 14- Saco aberto de duas peças

Saco Fechado

Deve ser mudado quando atinge metade da sua capacidade.



Figura 15- Saco fechado de duas peças

Placas Protetoras

Vão aderir à pele periestomal, ajudando a proteger a pele do efluente eliminado através do estoma e fixando a placa adesiva protetora de pele da bolsa no corpo.



Permite que a pele fique íntegra e sem irritações.

- Planas/ Convexas
- Rígidas/ Flexíveis
- Recortáveis / Pré cortadas



Figura 16- Placa convexa



Figura 17- Placa plana



Figura 18- Placa recortável



Figura 19- Placa recortada

Acessórios

Saquetas gelificantes:

Solidificam as fezes líquidas no saco —————> Previne fugas

Reduz ou elimina os gases —————> Redução do "efeito balão" do saco

- ❖ Geralmente, também diminuem o odor associado aos sacos de ileostomia/colostomia



Figura 20- Saquetas Gelificantes

Acessórios

Removedor de adesivo médico não irritante:

- ❖ À base de silicone
- ❖ Elimina os resíduos de adesivo, de forma indolor
- ❖ Previne a irritação e rubor da pele periestomal



Figura 21- Removedor de adesivo

Acessórios

Protetor cutâneo não irritante:

- ❖ Cria uma película barreira de silicone
- ❖ Protege a pele dos efeitos agressivos de secreções corporais, enzimas ou até mesmo dos adesivos.



Figura 22- Protetor cutâneo

Acessórios

Anel moldável de proteção cutânea e tiras de fixação

- ❖ Protege a pele periestomal
- ❖ Aderência adicional
- ❖ Cria convexidade

Tiras de fixação

- ❖ Adaptam -se aos movimentos do corpo
- ❖ Permitem uma maior adesão da placa



Figura 24- Tiras de Fixação



Figura 23- Anel moldável

Acessórios

Cinto ajustável para ostomia

- ❖ Dá segurança e conforto ao paciente com uma ostomia
- ❖ Aconselhado na prática desportiva



Figura 25 - Cinto ajustável para ostomia

Bolsa de segurança

- Sempre que sair de casa ou viajar é importante que o utente leve consigo uma bolsa com todo o material necessário para trocar os dispositivos

A bolsa deve conter:

- ❖ 2 ou 3 dispositivos já recortados;
- ❖ Lenços de papel ou papel higiénico macio;
- ❖ Esponja ou pano macio
- ❖ Sabonete líquido com pH neutro
- ❖ Tesoura de pontas redondas
- ❖ Garrafa pequena de água
- ❖ Saco de lixo

Cuidados a ter com a ostomia

Remover o dispositivo

Limpar a pele

Observar o estoma e a pele

Aplicar o dispositivo

1

- Remover o dispositivo devagar, de cima para baixo
- Uma das mãos retira o dispositivo e a outra segura a pele à volta do estoma



Figura 26 - Remoção do dispositivo

Cuidados a ter com a ostomia

Remover o dispositivo

Limpar a pele

Observar o estoma e a pele

Aplicar o dispositivo

2

- Limpar o estoma e a pele à volta com papel higiénico
- Lavar o estoma e ao seu redor com uma esponja ou pano macio com água morna e sabonete líquido com pH neutro. Retirar o sabão com a água
- Secar bem o estoma e a pele em redor com papel higiénico, suavemente



Figura 27 - Limpeza da pele periestom

Cuidados a ter com a ostomia

Remover o dispositivo

Limpar a pele

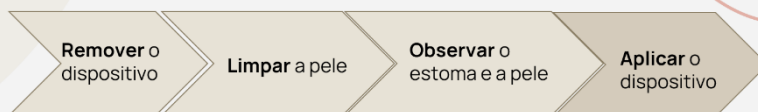
Observar o estoma e a pele

Aplicar o dispositivo

3

- Examinar ao espelho a pele periestomal para ver se existe alguma vermelhidão ou ferida; ao longo do tempo pode haver variação no tamanho e forma
- Caso detete alguma alteração na pele ou estoma o utente deve contactar o médico assistente

Cuidados a ter com a ostomia



4

- A aplicação deve ser feita de baixo para cima
- Para uma boa adesão do dispositivo é necessário que a pele esteja bem limpa e seca
- O "buraco" na placa deve ser cortado consoante o tamanho e forma do estoma, nem muito largo nem muito apertado



Figura 28- Estoma

Cuidados a ter com a ostomia



4

- **Importante medir o tamanho do estoma previamente para evitar fugas**
- Com a cicatrização do estoma é normal que haja redução do seu tamanho
- Pode haver mudanças de forma ou tamanho ao longo do tempo devido à perda ou ganho de peso
- O "buraco" na placa deve ser cortado consoante o tamanho e forma do estoma, nem muito largo nem muito apertado
- A aplicação do dispositivo é sempre feita de baixo pra cima



Figura 28- Estoma



Figura 29- Medição do estoma

Aplicação do dispositivo de 1 peça

- Aplicar o dispositivo
- Pressionar a parte adesiva contra a pele
- Com a ajuda do calor das mãos, adaptar corretamente a parte adesiva (protetor cutâneo) ao estoma
- Fazer uma leve pressão sobre o dispositivo, durante 30 segundos a um minuto

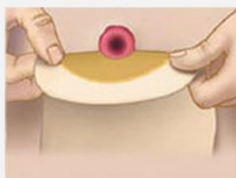


Figura 30 - Aplicação do saco de ostomia



Figura 31 - Pressionar o saco contra a pele

Aplicação do dispositivo de 2 peças

- Colocar a placa adesiva sobre o estoma e pressionar firmemente contra a pele
- Posicionar o aro plástico do saco sobre o aro plástico da placa adesiva protetora de pele e encaixar um sobre o outro
- Assegurar que o saco fica bem preso



Figura 32 - Colocação da placa sobre a pele



Figura 33 - Posicionamento do saco sobre a placa

Principais complicações do estoma

- ❖ Edema
- ❖ Hemorragia periestomal
- ❖ Dermatite periestomal
- ❖ Necrose isquêmica
- ❖ Retração
- ❖ Prolapso
- ❖ Estenose
- ❖ Hérnia periestomal
- ❖ Infecção que pode ir desde inflamação periestomal até abscesso periestomal

Medicamentos e o Ostomizado

Laxantes:

Colostomizados: A toma de bisacodilo não é aconselhada e em caso de toma de outros laxantes é recomendada a ingestão de muita água, para evitar desidratação

Ileostomizados: Apenas usar se muito necessário

Contraceção oral:

Ileostomizados: Podem não ser totalmente absorvidos

Medicamentos e o Ostomizado

Antibióticos

Colostomizados: Podem provocar diarreia devido á destruição da flora intestinal

Ileostomizados: Podem provocar diarreia devido a desidratação

Diuréticos:

Ileostomizados: Pode provocar desequilíbrio eletrolítico pelo que há necessidade de controlo do balanço hidroeletrólítico.

Urostomizados: Como há um maior volume de urina produzida, pode haver desequilíbrio eletrolítico, também.

Medicamentos e o Ostomizado

Antibióticos

Colostomizados: Podem provocar diarreia devido á destruição da flora intestinal

Ileostomizados: Podem provocar diarreia devido a desidratação

Diuréticos:

Ileostomizados: Pode provocar desequilíbrio eletrolítico pelo que há necessidade de controlo do balanço hidroeletrólítico.

Urostomizados: Como há um maior volume de urina produzida, pode haver desequilíbrio eletrolítico, também.

Medicamentos e o Ostomizado

Vitaminas:

Colostomizados/Ileostomizados: Forma farmacêutica líquida é a melhor opção, no entanto, nos ileostomizados a vitamina B12 deve ser administrada por injeção

Urostomizados: Comprimidos e cápsulas são bem absorvidos

Antiácidos:

Colostomizados: Antiácido que contenham hidróxido de alumínio podem causar obstipação

Ileostomizados: Anti contendo magnésio causam diarreia

Urostomizados: Antiácidos com cálcio podem causar "pedras nos rins"

Medicamentos e cor das fezes ou urina

Grupo farmacológico	Efeito
Nitrofurantoina	Urina Castanha
Doxorrubicina	Urina Vermelha
Carvão ativado	Fezes pretas
Suplementos de Ferro	Fezes esverdeadas/ escuras
Anticoagulantes e Salicilatos	Vermelho/ negro nas fezes
Vitaminas	Urina amarela escura, odor e escurecimento das fezes

Alimentos e o Ostomizado



Digestão incompleta/Bloqueio do estoma	Produção de gás	Aumento do Odor	Diminuição do Odor
Cascas de frutas e legumes Repolho Coco Milho Frutas secas Cogumelos Nozes Abacaxi Pipoca Sementes	Espargos Feijão Cerveja Brócolos Couve de Bruxelas Repolho Refrigerantes Couve-flor Cebola Ervilha	Álcool, Espargos, Brócolos Feijão Ovos Peixe Alho Cebola Ervilha	Salsa Sumo de mirtilo Iogurte natural

Pós ostomia

Apesar da mudança física, torna-se importante depois de um período de adaptação ao estoma, incentivar a pessoa a regressar à sua vida normal, evitando o isolamento.

Atividade física:

A pessoa pode e deve manter-se ativa. Após a autorização de um médico, é possível praticar vários desportos e participar em diversas atividades, exceto desportos de contato (como boxe, luta livre e futebol) para evitar lesões no estoma.

Em viagem:

- Importante levar consigo a declaração do profissional de saúde que confirma o uso de materiais para ostomia
- Ter pelo menos 3 sacos coletores consigo e material necessário (incluindo os protetores cutâneos já cortados)
- Levar uma bagagem de mão com material extra, caso haja extravio da mala e seja difícil encontrar este material no destino que visita

Traqueostomia

Uma traqueostomia é uma abertura cirúrgica feita na traqueia em que é inserida uma cânula (tubo) de traqueostomia.

A realização de ostomias respiratórias no adulto é considerada principalmente:

- Para controlo da ventilação em cirurgia de cabeça e pescoço;
- Insuficiência respiratória crónica;
- Entubação traqueal por mais de 5 dias;
- Tumores na laringe



Figura 34 - Traqueostomia

Higiene na traqueostomia

Deve ser feita higiene **4 vezes ao dia**, de preferência **antes de comer**

- Importante lavar bem as mãos antes e depois da higiene da traqueostomia;
- Utilização de luvas descartáveis, caso a higiene seja feita por outras pessoas
- Garantir que o paciente esteja confortável: sentado ou com a cabeça da cama bem elevada durante a limpeza;
- Retire a cânula interna
- Limpar a cânula com água corrente, usando detergente neutro e escova fina ou uma pinça e gaze para retirar toda a secreção acumulada, por dentro e por fora da cânula
- Enxaguar bem e secar
- Recolocar a cânula interna na cânula externa



Figura 35 - Lavagem da cânula interna



Nova regulamentação

A portaria nº99/ 2021 de 17 de Setembro, estabelece que os dispositivos médicos para apoio aos doentes estabilizados passam a ter comparticipação de 100% em todas as farmácias dos Açores.

Segundo a circular nº0420-2021 emitida pela a ANF

Prescrição: a prescrição destes dispositivos é feita através de **CNP**, por **via eletrónica** ou por **via manual** indicando a **marca, modelo e referência**.

Dispensa na farmácia:

Foi criado um novo plano de comparticipação: ES -SRS- Açores-Ostomia

Tem de ter a portaria nº 99/2021

Prescrição em unidade do SRS/SNS

Entidade responsável SRS-Açores, SRS-Madeira ou SNS

Conclusão

O Objetivo da intervenção do farmacêutico passa por:

- ❖ Combater o isolamento do utente
- ❖ Informações sobre o dispositivo e os cuidados de higiene a ter
- ❖ Aconselhar o utente sobre os cuidados a ter com a pele periestomal
- ❖ Alertar para os cuidados que deve ter com determinados alimentos
- ❖ Referenciação do utente ao médico, caso haja problemas com o estoma/ pele periestomal

Bibliografia

- [1] Barata, D., 2022. *Considerações Sobre Estomas Intestinais (Dr. Martins Barata) – Artigos* Associação Portuguesa de Ostomizados. [online] Apostomizados.pt. Disponível em: <<https://www.apostomizados.pt/pt/item/9-artigos/307-consideracoes-sobre-estomas-intestinais-dr-martins-barata>> [Acessado em 29 de maio de 2022].
- [2] Sousa, F., 2019. *Guia da Pessoa com Ostomia de Eliminação Intestinal*. [ebook] Coimbra: SERVIÇO DE CIRURGIA GERAL Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, pp.6-8-14. Disponível em: <https://www.chuc.min-saude.pt/media/Cirurgia_Geral/Guia_Ostomia.pdf> [Acesso em 29 de maio de 2022].
- [3] Convatec.pt. 2022. *Noções básicas sobre ostomia*. [online] Disponível em: <<https://www.convatec.pt/ostomia/informa%C3%A7%C3%B5es-de-apoio-ao-profissional-de-sa%C3%BAde/educa%C3%A7%C3%A3o/no%C3%A7%C3%B5es-b%C3%A1sicas-sobre-ostomia/>> [Acessado em 29 de maio de 2022].
- [4] Convatec.com. 2022. *Como selecionar o tamanho dos produtos para Estomia do certo*. [online] Disponível em: <<https://www.convatec.com/pt-br/estomia/estomia-informa%C3%A7%C3%B5es-sobre-o-produto/selecao-do-tamanho-certo/#biblio1>> [Acessado em 29 de maio de 2022].
- [5] 2017. *Norma nº 015/2016*. [ebook] DGS, p.1. Disponível em: <<https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/indicacoes-clinicas-e-intervencao-nas-ostomias-de-eliminacao-intestinal-em-idade-pediatria-e-no-adulto.pdf>> [Acessado em 29 de maio de 2022].
- [6] Luz, I., 2021. *Ostomia NOÇÕES GERAIS E ACONSELHAMENTO NA FARMÁCIA*.
- [7] Lucas, I., 2016. *A Interção Farmacêutica em doentes ostomizados*. [ebook] Coimbra, pp.5: 9-24. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/42502/1/Mono_ines%20Lucas.pdf> [Acesso em 29 de maio de 2022].
- [8] Convatec.pt. 2022. *Cirurgia de Urostomia*. [online] Disponível em: <<https://www.convatec.pt/ostomia/antes-da-cirurgia/informa%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-a-cirurgia/urostomia/>> [Acessado em 1 de junho de 2022].

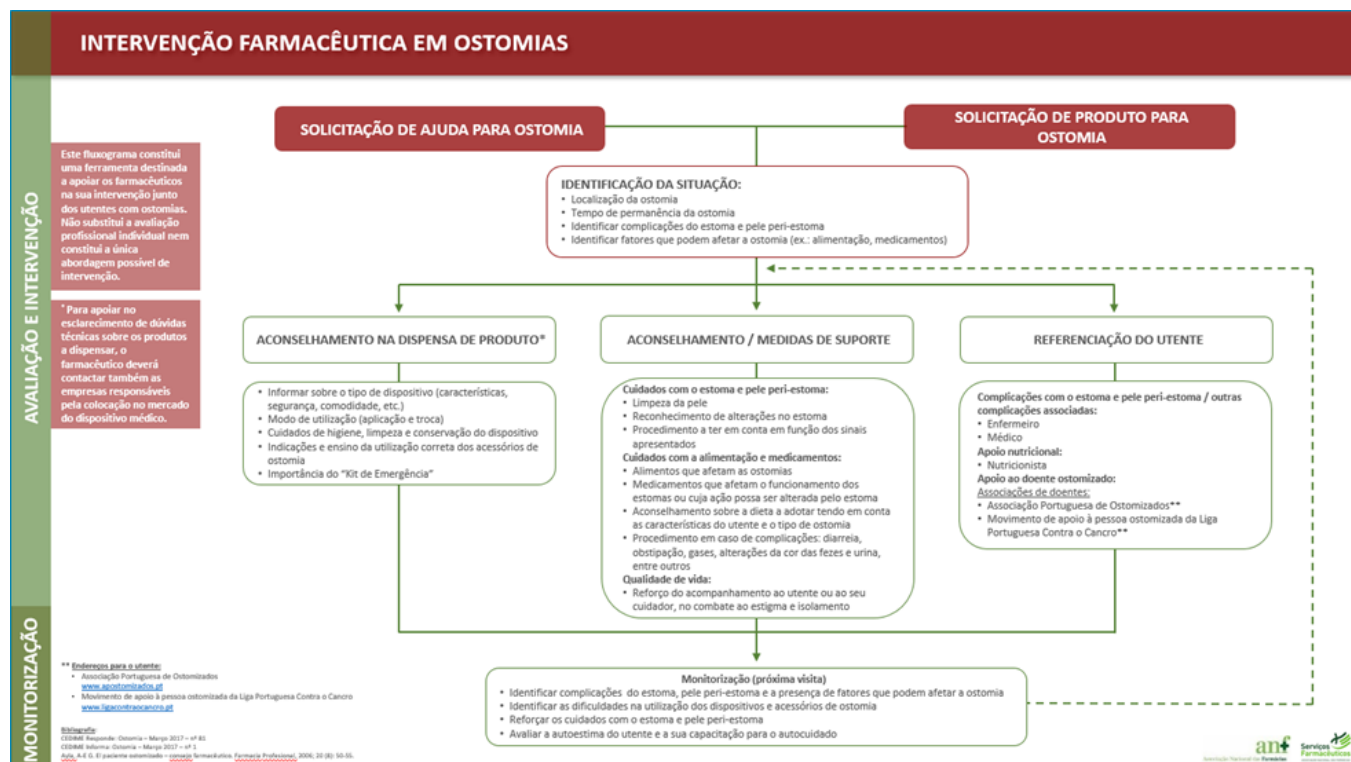
Bibliografia

- [9] United Ostomy Associations of America. 2022. *Informações sobre Urostomia* United Ostomy Associations of America. [online] Disponível em: <<https://www.ostomy.org/urostomy/>> [Acessado em 1 de junho de 2022].
- [10] Convatec.com. 2022. *O que é uma barreira dérmica*. [online] Disponível em: <<https://www.convatec.com/pt-br/estomia/estomia-informa%C3%A7%C3%B5es-sobre-o-produto/o-que-e-uma-placa-adesiva-protetora-de-pele/>> [Acessado em 1 de junho de 2022].
- [11] Convatec. 2022. *Diamonds™ Saquetas gelificantes com sistema de controle de odor ActiveOne™*. [online] Disponível em: <<https://www.convatec.pt/produtos/pc-stoma-accessories-products/033a037e-f665-4f9e-9c3c-dfb516156bf0>> [Acessado em 1 de junho de 2022].
- [12] PortalEnf Comunidade de Saúde. 2022. *Ileostomia E Colostomia- Cuidados*. [online] Disponível em: <<https://www.portalenf.com/2018/02/ileostomias-colostomias-cuidados/>> [Acessado em 1 de junho de 2022].
- [13] Convatec.pt. 2022. *Dicas para a prevenção de fugas nos sacos de ostomia*. [online] Disponível em: <<https://www.convatec.pt/ostomia/viver-com-uma-ostomia/dicas-para-a-preven%C3%A7%C3%A3o-de-fugas-nos-sacos-de-ostomia/#>> [Acessado em 1 de junho de 2022].
- [14] Santos, C., Bezerra, M., Bezerra, F. e Paraguassú, B., 2022. Perfil do Paciente com Estoma e Complicações Relacionadas ao Estoma. *Rev bras Coloproct*, [online] p.16. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbcp/a/qh67VWxh6qGyQTRjcmRhTjC/?format=pdf&lang=pt>> [Acesso em 1 de junho de 2022].
- [15] Clinic, M., 2022. *Ostomia: Adaptação à vida após colostomia, ileostomia ou urostomia*. [online] Clínica Mayo. Disponível em: <<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/colon-cancer/in-depth/ostomy/art-20045825>> [Acessado em 1 de junho de 2022].
- [16] Dgs.pt. 2017. *Norma nº 011/2016 de 28/10/2016 a 03/03/2017*. [online] Disponível em: <<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0112016-de-28102016-pdf.aspx>> [Acessado em 1 de junho de 2022].

Bibliografia

- [17] *Orientações para Pacientes Traqueostomia*. [ebook] accamargo, pp.4;14-15. Disponível em: <https://accamargo.org.br/sites/default/files/2020-08/manual-traqueostomia.pdf> > [Acessado em 1 de junho de 2022].
- [18] Secretaria Regional das Finanças, Planeamento e Administração Pública, Secretaria Regional da Saúde e Desporto, 2022. *Portaria n.º 99/2021 de 17 de setembro de 2021*. Jornal Oficial da Região Autónoma dos Açores, pp.1,2.
- [19] Rowe, K. e Schiller, L., 2020. Diarreia por ileostomia: fisiopatologia e tratamento. *Anais do Centro Médico da Universidade Baylor*. [online] p.1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7155987/#:~:ip=1.42857>> [Acessado em 1º de junho de 2022].
- [20] Rajaretnam, N. e Lieske, B., nd Ileostomy. *Stat Pearls*, [online] p.3. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519003/>> [Acessado em 1 de junho de 2022].

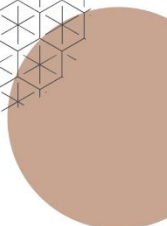
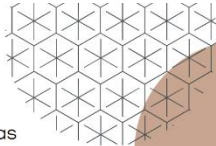
Anexo VI – Intervenção Farmacêutica em Ostomias



Anexo VII – Apresentação em formato PowerPoint da formação interna “Liraglutido”



Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

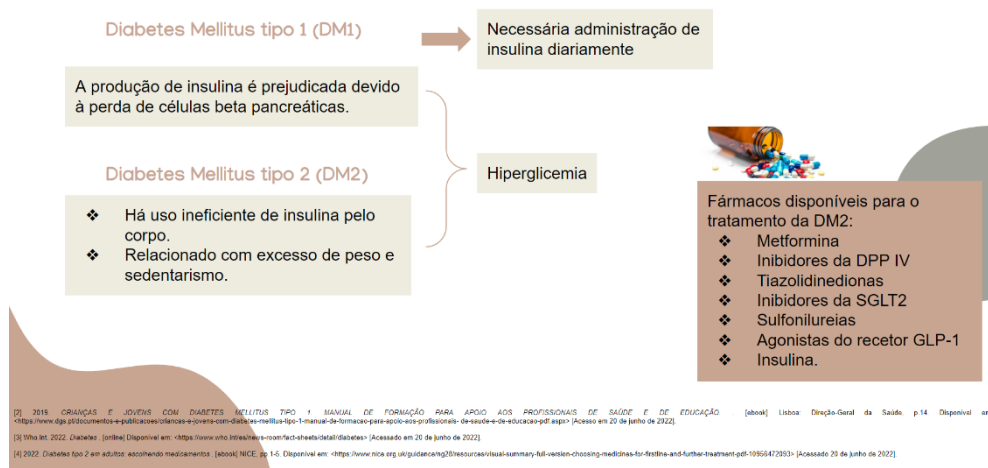


Liraglutido

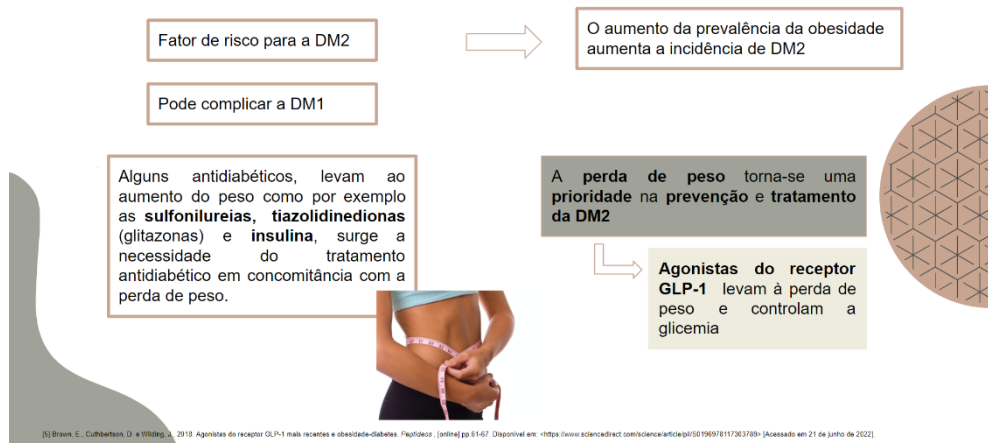


Trabalho realizado por:
Laura Lopes nº201903502

Diabetes Mellitus



Obesidade



[5] Brown, E., Cuthbertson, D. e Villdeflo, J., 2018. Agonistas do receptor GLP-1 mais recentes e obesidade-diabetes. Faptólides. [online] pp. 61-67. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S01957817303789>> [Acesso em 21 de junho de 2022].

GLP-1: Diabetes

- ❖ Aumento da secreção de insulina das células beta pancreáticas (de forma dependente da glicose)
- ❖ Inibição da produção hepática de glucose através de uma menor secreção de glucagon
- ❖ Favorece a eliminação da glucose do corpo e a resistência à insulina
- ❖ Diminuição do esvaziamento gástrico, o que impede a rápida passagem da glucose para a circulação sistêmica

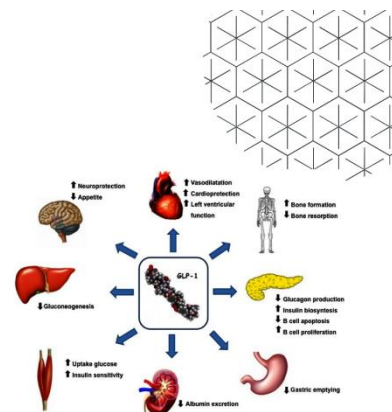


Figura 1: Ação do GLP-1 e órgãos alvo

[5] Brown, E., Culbertson, D. e Wilding, J., 2018. Agonistas do receptor GLP-1 mais recentes e obesidade-diabetes. *Papilóscopio*. [online] pp.61-67. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190701717333789> [Acessado em 21 de junho de 2022].

Os agonistas do receptor de GLP-1 foram desenvolvidos de forma a se manterem na circulação mais tempo que o GLP-1 nativo

Análogos do GLP-1: dulaglutido, exenatido, **liraglutido**, lixisenatido e o semaglutido.

Liraglutido é considerado um agonista de ação prolongada

- ❖ Maior efeito redutor da glucose
- ❖ Menor efeito no esvaziamento gástrico

Agonistas dos recetores do GLP-1

- ❖ Reduzem o apetite e a ingestão de alimentos, a nível do SNC, mediando a perda de peso.
- ❖ Aumento da saciedade e a redução da motivação para comer.



[1] 2022. Diabetes tipo 2 em adultos: escolhendo medicamentos para iniciar e/ou tratamento adicional. NICE. pp.1-5. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/sg28/resources/visual-summary-full-version-choosing-medicines-for-firstline-and-further-treatment-pdf-10956472993> [Acessado 29 de junho de 2022].

[5] Brown, E., Culbertson, D. e Wilding, J., 2018. Agonistas do receptor GLP-1 mais recentes e obesidade-diabetes. *Papilóscopio*. [online] pp.61-67. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190701717333789> [Acessado em 21 de junho de 2022].

[6] Especialidade Farm. Clin. Pharmacol. 2019. Opções de tratamento farmacológico para diabetes tipo 1: o que há de novo? [online] pp.471-479. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6480361/pdf/nihms1520596.pdf> [Acessado em 21 de junho de 2022].

Estrutura do liraglutido

Em comparação com o GLP-1 nativo:

- ❖ Posição 26 do precursor peptídico: Há ligação com um ácido gordo C-16 (ácido palmítico) com um espaçador de ácido glutâmico;
- ❖ Posição 34: Substituição da lisina por uma arginina
- ❖ É o análogo com maior percentagem de homologia, 97%.



Figura 2: Estrutura do Liraglutido

O ácido gordo permite que o liraglutido se **ligue** reversivelmente à **albumina** na corrente sanguínea, o liraglutido é libertado lentamente ao longo do tempo.

A degradação do liraglutido é mais lenta e a sua eliminação é diminuída, em comparação com o GLP-1.

[5] Brown, E., Culbertson, D. e Wilding, J., 2018. Agonistas do receptor GLP-1 mais recentes e obesidade-diabetes. *Papilóscopio*. [online] pp.61-67. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190701717333789> [Acessado em 21 de junho de 2022].

[7] Farmacoclinica Clínica, 2019. Liraglutido no Diabetes Mellitus Tipo 2. Farmacoclinica Clínica e Farmacodinâmica. [online] pp.657-672. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487999/pdf/po-14.7727> [Acessado em 21 de junho de 2022].

[8] GetDrugBank.com, 2022. Liraglutide. *Intercept, Maccormack, Novo Nordisk*. [DrugBank Online]. [online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06655> [Acessado em 22 de junho de 2022].

Liraglutido

Apresenta um perfil farmacocinético e farmacodinâmico em seres humanos adequado a uma administração diária

Liraglutido obtido por DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*

Liraglutido + insulina
degludeca

Xultophy



Liraglutido 6 mg/dl

Saxenda



Liraglutido 6 mg/dl

Victoza



[8] Extenet Informad pt. 2022. Informad. [online] Disponível em: <<https://extenet.informad.pt/INFORMED/fojeopqica/avancada/xtm/>> [Acessado em 26 de junho de 2022]

[10] RCM Victoza

Indicações Farmacêuticas do Victoza:

- ❖ Tratamento de indivíduos com **mais de 10 anos** e com DM2 mal controlada,
- ❖ **Redução do risco de eventos cardiovasculares maiores** em doentes com **DM2** e doença cardiovascular estabelecida
- ❖ No tratamento da diabetes, quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contraindicações

Indicações Farmacêuticas do Saxenda:

- ❖ Complemento de uma dieta reduzida em calorias e de um aumento da atividade física para o **controle do peso** em adultos com excesso de peso ou obesidade
- ❖ Adolescentes com **mais de 12 anos**, desde que tenham obesidade ou peso corporal acima dos 60 kg que tenham uma das seguintes comorbidades:



Pré-diabetes ou DM2, hipertensão, dislipidemia

[8] Go.drugbank.com. 2022. Liraglutida. Usos, Indicações, Mecanismo de Ação. [Drugbank Online. [online] Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB06655>> [Acessado em 22 de junho de 2022]

[10] RCM Victoza

[11] RCM Saxenda

Ação do liraglutido:



Se a **glicose sanguínea** estiver **elevada**, o liraglutido vai:

- ❖ ↑ secreção de insulina
- ❖ ↓ secreção de glucagon.

Se a **glicose sanguínea** estiver **baixa**, o liraglutido vai:

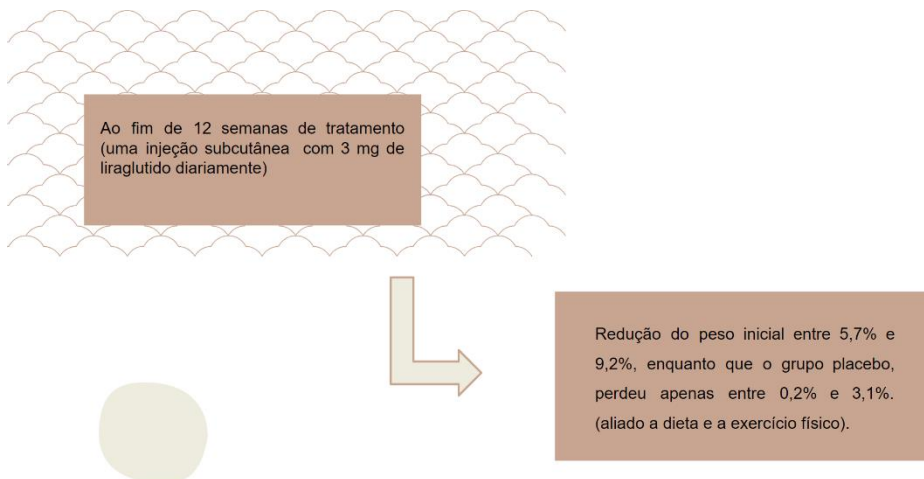
- ❖ ↓ secreção de insulina
- ❖ Não impede a secreção de glucagon

Mecanismo de redução da glicose sanguínea também envolve um ligeiro atraso do esvaziamento gástrico

Redução do peso corporal e a massa da gordura corporal pelo liraglutido:

- ❖ ↓ sensação de fome
- ❖ ↓ diminuição da necessidade de aporte de energia

[10] RCM Victoza



[8] Brown, E., Cuthbertson, D. e Wadding, J., 2016. Agonistas do receptor GLP-1 mais recentes e obesidade diabética. *Peptídeos*. [online] pp.61-67. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019610173037890>> [Acessado em 21 de junho de 2022].

[9] Especialista Rev Clin Pharmacol. 2019. Opções de tratamento farmacológico para diabetes tipo 1: o que há de novo? [online] pp.471-475. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6408361/pdf/nihms-1526566.pdf>> [Acessado em 21 de junho de 2022].

[10] RCM Savinda

Absorção, Metabolismo, Excreção

Após Administração por injeção cutânea:

<i>t_{max}</i>	12h	→ Absorção lenta
Biodisponibilidade	55%	
Tempo de Meia vida	Cerca de 13h	
<i>C_{max}</i>	9,4 nmol/l	
Volume de distribuição	11,0 a 24,7 L	
Clearance Média	Entre 0,9 e 1,4 l/h	

Mais de 98% do liraglutido, liga-se às proteínas plasmáticas

[7] Farmacocinética Clínica. 2019. Liraglutide no Diabetes Mellitus Tipo 2. Farmacocinética Clínica e Farmacodinâmica. [online] pp.657-672. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6879599/#q=14.7727>> [Acessado em 21 de junho de 2022].

[8] Go drugbank.com. 2022. Liraglutide. Usos, Interações, Mecanismo de Ação | DrugBank Online. [online] Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB09055>> [Acessado em 22 de junho de 2022].

[9] RCM Victória

Absorção, Metabolismo, Excreção

Metabolismo:

- ❖ Lento - Mais resistente ao metabolismo que o GLP-1 endógeno.

Excreção

- ❖ Não há excreção do liraglutido intacto na urina ou nas fezes
- ❖ Não se sabe se há secreção ou não no leite humano

[7] Farmacocinética Clínica. 2019. Liraglutide no Diabetes Mellitus Tipo 2. Farmacocinética Clínica e Farmacodinâmica. [online] pp.667-672. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6879599/#q=14.7727>> [Acessado em 21 de junho de 2022].

[8] Go drugbank.com. 2022. Liraglutide. Usos, Interações, Mecanismo de Ação | DrugBank Online. [online] Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB09055>> [Acessado em 22 de junho de 2022].

[9] Extenet informed pl. 2022. Informet. [online] Disponível em: <<https://extenet.informed.pl/INFORMED-folproqasas-avancada-ahral/>> [Acessado em 23 de junho de 2022].

[10] RCM Savinda

Populações especiais



Com uma dose única de 0,75 mg, os doentes com **compromisso hepático ligeiro a moderado** tiveram uma **diminuição da biodisponibilidade em 13 a 23%**, por comparação a indivíduos saudáveis



Indivíduos com **compromisso renal**, em comparação com indivíduos com função renal normal, tiveram uma **diminuição da biodisponibilidade**



Em animais o liraglutido apresentou toxicidade reprodutiva, no entanto, ainda não se sabe se a toma de liraglutido em grávidas por falta de estudos em humanos.

Indivíduos do **sexo feminino** tem uma **clearance do liraglutido 24% mais baixa** que os do sexo masculino



[7] Farmacocinética Clínica. 2016. Liraglutide no Diabetes Mellitus Tipo 2. Farmacocinética Clínica e Farmacodinâmica. [online] pp.557-572. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4879959/#pg=14.7727>> [Acessado em 21 de junho de 2022]

[16] RCM Vitória

[11] RCM Savendo

Interações medicamentosas e outras

A **absorção de fármacos** por via oral pode ser **influenciada**:

- ❖ Pelo atraso provocado pelo liraglutido a nível do esvaziamento gástrico, no entanto não são precisos ajustes de dose
- ❖ Por diarreia aguda provocada pelo liraglutido



Não é necessária alteração da dose dos mesmos.



Foram realizados estudos em relação aos seguintes fármacos:

- ❖ Paracetamol
- ❖ Atorvastatina
- ❖ Digoxina
- ❖ Lisinopril
- ❖ Etinilestradiol
- ❖ Levonorgestrel

[18] RCM Vitória

Principais Advertências



O liraglutido **não substitui a insulina** e não deve ser usado na DM1 nem em casos de cetoacidose diabética.

Maior risco de Hipoglicemia



Em doentes com DM2 que tomem liraglutido em combinação com insulina e/ou sulfonilureia



Pode ser necessária redução da dose de insulina e/ou de sulfonilureia

[11] RCM Savendo

Principais Advertências



Liraglutido causa:

- ❖ Náuseas
- ❖ Vômitos
- ❖ Diarreia

Por essa razão, o fármaco **não é aconselhado** em pessoas com **doença inflamatória do intestino**; os **vômitos** e a **diarreia** podem levar também a **sinais e sintomas de desidratação**

Observou-se **pancreatite aguda** em pessoas que utilizam agonistas dos receptores GLP-1

Sintomas mais comuns:

- ❖ Dor intensa na região superior do abdômen que pode irradiar para as costas
- ❖ Náuseas
- ❖ Vômitos.



O doente pode ainda apresentar:

- ❖ Febre
- ❖ Edema na região superior do abdômen
- ❖ Sudorese excessiva
- ❖ Pulsação acelerada, respiração rápida e ofegante
- ❖ Esclera amarelada

[10] RCM Vitória

[12] Barlet, M., 2020. Pancreatite aguda - Distúrbios digestivos - Manual MSD Versão Saúde para a Família. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casos/diagn%C3%B3stico-digestivos/pancreatite/pancreatite-aguda#v35252_pt> [acessado em 23 de junho de 2022].

Principais Advertências



Litíase Biliar/ Colecistite

- ❖ Taxa superior em doentes tratados com liraglutido

Doenças da tireóide

O bócio é considerado um efeito adverso do liraglutido, em especial em doentes que já tinham doenças da tireóide. —> Deve ser tomado com precaução em pessoas com doenças da tireóide

Frequência cardíaca

- ❖ Aumenta com a toma de liraglutido



O doente sentir palpitações ou a sensação de batimento cardíaco acelerado mesmo em repouso

[10] RCM Vitória

Conclusão

- ❖ O excesso de peso/obesidade é um fator de risco na DM2 e pode complicar a DM1
- ❖ O liraglutido além de controlar o índice glicêmico tem a capacidade de levar à perda de peso
- ❖ Embora seja utilizado o liraglutido na prática clínica em pessoas com DM1, não é recomendada a sua utilização nas pessoas com esse tipo de diabetes
- ❖ Por ser um análogo do GLP-1 de longa duração vai ter maior efeito a nível do controlo glicémico do que a nível do esvaziamento gástrico, ao contrário do que acontece com os análogos do GLP-1 de curta duração

Anexo VIII – Apresentação em formato PowerPoint da formação interna “Monitorização Terapêutica: Vancomicina em doentes com infeção por MRSA”



Mestrado Integrado em
Ciências Farmacêuticas

Monitorização Terapêutica: Vancomicina em doentes com infeção por MRSA

Realizado pela discente:
Laura Lopes nº201903502

Monitorização Terapêutica de Fármacos

- Fármacos com estreita margem terapêutica
- Convergência entre as concentrações séricas do fármaco e a respetiva resposta farmacológica
- Ausência de correlação entre as doses de fármaco administradas ao doente e os efeitos farmacológicos observados
- Fármacos em que se verifica variabilidade inter e/ou intra-individual em termos farmacocinéticos

Vancomicina:

- ❖ Fármaco de estreito índice terapêutico
- ❖ Variabilidade Farmacocinética Inter e intra individual

A monitorização é recomendada na prática clínica em doentes com:

- ❖ Infecções graves por MRSA
- ❖ Risco elevado de lesão renal aguda
- ❖ Função renal instável
- ❖ Tratamento prolongado

Monitorização terapêutica da Vancomicina

Parâmetros Farmacocinéticos
a avaliar: CMI; AUC/CMI

➡ Objetivos Principais:

- ❖ Otimizar a eficácia
- ❖ Minimizar a toxicidade do fármaco
- ❖ Individualização posológica

Resistência aos antibióticos :

- ❖ Diminui os avanços na saúde
- ❖ Compromete o tratamento de infeções



Põe em causa a sustentabilidade a nível da saúde pública, na resposta a diversas doenças transmissíveis.



Prevenção da resistência antimicrobiana

Boa gestão dos antibióticos: escolha do fármaco apropriado, aperfeiçoamento das doses e duração do tratamento

Farmacocinética Clínica

- ❖ Fortalecer a vigilância e a pesquisa
- ❖ Otimizar o uso de antibióticos
- ❖ Assegurar o investimento no combate à resistência antimicrobiana.

Tratamento de Infecções MRSA em ambiente hospitalar



Em doentes com função renal normal:

- ❖ A dose recomendada de vancomicina varia entre 15 a 20 mg/kg, a cada 8-12 horas em infusão intermitente

Para que sejam atingidas de forma mais célere as AUCs alvo entre as 24 a 48 horas, podem ser feitas **doses de carga**



Num adulto obeso:

- ❖ **Dose de carga** de vancomicina: 20 a 25 mg/kg até ao **máximo de 3000 mg diárias**.
- ❖ **Dose de manutenção**: Geralmente não ultrapassa as 4500 mg diárias, dependendo da função renal do mesmo

Tratamento de Infecções MRSA em ambiente hospitalar

Infusão Contínua

Crianças:

- ❖ Quando não se atingem as concentrações séricas de vale-alvo através da administração intermitente padrão

Adultos:

- ❖ Após uma dose de ataque inicial, leva a uma diminuição do tempo para atingir a concentração terapêutica

Infusão contínua evita:

- ❖ Concentrações séricas de pico momentaneamente elevadas

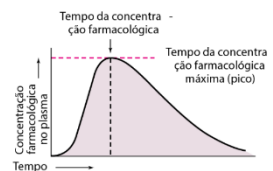


Figura 1: Concentrações séricas de Pico

Vancomicina

Antibiótico glicopeptídeo
com ação **bactericida** eficaz na prevenção e tratamento de infecções:

- ❖ Por bactérias gram-positivas inclusive MRSA
- ❖ Por estreptococos e enterococos

Via Oral:

- ❖ Infecções causadas por *Clostridium difficile*

Via Peritoneal:

- ❖ Peritonite em doentes que realizam diálise peritoneal

Via Intravenosa:

- ❖ Infecções complicadas da pele e tecidos moles
- ❖ Infecções ósseas e articulares
- ❖ Pneumonias
- ❖ Endocardite infecciosa

Farmacocinética/Farmacodinâmica da Vancomicina

O **início de ação** da vancomicina é rápido e apresenta um pico de concentração sérica logo após infusão intravenosa.

Grande Volume de distribuição:

- ❖ Difunde-se facilmente nos tecidos e fluidos corporais
- ❖ 60L/1,73 m² da superfície corporal

Após Administração parentérica:

- ❖ Pouco metabolizada
- ❖ Extensamente excretada (entre 75 e 90% em 24 horas) através da filtração glomerular pelos rins.



Semivida de eliminação:

- ❖ Rápida inicialmente, posteriormente varia entre 4 a 6 horas.
- ❖ Consideravelmente prolongada em casos de disfunção renal

Clearance em adultos com função renal normal:

- ❖ 0,71 e 1,31 mL/min/kg.

Monitorização terapêutica da vancomicina em infecções graves por MRSA

AUC < 400



Aumento de resistências a MRSA e das resistências intermediárias à vancomicina de estirpes de *S. aureus*

A **atividade bactericida** da vancomicina em **infecções invasivas** por **MRSA** é alcançada quando a proporção **AUC/CMI ≥ 400, até 600** se a **CMI ≤ 1 mg/L**



Melhoria da morbidade e mortalidade causada por esse tipo de infecções.



- ❖ Bacteremia
- ❖ Pneumonia
- ❖ Endocardite infecciosa

Monitorização terapêutica da vancomicina em infeções graves por MRSA

AUC/CMI ≥ 400 (até 600) para CMI ≤ 1 mg/L



A maioria dos estudos clínicos que estabeleceram este alvo, basearam-se em fórmulas simples de clearance da vancomicina com base na dose diária e da estimativa da taxa de filtração glomerular



Maximização da clearance em 40% a 50%



Extrapolação destes valores para outros microrganismos de menor virulência, como estafilococos coagulase-negativos pode não ser apropriada.

As diversas concentrações séricas para o cálculo da AUC são de difícil obtenção

Foram recomendados **vales entre 15 e 20 mg/L** como um marcador substituto para alcançar uma proporção **AUC/CIM ≥ 400** para CMI ≤ 1 mg/L



Já existem estudos que mostram que os valores mínimos **não** parecem ser o **substituto ideal** para os valores de AUC



Valores de AUC correspondentes a vários regimes de dosagem diferentes, produzem valores mínimos semelhantes, ou seja, tem valores de vale semelhantes.

Modelos Bayesianos

Melhor abordagem para monitorização da AUC da vancomicina

- ❖ Com incorporação de modelo farmacocinético baseado em dados de vancomicina.



Com base na colheita de uma ou duas concentrações séricas de vancomicina



Vantagens

- ❖ Dinâmicos
- ❖ Modelos aperfeiçoados
- ❖ Baixa sensibilidade a variações das concentrações séricas de vancomicina
- ❖ Estimativa melhorada da AUC₂₄, do que a monitorização feita apenas por vale
- ❖ Alcance mais rápido da meta terapêutica

Modelo Bayesiano



Desvantagens

- ❖ Custo elevado do software
- ❖ Necessária experiência suficiente por parte dos farmacêuticos para aplicação dos modelos e interpretação dos dados fornecidos pelo software
- ❖ Determinadas características fisiológicas ou patologias podem não estar incluídos nos modelos populacionais

Modelo de um compartimento

- ❖ Concentração inicial diminui consoante a constante de velocidade de eliminação
- ❖ Fármaco não passa para outros compartimentos

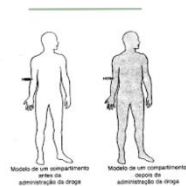


Figura 2: Modelo de um compartimento

Modelo de dois compartimentos

- ❖ Administração no compartimento central
- ❖ Distribuído para o compartimento periférico
- ❖ Duas meias-vidas distintas

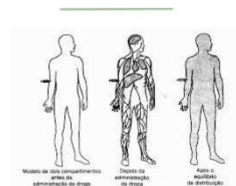


Figura 3: Modelo de dois compartimentos

Monitorização da Vancomicina em Neonatos- DoseMcRx

Cálculos: AUC_{24} , AUC_{0-24} , CMI e vale

Modelo de um compartimento

- ❖ Absorção de ordem zero
- ❖ Absorção e distribuição instantânea
- ❖ Eliminação de primeira ordem

Covariáveis importantes no modelo

- ❖ peso corporal total
- ❖ idade de desenvolvimento
- ❖ creatinina sérica

Clearance

Infeção por MRSA confirmada:

Recomendada concentração mínima de cerca de 10 mg/L para atingir uma $AUC_{24} \geq 400$

Monitorização da Vancomicina em Crianças e Adolescentes - DoseMeRx

Cálculos: AUC_{24} , AUC_{0-24} , CMI e vale

Modelo de dois compartimentos

- ❖ Absorção de ordem zero, instantânea
- ❖ Distribuição lenta
- ❖ Eliminação de primeira ordem

Covariáveis do doente:

- ❖ Peso corporal total
- ❖ Idade
- ❖ Sexo
- ❖ Clearance de creatinina sérica

Recomendações para Infecção por MRSA

- ❖ Dose inicial: 15mg/Kg a cada 6 horas (60mg/Kg/dia)
- ❖ AUC_{24} /CMI >400, para CMI's ≤ 1 mg/L

Monitorização da Vancomicina em Adultos e Adultos Obesos - DoseMeRx

Cálculos: AUC_{24} , AUC_{0-24} , CMI e vale

Modelo de um compartimento

- ❖ Baseado em estudos retrospectivos com quantidade considerável de doentes a fazer vancomicina para diversas indicações

Adultos com IMC < 30 kg/m²

- ❖ Eliminação de primeira ordem

Adultos com IMC > 30 kg/m²

- ❖ Ajuste de AUC
- ❖ Curva farmacocinética mais complexa, modelando as fases de distribuição e eliminação

Considerações Finais

- ❖ Farmacocinética clínica é uma área em grande desenvolvimento, com estudos/artigos científicos recentes
- ❖ Área de grande importância pela capacidade de individualização posológica de fármacos de difícil monitorização
- ❖ A monitorização da vancomicina é essencial por ser um fármaco de estreito índice terapêutico e em que se verifica a nível clínico variabilidade inter e intra individual
- ❖ A melhor abordagem para esta monitorização é através da AUC da vancomicina por programas de software bayesianos em que são tidos em conta informações específicas do doente

Bibliografia:

1. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. boas_praticas_farmacocinetica_clinica_11500176166c2cd4fcf3. Boas Práticas em Farmacocinética Clínica [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 11]; Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/boas-praticas-em-farmacocinetica-clinica/>
2. Burns AN, Goldman JL. A moving target vancomycin therapeutic monitoring. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9(4):474–8.
3. Lodise TP, Drusano G. Vancomycin Area Under the Curve-Guided Dosing and Monitoring for Adult and Pediatric Patients With Suspected or Documented Serious Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections: Putting the Safety of Our Patients First. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2021 May 4; [cited 2022 Aug 14];72(9):1497–501. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/72/9/1497/6178884>
4. Cabral L, Meneses J, Pinto P, Furtado G. Vista do Racionalização de antimicrobianos em ambiente hospitalar. [cited 2022 Aug 13]; Available from: <http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/330/299>
5. WHO | World Health Assembly addresses antimicrobial resistance, immunization gaps and malnutrition. WHO [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 13]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/wha-25-may-2015/en/>
6. World Health Organization. SIXTY-EIGHTH WORLD HEALTH ASSEMBLY [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 13]. p. 17. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253469/A68_R1_REC1-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu 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. 2020;77(11). Available from: www.ajhpvoices.org
8. Girard HL. Continuous Infusion Vancomycin in Pediatric Patients: A Critical Review of the Evidence. J Pediatr Pharmacol Ther [Internet]. 2020;25(3):198–214. Available from: www.jppt.org
9. Patel S, Preuss C v., Bernice F. Vancomycin. StatPearls [Internet]. 2022 Mar 13 [cited 2022 Aug 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/>

10. RCM da Vancomicina

Bibliografia:

11. Stoessel AM, Hale CM, Seabury RW, Miller CD, Steele JM, Id BA. The Impact of AUC-Based Monitoring on Pharmacist-Directed Vancomycin Dose Adjustments in Complicated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection.
12. Dosagem de Vancomicina | AUC facilitada hoje | DoseMeRx [Internet]. [cited 2022 Aug 15]. Available from: <https://doseme-rx.com/why-dosemerx/drug-packages/vancomycin-models>
13. Frymoyer A, Hersh AL, El-Komy MH, Gaskari S, Su F, Drover DR, et al. Association between vancomycin trough concentration and area under the concentration-time curve in neonates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Aug 15];58(11):6454–61. Available from: <https://journals.asm.org/journal/aac>
14. Queiroz L, Hirano L, Carlos J, Moreno D. UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL Disciplina: SEMINÁRIOS APLICADOS FARMACOCINÉTICA: Conceitos básicos aplicados à medicina veterinária (Revisão de literatura). 2011;14
15. Cavalheiro AH, Comarella L. FARMACOCINÉTICA: MODELOS E CONCEITOS-UMA REVISÃO DE LITERATURA PHARMACOKINETICS: MODELS AND CONCEPTS-A LITERATURE REVIEW.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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