



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Joana Margarida Vieira Ferreira

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Joana Margarida Vieira Ferreira

**Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Entidade Pública
Empresarial (IPOPFG, EPE)**

16 de janeiro de 2023 a 28 de fevereiro de 2023

Farmácia Serpa Pinto

1 de março de 2023 a 15 de julho de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.^a Florbela Braga

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Joana Quevedo

Setembro de 2023

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 referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 15 de setembro de 2023

Joana Margarida Vieira Ferreira

Resumo

O presente relatório descreve o trabalho realizado na unidade curricular de Estágio para finalização do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, onde existe o contacto com a profissão farmacêutica. Assim, o estágio curricular na vertente de farmácia hospitalar foi realizado no Instituto Português de Oncologia do Porto durante dois meses (janeiro e fevereiro de 2023) e o estágio curricular na vertente de farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Serpa Pinto no Porto, durante 4 meses (março a 15 de julho de 2023).

O documento encontra-se dividido em duas partes, sendo que a primeira parte corresponde às atividades desenvolvidas no âmbito do estágio, subdividindo-se em duas secções: A e B. A secção A diz respeito ao estágio em farmácia hospitalar, onde foi mencionado o funcionamento dos Serviços Farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia do Porto, bem como as funções que realizei ao longo do estágio. Além disso, são destacadas cinco atividades: “Intervenção com vista à prevenção do desperdício de preparação de sacituzumab govitecano”, “Incompatibilidade da forma farmacêutica de haloperidol e cloropromazina com a via de administração”, “Prestação de informação acerca da reconstituição e administração do fármaco voriconazol por via intravenosa”, “Estabilidade e preparação de bolsa para nutrição parentérica individualizada” e “Detecção de dose prescrita inferior à dose indicada no protocolo de tratamento com o fármaco ibrutinib”. Na secção B estão descritas as atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária incluindo uma descrição do funcionamento da Farmácia Serpa Pinto e das tarefas realizadas ao longo do período de estágio, destacando as seguintes atividades: “Preparação de medicamento manipulado – creme despigmentante”, “Rastreio Cardiovascular na empresa GO Porto”, “Aconselhamento farmacêutico na cessação tabágica – a importância das ferramentas de suporte” e “Formação interna com o tema “Contraceção de Emergência””.

A segunda parte do relatório corresponde aos temas desenvolvidos em contexto de farmácia comunitária. Esta parte aborda dois temas com maior profundidade do ponto de vista científico que se tornaram pertinentes ao longo do estágio. O primeiro tema denominado “Papel do crómio na manutenção dos valores de glicemia” analisa a importância, eficácia e segurança deste elemento no controlo da glicemia e a contribuição da sua suplementação em condições clínicas que apresentem alterações no metabolismo da glucose (resistência a insulina e hiperglicemia). O segundo tema intitulado, “O uso do ácido tranexâmico no tratamento do melasma”, explora o uso *off-label* deste fármaco, um agente antifibrinolítico aprovado para controlo e prevenção de hemorragias, no tratamento de condições dermatológicas como o melasma, tanto no que diz respeito à sua eficácia clínica e segurança, bem como comparação com os tratamentos usados atualmente para esta patologia.

Agradecimentos

Em 2018 iniciei o meu percurso académico na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto como estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Após 5 anos desafiantes quero deixar um profundo agradecimento a todos que se cruzaram comigo e contribuíram para esta etapa:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, ao pessoal docente e não docente e em especial à Professora Doutora Susana Casal, orientadora do meu estágio curricular, quero deixar um agradecimento pelo acompanhamento e orientação ao longo destes 6 meses.

À Dr.^a Florbela Braga, monitora do meu estágio em farmácia hospitalar, pela oportunidade de estagiar no Instituto Português de Oncologia do Porto. Gostaria também de agradecer a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos deste hospital pelo conhecimento transmitido e pela atenção pela minha formação.

À Dr.^a Ana Quevedo, diretora técnica da Farmácia Serpa Pinto, e à Dr.^a Joana Quevedo, monitora da componente de farmácia comunitária, pela oportunidade de estagiar na Farmácia Serpa Pinto e a toda a equipa da farmácia pela amabilidade com que me acolheram, pela partilha de conhecimento, pela disponibilidade e paciência para esclareceram todas as minhas dúvidas e sobretudo pela amizade construída.

Um profundo agradecimento a todos aqueles que me acompanharam e apoiaram ao longo destes 5 anos, à minha família, em especial aos meus pais, avó e irmão, por todo o apoio que me deram e por terem acreditado sempre em mim. Quero agradecer também a todos os meus amigos pelo companheirismo e por terem tornado esta aventura em algo tão especial.

Índice geral

Declaração de Integridade	ii
Resumo	iii
Agradecimentos.....	iv
Índice geral	v
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	viii
PARTE 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar.....	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma e sua explicação.....	2
3. Exemplos de atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 1: Intervenção com vista à prevenção do desperdício de preparação de sacituzumab govitecano	4
Atividade 2: Incompatibilidade da forma farmacêutica de haloperidol e clorpromazina com a via de administração.....	5
Atividade 3: Prestação de informação acerca da reconstituição e administração do fármaco voriconazol por via intravenosa.....	6
Atividade 4: Estabilidade e preparação de bolsa para nutrição parentérica individualizada	8
Atividade 5: Detecção de dose prescrita inferior à dose indicada no protocolo de tratamento com o fármaco ibrutinib	9
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	11
1. Contextualização do estágio curricular	11
2. Cronograma e sua explicação.....	12
3. Atividades desenvolvidas	14
Atividade 1: Preparação de medicamento manipulado – creme despigmentante.....	14
Atividade 2: Rastreio Cardiovascular na empresa GO Porto.....	16
Atividade 3: Aconselhamento farmacêutico na cessação tabágica – a importância das ferramentas de suporte	17
Atividade 4: Formação interna com o tema “Contraceção de Emergência”	19
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	21
Tema 1 – Papel do crómio na manutenção dos valores de glicemia	21
1.1. Presença no ser humano e suas fontes.....	21
1.2. Necessidades dietéticas e deficiência em crómio.....	22
1.3. Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção (ADME)	22
1.4. Resistência à insulina.....	23
1.5. Ação do crómio ao nível da manutenção dos valores de glicemia	25
1.6. Efeitos adversos e Interações medicamentosas.....	26
1.7. Toxicidade do crómio	26

1.8.	Experiência clínica.....	27
1.8.1.	Efeitos do crômio na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2):.....	28
1.8.2.	Efeito do crômio sobre o perfil lipídico:	28
1.8.3.	Efeito do crômio na síndrome metabólica:	29
1.8.4.	Efeito do crômio na síndrome dos ovários poliquísticos (SOP):.....	30
1.9.	Conclusão.....	31
Tema 2 – O uso do ácido tranexâmico no tratamento do melasma		32
2.1.	Melasma: epidemiologia, etiologia, manifestações clínicas e classificação	32
2.2.	Fisiopatologia do melasma.....	33
2.3.	Tratamento do Melasma	35
2.3.1.	Tratamento de 1ª linha: fotoproteção e agentes tópicos despigmentantes	35
2.3.2.	Tratamento de 2ª linha: peelings químicos, lasers e microagulhamento	36
2.3.3.	Tratamentos orais:.....	36
2.4.	Ácido tranexâmico: um tratamento promissor do melasma	36
2.5.	Ação do ácido tranexâmico no melasma	37
2.6.	Vias de administração do ácido tranexâmico e respectivos efeitos adversos	38
2.6.1.	Ácido tranexâmico administrado por via oral:	38
2.6.2.	Ácido tranexâmico administrado por via tópica:.....	38
2.6.3.	Ácido tranexâmico administrado por via injetável:	38
2.6.4.	Ácido tranexâmico administrado por microagulhamento:	39
2.7.	Contraindicações:.....	39
2.8.	Experiência clínica:.....	39
2.9.	Conclusão.....	42
Conclusão global		43
Bibliografia.....		44
Anexos.....		52

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Índice de Figuras

Figura 1 - Internalização do crômio e seu mecanismo de ação..	25
Figura 2 - Ação do ácido tranexâmico no melasma.....	37

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.....	2
Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.....	12
Tabela 3 - Composição do medicamento manipulado pedido.....	14

Índice de Anexos

Anexo 1. Teste de Fagerström – Questionário para avaliação do grau de dependência de nicotina..	52
Anexo 2. Teste de Richmond – Questionário para avaliação do grau de motivação para cessação tabágica.. ..	53
Anexo 3. Apresentação de apoio à formação “Contraceção de Emergência”.....	54

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ADN – Ácido Desoxirribonucleico
AUP – Acetato de Ulipristal
AVC – Acidente Vascular Cerebral
BCR – *B-cell Receptor* (Recetor de células B)
bFGF – *Basic fibroblast growth factor* (Fator básico de Crescimento de Fibroblastos)
BTK – *Bruton's tyrosine kinase* (Tirosina Cínase de Bruton)
COE – Contraceção Oral de Emergência
CYP – Citocromo P450
DCV – Doenças Cardiovasculares
DIDDU - Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária
DIU-Cu – Dispositivo Intrauterino de Cobre
DM2 – Diabetes *Mellitus* tipo 2
EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio
FA – Farmácia de Ambulatório
GLUT 4 – *Glucose transporter type 4* (Transportador de Glucose Tipo 4)
HbA1c – Hemoglobina A1c (Hemoglobina Glicada)
HDL – *High-density Lipoprotein* (Lipoproteína de Densidade Alta)
IARC – *International Agency for Research on Cancer* (Agência Internacional de Investigação do Cancro)
IL – Interleucina
IM – Índice de Melanina
IMC – Índice de Massa Corporal
iNOS – *Inducible nitric oxide synthase* (Óxido Nítrico Sintase Indutível)
IPOPFG, EPE – Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial
LCM – Linfoma de Células do Manto
LDL – *Low-density Lipoprotein* (Lipoproteína de Densidade Baixa)
LH – Hormona Luteinizante
LLC – Leucemia Linfocítica Crónica
LNG – Levonorgestrel
MASI – *Melasma Area and Severity Index* (Índice de Área e Gravidade do Melasma)
MM – Medicamentos Manipulados
mMASI – *modified Melasma Area and Severity Index* (Índice de Área e Gravidade do Melasma modificado)
MMP – Metaloproteinase
MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica – dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

MW – Macroglobulinemia de Waldenström

RCM – Resumo das Características do Medicamento

ROS – *Reactive Oxygen Species* (Espécies Reativas de Oxigênio)

SCF – *Stem Cell Factor* (Fator de Células Estaminais)

SNC – Sistema Nervoso Central

SOP – Síndrome dos Ovários Poliquísticos

Trop-2 – Antígeno 2 da Superfície das células Trofoblásticas

UCQ - Unidade Centralizada de Quimioterapia

UEC – Unidade de Ensaio Clínicos

UPE - Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis

UPNE - Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis

UV - Ultravioleta

VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor* (Fator de Crescimento Endotelial Vascular)

VLDL – *Very-Low-Density Lipoprotein* (Lipoproteína de Densidade Muito Baixa)

α -MSH – *α Melanocyte-Stimulating Hormone* (Hormona Estimuladora dos α -Melanócitos)

PARTE 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar decorreu nos Serviços Farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial (IPOPFG, EPE), durante o período de 16 de janeiro a 28 de fevereiro. O IPOPFG, EPE constitui uma instituição de referência no tratamento e investigação de doenças oncológicas.

Os Serviços Farmacêuticos do IPOPFG, EPE são responsáveis por garantir a segurança, eficácia e qualidade em todo o circuito do medicamento. A equipa dos Serviços Farmacêuticos é formada pela diretora técnica Dr^a Florbela Braga e por farmacêuticos hospitalares, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes operacionais e assistentes técnicos. Esta vasta equipa encontra-se distribuída pelas seguintes áreas distintas: Unidade Centralizada de Quimioterapia (UCQ), Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária (DIDDU), Farmácia de Ambulatório (FA), Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis (UPE) e Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPNE), Distribuição Tradicional e Unidade de Ensaio Clínicos (UEC).

A UCQ é o setor responsável pela validação de protocolos de quimioterapia e imunoterapia e pela preparação e distribuição dos mesmos e também de todos os fármacos que são considerados perigosos (*hazard drugs*).

A DIDDU tem como função o fornecimento da medicação aos doentes em regime de internamento nos vários pisos do hospital, para um período de 24 horas em função do sistema de prescrição *online*.

A FA é responsável pela dispensa da medicação incluída em tratamentos oncológicos e outros tratamentos de doentes que não se encontram em regime de internamento, permitindo o acompanhamento próximo do doente e assegurar a adesão à terapêutica.

Por sua vez, a UPE e UPNE ocupa-se da produção de medicamentos manipulados (MM) estéreis e não estéreis, respetivamente.

A Distribuição Tradicional de medicamentos é responsável pela reposição de *stock* dos produtos de maior consumo aos diferentes serviços clínicos do hospital.

Por fim, a UEC é o setor responsável pela gestão dos medicamentos em investigação, assegurando que os ensaios clínicos estão a ser realizados segundo as normas éticas, legais e de boa prática clínica.

2. Cronograma e sua explicação

Na **tabela 1** encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia hospitalar, bem como o período em que foram realizadas.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.

Atividades	Período
Unidade Centralizada de Quimioterapia (UCQ)	16 janeiro – 25 janeiro
Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária (DIDDU)	26 janeiro – 3 fevereiro
Farmácia de Ambulatório (FA)	6 fevereiro – 15 fevereiro
Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis (UPE) e Não Estéreis (UPNE)	16 fevereiro – 24 fevereiro
Unidade de Ensaios Clínicos (UEC)	27 fevereiro – 28 fevereiro

Na **UCQ** são realizadas preparações destinadas maioritariamente ao Hospital de Dia-Adultos, mas também ao Hospital de Dia-Pediatria, aos vários serviços de internamento e bloco operatório e também para o Centro Hospitalar do Médio Ave. Durante o período que estive neste setor realizei diversas tarefas no âmbito do circuito de validação, prescrição e distribuição de quimioterapia e imunoterapia que incluíam a receção das prescrições, preparação de tabuleiros onde eram colocados os fármacos citotóxicos e sua colocação nas salas de biossegurança, rotulagem, embalagem e verificação da prescrição. Tive a oportunidade de acompanhar, durante 2 dias, uma farmacêutica, em presença física no Hospital de Dia-Adultos, na validação de prescrições de quimioterapia, estando em contacto direto com o médico, o enfermeiro e o doente. Para além disto, tive a oportunidade de entrar na sala de biossegurança para a observação da preparação de manipulados citotóxicos: suspensão oral de imatinib, suspensão oral de temozolomida e colírio de ciclosporina. Adicionalmente, assisti a uma reunião entre farmacêutico e médico para acordo da parametrização de um protocolo novo para cancro urotelial com o fármaco enfortumab vedotina.

A **DIDDU** permite que os medicamentos sejam administrados ao doente certo, no horário certo e na quantidade correta, eliminando possíveis erros de administração. Neste setor pude acompanhar a receção e validação da prescrição médica por parte do farmacêutico, onde são analisados diversos fatores do perfil fármaco-terapêutico como a dose, a via de administração e a duração do tratamento, sendo também complementado com a informação presente no processo clínico do doente e verificação do protocolo de tratamento prescrito. Também tive a oportunidade de observar e realizar a dispensa de medicamentos sujeitos a legislação especial como: epoetinas e hormona do crescimento, medicamentos hemoderivados e medicamentos psicotrópicos e estupefacientes. Além disso, foi possível observar e ajudar o farmacêutico hospitalar na prestação de informação solicitada por outros profissionais de saúde.

Na **FA** a medicação cedida é 100% participada e tem de constar no formulário interno da instituição hospitalar. Neste setor pude observar a validação de prescrições médicas e dispensa de medicação de quimioterapia, de hormonoterapia, de medicamentos para doenças crónicas (acromegalia, défice de hormona do crescimento, hepatite, insuficiência renal crónica, entre outras),

de antimicrobianos, de alimentação artificial entérica, de MM e vacinas. Durante a validação era verificado se se tratava de início de tratamento ou de tratamento de continuação e a data da próxima consulta, sendo analisada a dose, a via de administração, a duração do tratamento e a informação presente no processo clínico do doente. Também tive a oportunidade de presenciar todo o processo de dispensa de medicação através do Serviço de Entrega de Medicação ao Domicílio (SEMD) e de assistir a uma venda de medicação em contexto de ambulatório hospitalar de um medicamento contendo cianocobalamina, tiamina e piridoxina, uma vez que estava esgotado nas farmácias comunitárias. Esta venda é feita mediante a apresentação de 3 carimbos de diferentes farmácias comunitárias e com posterior autorização da direção clínica do hospital. Também fiz o inventário do *stock* de medicamentos presentes na FA.

Na **UPNE** é feita a preparação de medicamentos adequados ao perfil fisiopatológico do doente para satisfazer as suas necessidades específicas e que não se encontram disponíveis no mercado (dosagens e formas farmacêuticas diferentes). Nesta unidade tive a oportunidade de acompanhar a validação das prescrições médicas de MM, a realização das respetivas fichas técnicas de preparação e a gestão do *stock* e prazos de validade destes medicamentos. Também participei na preparação e supervisão da preparação de vários MM como suspensões orais de vários princípios ativos (ácido fólico, espironolactona, nifedipina, esomeprazol, butilescopolamina, fenoxibenzamina, ácido ursodesoxicólico, gabapentina e dexametasona), creme de cetoconazol e ácido fusídico, gel de morfina, solução oral de furosemida e saliva artificial. Neste setor também observei a gestão das preparações que contêm medicamentos *bio hazards* (cidofovir, ciclosporina, foscarnet e ganciclovir), que são preparadas na UCQ, uma vez que são medicamentos de carácter perigoso e necessitam de cuidados acrescidos na sua manipulação.

Na **UPE** é feita a preparação de MM em condições assépticas, sendo essencial garantir a esterilidade do produto. Nesta unidade são preparadas misturas de analgesia administradas por via epidural (*Patient Control Analgesia Epidural* – PCEA) que são usadas na dor aguda pós-operatório ou por dispositivos infusores portáteis (*Drug Infusion Balloon* – DIB) que são usados no tratamento da dor crónica e também são preparadas bolsas para nutrição parentérica individualizada destinadas aos doentes pediátricos. Nesta unidade tive a oportunidade de acompanhar a validação das prescrições médicas, quer de protocolos de controlo da dor aguda e crónica, quer de bolsas de nutrição parentérica e a realização das respetivas guias de preparação. Também foi possível a entrada nas salas limpas de produção para assistir à preparação destes MM estéreis.

A **UEC** é de acesso restrito pelo que apresenta uma equipa permanente de farmacêuticos. Durante os 2 dias que estive neste setor acompanhei as diferentes funções do farmacêutico nesta área que passam pelo controlo e gestão de medicamentos experimentais; validação das respetivas prescrições médicas; preparação, dispensa e manuseamento dos medicamentos de ensaio clínico e sua devolução. Assisti e procedi, com supervisão, à devolução de medicamentos de um ensaio clínico, onde é verificado se o doente realizou a toma correta dos mesmos e calculada a respetiva *compliance*. Também assisti a receções e dispensas de medicamentos experimentais e tive a oportunidade de ler alguns protocolos de ensaios clínicos.

3. Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Intervenção com vista à prevenção do desperdício de preparação de sacituzumab govitecano

Contextualização: Os doentes, antes de iniciarem o ciclo da quimioterapia no Hospital de Dia, são avaliados pelas enfermeiras e, se necessário, pelo médico, para, caso esteja estável e com condições de fazer o ciclo de tratamento, ser dada autorização para se prosseguir com a validação da prescrição e produção da quimioterapia do doente. Um doente X recebeu autorização por parte da enfermagem para fazer o tratamento de quimioterapia com sacituzumab govitecano. Após a sua preparação na UCQ, o doente X apresentou-se sem condições de fazer o ciclo, pelo que a preparação não foi utilizada. No mesmo dia, um doente Y ia fazer o mesmo protocolo de tratamento, mas numa dose diferente, sendo que, para evitar o desperdício de fármaco, foram efetuados cálculos em conjunto com a farmacêutica para se conseguir adaptar a preparação a este doente Y.

Desenvolvimento/Intervenção:

Para o tratamento do cancro existem diversos tratamentos que incluem quimioterapia, cirurgia, radioterapia e terapia direcionada com anticorpos monoclonais e pequenas moléculas. Existem vantagens no uso de anticorpos monoclonais como o facto de apresentarem mecanismos de ação diversificados e de serem tratamentos biológicos direcionados para as células tumorais. No entanto, este tipo de tratamento é bastante dispendioso, pelo que é necessária uma boa gestão a nível hospitalar (1).

Sacituzumab govitecano trata-se de um conjugado anticorpo-fármaco que pertence ao grupo dos agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco. É um anticorpo monoclonal humanizado que está direcionado para o antígeno 2 da superfície das células trofoblásticas (Trop-2) e que está ligado covalentemente a uma pequena-molécula, o SN-38, que é o metabolito ativo do irinotecano, sendo um inibidor da topoisomerase I (2). Este fármaco está indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo (falta de expressão dos recetores de estrogénio, de progesterona e do fator de crescimento epidérmico humano 2 – HER-2) (3) irressecável (quando não é possível remover o cancro cirurgicamente) ou metastático (quando as células tumorais se disseminaram para outras partes do organismo). Este fármaco é administrado por perfusão intravenosa, uma vez por semana, nos dias 1 e 8 dos ciclos de 21 dias de tratamento, sendo a dose ajustada em função do peso do doente (10mg/kg) (2, 4).

Em relação ao seu mecanismo de ação, este fármaco tem capacidade de se ligar às células cancerígenas que expressam a glicoproteína Trop-2 na sua superfície (2). Esta glicoproteína é um transdutor de sinal de cálcio transmembranar, estando sobre-expressa em vários tipos de tumores sólidos. É responsável pelo crescimento, invasão e disseminação das células tumorais por várias vias de sinalização de proliferação celular (5), pelo que está relacionada com um mau prognóstico, sendo expressa na maioria dos cancros da mama (>90%) (2). Após ligação às células tumorais, ocorre internalização e libertação da SN-38, que se torna ativa e irá interagir com a topoisomerase I, enzima envolvida na replicação do ácido desoxirribonucleico (ADN) e multiplicação das células

cancerígenas. Desta interação surge a inibição desta enzima, causando quebras na cadeia de ADN durante a replicação, culminando na paragem do ciclo celular, durante a fase S, e consequentemente em apoptose (2, 6, 7).

Como se trata de um anticorpo monoclonal, é um tratamento dispendioso, pelo que a preparação, constituída por sacituzumab govitecano e soro fisiológico NaCl 0,9%, foi aproveitada para outro doente. Foram realizados os seguintes cálculos:

Respetivas prescrições realizadas aos doentes:

- Doente X: 1000 mg de sacituzumab num volume total de 371 ml
- Doente Y: 766 mg de sacituzumab – qual o volume a retirar do saco do doente X?

1000 mg ----- 371 ml (Volume total X)	Qual o volume a retirar do saco X?
766 mg ----- x	371 ml – 284,186 ml = 86,8 ml
x = 284,186 ml (Volume total Y)	

Nota: basta fazer o cálculo com o volume total (volume fármaco + volume NaCl 0,9%) uma vez que concentração no saco é a mesma.

Conclusão: A partir dos cálculos realizados foi possível aproveitar a preparação do doente X da qual foi retirado um volume de 86,8 ml (volume rejeitado) de forma a adaptar a preparação ao doente Y, de acordo com a dose que lhe foi prescrita, evitando um desperdício total de princípio ativo, que sendo um anticorpo monoclonal, é uma terapêutica bastante dispendiosa.

Atividade 2: Incompatibilidade da forma farmacêutica de haloperidol e cloropromazina com a via de administração

Contextualização: Durante a validação de prescrições médicas, o farmacêutico analisa as características do doente (informação presente no seu processo clínico) e do medicamento (dose, forma farmacêutica, via de administração e duração do tratamento) garantindo que este é administrado corretamente. No período em que estive no setor DDDU, surgiu uma dúvida, durante a validação de uma prescrição médica, acerca da via de administração e forma farmacêutica de dois fármacos, o haloperidol e a cloropromazina. Foram prescritos haloperidol 5mg/ml e cloropromazina 25mg/5ml, ambos por via intramuscular em SOS, mas o médico selecionou, em ambos os fármacos, a via de administração intravenosa. Daqui surgiu uma dúvida acerca da incompatibilidade da forma farmacêutica com a via de administração, pelo que fiquei encarregue de pesquisar se estes fármacos, destinados para via intramuscular, poderiam ser administrados também por via intravenosa.

Desenvolvimento/Intervenção:

A administração por via injetável inclui várias vias de administração como a via subcutânea, a via intramuscular e a via intravenosa (8). Em meio hospitalar e principalmente em doentes que estão em regime de internamento, os fármacos são muitas vezes administrados por via intravenosa. A administração por esta via insere o fármaco diretamente na corrente sanguínea, sendo capaz de disponibilizar uma dose precisa de fármaco no organismo de forma rápida e controlada. Em relação

à administração por via intramuscular, esta permite a administração do fármaco em profundidade num músculo, sendo posteriormente absorvido pelos vasos sanguíneos circundantes (8, 9). Devido a estas diferenças, alguns fármacos são mais destinados à via intravenosa enquanto noutros é preferível a via intramuscular. No entanto, também existem fármacos que podem ser administrados por ambas as vias.(9)

O haloperidol é um fármaco antipsicótico, que pertence à classe das butirofenonas, sendo um antagonista dos recetores da dopamina tipo 2 a nível central. Este fármaco em solução injetável de 5mg/ml é recomendado apenas para administração por via intramuscular (10). No entanto, a administração por via intravenosa é possível, mas necessita que o doente esteja sob monitorização cardíaca contínua devido ao risco de prolongamento do intervalo QTc e arritmias ventriculares (*Torsades de Pointes*) (11).

A clorpromazina também é um fármaco antipsicótico, que pertence ao grupo das fenotiazidas, sendo capaz de bloquear os recetores da dopamina tipo 2 a nível central. Este fármaco em solução injetável pode ser administrado tanto pela via intramuscular como pela via intravenosa. No entanto, a solução injetável de 25 mg/5 ml está destinada à via de administração intramuscular, enquanto a solução injetável de 50 mg/2ml está destinada à via de administração intravenosa (12, 13).

Conclusão: A partir da pesquisa efetuada foi possível perceber que o haloperidol 5mg/ml deveria ser administrado por via intramuscular, mas também seria possível a administração por via intravenosa, desde que o doente esteja sob monitorização cardíaca contínua. Uma vez que este fármaco apenas seria administrado em caso de necessidade, não foi imperativa a sua alteração. Em relação à clorpromazina, como o médico prescreveu a solução injetável de 25mg/5ml destinada à via intramuscular e seleccionou a via intravenosa, houve a necessidade de o contactar para informar que este medicamento não poderia ser utilizado com a via de administração seleccionada. Foi realizado o pedido de alteração para uma solução injetável 50mg/2ml de clorpromazina, reservada à via de administração intravenosa. Desta forma, foi possível evitar erros de administração e possíveis reações adversas.

Atividade 3: Prestação de informação acerca da reconstituição e administração do fármaco voriconazol por via intravenosa

Contextualização: Uma das funções do farmacêutico hospitalar passa pela prestação de informação passiva a outros profissionais de saúde que trabalham no hospital. Durante o meu estágio no IPOPGF, EPE pude observar que chegavam diariamente chamadas provenientes de vários pisos do hospital, maioritariamente de enfermeiros e médicos, para os serviços farmacêuticos, a solicitar prestação de informação. Uma destas chamadas foi feita por uma enfermeira do serviço de cuidados paliativos que solicitou informação relativamente à forma de reconstituição e administração do fármaco voriconazol 200 mg por via intravenosa. Este fármaco iria ser administrado por via intravenosa num doente Z que apresentava uma infeção fúngica por *Candida spp.*, sendo que o início do tratamento requer uma dose de carga de 400 mg.

Desenvolvimento/Intervenção:

Os doentes oncológicos que se encontram a fazer quimioterapia e radioterapia apresentam um elevado risco de infeções, uma vez que estes tratamentos causam neutropenia e consequentemente uma supressão do sistema imunitário. Daqui surge uma maior suscetibilidade de contrair infeções, maioritariamente bacterianas e fúngicas, sendo que as infeções nestes doentes são mais severas (14, 15). Outros fatores para o aumento do risco de infeções nestes doentes incluem o facto de frequentarem assiduamente o hospital, a hospitalização, cirurgias, procedimentos invasivos e as características do hospedeiro (barreiras anatómicas interrompidas, imunodeficiências, disfunções orgânicas, doenças concomitantes e infeções anteriores, estado nutricional e *stress* psicológico) (14).

O voriconazol é um agente antifúngico triazólico de largo espectro que está indicado no tratamento de aspergilose invasiva, infeções por *Candida spp.* e infeções graves por este fungo resistentes ao fluconazol e infeções graves por *Scedosporium spp.* e *Fusarium spp.* (16). Este antifúngico é usado principalmente em doentes com infeções muito graves, mas também pode ser administrado como profilaxia em doentes submetidos a transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (17). O voriconazol exerce a sua ação dentro da membrana da célula fúngica, através da inibição da enzima 14- α -lanosterol dimetilase dependente de citocromo P450 (CYP), responsável pela conversão de lanosterol em ergosterol. Daqui resulta uma acumulação de metilesteróis tóxicos e perda de ergosterol na membrana da célula fúngica, levando à sua destabilização e consequente inibição do crescimento celular (16, 18).

Para a administração do voriconazol sob a forma de pó para solução para perfusão, este deve ser reconstituído com 19 ml de água para preparações injetáveis ou com 19 ml de NaCl 0,9%, de modo a obter um volume de 20 ml. Após reconstituição e antes da administração no doente, é necessária uma diluição adicional com uma solução de perfusão compatível (17, 19) para que se obtenha uma solução final com uma concentração de 0,5-5 mg/ml (17). Desta forma, foram efetuados os seguintes cálculos para posteriormente prestar a informação necessária à enfermeira:

- Cada ampola de voriconazol apresenta 200 mg de fármaco e como é necessária uma dose de carga de 400 mg, são necessárias duas ampolas
- Reconstituição de cada ampola com 19 mL de água para preparações injetáveis: 1 ampola reconstituída corresponde a 20 ml
- Se diluirmos com 100 ml de NaCl 0,9%:
 - 1 saco de 100 ml de NaCl 0,9% corresponde a um volume de 111 ml
 - Concentração da solução final = $\frac{400}{(111+20+20)} = 2,65 \text{ mg/ml}$

Conclusão: Em conjunto com a farmacêutica averiguou-se o modo de administração deste fármaco, sendo que foi consultado o Guia de Preparação e Administração de Medicamentos por Via Parentérica e o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do medicamento. A informação prestada à enfermeira foi a seguinte: o voriconazol necessita de ser reconstituído em 19 mL de água para preparações injetáveis e antes de ser administrado deve ser diluído em saco de 100 mL de NaCl 0,9%. Com os cálculos, foi possível averiguar que a concentração da solução final seria de 2,65 mg/ml, sendo que se encontrava dentro do intervalo estipulado no RCM.

Atividade 4: Estabilidade e preparação de bolsa para nutrição parentérica individualizada

Contextualização: Aquando da receção de uma prescrição de uma bolsa para nutrição parentérica individualizada na UPE, é necessário verificar, através de cálculos, se existe estabilidade entre os diferentes constituintes. Só após a verificação da existência de estabilidade, é que são elaboradas as respetivas guias de preparação e, conseqüentemente, é preparada a bolsa parentérica. Para verificar a estabilidade, os farmacêuticos no IPOPGF, EPE possuem uma folha de Excel para a realização destes cálculos. No entanto, é sempre necessário confirmar os cálculos, sem auxílio da folha de Excel, para evitar erros. Esta tarefa foi realizada em conjunto com a farmacêutica.

Desenvolvimento/Intervenção:

A desnutrição é um estado nutricional comum em doentes hospitalizados, apresentando-se como uma perda significativa de peso e recursos corporais, derivados da falta de nutrientes e de energia. Este estado leva ao comprometimento da qualidade de vida do doente e do prognóstico da sua doença (20). A desnutrição afeta aproximadamente 75% dos doentes oncológicos, sendo que pode afetar a resposta ao tratamento e o prognóstico da doença, existindo a necessidade de um suporte nutricional adequado nestes doentes, preferencialmente através da via oral com uma alimentação equilibrada (21). Quando os doentes não conseguem satisfazer as suas necessidades nutricionais através da via oral, recorre-se à nutrição artificial, disponibilizada pelos serviços farmacêuticos hospitalares (22). A nutrição artificial tem como objetivo manter ou recuperar o estado nutricional, permitindo o aporte de nutrientes adequado ao perfil de cada doente, sendo possível controlar exatamente os macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono e lípidos) e os micronutrientes (eletrólitos, oligoelementos e vitaminas) que estão a ser administrados (23).

A nutrição artificial pode ser administrada por 2 vias: a via entérica (via preferencial por ser mais fisiológica) e a via parentérica. Na via de administração entérica, os nutrientes são depositados no estômago ou intestino por meio de sondas, sendo apenas destinada aos doentes que apresentem trato gastrointestinal funcional e superfície mínima de absorção. Já na via de administração parentérica, os nutrientes são depositados diretamente na corrente sanguínea, sendo indicada exclusivamente para doentes com necessidades nutricionais que não podem ser cobertas pela nutrição oral ou entérica. Desta forma, a nutrição parentérica exige o cumprimento de determinados requisitos como: esterilidade, apirogenia, densidade em nutrientes apropriada, perfil farmacocinético adequado, ausência de toxicidade do sistema retículo-endotelial, do sistema nervoso central (SNC), do fígado e outros, e osmolaridade tolerada pelo endotélio vascular. Apesar de existirem bolsas de nutrição parentérica padronizadas, são desenvolvidas fórmulas individualizadas destinadas à população pediátrica, uma vez que esta apresenta um metabolismo muito delicado, havendo a necessidade de alterações rotineiras nos volumes de nutrientes (23).

Na preparação de nutrição parentérica individualizada é necessário a realização de cálculos da percentagem de cada constituinte para verificar a estabilidade da preparação. Esta percentagem é comparada, por exemplo, com as orientações espanholas (% g/100 ml): $2 < \% \text{ aminoácidos} < 5$ (1g N = 6,875 g aminoácidos); $1,5 < \% \text{ lípidos} < 5$; $5 < \% \text{ glucose} < 35$ (24).

Durante o período que estive na UPE, surgiu uma prescrição de uma bolsa de nutrição parentérica individualizada destinada à pediatria, cuja composição foi a seguinte: aminoácidos – 200 ml; glucose 30% - 250 ml; vitaminas hidrossolúveis – 10 ml; volume total = 460 ml. Cálculos realizados:

<u>Aminoácidos:</u> solução 15 g/L N	<u>Glucose:</u> solução 300 mg/ml
15 g --- 1000 ml	300 mg --- 1 ml
x --- 200 ml	x --- 250 ml
$x = 3 \text{ g N} \rightarrow 3 \times 6,875 = 20,63 \text{ g aa}$	$x = 75000 \text{ mg} = 75 \text{ g}$
20,63 g aa --- 460 ml	75 g --- 460 ml
y --- 100 ml	y --- 100 ml
y = 4,48%	y = 16%

Conclusão: Após a realização dos cálculos, o resultado foi comparado com as orientações espanholas que estabelecem os limites de cada macronutriente para que a preparação apresente estabilidade (24). Como a composição da preparação apenas apresentava aminoácidos e glucose, foram realizados os cálculos apenas para estes dois macronutrientes. Obteve-se uma percentagem de 4,48% de aminoácidos e 16% de glucose, pelo que se concluiu que se encontram dentro dos intervalos estabelecidos pelas orientações espanholas. Desta forma, a prescrição da bolsa parentérica foi validada e procedeu-se à elaboração da guia de preparação e, consequentemente, avançou-se para a preparação da bolsa parentérica.

Atividade 5: Detecção de dose prescrita inferior à dose indicada no protocolo de tratamento com o fármaco ibrutinib

Contextualização: No IPOPG, EPE existem protocolos de tratamento para os diversos tipos de cancro que devem ser cumpridos aquando da prescrição de um tratamento. Durante a validação farmacêutica é verificado se o medicamento e respetivas doses e posologia prescritas pelo médico estão de acordo com o protocolo que foi escolhido para aquele doente. Durante a validação de uma prescrição do fármaco ibrutinib para um doente com cancro hematológico, foi verificado que a dose prescrita pelo médico (140 mg/dia – 12/12h) era inferior à dose indicada no protocolo de tratamento. Foi-me solicitado para realizar uma pesquisa sobre o fármaco acerca das suas indicações terapêuticas, posologia, modo de administração, efeitos adversos e situações em que poderia ocorrer redução de dose para, posteriormente, estabelecer contacto com o médico e esclarecer a razão pela qual reduziu a dose de ibrutinib.

Desenvolvimento/intervenção:

O estudo aprofundado de aspetos genómicos, bioquímicos e imunológicos das células tumorais permitiram uma mudança de paradigma no tratamento do cancro, de onde surgiram as terapêuticas direcionadas. Este tipo de tratamento está dirigido para proteínas que controlam o crescimento e divisão das células cancerígenas, sendo que inclui anticorpos monoclonais e pequenas moléculas direcionadas para essas proteínas (25, 26).

O fármaco ibrutinib pertence ao grupo das pequenas moléculas, sendo um inibidor seletivo da Tirosina Cínase de Bruton (BTK). Este fármaco pode ser utilizado como agente único ou em associação com outros fármacos em doentes adultos no tratamento de linfoma de células do manto (LCM), leucemia linfocítica crónica (LLC) e macroglobulinemia de Waldenström (MW) (27).

A BTK faz parte da via de sinalização do recetor das células B (BCR), que regula vários processos celulares como a proliferação, diferenciação, apoptose e migração celular das células B, que são fundamentais para o seu funcionamento e sobrevivência. Por isto, a sinalização anómala do BCR está envolvida na patogénese de neoplasias das células B, permitindo a sobrevivência e proliferação das células B malignas e a sua interação com as células presentes no microambiente tumoral (26, 28).

Em relação ao seu mecanismo de ação, o ibrutinib estabelece uma ligação covalente irreversível com um resíduo da cisteína (Cys-481) no local ativo da BTK, culminando na inibição da sua atividade enzimática (27). Consequentemente, inibe a sua autofosforilação em tirosina-223, impedindo a ativação da via BCR a jusante. Desta forma, ocorre o bloqueio da proliferação e sobrevivência das células B tumorais (29).

Em relação à posologia do ibrutinib, esta difere de acordo com a indicação. No caso da LCM, a dose recomendada é de 560 mg, uma vez por dia. Já no caso da LLC e MW, a dose recomendada é de 420 mg, uma vez por dia. Existem situações em que é necessário o ajuste de dose, como a utilização concomitante de inibidores moderados (280 mg, uma vez por dia) e fortes (140 mg, uma vez por dia) da CYP3A4. No entanto, em caso de aparecimento ou agravamento de insuficiência cardíaca e arritmias, toxicidade não hematológica e neutropenia com infeção/febre/toxicidade hematológica, o tratamento com ibrutinib deve ser interrompido (27).

Apesar do ibrutinib ser um fármaco relativamente bem tolerado, apresenta alguns efeitos adversos como diarreia, neutropenia, dor musculoesquelética, hemorragias, infeção do trato respiratório superior e efeitos cardiovasculares (27, 30). Os últimos incluem hipertensão, arritmias ventriculares, insuficiência cardíaca e fibrilação auricular. Ao inibir a BTK, o ibrutinib causa desregulação da via de sinalização fosfatidilinositol-3-cínase/proteína cínase B (PI3K/Akt), sendo que a redução da sinalização desta via a nível cardíaco poderá levar a uma maior suscetibilidade ao aparecimento de fibrilação auricular (30, 31). Devido a isto, é recomendado fazer uma avaliação clínica da história e da função cardíaca antes de iniciar o tratamento com ibrutinib, pelo que para doentes com fatores de risco cardíacos deve-se ter em conta o risco/benefício do uso deste fármaco (30).

Conclusão: Após pesquisa e consulta da informação descrita anteriormente, foi possível concluir que existem situações onde é necessária a redução da dose de ibrutinib. Desta forma, foi contactado o médico para esclarecer se o doente em causa estaria numa destas situações. O médico informou que optou por reduzir a dose para 140 mg/dia, repartindo-a em duas tomas, uma vez que o doente apresentava fatores de risco cardiovasculares, para tentar prevenir uma possível toxicidade cardíaca. Com base no depoimento prestado pelo médico e na pesquisa realizada, a prescrição de ibrutinib nesta posologia foi validada pela farmacêutica e o medicamento foi dispensado ao doente.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Serpa Pinto, situada na Rua Serpa Pinto, na freguesia de Paranhos, concelho do Porto, durante o período de 1 de março a 15 de julho, sob monitorização da Dr.^a Joana Quevedo.

A Farmácia Serpa Pinto apresenta um horário de funcionamento alargado de segunda-feira a domingo, das 9h00 às 00h00, estando aberta também nos feriados. Este horário permite que haja uma constante afluência à farmácia e um grande número de utentes fidelizados à mesma. Devido à sua localização numa zona habitacional, o perfil de utentes que frequenta a farmácia compreende, na sua maioria, a faixa etária dos 50 aos 80 anos, sendo estes utentes crónicos e polimedicados. A zona onde está localizada também apresenta alguns estabelecimentos comerciais, pelo que a farmácia também conta com a visita de alguns utentes ocasionais e turistas.

A equipa da Farmácia Serpa Pinto é formada pela diretora técnica, a Dr.^a Ana Quevedo, e por mais onze profissionais dos quais sete farmacêuticos, dois técnicos de farmácia, um técnico auxiliar de farmácia e um auxiliar.

Entre os serviços disponibilizados pela Farmácia Serpa Pinto encontram-se a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispositivos médicos, medicamentos e outros produtos de uso veterinário, produtos de dermofarmácia, higiene e cosmética, produtos dietéticos para alimentação especial e outros produtos de saúde, a determinação da pressão arterial, de parâmetros bioquímicos (colesterol total, triglicerídeos, glicemia capilar) e parâmetros antropométricos (peso, altura e índice de massa corporal (IMC)), a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e de medicamentos injetáveis, a preparação e dispensa de MM, consultas de podologia, nutrição e massagens terapêuticas e de relaxamento (serviços prestados por outros profissionais e mediante marcação) e a recolha de resíduos decorrentes da medicação pela Valormed.

A Farmácia Serpa Pinto utiliza como ferramenta de gestão o sistema informático Sifarma (Sifarma2000® e Módulo de Atendimento Sifarma®) para a gestão da farmácia, controlo do *stock* e dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde.

2. Cronograma e sua explicação

Na **tabela 2** encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária bem como o período em que foram desenvolvidas.

Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.

Atividades	Período Temporal				
	Março	Abril	Maio	Junho	Julho (até 15 de julho)
Receção e conferência de encomendas					
Armazenamento de medicamentos e gestão do <i>stock</i>					
Controlo de prazos de validade de medicamentos e de outros produtos de saúde					
Gestão de devolução de medicamentos					
Observação de atendimentos e atendimento com supervisão					
Atendimento autónomo					
Aconselhamento farmacêutico e dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde					
Medição de parâmetros bioquímicos					
Verificação de receituário e faturação					
Laboratório de medicamentos manipulados					
Atividade 1 - Preparação de medicamento manipulado – creme despigmentante					
Atividade 2 – Rastreio Cardiovascular na empresa GO Porto					
Atividade 3 – Aconselhamento farmacêutico na cessação tabágica – a importância das ferramentas de suporte					
Atividade 4 – Formação interna com o tema “Contraceção de Emergência”					
Participação em formações					

O meu estágio em farmácia comunitária iniciou com a aprendizagem de toda a logística do *back office*, essencial para o bom funcionamento da farmácia, que inclui a receção e conferência de encomendas e de prazos de validade, a reposição e armazenamento dos medicamentos, a gestão de *stock* e de devoluções de medicamentos. A Farmácia Serpa Pinto não dispõe de um sistema robô para o aprovisionamento dos medicamentos, pelo que estes são armazenados em gavetas e num sistema semi-automático, denominado de Kardex, onde estão os excedentes das gavetas e

dos lineares da zona de atendimento, medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, suplementos alimentares, medicamentos veterinários e também produtos com maiores dimensões como os leites e fórmulas infantis e dermocosméticos. Estas atividades foram transversais durante todo o período de estágio e permitiram o conhecimento dos vários medicamentos e de outros produtos de saúde disponíveis no mercado e na Farmácia Serpa Pinto. Ao realizar estas funções, pude sistematizar o conhecimento adquirido ao longo do curso acerca das substâncias ativas dos medicamentos, bem como as respetivas indicações terapêuticas. Também permitiu a associação das substâncias ativas aos seus nomes comerciais e às suas condições de armazenamento.

No laboratório de MM tive a oportunidade de observar e preparar MM, sendo esta função também transversal a todo o período de estágio. A Farmácia Serpa Pinto recebe pedidos diariamente de MM de outras farmácias, hospitais, lares de idosos e utentes individuais, com uma média de 15-20 preparações por dia, tendo dois farmacêuticos responsáveis pela sua preparação. Foi-me explicado o funcionamento do laboratório, a disposição das matérias-primas e do material de laboratório e também o funcionamento do programa de gestão dos MM utilizado. De forma mais rotineira, preparei cápsulas de minoxidil, nas diversas concentrações, sendo este o MM mais pedido ao laboratório, e também pomadas de enxofre e pomadas de permetrina. Também preparei outros MM nas diversas formas farmacêuticas como cremes, pomadas, suspensões orais e óvulos.

No fim de março, comecei a realizar observação de atendimentos. Esta fase permitiu perceber como funciona o módulo de atendimento do Sifarma®, incluindo toda a logística de dispensa de MSRM por prescrição médica eletrónica (materializada e desmaterializada) e manual, a dispensa de MNSRM e outros produtos farmacêuticos, os regimes de comparticipação e planos de saúde e as regras de dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, uma vez que estão sujeitos a um controlo rigoroso. Além disso, esta fase foi essencial para perceber o modo de atuação do farmacêutico comunitário na abordagem ao utente e aconselhamento, no que concerne à linguagem verbal e corporal, junto dos utentes. Posteriormente passei a realizar atendimentos com supervisão, que depois evoluíram para atendimentos autónomos, sempre com o apoio da equipa da farmácia.

Neste período também procedi à determinação da pressão arterial e de parâmetros bioquímicos, como o colesterol total, a glicemia capilar e os triglicéridos e integrei algumas atividades realizadas pela farmácia como um rastreio cardiovascular, durante todo o mês de maio, realizado aos utentes que estivessem interessados. Em maio também procedi à realização de um rastreio cardiovascular na empresa GO Porto em conjunto com a diretora técnica da farmácia (esta atividade está descrita na secção 3. Atividades desenvolvidas).

Ao longo do estágio tive a oportunidade de assistir a várias formações, que permitiram o conhecimento de novos produtos e a consolidação de informação sobre produtos já existentes. Estas formações foram realizadas no âmbito das áreas de suplementos alimentares, produtos dermocosméticos, dispositivos médicos e MNSRM, apresentando um impacto positivo na minha formação.

Durante os últimos meses de estágio, contactei com a verificação de receituário e faturação e aperfeiçoei a intervenção farmacêutica junto do utente.

3. Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Preparação de medicamento manipulado – creme despigmentante

Contextualização: A Farmácia Serpa Pinto apresenta uma elevada preparação diária de MM e, para isso, é necessária a existência constante de *stock* das matérias-primas. Após a receção de um pedido de preparação de um creme despigmentante composto por ácido tranexâmico, acetonido de fluocinolona, hidroquinona e tretinoína, foi consultado o *stock* destas matérias-primas necessárias para a sua preparação, sendo que não existia quantidade suficiente de um dos constituintes do creme, o acetonido de fluocinolona.

Tabela 3 - Composição do medicamento manipulado pedido.

Matéria-prima	Quantidade
Ácido tranexâmico 5%	3 g
Acetonido de fluocinolona 0,01%	6 mg
Hidroquinona 4%	2,4 g
Tretinoína 0,05%	30 mg
Creme antioxidante qbp 60 g	qbp 60 g (54,6 g)

Para satisfazer o pedido da forma mais rápida possível, a solução passou pela procura de um creme de acetonido de fluocinolona no mercado que pudesse ser utilizado em substituição da matéria-prima. O creme utilizado foi o Synalar® creme 0,25 mg/g e efetuaram-se os cálculos para se poder substituir na formulação.

Desenvolvimento/intervenção:

Os MM são fundamentais para a prestação de cuidados de saúde, integrando a prática de farmácia comunitária. Por vezes os medicamentos industriais não são capazes de satisfazer as necessidades terapêuticas, pelo que os MM são uma alternativa terapêutica vantajosa, uma vez que permitem a personalização da terapêutica (no que concerne à composição, dosagem e forma farmacêutica) de acordo com as necessidades específicas dos utentes (32). O termo MM corresponde a qualquer fórmula magistral (preparada de acordo com uma prescrição médica) ou preparado oficial (preparado de acordo com um Formulário ou uma Farmacopeia) preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico. Para que exista um padrão de qualidade dos MM, estes devem ser preparados de acordo com as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados, descritas na Portaria nº 594/2004, de 2 de junho (33, 34).

A preparação do creme despigmentante foi efetuada por mim e pelo farmacêutico responsável pelo laboratório. Para tal, procedeu-se à pesagem das matérias-primas em questão, preenchimento da ficha de preparação, acondicionamento e etiquetagem do MM. Como este já tinha sido preparado anteriormente na farmácia, a ficha de preparação estava praticamente elaborada, sendo apenas necessário calcular as quantidades de cada matéria-prima (de acordo com as concentrações das substâncias ativas prescritas pelo médico). Utilizou-se um creme antioxidante como base, uma vez que os princípios ativos utilizados (hidroquinona e ácido tranexâmico) são

facilmente oxidáveis. O creme foi acondicionado num dispositivo *airless*, para que não exista ar em contacto com o creme e não ocorra oxidação.

O creme despigmentante é utilizado para tratar hiperpigmentações cutâneas como melasma, lentigo solar (manchas associadas ao envelhecimento da pele e à exposição solar) e outros tipos de manchas na pele. Em relação aos seus constituintes, todos os princípios ativos têm como função promover a despigmentação. A hidroquinona tem como mecanismo de ação a inibição da tirosinase, a enzima responsável por converter a tirosina em melanina. Desta forma, interfere com a produção de melanina, causando despigmentação progressiva e reversível da pele (35). A tretinoína também tem capacidade de inibir a tirosinase, apresentando o mesmo efeito da hidroquinona (36, 37). O acetonido de fluocinolona, um corticosteroide, apresenta ação anti-inflamatória e é capaz de inibir a melanogénese de forma não seletiva (38). O ácido tranexâmico bloqueia a conversão do plasminogénio em plasmina (39). A plasmina, por ação da radiação ultravioleta (UV), interage com os queratinócitos, resultando na libertação de mediadores estimuladores dos melanócitos e consequentemente, estimulação da atividade da tirosinase. Assim, o ácido tranexâmico inibe a atividade da plasmina induzida pela radiação UV, inibindo a melanogénese (38, 40).

Devido à falta da matéria-prima acetonido de fluocinolona, utilizou-se um creme disponível no mercado cuja composição em substância ativa era apenas este princípio ativo (Synalar® creme 0,25 mg/g). Como o creme apresentava 0,25 mg de acetonido de fluocinolona por cada g de creme foram realizados os seguintes cálculos:

$$\begin{array}{lcl} 0,25 \text{ mg de acetonido de fluocinolona} & \text{-----} & 1 \text{ g creme} \\ 6 \text{ mg de acetonido de fluocinolona} & \text{-----} & x \qquad \qquad \qquad \mathbf{x = 24 \text{ g creme}} \end{array}$$

Desta forma, conseguiu-se obter a concentração desejada de acetonido de fluocinolona, mas foi necessário alterar as quantidades da formulação relativamente a esta substância ativa e ao creme antioxidante:

- Synalar® creme 0,25mg/g – **24g creme**
- Creme antioxidante – 54,6 g - 24g = **30,6 g**

Conclusão: Esta atividade permitiu colocar em prática os conhecimentos teóricos e práticos obtidos nas várias unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica. Neste creme foi possível combinar quatro substâncias ativas (hidroquinona, tretinoína, acetonido de fluocinolona e ácido tranexâmico) com ação despigmentante, de forma a colmatar as necessidades de um utente específico. Esta combinação não existe a nível industrial, mostrando que os MM são uma alternativa terapêutica vantajosa. Foi adicionado à formulação 24g de creme (Synalar® creme 0,25 mg/g) que correspondiam a 6mg de acetonido de fluocinolona. Com um ajuste na quantidade de creme antioxidante, obteve-se o creme despigmentante com uma quantidade total de 60g, tal como prescrito pelo médico.

Atividade 2: Rastreamento Cardiovascular na empresa GO Porto

Contextualização: Os rastreios permitem identificar uma doença, antes desta manifestar sintomas, pelo que apresentam uma elevada relevância para a saúde da população. Por esta razão, os rastreios são muitas vezes implementados nas farmácias, devido ao contacto próximo com a população. No mês de maio, o mês do coração, em conjunto com a equipa da farmácia, foi organizado um rastreio cardiovascular, que foi realizado por mim e pela diretora técnica da Farmácia Serpa Pinto na empresa GO Porto.

Desenvolvimento/intervenção:

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo, destacando-se o Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e o Acidente Vascular Cerebral (AVC). No entanto, pode ser minimizada por um estilo de vida saudável e pela correção de fatores de risco modificáveis. Os rastreios cardiovasculares são uma medida de prevenção secundária para identificar e detetar precocemente doenças relacionadas com o coração e os vasos sanguíneos (41).

O principal objetivo do rastreio cardiovascular realizado passou pela deteção de fatores de risco que não estejam controlados como a pressão arterial, dislipidemia, sedentarismo e obesidade, e também pela sensibilização da população para adoção de um estilo de vida mais saudável. O rastreio consistiu no cálculo do IMC, medição do perímetro abdominal, do valor de colesterol total e da pressão arterial. Para o cálculo do IMC, são utilizadas as medidas de peso e de altura da pessoa adulta. Este índice classifica o adulto nas categorias de baixo peso ($\leq 18,4 \text{ kg/m}^2$), peso normal ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), excesso de peso ($25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) (42). A avaliação do perímetro de cintura permite perceber o risco de complicações metabólicas, sendo que nos homens o valor deve ser inferior a 94 cm e nas mulheres deve ser inferior a 80 cm (43). O valor de colesterol total deve ser inferior a 190 mg/dl e corresponde à medida da quantidade total de colesterol no sangue, incluindo a lipoproteína de densidade baixa (LDL) e lipoproteína de densidade alta (HDL) (44). Em relação à pressão arterial, esta corresponde à pressão que o sangue exerce sobre as paredes das artérias, durante a sua circulação, sendo que os valores de referência ótimos de pressão arterial compreendem: pressão arterial sistólica $< 120 \text{ mmHg}$ e pressão arterial diastólica $< 80 \text{ mmHg}$ (45).

Também foi realizado um questionário elaborado pela marca Apoteca Natura que abordava as seguintes temáticas: alimentação, tabagismo, presença de doenças (hipertensão e outras DCV), prática de exercício físico nos tempos livres, prática de exercício físico laboral e história familiar de DCV e diabetes *mellitus*. Este questionário permitiu entender o estilo de vida e a história de cada um dos participantes, com vista a perceber se existia uma relação com os resultados das medições efetuadas e para orientar o aconselhamento prestado.

O rastreio teve presença nas instalações da empresa, com duração de dois dias e com a participação de cerca de 20 trabalhadores. A equipa da empresa GO Porto, era na sua maioria uma equipa jovem, sendo que compreendia a faixa etária dos 25 aos 60 anos. A maioria dos trabalhadores eram saudáveis, não apresentavam DCV e revelavam interesse em adotar um estilo de vida mais saudável, bem como o conhecimento dos comportamentos que deveriam ter para esse

objetivo. Apesar disso, muitos dos participantes reconheceram que não adotavam estas medidas, seja pela fase de vida que estavam a presenciar, seja por falta de vontade ou motivação. Isto foi notório em algumas vertentes como a alimentação, a atividade física e o tabagismo (uma parte dos participantes eram fumadores ativos de cigarros, seja de tabaco tradicional ou de tabaco aquecido).

Um fator presente na maioria dos participantes foi a falta de atividade física laboral, uma vez que as suas profissões passavam, maioritariamente, por trabalho de escritório. Desta forma, a implementação de atividades físicas na empresa, com alguma periodicidade, seria uma ideia vantajosa tanto para aumentar a atividade física como para reduzir o *stress* sentido.

No geral, nenhum dos participantes apresentava valores preocupantes das medições efetuadas. Aos participantes que apresentavam valores alterados foi sugerido que se dirigissem à farmácia noutro dia para monitorização destes parâmetros. Das medições realizadas, a que mais se destacou por apresentar valores no limite ou ligeiramente aumentados foi a medição do valor de colesterol total, pelo que foi dado aconselhamento no sentido de uma alimentação mais saudável e de prática de exercício físico.

Conclusão: Os rastreios constituem uma ferramenta prática para perceber a presença de uma doença no indivíduo, antes de se manifestarem sintomas, sendo particularmente importantes nas DCV, doenças muitas vezes silenciosas que só se manifestam após o seu estabelecimento e evolução. A deteção precoce de parâmetros alterados como a pressão arterial, o colesterol total e o IMC permitem uma intervenção atempada e eficaz, mostrando a relevância destes rastreios para a saúde da população. Adicionalmente, também possibilitam a sensibilização da população para a adoção de um estilo de vida mais saudável. Assim, o farmacêutico tem um papel ativo na saúde da comunidade através do contacto próximo com o utente, permitindo a deteção de alterações e o acompanhamento da saúde do utente.

Atividade 3: Aconselhamento farmacêutico na cessação tabágica – a importância das ferramentas de suporte

Contextualização: A cessação tabágica constitui uma enorme dificuldade para a maioria dos fumadores ativos. No contexto de um atendimento, contactei com um utente que solicitou adesivos transdérmicos de nicotina. Em conversa com o utente, apercebi-me que este apresentava uma condição médica que o obrigava a parar de fumar. Para a decisão da melhor estratégia, foi importante perceber qual o seu grau de dependência da nicotina e o seu grau de motivação para deixar de fumar, através do teste de Fagerström e teste de Richmond, respetivamente.

Desenvolvimento/intervenção:

A cessação tabágica, apesar de ser uma enorme dificuldade para o fumador dependente, é responsável por melhorar a saúde, tanto do próprio fumador como das pessoas que o rodeiam (fumadores passivos), diminuindo o risco de morte prematura, de cancro e de doenças respiratórias.

Como o tabagismo constitui um fator de risco cardiovascular, uma pessoa que deixa de fumar reduz significativamente o risco de sofrer DCV (46).

O consumo continuado de tabaco e a dificuldade em deixar de fumar advêm da nicotina, uma substância indutora de dependência. A nicotina é uma substância psicoativa que atua, ao nível do SNC, nos recetores nicotínicos neuronais de acetilcolina, estimulando a libertação de dopamina no núcleo *accumbens* no SNC que resulta no aumento da atividade dos circuitos cerebrais de recompensa. A ativação do sistema da recompensa provoca uma experiência agradável nos fumadores, aumentando a probabilidade do comportamento de fumar voltar a acontecer. A exposição crónica à nicotina resulta num estado cerebral modificado e dependente da presença contínua desta substância (47, 48). Por esta razão, quando um fumador dependente para de fumar, surgem sintomas de abstinência que incluem: desejo de fumar, tristeza, irritabilidade, insónia, dificuldade de concentração, nervosismo, sensação de fome, entre outros (46).

Existem ferramentas de suporte para determinar o grau de dependência da nicotina e o grau de motivação para deixar de fumar, uma vez que estes dois fatores influenciam o sucesso da cessação tabágica (por exemplo, se o grau de dependência for elevado e o grau de motivação for baixo, provavelmente a cessação tabágica não irá ser bem sucedida). O teste de Fagerström é um questionário para rastreio de dependência física de tabaco (**Anexo 1**). Através de 6 questões realizadas ao utente, foi feita a soma das cotações atribuídas a cada resposta, sendo que um resultado compreendido entre 0 e 3 mostra uma dependência baixa, entre 4 e 6 revela uma dependência média e entre 7 e 10 mostra uma dependência elevada de nicotina (49, 50). O teste de Richmond avalia o grau de motivação para a cessação tabágica (**Anexo 2**). Este também se baseia num questionário com 4 questões, sendo que se a soma das cotações atribuídas a cada resposta estiver compreendida entre 0 e 5 mostra uma motivação fraca, entre 6 e 8, revela uma motivação média e entre 8 e 10 mostra uma motivação forte para parar de fumar (51, 52).

As estratégias medicamentosas presentes na farmácia e disponíveis para dispensa passavam por terapêutica de substituição de nicotina através de sistemas transdérmicos, comprimidos para chupar e gomas de nicotina e outra estratégia eram os comprimidos de citisiniclina (Dextazin®). A terapêutica de substituição de nicotina é usada para o tratamento da dependência do tabaco com o objetivo de aliviar os sintomas de privação de nicotina, ajudando os fumadores a abster-se de ato de fumar. No entanto, por serem constituídos por nicotina, apresentam a desvantagem da dependência desta permanecer (53, 54). A citisiniclina é um medicamento de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) e está indicado para a cessação tabágica e diminuição do desejo de nicotina em fumadores dispostos a parar de fumar, sendo que tem o objetivo de eliminar a dependência de nicotina (55, 56). A citisiniclina é um alcaloide vegetal que atua nos recetores nicotínicos da acetilcolina como agonista parcial. Desta forma, compete com a nicotina, apresentando uma ligação mais forte aos recetores que resulta no deslocamento gradual da nicotina. Este fármaco atua sobre o mecanismo envolvido na dependência de nicotina, evitando a ativação dos circuitos neuronais dopaminérgicos, responsáveis pela sensação de prazer/recompensa. Assim, a citisiniclina permite uma redução gradual da dependência da nicotina, aliviando os sintomas de abstinência, uma vez que substitui gradualmente a nicotina (55, 56).

Após a realização do teste de Fagerström e do teste de Richmond ao utente, percebeu-se que este apresentava uma dependência média de nicotina e a sua motivação para deixar de fumar era elevada, devido à sua condição médica. Desta forma, foi aconselhado que o utente optasse pelos comprimidos de citisiniclina, uma vez que este fármaco só seria útil se existisse uma intenção forte de parar de fumar e uma mudança de comportamento. Com esta estratégia terapêutica seria possível eliminar a dependência de nicotina, vantagem pela qual o utente mostrou interesse. Antes da dispensa foi explicada a posologia, verificado se o doente tomava outros medicamentos e se apresentava alguma das seguintes contraindicações: idade inferior a 18 anos ou superior a 65 anos, angina instável, histórico recente de EAM ou AVC, arritmia e outras DCV, gravidez, amamentação e insuficiência hepática ou renal. Alertou-se o utente para a interrupção do hábito tabágico durante o tratamento, uma vez que poderia agravar as reações adversas e também que, em caso de falha da toma, o tratamento deveria ser descontinuado e só poderia ser retomado após 2 a 3 meses (55, 56).

Conclusão: Apesar de serem ferramentas à base de questionários, que apresentam subjetividade, os testes de Fagerström e de Richmond permitem perceber melhor o perfil do utente fumador e como este irá encarar a cessação tabágica. Ao realizar o teste de Fagerström, consegue-se sensibilizar e alertar o utente para o seu grau de dependência, com o objetivo de este cumprir as várias fases do tratamento e conseguir parar de fumar. Já o teste de Richmond mostra a motivação do utente para deixar de fumar, que é o fator mais importante para iniciar o tratamento e alcançar a cessação tabágica.

Atividade 4: Formação interna com o tema “Contraceção de Emergência”

Contextualização: Vários pedidos de contraceção de emergência, bem como pedidos de aconselhamento sobre a mesma chegam à farmácia diariamente. Apesar do conhecimento adquirido nas várias unidades curriculares ao longo do curso, algumas dúvidas iam surgindo aquando da dispensa da contraceção de emergência. Além disso, a equipa também apresentava algumas incertezas sobre possíveis interações com outros medicamentos e sobre o uso de contraceção regular após a sua toma. De forma a esclarecer todas as dúvidas e tornar o atendimento mais uniforme e esclarecedor para o utente, realizei uma formação à equipa da Farmácia Serpa Pinto, a qual também achou um tema pertinente. É importante referir que o foco da formação estava na contraceção de emergência disponível nas farmácias comunitárias que corresponde à contraceção oral de emergência (COE).

Desenvolvimento/intervenção:

Para a exposição de informação sobre contraceção de emergência à equipa da Farmácia Serpa Pinto, elaborei uma apresentação em *PowerPoint* (**Anexo 3**). Nesta apresentação incluí uma breve introdução acerca da contraceção de emergência e dos vários métodos disponíveis, onde referi os métodos disponíveis em Portugal: dispositivo intrauterino (DIU) de cobre, comprimido de acetato de ulipristal (AUP) 30 mg e comprimido de levonorgestrel (LNG) 1,5 mg. Apesar do DIU de

cobre ser o método mais eficaz, este não pode ser utilizado universalmente, uma vez que necessita de um profissional de saúde qualificado para a sua inserção numa unidade de saúde. Em termos de eficácia, segue-se o AUP e depois o LNG, ambos de toma única, por via oral e disponíveis para dispensa em farmácia comunitária. O AUP é um MNSRM-EF (57-59).

Também inclui informação acerca do mecanismo de ação de cada um destes métodos para um melhor entendimento do seu período de eficácia. Tanto o LNG como o AUP atuam por bloquear a libertação da hormona luteinizante (LH), cujo pico é necessário para que ocorra a ovulação durante o ciclo menstrual. Desta forma, são capazes de inibir ou atrasar a ovulação. O LNG apresenta eficácia de até 3 dias após a relação sexual desprotegida (atua na fase pré-ovulatória precoce), enquanto o AUP é eficaz até 5 dias (atua na fase pré-ovulatória precoce e tardia). Em relação ao DIU de cobre, este impede a fertilização do óvulo pela toxicidade do cobre sobre os espermatozoides, sendo que apresenta eficácia até 5 dias após a relação sexual desprotegida ou nos 5 dias após ovulação.(59, 60) Para além disso, procurei detalhar também as possíveis reações adversas, que são ligeiras, raras e sem necessidade de terapêutica adicional (59). Também inclui as contraindicações existentes, precauções no que concerne à amamentação e fertilidade e também as interações medicamentosas com fármacos indutores enzimáticos através da via da CYP3A4, que são capazes de diminuir a eficácia da COE (59, 61, 62).

A restante apresentação apresentava a informação e o aconselhamento a dar à utente que solicita COE. Comecei por abordar as recomendações para o uso de contraceção regular (contraceção hormonal combinada oral/anel/adesivo ou com progestativo, DIU de LNG, implante ou injetável) após a toma da COE (LNG ou AUP). Por fim, e com base no Fluxograma de Indicação Farmacêutica na Contraceção Oral de Emergência elaborado pela Associação Nacional de Farmácias (ANF), dediquei-me à intervenção farmacêutica desde a solicitação de COE à sua dispensa acompanhada da informação a fornecer à utente. Nesta parte expus algumas questões a realizar à utente, de forma a perceber se ocorreu uma falha do método contraceptivo, o tempo que decorreu desde a relação sexual desprotegida, se alguma vez recorreu a COE, possíveis problemas de saúde e se está a tomar alguma medicação. Todos estes fatores contribuem para a decisão de dispensa de COE, existindo situações de referenciação ao médico. Para a sua dispensa deve-se ter em conta o tempo que decorreu desde a relação sexual desprotegida, a eficácia e a preferência da mulher, sendo que se a relação ocorreu há menos de 72h, o farmacêutico pode dispensar o LNG ou o AUP; se a relação ocorreu há mais de 72h e há menos de 120h, o farmacêutico deve indicar o AUP; se a relação ocorreu há mais de 5 dias, a única possibilidade para evitar uma gravidez não desejada é a inserção do DIU de cobre, que exige encaminhamento para uma unidade de saúde (59, 63).

Conclusão: Com esta atividade formativa destinada à equipa da farmácia, tive a preocupação de procurar informação que fosse ao encontro da maioria das dúvidas do grupo. Para além de relembrar alguns conceitos e esclarecer as dúvidas da equipa, também me permitiu aumentar o conhecimento sobre o tema e melhorar o aconselhamento às utentes que procuram a COE para evitar uma gravidez não desejada.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Papel do crómio na manutenção dos valores de glicemia

Enquadramento: Durante o estágio na Farmácia Serpa Pinto foi notória a crescente aposta em suplementos alimentares. Durante este período houve a introdução de um suplemento alimentar composto por crómio, cuja indicação consistia na contribuição para a manutenção dos níveis normais de glucose no sangue. Desta forma, seria útil para indivíduos com resistência à insulina e valores de glicemia aumentados, que estão presentes em condições clínicas como a hiperglicemia intermédia e a síndrome metabólica, para evitar ou atrasar a evolução para diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e também como adjuvante da terapêutica antidiabética nos indivíduos com esta doença. Por apresentar um papel no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, decidi saber mais informação sobre o crómio, dado o seu potencial no controlo da glicemia, fazendo com que seja um suplemento promissor neste aspeto. Desta forma, investiguei a sua utilização em suplementos alimentares, o seu mecanismo de ação e mecanismo de toxicidade, bem como se existe evidência clínica para a sua recomendação como suplemento em condições clínicas que apresentem alterações no metabolismo da glucose.

1.1. Presença no ser humano e suas fontes

O crómio é um elemento ubíquo, presente na água, no solo e nos sistemas biológicos, importante para o funcionamento do ser humano, podendo ser obtido também através da alimentação (64, 65). É um elemento químico pertencente ao grupo 6 da tabela periódica, sendo classificado como um metal de transição (66). O crómio apresenta 7 estados de oxidação (0-VI), sendo que os estados metálico (0), trivalente (III) e hexavalente (VI) são os mais prevalentes no meio ambiente e em ambientes industriais. A forma trivalente (III) corresponde à forma mais estável e que se encontra naturalmente no ambiente, nas rochas e no solo, sendo facilmente absorvida pelas plantas. Desta forma, entra na cadeia alimentar, estando presente nos alimentos (67, 68). As principais fontes de crómio (III) na alimentação incluem a carne e gordura animal, peixe, açúcar mascavado, café e chá, fígado de vitela, produtos derivados de cereais como o pão de trigo e centeio e levedura de cerveja (64). No entanto, as quantidades de crómio nestes alimentos variam muito, dependendo das condições do solo e da água, bem como dos processos agrícolas e de fabrico utilizados para os produzir e processar. O crómio (III) proveniente dos alimentos contém uma mistura de compostos de crómio orgânicos e inorgânicos, apresentando uma biodisponibilidade muito baixa (67).

Os suplementos alimentares também podem incluir crómio orgânico ou inorgânico, apresentando-se sob várias formas de crómio (III): picolinato de crómio, o nicotinato de crómio, o polinicotinato de crómio, o cloreto de crómio, histidinato de crómio e levedura de crómio (67). O picolinato de crómio, frequentemente utilizado em suplementos alimentares, foi concebido para permitir uma absorção ótima deste metal. No entanto, a levedura enriquecida com crómio é a forma com maior biodisponibilidade (65, 69).

A forma metálica (0) e forma hexavalente (VI) são usualmente geradas por processos industriais como a produção de aço inoxidável, refinação de metais, processo de cromagem, curtimento de peles e fabrico de corantes químicos. Estes processos, derivados de atividades antropogénicas, são em grande parte responsáveis pela libertação de crómio (VI) para a atmosfera (69). O crómio no seu estado hexavalente é classificado pela Agência Internacional de Investigação do Cancro (IARC) como carcinogénico para os seres humanos (grupo 1), sendo capaz de causar cancro do pulmão e também, possivelmente, cancro do nariz e dos seios nasais (67, 70, 71).

1.2. Necessidades dietéticas e deficiência em crómio

As necessidades dietéticas do crómio para o normal funcionamento do corpo humano são muito reduzidas, pelo que, de acordo com o *National Institute of Health*, a ingestão diária adequada de crómio para homens e mulheres jovens adultos (idades compreendidas entre os 19 e os 50 anos) é de 35 e 25 µg, respetivamente (65, 70, 72).

Por serem necessárias quantidades muito reduzidas de crómio, a deficiência deste metal é uma condição rara, pelo que quando ocorre deve-se a estados de malnutrição, gravidez, *stress* e nutrição parenteral total efetuada por tempo prolongado. No entanto, os sintomas surgem, normalmente, apenas em situações extremas, pelo que poderá existir deficiência deste mineral sem sintomatologia (64). A deficiência em crómio pode afetar a manutenção da tolerância à glucose e o perfil lipídico (65), pelo que, quando surgem, os sintomas incluem intolerância à glucose e hiperglicemia, perda de peso e alguns estudos demonstram sintomas neurológicos (73). Desta forma, é necessário seguir um regime alimentar variado e equilibrado para garantir as necessidades nutricionais do organismo. Quando isto não é possível, existem suplementos alimentares com este metal, que são fundamentalmente usados para a manutenção de um metabolismo normal dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas (64).

1.3. Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção (ADME)

O crómio pode ser absorvido por via oral, por via inalatória ou por exposição dérmica (68). As taxas de absorção do crómio pelo trato gastrointestinal são relativamente baixas, sendo que o crómio (VI) é mais facilmente absorvido que o crómio (III) e os compostos de crómio, normalmente, não são solúveis em água, o que dificulta a sua absorção (74).

A absorção do crómio (III) presente nos alimentos ocorre por difusão passiva, sendo que a extensão da absorção é baixa, variando entre 0,4 e 2,5% (70). A absorção depende de fatores como o teor de crómio na dieta, a forma química deste elemento (as formas orgânicas de crómio como o picolinato de crómio e a levedura de crómio apresentam uma maior biodisponibilidade do que as formas inorgânicas como o cloreto de crómio) e a presença de outros componentes alimentares e alguns medicamentos, que mostraram ter impacto na quantidade de crómio absorvidas pelo trato gastrointestinal. A presença de amido, açúcares simples, vitamina C, ácido oxálico, vitamina B3 e aspirina aumentam a absorção deste elemento, enquanto a presença de fosfato, cálcio, magnésio, titânio, zinco e ferro reduzem a sua absorção (65).

Após absorção para a corrente sanguínea, o crômio terá destinos diferentes consoante o seu estado de oxidação. O crômio (VI) é rapidamente absorvido pelos eritrócitos e reduzido a crômio (III) no interior destas células. No entanto, o crômio (III) não atravessa facilmente as membranas dos glóbulos vermelhos, ligando-se na sua maioria diretamente a proteínas plasmáticas, como a transferrina, proteína transportadora de ferro no plasma, ou sob a forma de complexos fazendo parte do fator de tolerância à glucose. No complexo crômio-transferrina, o crômio (III) é transportado para as células (65, 67, 68, 70, 74).

O crômio absorvido é amplamente distribuído por todos os tecidos do organismo, no entanto apresenta concentrações mais elevadas em alguns órgãos como o fígado, rins, baço, medula óssea e pulmões. Certos tecidos, como os ossos, são capazes de armazenar crômio a longo prazo, constituindo um local de armazenamento (65, 67, 74).

Após exposição oral, a maior parte do crômio (VI) é reduzido a crômio (III) no ambiente gástrico (74). No interior dos eritrócitos, o crômio (VI) também é reduzido, por ação da glutathione, a crômio (III). No entanto, a membrana dos eritrócitos não é permeável ao crômio (III), pelo que este fica retido nestas células. O crômio (VI) também consegue ser transportado para o interior das outras células através dos mecanismos de transporte de sulfato, sendo que também vai ser reduzido a crômio (III) dentro da célula, por ação do ácido ascórbico, da glutathione e da cisteína (68). Estas reduções envolvem a formação de intermediários reativos e radicais livres que se pensa serem responsáveis pela toxicidade do crômio, por induzirem danos nos componentes celulares (75).

O crômio é excretado principalmente através da urina. O consumo de elevadas quantidades de açúcar, o exercício físico exaustivo, a gravidez e a lactação levam ao aumento da sua excreção. A parte restante é eliminada por excreção biliar nas fezes e pode ainda ser excretado no cabelo, unhas, leite e suor (65, 74). Os níveis urinários de crômio podem constituir um bom indicador da absorção de crômio. Porém, não são bons indicadores das reservas corporais, uma vez que estão relacionados apenas com os consumos recentes deste metal. Os níveis de crômio capilares, no suor e nas unhas poderão corresponder a consumos menos recentes. No entanto, não existem métodos validados que possam determinar um estado de deficiência deste metal (67).

1.4. Resistência à insulina

A insulina é uma hormona peptídica endócrina, sintetizada nas células β pancreáticas, responsável por uma resposta anabólica. É importante para a homeostasia da glucose, promovendo a entrada desta para o interior das células, apresentando efeitos diretos nos seus tecidos-alvo (musculo esquelético, fígado e tecido adiposo) (76). Esta hormona tem um papel importante no metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e lípidos, e no funcionamento da hormona de crescimento, promovendo o crescimento e desenvolvimento dos tecidos e órgãos (64).

A insulina exerce todos os seus efeitos fisiológicos através da ligação ao seu recetor na membrana plasmática das células sensíveis à insulina. O recetor da insulina é um recetor tirosina cínase, formado por duas subunidades α extracelulares, onde se liga a insulina, e duas subunidades β , com domínios intracelulares tirosina cínase (domínios ativadores de cascatas de sinalização). Quando ocorre uma elevação dos níveis de glicemia, ocorre secreção de insulina, que se vai ligar

ao seu recetor. Desta forma, induz uma alteração conformacional que permite a autofosforilação do recetor, culminando na ativação de cascatas de sinalização nas células-alvo. Ocorre a translocação de transportadores de glucose tipo 4 (GLUT4), que estavam armazenados em vesículas dentro da célula, para a membrana plasmática, possibilitando a captação celular de glucose (77). Assim, nos seus tecidos-alvo, a insulina apresenta os seguintes efeitos: captação celular de glucose com diminuição da glicemia, síntese de glicogénio, síntese de proteínas, captação celular de ácidos gordos livres e lipogénese, inibição da gliconeogénese, inibição da glicogenólise, inibição da lipólise e inibição da proteólise (76, 77).

A resistência à insulina ocorre quando são necessários níveis de insulina mais elevados do que os níveis fisiológicos para se obter as funções normais desta hormona nos diferentes tecidos e a diminuição da glicemia. Ou seja, com níveis normais de insulina plasmática, os tecidos-alvo são incapazes de utilizar e armazenar a glucose (77), pelo que o indivíduo irá apresentar concentrações plasmáticas de insulina aumentadas em jejum – hiperinsulinémia. Este mecanismo compensatório permite preservar a ação da insulina e diminuir os níveis de glicemia (76). Este processo permanece até que as células β pancreáticas não consigam responder com produção de insulina suficiente para a demanda criada pela resistência à insulina, resultando na perda da capacidade de regulação metabólica da glucose e, conseqüentemente, em hiperglicemia (78).

A resistência à insulina pode surgir de uma ação deficiente da insulina nas células-alvo, pelo que tanto a diminuição do número de recetores da insulina como um defeito na transdução do sinal pós-recetor contribuem para esta condição (76).

A causa mais comum de resistência à insulina é a obesidade, principalmente a obesidade intra-abdominal (77). Os adipócitos desta região hipertrofiam devido à acumulação de lípidos no seu interior e alteram o seu padrão de produção de adipocinas, que passam a apresentar um comportamento pró-inflamatório (Interleucina (IL)-6 e Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) e ocorre uma diminuição da produção de adipocinas anti-inflamatórias (adiponectina). Isto vai despoletar mecanismos de *stress* oxidativo com formação de radicais livres e espécies reativas de oxigénio (ROS), pelo que este ambiente inflamatório prejudica a sinalização da insulina (79, 80). Outras causas da resistência à insulina incluem: envelhecimento, inatividade física, desequilíbrio nutricional, alguns medicamentos (glucocorticoides, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antipsicóticos atípicos), causas genéticas como anormalidades no gene do recetor da insulina, entre outras (78).

A resistência à insulina e a hiperglicemia precedem o desenvolvimento de DM2 (81). Desta forma, a suplementação com crómio, devido à sua ação no metabolismo dos macronutrientes e na manutenção dos valores de glicemia, poderá ser útil no atraso da progressão da hiperglicemia, sendo que existem evidências de que os suplementos de crómio causam melhoria do perfil metabólico dos hidratos de carbono. O efeito da suplementação com crómio tem sido estudado em indivíduos com hiperglicemia intermédia e com DM2, bem como noutras situações em que a resistência à insulina também está presente como a dislipidemia, síndrome dos ovários poliquísticos (SOP), obesidade, síndrome metabólica, entre outras (67, 76, 78).

1.5. Ação do crómio ao nível da manutenção dos valores de glicemia

A ação do crómio está relacionada com a ação da insulina. Contudo não substitui a insulina nem estimula o organismo a produzir maiores quantidades desta hormona. O crómio potencia a ação da insulina, daí a sua ação no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas (64).

Após absorção, o crómio é transportado na corrente sanguínea ligado à transferrina, sendo que a transferência do crómio para as células é dependente da insulina. A libertação desta hormona, por exemplo, em resposta a um aumento da concentração de glucose no sangue, e a sua ligação ao seu recetor faz com que este seja convertido na sua forma ativa. A ligação da insulina ao seu recetor resulta no movimento de recetores de transferrina, que estavam armazenados em vesículas no interior das células, para a membrana celular. O complexo transferrina-crómio vai-se ligar a estes recetores, sendo internalizado por endocitose. Após este passo, o crómio é libertado do endossoma e transportado para o citosol, onde se liga à apocromodulina, uma proteína intracelular (apocromodulina é a forma livre, sem estar ligada ao crómio, que é incapaz de se ligar ao recetor da insulina). A apocromodulina liga-se a quatro iões Cr^{3+} , formando a cromodulina, um oligopéptido composto por aminoácidos de 4 tipos (glutamato, aspartato, glicina e cisteína). A cromodulina, por sua vez, liga-se ao recetor de insulina noutro local, localizado no domínio intracelular, ativando ainda mais a sua atividade cínase. Isto resulta numa amplificação da cascata de sinalização intracelular responsável pelo estímulo da translocação de transportadores GLUT4 e, consequentemente, aumenta a captação de glucose para dentro das células (81, 82). Foi demonstrado que o crómio trivalente aumenta a atividade da proteína cínase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), aumentando a translocação do transportador GLUT4 e a sensibilidade à insulina e regulando a secreção desta hormona pelas células β pancreáticas (83, 84). O mecanismo de internalização e ação do crómio encontra-se representado na **Figura 1**.

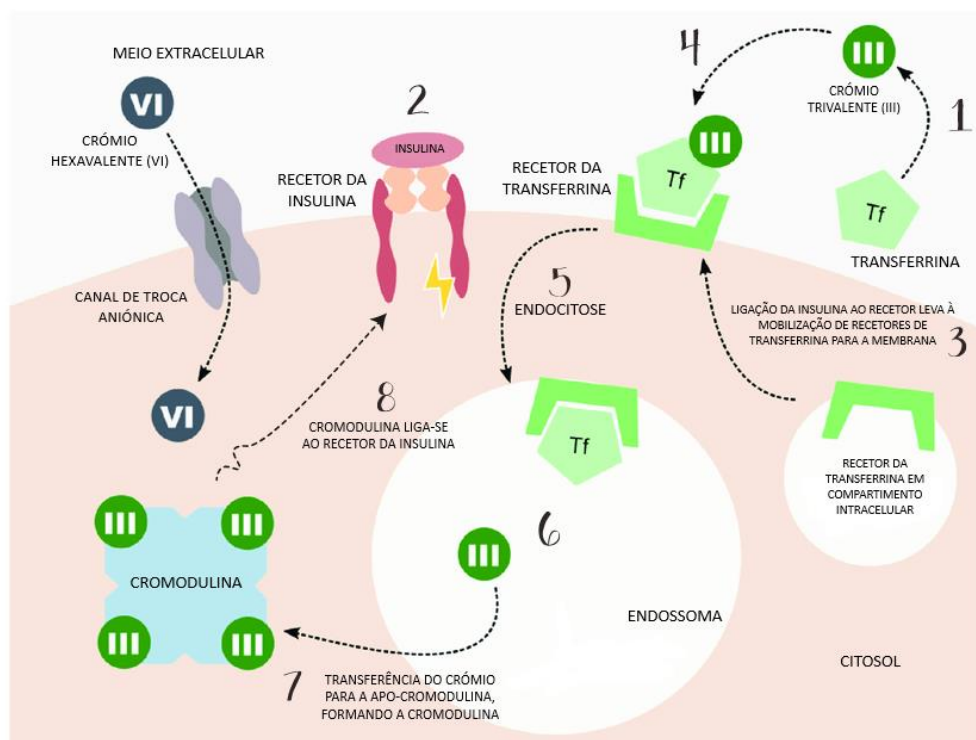


Figura 1 - Internalização do crómio e seu mecanismo de ação. Adaptado de (85).

Assim, em resposta à insulina, existe um fluxo de crômio para os tecidos que vai atuar como um segundo mensageiro, uma vez que aumenta a transdução do sinal, culminando num aumento da sensibilidade à insulina (65, 82). Desta forma, este metal vai potenciar todas as funções da insulina, resultando num melhor controlo glicémico.

Alguns investigadores sugerem a existência de outro local de ação do crômio que poderá ter influência nos níveis de colesterol. Alguns estudos *in vitro* realizados em cultura de células (adipócitos) sugerem que a regulação da translocação do transportador GLUT4 pelo crômio pode também acontecer de forma independente da insulina (81). Pensa-se que o crômio apresenta capacidade de aumentar a fluidez da membrana plasmática que leva ao efluxo do colesterol, diminuindo a quantidade de colesterol na membrana plasmática. Isto facilita a mobilização dos transportadores GLUT4 para a membrana plasmática, levando à captação celular de glucose. Além disso, foi verificado que o crômio regulou positivamente a atividade da proteína de ligação ao elemento regulador do esterol 2 (SREBP-2), que é um fator de transcrição ligado à membrana capaz de controlar a homeostase do colesterol celular (68, 86, 87).

1.6. Efeitos adversos e Interações medicamentosas

Os suplementos de crômio podem causar perda de peso, hipoglicemia, anemia, trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, rabdomiólise e dermatites (67).

O crômio apresenta interações medicamentosas com a insulina, metformina e outros medicamentos antidiabéticos e a levotiroxina. Este metal tem a capacidade de aumentar a sensibilidade à insulina, reduzindo os níveis de glucose no sangue, pelo que se for administrado concomitantemente com insulina, ocorre um sinergismo culminando no aumento do risco de hipoglicemia. O mesmo acontece com a metformina e outros medicamentos antidiabéticos. Se o suplemento de crômio for tomado simultaneamente com levotiroxina pode diminuir a sua absorção e, conseqüentemente, diminuir o seu efeito. No entanto, estas interações não são graves, pelo que apenas devem ser tidas em conta aquando da toma da suplementação com crômio (67, 88, 89).

1.7. Toxicidade do crômio

O crômio (VI) é um agente cancerígeno classificado pela IARC, com múltiplos mecanismos de carcinogenicidade complexos, ainda não totalmente compreendidos. O aumento dos níveis de *stress* oxidativo, lesões nos cromossomas, formação de aductos de ADN e alterações epigenéticas são alguns dos mecanismos pelos quais o crômio (VI) pode causar danos celulares (69).

Uma vez no interior da célula, o crômio (VI) exerce o seu efeito tóxico, sofrendo várias reduções para formar o crômio (III) (69), espécie termodinamicamente estável. Esta redução intracelular é mediada diretamente pela transferência de eletrões através da glutathione, cisteína e ácido ascórbico. Durante estas reduções são formados intermediários reativos como o crômio pentavalente (V), o crômio tetravalente (IV) (71) e espécies reativas como o peróxido de hidrogénio e anião superóxido, que podem participar em reações do tipo Fenton e Haber-Weiss para formar radicais hidroxilo (71, 90). Isto causa *stress* oxidativo, causando danos nos lípidos celulares, nas

proteínas e no ADN. Além disso, ao ligar-se ao ácido ascórbico, à glutatona e à cisteína, leva ao esgotamento dos antioxidantes celulares da célula, perturbando o equilíbrio *redox* celular (69, 90).

No sistema gastrointestinal, ocorre redução extracelular de crómio (VI) a crómio (III) através da ação do ácido gástrico, constituindo um processo importante de desintoxicação do crómio (VI) após exposição oral. No entanto, existem outros fatores como o tempo de esvaziamento gástrico, o conteúdo alimentar e as diferentes espécies reativas geradas que fazem com que uma pequena fração de crómio (VI) ingerido escape da destoxificação gástrica, sendo absorvido pelas células (90).

O crómio (VI) não se liga ao ADN ou a outras macromoléculas sobre condições fisiológicas, mas sim os seus intermediários reativos (71). Estes são capazes de induzir quebras de cadeia dupla de ADN na sequência da formação de aductos de ADN binários ou aductos de ADN ternários, onde o crómio (III) forma uma ligação entre o ADN e pequenas moléculas como a histidina, a cisteína, o ácido ascórbico e a glutatona, provavelmente decorrentes dos complexos formados durante o processo de redução (69, 71). Estes aductos de ADN não são de fácil reparação e causam perturbações na replicação e transcrição do ADN. Para além disso, pode gerar outras lesões no ADN e nos cromossomas, incluindo quebras, ligações cruzadas entre cadeias de ADN-proteínas, ligações cruzadas intracadeias e intercadeias de ADN, modificações oxidativas nas bases do ADN (formação de 8-oxoguanina, por exemplo), entre outras (71, 90).

Verificou-se também que o crómio (VI) altera o perfil epigenético das células, existindo evidência de que é capaz de induzir a metilação do ADN e de silenciar alguns genes, a modificação das histonas e a expressão de microRNA (69, 90).

A genotoxicidade do crómio (VI) foi comprovada em numerosos estudos epidemiológicos. O conhecimento incompleto do mecanismo de ação e de toxicidade do crómio no organismo leva a que sejam necessários mais estudos de segurança, principalmente devido à utilização crescente de suplementos alimentares compostos por crómio (III) como suplementos alimentares (91).

1.8. Experiência clínica

Nos últimos anos, começaram a ser levantadas dúvidas sobre a suplementação com crómio, bem como se este metal constitui um micronutriente essencial e importante para o ser humano. Tem existido alguma controvérsia, sendo que alguns investigadores argumentam que o crómio apresenta efeitos benéficos no metabolismo da glucose e dos lípidos, enquanto outros manifestam preocupação quanto ao efeito, à segurança e toxicidade dos suplementos com crómio (87). Pensa-se que o crómio (III) é um elemento necessário para a eficiência da insulina no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas. No entanto, de acordo com a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA), não existem provas suficientes para considerar o crómio como um micronutriente essencial para o ser humano, não sendo possível definir as necessidades médias nem a Ingestão de Referência da População para este metal (92).

O crómio, devido ao seu mecanismo de ação relacionado com o aumento da sensibilidade à insulina (93), pensa-se que poderá ter efeitos benéficos em indivíduos com hiperglicemia intermédia e DM2, síndrome metabólica, SOP, dislipidemia, entre outras condições clínicas (67).

Vários estudos têm sido feitos para avaliar o efeito da suplementação com crômio (nos vários tipos de complexos de crômio (III)) no perfil metabólico da glucose e lípidos nestas condições clínicas.

Existem algumas evidências da eficácia dos suplementos de crômio na melhoria do perfil metabólico da glucose em indivíduos com resistência à insulina e hiperglicemia, mas não existem evidências de efeitos benéficos em indivíduos saudáveis normoglicêmicos (87, 92).

1.8.1. Efeitos do crômio na diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2):

Diabetes *mellitus* é uma doença crônica metabólica, que resulta de valores crônicos de hiperglicemia devido a um defeito na secreção da insulina ou um defeito na sua ação. Tem-se verificado um aumento significativo da incidência desta doença, sendo que a DM2 é a forma predominante e também um fator de risco para DCV. Na DM2, as células β pancreáticas não produzem insulina suficiente ou o organismo não é capaz de utilizar a insulina que produz, havendo resistência à insulina e hiperglicemia (94). Nos últimos anos, muitos estudos exploraram a relação entre suplementos de crômio e a DM2, mas as conclusões não são uniformes e, por isso, não existem evidências suficientes para confirmar o efeito do crômio nesta doença.

Uma revisão sistemática e meta-análise, publicada em 2020, investigou os efeitos da suplementação com crômio nos índices de controlo glicémico, como a glicemia em jejum, insulina em jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e resistência à insulina (modelo homeostático de avaliação da resistência à insulina – HOMA-IR) em indivíduos com DM2. Este estudo incluiu 23 ensaios clínicos randomizados e demonstrou existir uma redução significativa em todos os índices de controlo glicémico referidos anteriormente e que uma duração de tratamento superior a 12 semanas contribuiria para uma maior redução destes parâmetros. Os autores concluíram que estes resultados poderiam apoiar o uso de suplementação com crômio na DM2 (93).

Outro estudo, publicado em 2022, onde foram incluídos 10 ensaios clínicos randomizados, avaliou o efeito da suplementação com crômio no metabolismo da glucose (HbA1c e glicemia em jejum) e também no perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol total, colesterol-LDL e colesterol-HDL) em indivíduos com DM2. Os resultados mostraram que o único parâmetro que sofreu redução com a suplementação com crômio foi o valor de HbA1c. Foi concluído que o crômio pode reduzir o valor da HbA1c nos indivíduos com DM2, mas não afeta os valores da glicemia em jejum nem o perfil lipídico (86).

1.8.2. Efeito do crômio sobre o perfil lipídico:

A dislipidemia, que é caracterizada pelo aumento dos níveis plasmáticos de colesterol total, colesterol-LDL e triglicerídeos acompanhados ou não de níveis reduzidos de colesterol-HDL, está muitas vezes associada à diabetes *mellitus* e pode causar aterosclerose e progressão para DCV. A resistência à insulina, o aumento de adipocinas e a hiperglicemia são fatores de risco comuns à dislipidemia e à DM2. Alguns estudos mostraram que a baixa ingestão de crômio está associada ao risco de dislipidemia e DCV, defendendo que a suplementação com este metal poderá ter efeitos benéficos no perfil lipídico dos indivíduos. No entanto, existe também alguma controvérsia no efeito do crômio na dislipidemia, uma vez que não existe uniformidade nos resultados obtidos (94).

Uma revisão sistemática e meta-análise, onde foram incluídos 38 ensaios clínicos randomizados, avaliou os efeitos da suplementação com crômio no perfil lipídico (colesterol total, triglicerídeos, colesterol-LDL, colesterol-HDL e lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL)) em seres humanos. Os resultados deste estudo mostraram uma redução significativa no nível sérico de colesterol total em resposta ao crômio, não havendo alteração dos outros parâmetros (95).

Foi realizada outra revisão sistemática de 24 ensaios clínicos randomizados, publicada em 2021, com o mesmo objetivo do estudo anterior, porém realizado em indivíduos com DM2. Este estudo mostrou que a suplementação com crômio poderia melhorar significativamente o perfil lipídico, uma vez que diminuiu os valores de triglicerídeos e de colesterol total e aumentou o valor do colesterol-HDL (nos indivíduos com nível de colesterol-HDL inferior a 50 mg/dl), mas não afetou os níveis de colesterol-LDL. Além disso, o estudo mostrou ainda que doses superiores a 200 µg/dia apresentam mais efeitos benéficos na redução dos níveis de triglicerídeos e colesterol total (94).

1.8.3. Efeito do crômio na síndrome metabólica:

A síndrome metabólica é caracterizada por diversos fatores de risco, que aumentam o risco de desenvolvimento de DM2 e de DCV, e incluem: perímetro abdominal aumentado, valores aumentados de triglicerídeos, valores baixos de colesterol-HDL, pressão arterial superior a 130/85mmHg e valores aumentados de glicemia em jejum. Basta apresentar três destes critérios e o indivíduo é considerado como tendo síndrome metabólica. A resistência à insulina é um componente importante desta condição clínica (96). A suplementação com crômio aparenta ser uma abordagem promissora para diminuir a resistência à insulina e os distúrbios relacionados com a síndrome metabólica. Contudo, os estudos sobre o efeito do crômio nesta doença são limitados (97).

Um estudo prospectivo com 3648 jovens adultos (faixa etária dos 20 e os 32 anos) acompanhados durante 23 anos, concluiu que as concentrações de crômio nas unhas dos pés estavam inversamente relacionadas com a incidência da síndrome metabólica. Assim, este estudo demonstrou que níveis mais elevados de crômio estão associados a uma menor incidência desta condição clínica. Devido a isto, alguns cientistas levantaram a hipótese de que os suplementos de crômio poderiam ser benéficos em indivíduos com síndrome metabólica (98).

Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, publicado em 2018, foi realizado com 70 pacientes com síndrome metabólica e tolerância diminuída à glucose e analisou o impacto da suplementação com levedura de crômio no metabolismo da glucose e resistência à insulina, no metabolismo lipídico, nos marcadores de tecido adiposo, de *stress* oxidativo (aumento da glicemia e da inflamação, frequentemente na síndrome metabólica) e de danos no ADN. Os indivíduos foram divididos aleatoriamente em 2 grupos: o grupo ativo recebeu a levedura com crômio (dose diária de 300µg de crômio) e o grupo controlo recebeu a levedura placebo. A toma de crômio, apesar de bem tolerada, não causou alterações nos parâmetros glicémicos e lipídicos, nem no *stress* oxidativo ou noutros marcadores laboratoriais. O único parâmetro afetado foi a frequência cardíaca em repouso, que estava reduzida nos indivíduos que receberam o crômio, refletindo uma redução da atividade do sistema nervoso simpático (97).

Apesar de existirem poucos estudos realizados, de uma forma geral, estes sugerem que os suplementos de crómio não apresentam efeitos benéficos significativos em indivíduos com síndrome metabólica (67, 97).

1.8.4. Efeito do crómio na síndrome dos ovários poliquísticos (SOP):

A SOP é uma doença endócrina comum que afeta as mulheres em idade reprodutiva, caracterizada por períodos menstruais irregulares, disfunção ovulatória, obesidade, dislipidemia, infertilidade, hiperandrogenismo e resistência à insulina. Aproximadamente 30–75% dos indivíduos com SOP apresentam excesso de peso e obesidade e 50–80% apresentam resistência à insulina. Por esta razão, existe um risco aumentado de desenvolvimento de DM2 e de DCV (67, 99). Devido ao seu mecanismo de ação, o crómio poderá ter efeitos na resistência à insulina e na obesidade observadas na SOP (100). Desta forma, alguns estudos sugerem que o crómio pode melhorar os sintomas clínicos da SOP, mas os resultados têm sido inconsistentes. Ainda nenhum consenso foi alcançado sobre os efeitos no metabolismo da glucose, no estado hormonal e no perfil lipídico (99).

Um ensaio clínico duplo cego randomizado e controlado por placebo, realizado durante 6 meses, investigou o efeito do picolinato de crómio na resistência à insulina na SOP. Este estudo incluiu 100 mulheres egípcias com SOP, sendo que foram divididas aleatoriamente em dois grupos: grupo I recebeu 1000µg de picolinato de crómio e o grupo II recebeu o placebo. A toma de picolinato de crómio foi associada a uma redução significativa do IMC e do valor da insulina em jejum e um aumento significativo do rácio glucose/insulina em jejum. Além disso, a ovulação e a regularidade da menstruação tornaram-se mais comuns após 4 meses de tratamento. Assim, foi concluído que a suplementação com picolinato de crómio em mulheres com SOP pode ser útil, na medida em que reduz a resistência à insulina e estimula a ovulação (100).

Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de 6 ensaios clínicos randomizados, publicada em 2018, para avaliar a eficácia da suplementação com crómio em mulheres com SOP. O estudo mostrou que a resistência à insulina diminuiu significativamente, enquanto os valores de testosterona total e livre aumentaram acentuadamente (fator prejudicial na SOP). Os valores de IMC, de insulina e de glicemia em jejum, da sensibilidade à insulina, do estado hormonal (valores de LH, hormona folículo-estimulante (FSH) e prolactina) e do perfil lipídico não sofreram alterações significativas. Apesar de ter ocorrido uma diminuição da resistência à insulina, o estudo mostrou que o crómio pode não trazer efeitos benéficos significativos em mulheres com SOP (99).

Em todos os estudos descritos anteriormente foi mencionada uma heterogeneidade significativa entre os estudos existentes: doses diferentes de crómio, tipos diferentes de complexos de crómio, tamanhos de amostra diferentes, diferenças étnicas e genéticas da população, entre outros fatores. Além disso, em todos eles foi mencionada a necessidade de realização de mais estudos de forma a esclarecer os efeitos da suplementação com crómio e que os resultados obtidos devem ser interpretados com cuidado, pois não eram clinicamente significativos (86, 95, 99, 100).

Existem diferentes tipos de complexos de crómio (III) usados em suplementos como por exemplo, o picolinato de crómio, o nicotinato de crómio, o polinicotinato de crómio, o cloreto de

crômio, o histidinato de crômio e a levedura de crômio, pelo que estes podem apresentar biodisponibilidades diferentes, bem como efeitos diferentes no organismo. Portanto, os investigadores referem que, em estudos futuros, serão necessários mais ensaios clínicos randomizados bem concebidos com maior dimensão populacional e de diferentes tipos de preparações de crômio para demonstrar de forma mais completa o papel do crômio no metabolismo da glucose e dos lípidos. Isto irá permitir a obtenção de resultados mais precisos e de maior qualidade. Além disso, a segurança a longo prazo dos suplementos constituídos por crômio (III) necessita de ser avaliada e validada (86, 95, 99, 100).

1.9. Conclusão

Com este tema, consegui concluir que ainda não existem evidências clínicas suficientes que sustentem a suplementação com crômio na manutenção dos valores de glicemia, nomeadamente em doenças caracterizadas pela resistência à insulina e hiperglicemia. Uma vez que não existe uniformidade entre os resultados dos vários estudos sobre o benefício da suplementação com crômio, são necessários mais estudos para elucidar de uma forma mais completa o mecanismo de ação e de toxicidade do crômio, bem como o efeito da suplementação com este metal no metabolismo da glucose e dos lípidos e também o seu perfil de segurança.

Todavia, é necessário ter em consideração que os suplementos alimentares não devem substituir uma alimentação equilibrada, pelo que esta deve ser a principal fonte de crômio trivalente. Desta forma, os suplementos alimentares constituem um complemento da alimentação. Quando utilizados de forma excessiva ou incorreta podem gerar casos de toxicidade, pelo que é importante que exista um aconselhamento médico ou farmacêutico para a sua toma, para que esteja de acordo com as necessidades do utente.

Além disso, a identificação e o tratamento precoces da resistência à insulina e da hiperglicemia podem atrasar a progressão para o desenvolvimento da DM2 e de DCV. Desta forma, modificações no estilo de vida como a adoção de uma alimentação saudável e equilibrada associada à prática de exercício físico permitem reverter a situação e aumentar a sensibilidade à insulina.

No entanto, o crômio não deixa de constituir um micronutriente promissor para a manutenção dos valores de glicemia, pelo que a suplementação com este metal poderá constituir uma intervenção terapêutica eficaz em doenças como a DM2, a síndrome metabólica, a dislipidemia e a SOP.

Tema 2 – O uso do ácido tranexâmico no tratamento do melasma

Relevância do tema no âmbito da farmácia comunitária: Este tema surge do seguimento da atividade 1 da componente de farmácia comunitária, descrita anteriormente, que consistiu na preparação de um creme despigmentante constituído pelos seguintes princípios ativos: ácido tranexâmico, acetonido de fluocinolona, hidroquinona e tretinoína. Esta composição não existe no mercado, daí a necessidade de realizar a sua manipulação. Desta forma, decidi pesquisar mais informação sobre o ácido tranexâmico e o seu uso em dermatologia, uma vez que a sua indicação terapêutica, descrita em RCM, nada tem que ver com esta área clínica. Este fármaco tem sido usado *off-label* no tratamento do melasma. O melasma é uma condição médica que afeta bastante a qualidade de vida das pessoas, pelo que constitui uma grande preocupação dos utentes que procuram o farmacêutico para aconselhamento nesta vertente. Tendo isto em conta, decidi realizar o tema aqui apresentado sobre o melasma e a ação do ácido tranexâmico nesta patologia.

2.1. Melasma: epidemiologia, etiologia, manifestações clínicas e classificação

O melasma é uma doença de pele adquirida comum, crónica, não contagiosa e sem sintomas, que se caracteriza por surgimento de manchas, geralmente no rosto, apresentando uma relação com o estado hormonal e a exposição solar (radiação UV e luz visível) (39). Esta doença apresenta um impacto significativo na aparência dos indivíduos, afetando o seu bem-estar psicológico e emocional (101).

A prevalência geral do melasma varia entre 1-50% dependendo da população, dado que é influenciada pelos diferentes tipos de pele, heranças étnicas e graus de exposição à radiação UV. Apesar de poder ocorrer em todos os tipos de pele, os tipos de pele mais escuros são mais propensos ao aparecimento de melasma. O desenvolvimento da doença é mais comum em mulheres (faixa etária dos 30-40 anos) do que em homens, sendo mais frequente durante os anos reprodutivos, principalmente durante a gravidez (presente em 15% a 50% das grávidas), mas também durante a toma de contraceptivos orais e terapêutica de reposição hormonal, uma vez que está associado às hormonas sexuais femininas (estrogénio e progesterona) (102, 103).

Foram propostos vários fatores etiológicos para esta doença de pele que incluem a predisposição genética, a radiação UV, influências hormonais (gravidez e terapêuticas hormonais), alguns cosméticos, medicamentos fototóxicos e medicamentos anticonvulsivantes. No entanto, o aparecimento de melasma é predominantemente atribuído à exposição à radiação UV e às alterações hormonais. A predisposição genética pode ser um fator importante, uma vez que existem relatos de histórico familiar positivo da patologia (102, 103).

Em relação às manifestações clínicas, o melasma, em áreas expostas ao sol, apresenta-se como manchas planas, com apresentações variadas, hiperpigmentadas de cor acastanhada ou acinzentada, distribuídas simetricamente no rosto, principalmente nas bochechas, queixo, nariz, testa e acima do lábio superior. Também pode afetar outras áreas do corpo expostas ao sol como os braços e o pescoço, embora com menos frequência (102, 103).

Em relação à classificação do melasma, este pode ser dividido em subtipos de acordo com o seu padrão de distribuição, existindo três padrões faciais predominantes: centrofacial, malar e mandibular (104). O melasma centrofacial corresponde à maioria dos casos e afeta a testa, o nariz e o lábio superior. O melasma malar afeta apenas as bochechas do rosto. Já o melasma mandibular afeta a mandíbula e o queixo. Existe um padrão mais recente, o melasma extrafacial, que afeta o pescoço, os braços e o tórax (103). Outra divisão do melasma pode ser feita de acordo com a localização da melanina, existindo o subtipo epidérmico (melanina depositada na epiderme), subtipo dérmico (melanina depositada na derme) e o subtipo misto (quando os subtipos epidérmico e dérmico coexistem) (104).

2.2. Fisiopatologia do melasma

Os melanócitos são as células responsáveis pela síntese de melanina através da enzima tirosinase que converte a tirosina em melanina que, conseqüentemente, é transferida para os queratinócitos, levando à pigmentação da pele (104). No melasma ocorre hiperpigmentação da pele, com produção excessiva de melanina pelos melanócitos (102, 103).

A fisiopatologia do melasma é multifatorial, pelo que foram identificados os seguintes mecanismos de patogênese: ativação inadequada de melanócitos, membrana basal alterada, agregação de melanina e melanossomas na derme e epiderme, aumento do número de mastócitos, elastose solar e aumento da vascularização (104). Um dos fatores mais importantes é a exposição solar, sendo que a radiação UV promove a libertação de fatores que estimulam a melanogênese como a hormona estimuladora dos α -melanócitos (α -MSH), o fator de células estaminais (SCF), o fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF), a corticotropina, a IL-1, a endotelina-1, a óxido nítrico sintase indutível (iNOS) e a prostaglandina E2 (102, 105).

Uma característica do melasma é a presença de melanócitos hiperativos na pele afetada, que produzem quantidades aumentadas de melanina (103). A **ativação inadequada de melanócitos** pode ser causada por queratinócitos e por fibroblastos. Em resposta à radiação UV, há uma maior libertação, pelos queratinócitos, de SCF, que irá atuar no seu recetor c-Kit, presente nos melanócitos, levando à produção elevada de melanina (104, 106). Os fibroblastos são capazes de ativar os melanócitos, uma vez que secretam moduladores de sinalização via Wnt que estimulam a melanogênese e a transferência de melanossomas. Também produzem fatores de crescimento pro-melanogénicos como o fator de crescimento de queratinócitos, fator de crescimento de hepatócitos e SCF (104). Adicionalmente, a radiação UV é também capaz de induzir a expressão da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), levando à produção de prostaglandina E2 e de induzir a formação de ROS, ativando a iNOS. Estes mediadores são também capazes de promover a melanogênese (103).

Apesar de existir exposição solar em todo o rosto, o melasma geralmente envolve apenas as áreas com maior densidade de glândulas sebáceas (subtipo centrofacial), sendo que estas libertam IL-1 α , IL-6 e angiopoietina, que são capazes de modular a função dos melanócitos. Além disso, os sebócitos são controlados pela α -MSH, existindo uma interação com os melanócitos (106).

Na pele com melasma foi verificada a existência de uma **membrana basal alterada**. A exposição à radiação UV resulta em níveis aumentados de metaloproteinases (MMP-2 e MMP-9), que degradam os colagénios do tipo IV e VI, levando à rutura da membrana basal, cujo principal

componente é o colagénio tipo IV. Isto promove a descida dos melanócitos e da melanina para a derme, promovendo uma forte pigmentação (104, 105). Esta rutura na membrana basal promove a **agregação de melanossomas e melanina na epiderme e derme** e também contribui para a interação entre fibroblastos e melanócitos, aumentando ainda mais a ativação dos melanócitos (104). Além disso, a degradação da membrana basal também é mediada pelos mastócitos, uma vez que a radiação UV promove a sua desgranulação com secreção de triptase que pode ativar MMPs, que irão causar danos diretos na matriz extracelular. Neste processo ocorre ainda secreção de granzima B, uma protease capaz de clivar proteínas da matriz extracelular, levando à sua degradação (104, 105).

Os indivíduos com melasma apresentam **elastose solar** que é a acumulação de tecido elástico anormal na derme após exposição solar prolongada, e também apresentam um **número aumentado de mastócitos** na sua pele (105). A radiação UV também estimula a libertação de histamina pelos mastócitos, sendo que por ação nos seus recetores H₂, vai promover a proliferação e migração de melanócitos, bem como a melanogénese (104, 105).

Em resposta à radiação UV também ocorre um **aumento da vascularização**, sendo que as lesões do melasma são vascularizadas em maior extensão do que a pele perilesional (104). Isto é uma consequência da elastose solar, dos níveis aumentados de SCF, da iNOS (105) e também do elevado número de mastócitos. Os mastócitos são capazes de induzir a proliferação vascular por vários fatores angiogénicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), bFGF-2 e fator de crescimento transformador β (TGF- β) (104, 105). Assim, os mastócitos estão associados à elastose solar, à rutura da membrana basal e à vascularização, todas características histológicas do melasma (105).

O VEGF também apresenta expressão aumentada nos queratinócitos, após exposição à radiação UV (103). O VEGF liga-se aos seus recetores levando à produção de endotelina-1. A endotelina-1 libertada pelas células endoteliais induz a melanogénese, caracterizada pela fosforilação do fator de transcrição indutor de melanócitos (MITF) e aumento dos níveis de tirosinase. O VEGF também é capaz de estimular a libertação de ácido araquidónico por ativação da fosfolipase A2. Os metabolitos desta via podem levar à produção aumentada de melanina (104).

A relação entre o **estado hormonal** e o desenvolvimento do melasma ainda não é clara. O desenvolvimento preferencial durante a idade reprodutiva das mulheres e a associação com a gravidez e a toma de contraceptivos orais, situações em que existe uma alteração dos níveis de estrogénio e de progesterona, sugerem que o estado hormonal está envolvido no desenvolvimento do melasma (106). Foi demonstrado que os melanócitos expressam recetores de estrogénio e de progesterona, mostrando que estas hormonas poderiam estimular a melanogénese (107).

O estrogénio parece estar mais relacionado com a pigmentação da pele do que a progesterona. Pensa-se que o estrogénio possa estimular a melanogénese através da indução da tirosinase (106) e induzir um aumento nos queratinócitos basais, que, por sua vez, libertam fatores pro-melanogénicos. Também foi demonstrado que o estrogénio não é capaz de induzir a hiperpigmentação por si só, mas tem uma ação sinérgica com a radiação UV. Além disso, é capaz de aumentar a vascularização e estimular a secreção de endotelina-1 (104, 107).

2.3. Tratamento do Melasma

O tratamento do melasma é difícil, uma vez que se trata de uma doença complexa com envolvimento de múltiplos mecanismos, crônica, com resistência ao tratamento e altas taxas de recorrência (103, 104). A prevenção do desenvolvimento do melasma é essencial através da redução da exposição solar em combinação com o uso de protetores solares com Fator de Proteção Solar alto (102). O tratamento do melasma envolve proteção contra a luz solar, inibição da atividade dos melanócitos e da síntese de melanina e diminuição da inflamação e vascularização (103, 108).

2.3.1. Tratamento de 1ª linha: fotoproteção e agentes tópicos despigmentantes

Os agentes tópicos mais utilizados são aqueles que inibem a melanogênese e a proliferação de melanócitos. O uso concomitante de vários agentes tópicos com diferentes mecanismos de ação apresenta melhores resultados do que a monoterapia (103).

O uso diário de protetores solares é essencial para prevenir a exacerbação do melasma (103), pelo que se encontram incluídos em todos os regimes de tratamento (109). Protetores solares de amplo espectro, com filtros de óxido de ferro, conseguem evitar a ação da radiação UV e também da luz azul visível, que foi recentemente demonstrado influenciar a produção de melanina (38).

A hidroquinona é o agente tópico despigmentante mais utilizado, atuando por inibição da tirosinase, enzima limitante para a produção de melanina (103, 110). Além disso, desempenha um papel na degradação de melanossomas e de melanócitos (110). Trata-se de um tratamento muito eficaz, mas apresenta alguns efeitos adversos, como a dermatite de contacto irritante caracterizada por eritema, sensação de queimadura, prurido e descamação. A principal preocupação com o uso prolongado de altas concentrações de hidroquinona é a ocronose exógena, pelo que pode ser evitado através de monitorização e limitação do período de administração (103, 110).

Agentes tópicos naturais como a niacinamida, ácido ascórbico, ácido kójico e o ácido azelaico apresentam atividade terapêutica contra a hiperpigmentação. A niacinamida inibe a transferência do melanossoma para os queratinócitos. Tanto o ácido azelaico, como o ácido kójico e o ácido ascórbico têm capacidade de inibir a atividade da tirosinase. O ácido ascórbico também é capaz de diminuir a produção de ROS, reduzindo a inflamação nas lesões de melasma. Contudo, todos estes agentes, em monoterapia, têm ação inferior à ação da hidroquinona e apresentam também alguns efeitos adversos como xerose, irritação e dermatite de contacto (38, 103).

Os retinoides tópicos (tretinoína, retinol, retinaldeído) apresentam um mecanismo de ação que envolve a promoção da renovação dos queratinócitos e também têm capacidade de inibir a tirosinase e diminuir a transferência de melanina. Apesar de serem bem tolerados, podem causar efeitos adversos como irritação, xerose e eritema (38, 103, 110).

Os corticosteroides têm ação inflamatória e são capazes de inibir de forma não seletiva a melanogênese. Normalmente não são usados em monoterapia nem a longo prazo no tratamento do melasma, uma vez que, para além de não trazer benefícios, o uso prolongado causa efeitos adversos como telangiectasias, acne, atrofia epidérmica, estrias e hipopigmentação (38, 103).

As fórmulas de combinação tripla contendo hidroquinona 4%, um retinóide (tretinoína 0,05%) e um corticosteroide (acetonido de fluocinolona 0,01%) apresentam a melhor resposta no tratamento do melasma (38, 102). A adição de um corticosteroide a esta combinação, para além de

contribuir para a supressão da síntese de melanina, também reduz a inflamação e a irritação da pele causadas frequentemente pelo uso de hidroquinona e retinoides (110).

2.3.2. Tratamento de 2ª linha: peelings químicos, lasers e microagulhamento

Os *peelings* químicos, tratamentos com *laser* e microagulhamento são geralmente usados quando o tratamento tópico de 1ª linha falha (38). Também podem ser utilizados concomitantemente com os agentes tópicos e a proteção solar. Os *peelings* químicos e os *lasers* podem levar a resultados imprevisíveis, associados a efeitos adversos como necrose epidérmica, hiperpigmentação pós-inflamatória e cicatrizes hipertróficas (102).

Os *peelings* químicos apresentam capacidade de aumentar a remodelação epidérmica e aumentar a renovação dos queratinócitos hiperpigmentados. O *peeling* químico com ácido glicólico tem sido o mais utilizado no tratamento do melasma. O tratamento com *laser* utiliza energia térmica para atingir seletivamente vários cromóforos na pele. O microagulhamento é um procedimento adjuvante que cria pequenos canais na pele para administração de agentes tópicos por via intradérmica, permitindo um emprego mais profundo e uniforme do fármaco (38, 102, 103).

2.3.3. Tratamentos orais:

Os tratamentos orais, como o ácido tranexâmico, o *Polypodium leucotomos* e a glutathione, têm surgido como agentes adjuvantes promissores no tratamento do melasma. O *Polypodium leucotomos*, tem sido usado como agente fotoprotetor adjuvante, sendo que reduz o dano induzido pela radiação UV e inibe a formação de ROS, diminuindo a inflamação e a pigmentação da pele. Em relação à glutathione, vai atuar como antioxidante e diminuir a inflamação e pigmentação da pele. Já o ácido tranexâmico impede a conversão do plasminogénio em plasmina, levando à inibição da síntese de melanina, sendo que irei abordar este fármaco posteriormente (38, 103).

2.4. Ácido tranexâmico: um tratamento promissor do melasma

O ácido tranexâmico é um agente antifibrinolítico que apresenta uma longa história de utilização em hemorragias. No entanto, tem sido cada vez mais reconhecido e estudado como tendo utilidade na área da dermatologia em várias condições clínicas como melasma, hiperpigmentação pós-inflamatória, urticária e rosácea. No entanto, não existem indicações dermatológicas aprovadas para a sua utilização, sendo usado *off-label* no tratamento do melasma (39, 111).

O ácido tranexâmico como agente antifibrinolítico, liga-se reversivelmente ao plasminogénio, impedindo a sua conversão em plasmina e a subsequente degradação da fibrina (inibe as propriedades fibrinolíticas da plasmina). Além disso, reduz a expressão do VEGF e da endotelina-1, atuando para minimizar a hemorragia e dificultar a angiogénese (39). Na forma de solução injetável, o ácido tranexâmico está aprovado para a prevenção e tratamento de hemorragias causadas por fibrinólise e de hemorragias devido à administração de um agente fibrinolítico (112). Na forma de comprimidos, está indicado para hiperfibrinólise primária ou fibrinogénólise com hemorragia ou risco de hemorragia, fibrinólise secundária e local e angioedema hereditário (113).

A descoberta do possível uso do ácido tranexâmico para o tratamento do melasma foi por serendipismo, em 1979, durante o estudo deste fármaco para o tratamento da urticária. Isto motivou a realização de estudos para perceber a atividade do ácido tranexâmico no melasma (114).

2.5. Ação do ácido tranexâmico no melasma

O particular interesse deste fármaco no tratamento do melasma deve-se ao facto de apresentar atividade a vários níveis, apresentando propriedades anti-angiogénicas e anti-melanogénicas (39, 115). O ácido tranexâmico é um derivado sintético do aminoácido lisina, que se liga aos resíduos de lisina no plasminogénio e bloqueia a sua conversão em plasmina. O plasminogénio reside nos queratinócitos e nas células basais, sendo que a radiação UV estimula a via queratinócito-plasminogénio, aumentando a sua conversão em plasmina. Desta forma, ocorre uma indução da atividade da plasmina que conduz ao aumento de mediadores estimuladores dos melanócitos e, conseqüentemente, à melanogénese (114). Assim, o mecanismo de ação do ácido tranexâmico consiste na inibição da atividade da plasmina induzida pela radiação UV nos queratinócitos (109).

O ácido tranexâmico vai impedir a ligação do plasminogénio aos queratinócitos, bloqueando o crescimento, diferenciação e migração destas células e impede a sua interação com os melanócitos (38), reduzindo a atividade da enzima tirosinase (114).

A plasmina é capaz de estimular a libertação de ácido araquidónico, por meio da ativação da fosfolipase A2. Desta forma, estimula a produção de prostaglandina E2 e leucotrienos, metabolitos capazes de induzir a melanogénese, por estimulação da tirosinase. Ao bloquear a atividade da plasmina, induzida por radiação UV, o ácido tranexâmico bloqueia todos estes processos, inclusive a síntese de melanina (38-40).

Além disso, a plasmina é responsável por ativar o fator de crescimento dos fibroblastos que é um potente fator de crescimento de melanócitos. Desta forma, o ácido tranexâmico vai impedir a ativação dos fibroblastos e conseqüentemente a melanogénese (38). A plasmina também estimula a angiogénese, por aumento dos níveis de VEGF. Por isso, o ácido tranexâmico ao inibir a plasmina, reduz os níveis de VEGF e de endotelina-1 e leva a diminuição da vascularização nas lesões do melasma (109, 114). O mecanismo de ação do ácido tranexâmico encontra-se representado na

Figura 2.

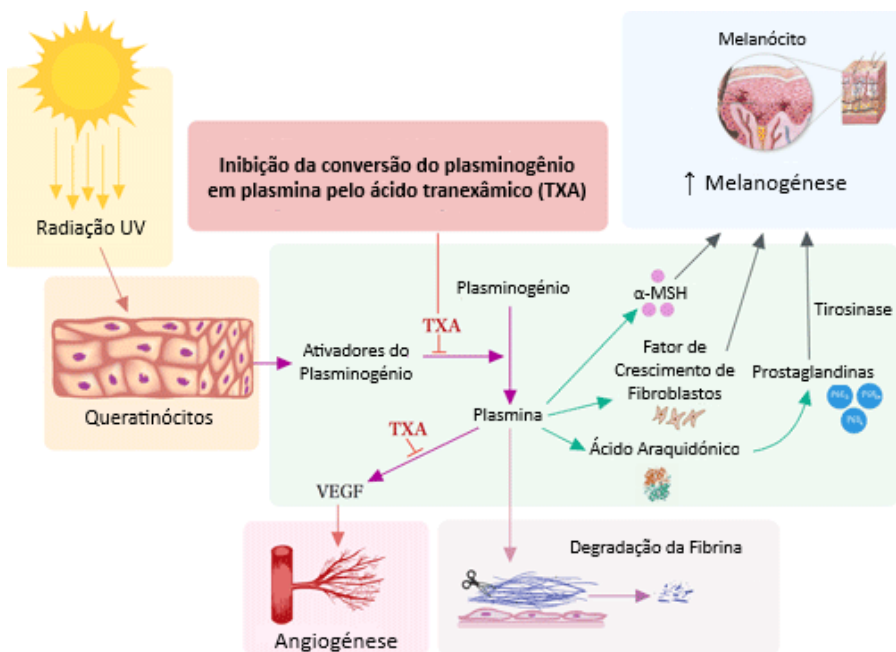


Figura 2 - Ação do ácido tranexâmico no melasma. Adaptado de (116).

Em adição a estes mecanismos, foi demonstrado que o ácido tranexâmico diminui a atividade dos mastócitos, e consequentemente, a liberação de histamina, sendo ainda capaz de inibir a melanogênese através da diminuição da expressão da pro-hormona convertase-2, que está envolvida na via de produção da α -MSH (114, 115).

2.6. Vias de administração do ácido tranexâmico e respectivos efeitos adversos

O ácido tranexâmico pode ser administrado por via oral, tópica ou intradérmica, sendo todas as vias de administração consideradas seguras e eficazes no tratamento do melasma (38, 109). No entanto, o ácido tranexâmico oral foi considerado o mais eficaz (109). Já a formulação tópica em monoterapia é a menos eficaz (103).

2.6.1. Ácido tranexâmico administrado por via oral:

A posologia mais comumente usada é 250 mg, duas vezes por dia (500 mg diários) (38), sendo que o ácido tranexâmico oral demonstrou ser um tratamento eficaz para o melasma, especialmente em casos graves ou refratários. Por ser um medicamento de ação sistêmica e com natureza pro-trombótica, deve ser usado tendo em conta o seu mecanismo de ação como inibidor da plasmina, pelo que deve ser feito um despiste, quanto ao histórico de eventos tromboembólicos e doença trombótica ativa, bem como fatores de risco de coagulação (109).

A formulação oral apresenta mais efeitos adversos, sendo os mais comuns os distúrbios gastrointestinais e irregularidades menstruais (109). Outros efeitos incluem propensão para induzir fenómenos tromboembólicos, erupções cutâneas alérgicas, alopecia, zumbido, entre outros (38, 110). Apesar de ser muito raro, pode causar efeitos mais graves como trombose venosa profunda, embolia pulmonar e enfarte agudo do miocárdio (103).

2.6.2. Ácido tranexâmico administrado por via tópica:

O ácido tranexâmico tópico constitui uma alternativa para indivíduos que não toleram o ácido tranexâmico oral ou que não querem tomar medicação por via oral para o melasma. As concentrações mais comumente utilizadas são 5% e 2% de ácido tranexâmico. O tratamento tópico apresenta menor eficácia do que as outras vias de administração, no entanto, pode ser combinado com outros agentes tópicos para obtenção de melhores resultados (103, 109)

O ácido tranexâmico demonstrou ser um agente tópico bem tolerado para o melasma, com efeitos adversos leves como eritema, descamação e xerose (38, 110).

2.6.3. Ácido tranexâmico administrado por via injetável:

Esta via de administração permite a administração do ácido tranexâmico diretamente na derme, sendo a concentração mais comum de 4mg/ml. No entanto, é um tratamento invasivo, mais doloroso e demorado que necessita de um profissional qualificado para a administração. Desta forma, a formulação injetável deve ser usada como adjuvante de tratamentos tópicos em situações de melasma de difícil tratamento. Os efeitos adversos incluem dor e sensação de queimadura nos locais da injeção, eritema e hipopigmentação (109).

2.6.4. Ácido tranexâmico administrado por microagulhamento:

O microagulhamento com ácido tranexâmico permite uma penetração mais profunda deste fármaco na derme de maneira uniforme e com maior biodisponibilidade, sendo um método rápido e menos invasivo. Apresenta, contudo, alguns efeitos colaterais como dor, prurido e eritema (109).

2.7. Contraindicações:

Como o ácido tranexâmico pode causar fenômenos tromboembólicos, existem preocupações em relação ao seu perfil de segurança (38). Portanto, este fármaco está contraindicado nas seguintes situações: doença tromboembólica ativa, antecedentes pessoais ou familiares de tromboembolismo, risco intrínseco de trombose ou tromboembolismo, hipersensibilidade à substância ativa ou excipientes, toma de concentrados de complexo de Fator 9 ou concentrados de coagulantes anti-inibidores, gravidez, condições fibrinolíticas devido a coagulopatia de consumo, insuficiência renal grave, historial de convulsões e perturbações adquiridas da visão cromática (39).

2.8. Experiência clínica:

O tratamento com ácido tranexâmico, nas diferentes vias de administração, apresenta-se como um tratamento promissor para o melasma. No entanto, esta indicação não está aprovada, pelo que o seu uso é *off-label*. Desta forma, têm sido desenvolvidos vários estudos de forma a perceber a atividade deste fármaco no melasma, nas diferentes vias de administração.

Para avaliar o efeito do ácido tranexâmico no melasma são usadas ferramentas como o *Melasma Area and Severity Index* (MASI), o Índice de Melanina (IM), o Índice de Eritema (IE), entre outras (117). O MASI é a ferramenta mais utilizada para avaliar os resultados do tratamento, fornecendo uma quantificação precisa da gravidade do melasma (117). Este índice é calculado através da avaliação subjetiva de 3 parâmetros: área de envolvimento, escuridão e homogeneidade na testa, região malar direita e esquerda e queixo. O resultado varia entre 0 e 48, sendo que quanto maior o valor do MASI, maior a gravidade do melasma (109, 118). No entanto, Pandya et al. em 2011, propôs o índice MASI modificado (mMASI), no qual existe a remoção do componente da homogeneidade, sendo avaliados apenas a área de envolvimento e a escuridão da pele. O MASI/mMASI apresenta a limitação de se tratar de uma ferramenta de avaliação subjetiva (118).

Uma revisão e meta-análise, publicada em 2018, onde foram incluídos 21 estudos, avaliou a eficácia e a segurança do ácido tranexâmico (oral, tópico e intradérmico) como agente único e como agente adjuvante no tratamento do melasma em adultos. Os resultados mostraram que o ácido tranexâmico quer em monoterapia, quer como adjuvante causou uma diminuição dos índices MASI e IM. Em relação à segurança, foram reportados efeitos adversos em poucos estudos, sendo que estes eram mínimos, incluindo distúrbios gastrointestinais, oligomenorreia, hipopigmentação, erupção cutânea e xerose. Desta forma, o ácido tranexâmico mostrou ser um fármaco seguro e eficaz para indivíduos com melasma (117). Outro estudo publicado em 2021, onde foram incluídos 24 ensaios clínicos randomizados, foi realizado com o mesmo objetivo do estudo anterior, sendo que também demonstrou uma diminuição dos índices MASI/mMASI, independentemente da via de

administração. No entanto, foi detectado que a formulação oral poderia ser superior às outras vias de administração. Com estes resultados, os autores concluíram que o ácido tranexâmico na forma oral pode ser alternativa de tratamento eficaz e segura para o tratamento do melasma (119).

No entanto, dado os potenciais efeitos adversos associados à formulação oral de ácido tranexâmico relacionados com propensão para eventos tromboembólicos, tem havido interesse em avaliar a ação da formulação tópica e intradérmica (117). Desta forma, têm sido realizados estudos sobre eficácia clínica com comparação entre as diferentes vias de administração.

Um ensaio clínico randomizado com 60 mulheres com melasma comparou a eficácia da administração intradérmica com a administração tópica de ácido tranexâmico. As participantes foram divididas em 3 grupos: o grupo A recebeu injeções intradérmicas (4 mg/mL) a cada 2 semanas, o grupo B recebeu injeções intradérmicas (10 mg/mL) a cada 2 semanas e o grupo C recebeu a formulação tópica 10% 2 vezes por dia. Ao fim de 12 semanas a redução no índice MASI foi maior no grupo B (62,7%) em comparação com o grupo A (39,1%). O grupo C uma redução do MASI de apenas 4,2%. Isto mostra que a via intradérmica leva a melhores resultados clínicos do que o tratamento tópico (120). Para comparar a eficácia terapêutica e segurança entre a formulação oral e as microinjeções de ácido tranexâmico, foi realizado um estudo prospetivo, com 64 participantes com melasma, em que 32 receberam injeções intradérmicas (4mg/mL) mensalmente e as restantes receberam 250 mg deste fármaco, 2 vezes por dia, por via oral. Ao fim de 3 meses, o grupo que recebeu a formulação oral apresentou uma resposta mais significativa ao tratamento, mostrando que se trata da via mais eficaz. No entanto, o resultado da via intradérmica poderá ser melhor aumentando a frequência das injeções ou a concentração da preparação (121). Os estudos mostraram que a via oral é a mais eficaz, seguida da via intradérmica, e por fim, a via tópica. A via oral foi considerada segura, uma vez que são usadas dosagens inferiores às usadas para a gestão de hemorragias, e os estudos mostraram que existe um risco baixo de efeitos adversos (122). No entanto mais estudos necessitam de ser realizados para comprovar a eficácia clínica e segurança da formulação oral (109).

O ácido tranexâmico oral tem sido usado com eficácia numa posologia de 250 mg, 2 vezes por dia. No entanto, não existe consenso na dose mínima eficaz deste fármaco que possa ser usada com segurança (123). Uma meta-análise foi realizada, onde foram incluídos 6 ensaios clínicos randomizados, para determinar a dose ótima do ácido tranexâmico oral para o tratamento do melasma. O efeito da formulação oral numa dosagem de 250 mg, 2 vezes por dia durante 12 semanas foi semelhante ao efeito de 250 mg, 3 vezes por dia. Além disso, a dose diária de 500 mg durante 12 semanas teve um resultado melhor do que a dose diária de 750 mg durante 8 semanas, mostrando que a duração do tratamento pode ter influência. Desta forma, foi concluído que a posologia ótima deste fármaco é de 250 mg, 3 vezes por dia, durante 12 semanas consecutivas, mas 250 mg, 2 vezes por dia é uma opção aceitável em situações de baixa adesão (122).

O tratamento padrão atual aprovado e com eficácia para o melasma é o creme de combinação tripla com hidroquinona 4%, tretinoína 0,05% e acetonido de fluocinolona 0,01%. O ácido tranexâmico tem sido recomendado em combinação com este tratamento tópico (38, 102).

Um estudo, publicado em 2020, comparou a eficácia terapêutica e segurança entre o ácido tranexâmico tópico 5% e a hidroquinona 4%. Neste estudo 100 mulheres com diferentes tipos de melasma foram tratadas, durante 12 semanas, com aplicação diária de ácido tranexâmico 5% nas lesões de melasma do lado direito do rosto e hidroquinona 4% nas lesões do lado esquerdo. Ambos os fármacos levaram a uma melhoria significativa do melasma, sem diferenças significativas entre os lados. No entanto, a percentagem de área de melanina apresentou uma maior redução com o ácido tranexâmico 5%. Semelhante a outros estudos, apenas o lado tratado com hidroquinona apresentou efeitos adversos. Com este estudo foi concluído que o ácido tranexâmico parece ser uma opção terapêutica com menos efeitos adversos, maior tolerabilidade e resultados comparáveis aos da hidroquinona (124).

Um ensaio clínico randomizado, realizado durante 8 semanas, comparou o efeito entre o ácido tranexâmico oral (250 mg, 2 vezes por dia), o ácido tranexâmico tópico e o creme de combinação tripla (hidroquinona 2%, tretinoína 0,05% e acetonido de fluocinolona 0,01%) em 60 indivíduos com melasma. Os indivíduos foram divididos em 3 grupos, pelo que cada grupo recebeu um tratamento diferente. Todos os 3 grupos apresentaram uma diminuição significativa no índice MASI, sendo que o grupo que recebeu o creme de combinação tripla apresentou a maior diminuição (30%), seguido do grupo que recebeu o ácido tranexâmico oral (25%) e por fim o grupo que recebeu o ácido tranexâmico tópico (5%). O creme de combinação tripla mostrou ser o tratamento mais eficaz, mas demonstrou o maior número de efeitos adversos. Desta forma, o ácido tranexâmico na forma oral, apesar de menos eficaz, tem a vantagem de apresentar menos efeitos adversos (125).

Um ensaio clínico realizado em 44 mulheres hispânicas com melasma grave estudou a eficácia e segurança do ácido tranexâmico oral (325 mg, 2 vezes por dia) em monoterapia e em combinação com o creme de combinação tripla (hidroquinona 4%, tretinoína 0,05% e acetonido de fluocinolona 0,01%), para o tratamento do melasma durante 16 semanas. O grupo foi dividido aleatoriamente em 2 grupos, sendo que o grupo A recebeu a combinação de tratamentos e o grupo B apenas recebeu a formulação oral de ácido tranexâmico. Neste estudo não foram observados efeitos adversos graves e foi demonstrado que a combinação do ácido tranexâmico oral com o creme de combinação tripla é mais eficaz do que o ácido tranexâmico oral em monoterapia (126).

Outro ensaio clínico randomizado com 120 participantes, comparou a segurança e eficácia entre a combinação do ácido tranexâmico oral (250mg, 2 vezes por dia) com o creme de combinação tripla (acetonido de fluocinolona 0,01%, tretinoína 0,05% e hidroquinona 2%) e o creme de combinação tripla por si só no tratamento do melasma. Os participantes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos: o grupo A recebeu combinação de tratamentos e o grupo B recebeu comprimidos de placebo em combinação com o creme de combinação tripla. Este estudo mostrou que a combinação do ácido tranexâmico oral com o creme de combinação tripla apresenta uma melhor resposta do que o uso apenas do creme de combinação tripla. Além disso, a combinação aumenta a eficácia clínica do creme apresentando melhorias precoces e significativas e também reduz a recorrência do melasma. Assim, foi concluído que o ácido tranexâmico oral pode ser usado como um adjuvante do creme de combinação tripla para o tratamento do melasma (127).

Em grande parte dos estudos é referida a necessidade de mais estudos como ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas para uma melhor compreensão da sua eficácia e segurança em comparação com os tratamentos aprovados atualmente, uma vez que os resultados existentes não são suficientes para retirar uma conclusão sustentada (124). Além disso, não existe uma dosagem padrão de ácido tranexâmico nas diferentes vias de administração nem uma duração de tratamento especificada, sendo que cada estudo utilizou concentrações e períodos de tratamento diferentes, dificultando a sua comparação (109).

2.9. Conclusão

O melasma é uma doença de pele crônica, muito frequente, principalmente em mulheres em idade reprodutiva, terapeuticamente desafiadora, com elevadas taxas de recorrência e cuja resolução é lenta e gradual. A etiologia multifatorial e complexidade desta doença obriga a existência de uma abordagem terapêutica que combine vários mecanismos de ação, sempre aliada à proteção contra a radiação UV, o principal causador do melasma. Além disso, a eficácia do tratamento é influenciada por vários fatores, como a heterogeneidade das manifestações clínicas e histológicas, os diferentes fotótipos de pele, a variabilidade genética, entre outros. Desta forma, o tratamento desta condição clínica continua bastante difícil, apesar dos avanços tecnológicos e do surgimento de novas formulações de medicamentos.

O melasma, apesar de não apresentar sintomas físicos, exibe implicações psicossociais significativas, uma vez que afeta a autoestima e bem-estar dos indivíduos, podendo influenciar negativamente a sua qualidade de vida. Portanto, é importante a existência de um tratamento eficaz e duradouro que seja capaz de evitar a recorrência do melasma.

A partir dos vários tópicos abordados ao longo do tema, posso concluir que o ácido tranexâmico constitui um tratamento promissor para o melasma, uma vez que tem capacidade de atuar em várias vertentes da fisiopatologia da doença. Os estudos existentes mostraram que este fármaco apresenta benefícios na gestão do melasma, sendo vantajosa a sua combinação com as terapêuticas atualmente existentes, particularmente com o creme de combinação tripla, que constitui, atualmente, o tratamento padrão do melasma. Desta forma, o ácido tranexâmico constitui um tratamento adjuvante útil no melasma. Este fármaco pode ser usado em 3 vias de administração diferentes, a via oral, a via tópica e a via intradérmica, sendo que a via oral mostrou ser a via mais eficaz, porém com mais efeitos adversos. Devido à sua propensão para eventos tromboembólicos, principalmente na via oral, deve existir um especial cuidado na sua prescrição.

Apesar dos estudos existentes relatarem a segurança e eficácia do ácido tranexâmico em dermatologia, ainda não existe atualmente um consenso definitivo sobre a sua utilização para o tratamento do melasma, pelo que este vai continuando a ser usado *off-label*.

Conclusão global

Durante os seis meses de estágio tive a oportunidade de compreender duas áreas de atuação do farmacêutico, a farmácia hospitalar e a farmácia comunitária. Apesar destas duas áreas apresentarem diferenças significativas, são igualmente importantes, uma vez que zelam pela prestação dos melhores cuidados de saúde ao utente.

O estágio em farmácia hospitalar, no Instituto Português de Oncologia do Porto, permitiu-me conhecer as funções desempenhadas pelo farmacêutico hospitalar, incluindo a garantia da administração do medicamento na dose e posologias corretas a cada doente com segurança e eficácia, a preparação de medicação adequada às necessidades do doente e o permanente contacto com outros profissionais de saúde, sendo que este trabalho conjunto é essencial para prestação dos melhores cuidados de saúde ao doente. Além disso, consegui compreender a importância dos serviços farmacêuticos hospitalares para o funcionamento dos restantes serviços do hospital. Apesar do meu estágio em farmácia hospitalar, quando comparado com a farmácia comunitária, ter sido numa vertente observacional, mostrou ser bastante vantajoso para compreender o papel do farmacêutico hospitalar e para o desenvolvimento de valências úteis integradas na atividade farmacêutica.

O estágio em farmácia comunitária, na Farmácia Serpa Pinto, permitiu-me conhecer o quotidiano do farmacêutico comunitário, bem como o seu papel ativo junto do utente. Para além de ter aprendido como executar as tarefas habituais e essenciais para o bom funcionamento de uma farmácia, relacionadas com a gestão interna da farmácia e a dispensa de medicamentos, tive a oportunidade de contactar diretamente com o utente e aprender como entender e ir de encontro às suas necessidades. Este foi o grande desafio, que procurei ultrapassar, melhorando a minha capacidade de comunicação e procurando estar sempre informada e atualizada cientificamente. Durante o estágio consegui compreender que os farmacêuticos constituem um profissional de saúde em quem a população confia e recorre primeiramente quando necessita de ajuda. Apesar de ser uma profissão por vezes desafiadora, devido ao contacto direto com o público, o farmacêutico comunitário tem um papel fundamental na promoção da saúde e da literacia em saúde, no uso responsável do medicamento e na prevenção da doença. Assim, através do contacto próximo e do estabelecimento de uma relação com o utente, o farmacêutico comunitário apresenta um papel fundamental na saúde da comunidade.

Todos os profissionais com que me cruzei ao longo do estágio mostraram o papel ativo do farmacêutico na comunidade, bem como a responsabilidade desta profissão. Assim, o estágio curricular possibilitou a colocação em prática de todo o conhecimento adquirido ao longo do curso, bem como o aumento e a consolidação desse conhecimento e o desenvolvimento de novas competências, fatores importantes para a minha formação e para o meu futuro como profissional de saúde.

Bibliografia

1. Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. Antibodies (Basel). 2020;9(3).
2. Gilead Sciences Ireland UC. Resumo das Características do Medicamento. Trodelvy 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão. Carrigtohill, Irlanda. 2021.
3. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2021;384(16):1529-41.
4. Syed YY. Sacituzumab Govitecan: First Approval. Drugs. 2020;80(10):1019-25.
5. Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. Oncotarget. 2018;9(48):28989-9006.
6. Kopp A, Hofsess S, Cardillo TM, Govindan SV, Donnell J, Thurber GM. Antibody-Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan Drives Efficient Tissue Penetration and Rapid Intracellular Drug Release. Molecular Cancer Therapeutics. 2023;22(1):102-11.
7. Pavone G, Motta L, Martorana F, Motta G, Vigneri P. A New Kid on the Block: Sacituzumab Govitecan for the Treatment of Breast Cancer and Other Solid Tumors. Molecules. 2021;26(23).
8. Kim J, De Jesus O. Medication Routes of Administration. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
9. Drugs.com. Injection Types & Sites 2021 [Internet] [updated 2021 Apr 4; cited 2023 Apr 15]. Available from: <https://www.drugs.com/article/injection-types-sites.html>.
10. Teva B.V. Resumo das Características do Medicamento. Haloperidol Teva. Haarlem, Países Baixos. 2021.
11. Rahman S, Marwaha R. Haloperidol. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
12. Mann SK, Marwaha R. Chlorpromazine. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
13. Laboratórios Vitória SA. Resumo das Características do Medicamento. Largactil IM 25 mg/5 ml solução injetável Largactil IV 50 mg/2 ml solução injetável. Amadora, Portugal. 2015.
14. Zembower TR. Epidemiology of infections in cancer patients. Cancer Treatment and Research. 2014;161:43-89.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing Infections in Cancer Patients [Internet] 2022 [updated 2022 Nov 22; cited 2023 Apr 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/dcpc/resources/features/preventinfections/index.htm>.
16. Thompson GR, 3rd, Lewis JS, 2nd. Pharmacology and clinical use of voriconazole. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2010;6(1):83-94.
17. Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos L. Resumo das Características do Medicamento. Voriconazol Teva 200 mg pó para solução para perfusão. Porto Salvo, Portugal. 2022.
18. McKenry PT, Nessel TA, Zito PM. Antifungal Antibiotics. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

19. Dinis AP. Guia de Preparação e Administração de Medicamentos por Via Parentérica. 3ª ed: Ana Paula Dinis; 2010.
20. Beirer A. Malnutrition and cancer, diagnosis and treatment. Magazine of European Medical Oncology. 2021;14(2):168-73.
21. Bossi P, De Luca R, Ciani O, D'Angelo E, Caccialanza R. Malnutrition management in oncology: An expert view on controversial issues and future perspectives. Frontiers in Oncology. 2022;12:910770.
22. National Institute for Health Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Acute Care. Nutrition Support in Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition : Quick Reference Guide. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.
23. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Nutrição Artificial [cited 2023 June 1]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_nutricao_artificial_10899468435b8ff97899d4e.pdf
24. Pera DC, Peris MC, Arévalo MF, Muñoz PG, Tutor MJM, Corrales GP, et al. Consenso Español sobre Preparacion de Mezclas Nutrientes Parenterales. 2008.
25. National Cancer Institute. Targeted Therapy to Treat Cancer [Internet] 2022 [updated 2022 May 31; cited 2023 June 3]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>.
26. Charalambous A, Schwarzbich MA, Witzens-Harig M. Ibrutinib. Recent Results in Cancer Research. 2018;212:133-68.
27. Janssen-Cilag International NV. Resumo das Características do Medicamento. IMBRUVICA 140 mg cápsulas. Beerse, Bélgica. 2019.
28. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. Molecular Cancer. 2018;17(1):57.
29. Parmar S, Patel K, Pinilla-Ibarz J. Ibrutinib (imbruvica): a novel targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia. Pharmacy and Therapeutics. 2014;39(7):483-519.
30. Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2019;136:56-63.
31. Ganatra S, Sharma A, Shah S, Chaudhry GM, Martin DT, Neilan TG, et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation. JACC: Clinical Electrophysiology. 2018;4(12):1491-500.
32. Rodrigues M, Rodrigues I, Conceição J. Importância dos Medicamentos Manipulados na Terapêutica: Revisão histórica e estado atual. Acta Farmacêutica Portuguesa,. 2023;12(1):51-70.
33. INFARMED. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02, p. 3441 – 3445.
34. INFARMED. Medicamentos Manipulados [Internet] [cited 2023 Aug 9]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>.

35. Decomed Farmacêutica Lda. Resumo das Características do Medicamento. Quinostasa 40 mg/g creme. Massamá, Portugal. 2018.
36. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian journal of dermatology*. 2009;54(4):303-9.
37. Shin JW, Park KC. Current clinical use of depigmenting agents. *Dermatologica Sinica*. 2014;32(4):205-10.
38. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *International journal of women's dermatology*. 2019;5(1):30-6.
39. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. The emerging importance of tranexamic acid in dermatology. *Clinical and experimental dermatology*. 2020;45(4):445-9.
40. Maeda K. Mechanism of Action of Topical Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma and Sun-Induced Skin Hyperpigmentation. *Cosmetics*. 2022;9(5):108.
41. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet] 2021 [cited 2023 Aug 10]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
42. Zierle-Ghosh A, Jan A. Physiology, Body Mass Index. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
43. Direção Geral de Saúde. Orientação n.º 017/2013, de 05/12/2013. Avaliação Antropométrica no Adulto. [cited 2023 Aug 9]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0172013-de-05122013-pdf.aspx>.
44. Direção Geral de Saúde. Norma n.º 019/2011, de 28/09/2011 atualizada a 11/05/2017. Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. [cited 2023 Aug 9]. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/abordagem-terapeutica-das-dislipidemias-no-adulto.pdf>.
45. Direção Geral de Saúde. Norma n.º 020/2011, de 28/09/2011 atualizada a 19/03/2013. Hipertensão Arterial: definição e classificação. [cited 2023 Aug 9]. Available from: https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/hipertensao-arterial_definicao-e-classificacao.pdf.
46. Direção Geral de Saúde. Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo. Quer deixar de fumar? [Internet] [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-prevencao-e-controlo-do-tabagismo/quer-deixar-de-fumar.aspx>.
47. De Biasi M, Dani JA. Reward, addiction, withdrawal to nicotine. *Annual review of neuroscience*. 2011;34:105-30.
48. Wills L, Ables JL, Braunscheidel KM, Caligiuri SPB, Elayouby KS, Fillinger C, et al. Neurobiological Mechanisms of Nicotine Reward and Aversion. *Pharmacological reviews*. 2022;74(1):271-310.
49. Meneses-Gaya IC, Zuardi AW, Loureiro SR, Crippa JA. Psychometric properties of the Fagerström Test for Nicotine Dependence. *Jornal Brasileiro de Pneumologia: publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2009;35(1):73-82.

50. Ramoni RB, Saccone NL, Hatsukami DK, Bierut LJ, Ramoni MF. A testable prognostic model of nicotine dependence. *Journal of neurogenetics*. 2009;23(3):283-92.
51. Garcia-Portilla MP, Garcia-Alvarez L, Saiz PA, Diaz-Mesa E, Galvan G, Sarramea F, et al. Effectiveness of a multi-component Smoking Cessation Support Programme (McSCSP) for patients with severe mental disorders: study design. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2013;11(1):373-89.
52. Khalil RB, Aoun-Bacha Z, Hlais S, Richa S. Smokers' knowledge about smoking-related health problems in Lebanon. *Substance use & misuse*. 2014;49(3):270-6.
53. Johnson & Johnson Lda. Resumo das Características do Medicamento. Nicorette Invisipatch 15 mg/16 h sistema transdérmico. Porto Salvo, Portugal. 2023.
54. Johnson & Johnson Lda. Resumo das Características do Medicamento. Nicorette, 2 mg, goma para mascar medicamentosa/Nicorette, 4 mg, goma para mascar medicamentosa. Porto Salvo, Portugal. 2023.
55. Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o. Resumo das Características do Medicamento. Dextazin, 1,5 mg, comprimido. Pabianice Polónia. 2021.
56. INFARMED. Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF) Citisiniclina 1,5mg Comprimidos [Internet] [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+Dispensa+EF+Citisiniclina+1%2C5mg+Comprimidos/e1a6a521-c621-c53a-0e73-fa59b1715391>.
57. Mittal S. Emergency contraception: which is the best? *Minerva Ginecologica*. 2016;68(6):687-99.
58. World Health Organization (WHO). Emergency contraception [Internet] 2021 [updated 2021 Nov 9; cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception>.
59. Pacheco A, Costa AR, Martins I, Palma F, Sousa F, Almeida MC, et al. Recomendações sobre Contraceção de Emergência: Sociedade Portuguesa da Contraceção; 2015.
60. Fok WK, Blumenthal PD. Update on emergency contraception. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2016;28(6):522-9.
61. Gedeon Richter Plc. Resumo das Características do Medicamento. Postinor 1500 microgramas comprimido. Budapeste, Hungria. 2021.
62. Mylan Lda. Resumo das Características do Medicamento. Femke 30 mg comprimido revestido por película. Lisboa, Portugal. 2022.
63. Associação Nacional de Farmácias (ANF). Fluxograma de Indicação Farmacêutica. Contraceção Oral de Emergência. Available from : <http://www.anfonline.pt>.
64. Farmácias Portuguesas. Crómio: o que é. [Internet] [cited 2023 Aug 21]. Available from: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/blog/cromio-o-que-e>
65. Lewicki S, Zdanowski R, Krzyżowska M, Lewicka A, Dębski B, Niemcewicz M, et al. The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Annals of agricultural and environmental medicine*. 2014;21(2):331-5.

66. PubChem. Chromium [Internet] [cited 2023 Aug 22]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/element/Chromium>.
67. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Chromium Fact Sheet for Health Professionals [Internet] 2022 [updated 2022 Jun 2; cited 2023 Aug 22]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Chromium-HealthProfessional/>.
68. PubChem. Chromium Compound Summary [Internet] [cited 2023 Aug 22]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chromium>.
69. DesMarais TL, Costa M. Mechanisms of Chromium-Induced Toxicity. *Current opinion in toxicology*. 2019;14:1-7.
70. Vincent JB, Lukaski HC. Chromium. *Advances in nutrition*. 2018;9(4):505-6.
71. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. CHROMIUM (VI) COMPOUNDS. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No 100C). Lyon International Agency for Research on Cancer; 2012.
72. Yin RV, Phung OJ. Effect of chromium supplementation on glycated hemoglobin and fasting plasma glucose in patients with diabetes mellitus. *Nutrition journal*. 2015;14:14.
73. Afzal S, Ocasio Quinones GA. Chromium Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
74. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Chromium toxicity. What Is the Biologic Fate of Chromium in the Body? [Internet] 2023 [updated 2023 May 24; cited 2023 Aug 23]. Available from: https://www.atsdr.cdc.gov/csem/chromium/biologic_fate_of_chromium_in_the_body.html.
75. DrugBank. Chromium [Internet] [updated 2023 Aug 23; cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11136>.
76. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological reviews*. 2018;98(4):2133-223.
77. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & metabolism journal*. 2022;46(1):15-37.
78. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
79. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2012;19(2):81-7.
80. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, Frei IC, Weissenberger D, Meyer-Gerspach AC, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128(4):1538-50.
81. Hua Y, Clark S, Ren J, Sreejayan N. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2012;23(4):313-9.
82. Vincent JB. Is the Pharmacological Mode of Action of Chromium(III) as a Second Messenger? *Biological trace element research*. 2015;166(1):7-12.
83. Hoffman NJ, Penque BA, Habegger KM, Sealls W, Tackett L, Elmendorf JS. Chromium enhances insulin responsiveness via AMPK. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2014;25(5):565-72.

84. Szkudelski T, Szkudelska K. The relevance of AMP-activated protein kinase in insulin-secreting β cells: a potential target for improving β cell function? *Journal of physiology and biochemistry*. 2019;75(4):423-32.
85. Pereira SC, Oliveira PF, Oliveira SR, Pereira MdL, Alves MG. Impact of Environmental and Lifestyle Use of Chromium on Male Fertility: Focus on Antioxidant Activity and Oxidative Stress. *Antioxidants*. 2021;10(9):1365.
86. Zhao F, Pan D, Wang N, Xia H, Zhang H, Wang S, et al. Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Biological trace element research*. 2022;200(2):516-25.
87. Maret W. Chromium Supplementation in Human Health, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Metal ions in life sciences*. 2019;19.
88. Drugs.com. Chromium picolinate interactions [Internet] [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/chromium-picolinate.html>.
89. Medscape. Drug Interaction Checker [Internet] [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.
90. Sun H, Brocato J, Costa M. Oral Chromium Exposure and Toxicity. *Current environmental health reports*. 2015;2(3):295-303.
91. Sawicka E, Jurkowska K, Piwowar A. Chromium (III) and chromium (VI) as important players in the induction of genotoxicity - current view. *Annals of agricultural and environmental medicine*. 2021;28(1):1-10.
92. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for chromium. *EFSA Journal*. 2014;12(10):3845.
93. Asbaghi O, Fatemeh N, Mahnaz RK, Ehsan G, Elham E, Behzad N, et al. Effects of chromium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological research*. 2020;161:105098.
94. Asbaghi O, Naeini F, Ashtary-Larky D, Moradi S, Zakeri N, Eslampour E, et al. Effects of chromium supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2021;66:126741.
95. Tarrahi MJ, Tarrahi MA, Rafiee M, Mansourian M. The effects of chromium supplementation on lipid profile in humans: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological research*. 2021;164:105308.
96. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
97. Nussbaumerova B, Rosolova H, Krizek M, Sefrna F, Racek J, Müller L, et al. Chromium Supplementation Reduces Resting Heart Rate in Patients with Metabolic Syndrome and Impaired Glucose Tolerance. *Biological trace element research*. 2018;183(2):192-9.
98. Bai J, Xun P, Morris S, Jacobs DR, Jr., Liu K, He K. Chromium exposure and incidence of metabolic syndrome among American young adults over a 23-year follow-up: the CARDIA Trace Element Study. *Scientific reports*. 2015;5:15606.

99. Tang XL, Sun Z, Gong L. Chromium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2018;44(1):134-43.
100. Ashoush S, Abou-Gamrah A, Bayoumy H, Othman N. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2016;42(3):279-85.
101. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014;89(5):771-82.
102. Basit H, Godse KV, Al Aboud AM. Melasma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
103. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatology and therapy*. 2017;7(3):305-18.
104. Artzi O, Horovitz T, Bar-Ilan E, Shehadeh W, Koren A, Zusmanovitch L, et al. The pathogenesis of melasma and implications for treatment. *Journal of cosmetic dermatology*. 2021;20(11):3432-45.
105. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(6).
106. Filoni A, Mariano M, Cameli N. Melasma: How hormones can modulate skin pigmentation. *Journal of cosmetic dermatology*. 2019;18(2):458-63.
107. Cario M. How hormones may modulate human skin pigmentation in melasma: An in vitro perspective. *Experimental dermatology*. 2019;28(6):709-18.
108. Sehgal VN, Verma P, Srivastava G, Aggarwal AK, Verma S. Melasma: treatment strategy. *Journal of cosmetic and laser therapy*. 2011;13(6):265-79.
109. Konisky H, Balazic E, Jaller JA, Khanna U, Kobets K. Tranexamic acid in melasma: A focused review on drug administration routes. *Journal of cosmetic dermatology*. 2023;22(4):1197-206.
110. González-Molina V, Martí-Pineda A, González N. Topical Treatments for Melasma and Their Mechanism of Action. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2022;15(5):19-28.
111. Kim KM, Lim HW. The uses of tranexamic acid in dermatology: a review. *International journal of dermatology*. 2023;62(5):589-98.
112. Pharma Bavaria Internacional (PBI) Portugal Unipessoal Lda. Resumo das Características do Medicamento. Tafixyl 100 mg/ml Solução injetável Ácido tranexâmico. Sintra, Portugal. 2021.
113. Pharma Bavaria Internacional (PBI) Portugal Unipessoal Lda. Resumo das Características do Medicamento. Tafixyl 500 mg comprimidos revestidos por película. Sintra, Portugal. 2021.
114. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. *Dermatologic surgery*. 2018;44(6):814-25.
115. Diehl C. Use of tranexamic acid in melasma. *Ukrainian Journal of Dermatology Venerology Cosmetology*. 2019:104-12.

116. Foss M, Nethers K, Bhukhan A, Nathoo R. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Case Series and Novel Dosing Regimen. *Journal of drugs in dermatology*. 2022;21(4):393-8.
117. Zhang L, Tan WQ, Fang QQ, Zhao WY, Zhao QM, Gao J, et al. Tranexamic Acid for Adults with Melasma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2018;2018:1683414.
118. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):78-83, .e1-2.
119. Feng X, Su H, Xie J. Efficacy and safety of tranexamic acid in the treatment of adult melasma: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2021;46(5):1263-73.
120. Badran AY, Ali AU, Gomaa AS. Efficacy of topical versus intradermal injection of Tranexamic Acid In Egyptian melasma Patients: A randomised clinical trial. *The Australasian journal of dermatology*. 2021;62(3):e373-e9.
121. Khurana VK, Misri RR, Agarwal S, Thole AV, Kumar S, Anand T. A randomized, open-label, comparative study of oral tranexamic acid and tranexamic acid microinjections in patients with melasma. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2019;85(1):39-43.
122. Wang WJ, Wu TY, Tu YK, Kuo KL, Tsai CY, Chie WC. The optimal dose of oral tranexamic acid in melasma: A network meta-analysis. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2023;89(2):189-94.
123. Chowdhary B, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Sharma V, Sharma A, et al. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid 250 mg once a day versus 500 mg twice a day: a comparative study. *Archives of dermatological research*. 2021;313(2):109-17.
124. El-Husseiny R, Rakha N, Sallam M. Efficacy and safety of tranexamic acid 5% cream vs hydroquinone 4% cream in treating melasma: A split-face comparative clinical, histopathological, and antera 3D camera study. *Dermatologic therapy*. 2020;33(6):e14240.
125. Sahu PJ, Singh AL, Kulkarni S, Madke B, Saoji V, Jawade S. Study of oral tranexamic acid, topical tranexamic acid, and modified Kligman's regimen in treatment of melasma. *Journal of cosmetic dermatology*. 2020;19(6):1456-62.
126. Martinez-Rico JC, Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas ME, Sosa-Colunga SA, Ocampo-Candiani J, Suro-Santos Y, et al. Oral tranexamic acid with a triple combination cream versus oral tranexamic acid monotherapy in the treatment of severe melasma. *Journal of cosmetic dermatology*. 2022;21(8):3451-7.
127. Minni K, Poojary S. Efficacy and safety of oral tranexamic acid as an adjuvant in Indian patients with melasma: a prospective, interventional, single-centre, triple-blind, randomized, placebo-control, parallel group study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(11):2636-44.

Anexos

Anexo 1. Teste de Fagerström – Questionário para avaliação do grau de dependência de nicotina. Adaptado de (49).

Perguntas	Respostas	Cotação
1. Quanto tempo depois de acordar fuma o seu primeiro cigarro?	a) Nos primeiros 5 minutos b) 6 a 30 minutos c) 31 a 60 minutos d) após 60 minutos	3 2 1 0
2. Custa-lhe não fumar em locais onde é proibido?	a) Sim b) não	1 0
3. Qual o cigarro que seria mais difícil para si deixar de fumar?	a) O primeiro da manhã b) qualquer outro	1 0
4. Quantos cigarros fuma por dia?	a) 10 ou menos b) 11 a 20 c) 21 a 30 d) 31 ou mais	0 1 2 3
5. Fuma mais nas primeiras horas depois de acordar, ou no resto do dia?	a) Nas primeiras horas b) No resto do dia	1 0
6. Se estiver muito doente, de cama a maior parte do dia, fuma?	a) Sim b) Não	1 0
Soma das cotações: 0-3 – dependência baixa; 4-6 – dependência média; 7-10 – dependência alta		

Anexo 2. Teste de Richmond – Questionário para avaliação do grau de motivação para cessação tabágica. Adaptado de (52).

Perguntas	Respostas	Cotação
1. gostaria de deixar de fumar se o pudesse fazer facilmente?	a) Sim b) não	1 0
2. Tem realmente vontade de deixar de fumar?	a) Nenhuma b) Pouca c) Alguma d) Muita	0 1 2 3
3. Acredita que conseguirá deixar de fumar nas próximas 2 semanas?	a) Não acredito b) Talvez c) Provavelmente d) de certeza	0 1 2 3
4. Pensa que será ex-fumador dentro de 6 meses?	a) Não acredito b) Talvez c) Provavelmente d) De certeza	0 1 2 3
Soma das cotações: 0-5 – motivação fraca; 6-8 – motivação média; 8-10 – motivação forte		

Anexo 3. Apresentação de apoio à formação “Contraceção de Emergência”.



Contraceção de Emergência

Indicação Farmacêutica na Contraceção de Emergência

14 de Julho | Farmácia Serpa Pinto

Joana Margarida Vieira Ferreira
Estudante de 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto



Contraceção de Emergência ^{[1][2][3]}

A contraceção de emergência é um método seguro e eficaz para evitar uma gravidez não desejada após uma relação sexual não protegida ou inadequadamente protegida, com falha do método contraceptivo utilizado ou utilização incorreta do mesmo.

- Apresenta **tanto mais eficácia quanto mais cedo for administrada**, sendo que a eficácia vai diminuindo com o tempo após a relação sexual desprotegida
- A contraceção de emergência **não é abortiva** → não tem capacidade de interromper a gravidez estabelecida nem aumenta o risco de malformações fetais
- **Não substitui um método contraceptivo regular** → aconselhamento para adotar um método contraceptivo regular

1

Métodos de contraceção de emergência ^{[1][2][3]}

Eficácia

			
Dispositivo Intrauterino (DIU) de cobre	Acetato de Ulipristal 30 mg	Levonorgestrel 1,5 mg	Método de Yuzpe: etinilestradiol (100 ug) + levonorgestrel (10-25 mg)
• Via intrauterina • Forma mais eficaz de contraceção de emergência disponível • Necessita de profissional de saúde qualificado para a sua inserção	• Toma única por via oral • Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM – EF)	• Toma única por via oral	• 2 tomas com intervalo de 12h, por via oral • Forma menos eficaz de contraceção de emergência e com mais efeitos adversos

Formas de contraceção de emergência disponíveis em Portugal

2

Disponibilidade da contraceção de emergência [3]

DIU de cobre

Gratuito nas consultas de Planeamento Familiar dos Centros de Saúde e Serviços de Ginecologia e Obstetrícia do SNS e nos Centros de Atendimento Jovem

Acetato de ulipristal 30 mg

Medicamento de **Venda Exclusiva em Farmácia Comunitária**

Levonorgestrel 1,5 mg

Gratuito nas consultas de Planeamento Familiar dos Centros de Saúde e Serviços de Ginecologia e Obstetrícia do SNS e nos Centros de Atendimento Jovem; **Farmácias**; locais licenciados para venda de MNSRM autorizados pelo INFARMED



3

Métodos de Contraceção de Emergência [3][6]

Contraceção de emergência	Mecanismo de ação	Fase do ciclo onde atua	Ovulação	Fertilização	Implantação	Intervalo de eficácia
DIU de cobre	Toxicidade do cobre sobre os espermatozoides; alterações endometriais	Fases pré-ovulatória, ovulatória e pós-ovulatória	Sem efeito	Impede	Possível interferência	Até 5 dias após a relação sexual desprotegida ou nos 5 dias a partir da ovulação
Acetato de ulipristal 30 mg	Impede o pico pré-ovulatório de LH e impede a rutura folicular	Fase pré-ovulatória precoce e tardia	Inibe ou atrasa a ovulação por 5 dias	Sem efeito	Sem efeito	Até 5 dias após a relação sexual desprotegida
Levonorgestrel 1,5 mg	Impede o pico pré-ovulatório de LH	Fase pré-ovulatória precoce	Inibe ou atrasa a ovulação até 3 dias	Sem efeito	Sem efeito	Até 3 dias após a relação sexual desprotegida

4

Reações adversas [3][7]

Contraceção Oral de Emergência:

Raras, ligeiras, transitórias e sem necessidade de terapêutica adicional

- náuseas, vômitos, dores abdominais, cefaleias, tonturas, alterações do ciclo menstrual e irregularidades menstruais e aumento da sensibilidade mamária
- se ocorrerem **vômitos até 3 horas** após a toma → **repetir a contraceção de emergência** ou optar pelo DIU de cobre.

DIU de cobre: hemorragia e cólicas durante o período menstrual, especialmente nos primeiros 3-6 meses.

Contraindicações [3][8]

As contraindicações dos contraceptivos orais combinados **não se aplicam à contraceção de emergência hormonal**.

Contraceção Oral de Emergência: hipersensibilidade ao princípio ativo

- Acetato de Ulipristal deve ser usado com precaução em mulheres com asma não controlada

DIU de cobre: devem ser considerados os mesmos critérios de elegibilidade para o uso de DIU, pelo que as seguintes situações estão contraindicadas: gravidez ou suspeita, infeção sexualmente transmissível no momento da inserção, anomalias uterinas, doença inflamatória pélvica aguda, entre outras.

5

Interações Medicamentosas [3][9][10]

A eficácia da contraceção oral de emergência pode diminuir com a toma de medicamentos que são **indutores enzimáticos através da via do citocromo P450 (CYP3A4)**.

Antiretrovíricos

Lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, efavirenz, nevirapina, etravirine, rilpivirina

Anticonvulsivantes

Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, primidona, fenobarbital, topiramato

Outros

Erva de São João/Hiperico
Griseofulvina

Antibióticos

Rifampicina
Rifabutina

Recomenda-se que mulheres que utilizaram medicamentos indutores enzimáticos durante as últimas **4 semanas** utilizem contraceção de emergência não hormonal

↓
DIU de cobre

6

Amamentação

[3][9][10]

- A contraceção de emergência oral **não está contraindicada durante amamentação**
- Tanto o levonorgestrel como o acetato de ulipristal são excretados no leite materno
- **Levonorgestrel:** deve ser tomado preferencialmente logo após ter amamentado → evitar amamentação nas **8 horas** seguintes
- **Acetato de ulipristal:** após toma, a amamentação deve ser suspensa durante uma **semana** → manter a estimulação da lactação através da extração de leite

Fertilidade

[3][9][10]

- Após a toma de contraceção de emergência oral é esperado um **retorno rápido à fertilidade** → contraceção regular deve ser continuada ou iniciada o mais cedo possível
- As mulheres devem ser aconselhadas a utilizar um **método de barreira fiável (preservativo)** para todas as relações sexuais posteriores até ao próximo período menstrual



7

Início da contraceção após toma de contraceção de emergência [3][6]

Contraceção hormonal combinada (oral, anel, adesivo) e com progestativo:

- **Levonorgestrel:** **Iniciar imediatamente** após a toma da contraceção de emergência + utilização de método contraceptivo adicional (preservativo) durante 7 dias
- **Acetato de ulipristal:** **Aguardar 5 dias para iniciar** (pode reduzir a ação contraceptiva) + utilização de método contraceptivo adicional (preservativo) durante 14 dias

DIU de levonorgestrel, Implante subcutâneo, Injetável

- **Iniciar no próximo período menstrual**, no 1º dia do ciclo menstrual ou iniciar **após 3 semanas** desde o uso de contraceção de emergência (se teste de gravidez negativo)



NOTA: Se a utente optar por **DIU de cobre como contraceção de emergência** + **proteção contraceptiva imediata**, sem necessidade de proteção adicional

→ indicado nas mulheres que utilizam contraceção de emergência hormonal repetidamente

8

Indicação Farmacêutica de Contraceção Oral de Emergência [3][11]

Solicitação de contraceção de emergência:

- **Há quanto tempo ocorreu a relação sexual desprotegida?** (perceber se ocorreu falha do método contraceptivo, a fase do ciclo menstrual em que se encontra e qual o motivo que leva a utente a necessitar de contraceção de emergência)



Se relação desprotegida **há mais de 5 dias** → referenciar à consulta médica

- **Já tomou contraceção oral de emergência durante o ciclo menstrual atual?**

→ **Levonorgestrel** pode ser repetido no mesmo ciclo

→ **Acetato de ulipristal** não pode ser repetido no mesmo ciclo

- **Tem algum problema de saúde? Toma medicação habitual?**

→ amenorreia há mais de 4 semanas (potencial gravidez), história de gravidez ectópica, asma grave tratada com glucocorticoide oral, doença hepática grave, síndromes de má absorção graves, doenças da coagulação



Se tem alguma destas situações → referenciar à consulta médica.

→ interação com **medicamentos indutores da CYP3A4** que interferem com a eficácia da contraceção oral de emergência

9

Indicação Farmacêutica de Contraceção Oral de Emergência [3][11]

Dispensa de contraceção de emergência: A escolha da forma de contraceção de emergência deve basear-se no **tempo que tenha decorrido desde a relação sexual desprotegida**, na **eficácia** e na **preferência** da mulher.

Se a relação sexual desprotegida ocorreu há menos de 72h (3 dias):

- **Levonorgestrel 1,5 mg:** Toma única, o mais rápido possível até 3 dias após a relação sexual desprotegida
- **Acetato de ulipristal 30 mg:** toma única, o mais rápido possível até 5 dias após a relação sexual desprotegida; **contraceção oral de emergência mais eficaz**

Se a relação sexual ocorreu há mais de 72 horas (3 dias) e há menos de 120 horas (5 dias):

- **Acetato de ulipristal 30 mg:** toma única, o mais rápido possível até 5 dias após a relação sexual desprotegida

Se a relação tiver ocorrido há mais de 5 dias (>120h)

- Único método disponível é o DIU de cobre – encaminhar para unidade de saúde.

10

Indicação Farmacêutica de Contraceção Oral de Emergência [3][11]

Informação e aconselhamento:

- Ter em conta alguns fatores como amamentação e métodos anticoncecionais habitualmente usados e explicar modo de ação e posologia da contraceção de emergência dispensada

- A menstruação irá ocorrer dentro dos 7 dias do período expectável, podendo atrasar ou antecipar uns dias, dependendo do medicamento que tomar

→ **Levonorgestrel:** a menstruação pode antecipar 1 a 2 dias

→ **Acetato de ulipristal:** a menstruação pode atrasar 2 dias.



Se a menstruação estiver com um atraso > 5 dias → teste de gravidez

- Tem **maior eficácia** quanto **mais rápida for a sua toma**, mas não é 100% eficaz!

- Se for o caso, pode continuar a usar o método contraceptivo hormonal regular (oral, anel ou adesivo);

→ **Levonorgestrel:** pode iniciar imediatamente

→ **Acetato de ulipristal:** aguardar 5 dias para iniciar



Associar método contraceptivo de barreira até ao início da menstruação seguinte

11

Indicação Farmacêutica de Contraceção Oral de Emergência [3][11]

Informação e aconselhamento:

- Se não utiliza qualquer método contraceptivo, deve iniciar um método contraceptivo → **Não substitui o uso regular de um método contraceptivo!**
→ **Orientação para ida ao médico:** aconselhamento sobre os vários métodos contraceptivos de uso regular e decisão do método mais adequado para a utente
- Efeitos adversos raros, ligeiros, sem necessidade de terapêutica adicional que incluem: náuseas, vômitos, tensão mamária, cefaleias, dor abdominal e alterações do ciclo menstrual – se **vômitos até 3 horas após a toma, repetir a contraceção de emergência**
→ apenas a pilula de levonorgestrel pode ser repetido no mesmo ciclo
- Não tem efetividade em relações sexuais subsequentes nem previne as doenças sexualmente transmissíveis

12

Bibliografia

1. Mittal S. Emergency contraception: which is the best? Minerva Ginecol. 2016;68(6):687-99.
2. World Health Organization (WHO). Emergency contraception 2021 [updated November 9, 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception>.
3. Pacheco A, Costa AR, Martins I, Palma F, Sousa F, Almeida MdC, et al. Recomendações sobre Contraceção de Emergência: Sociedade Portuguesa da Contraceção; 2015.
4. DrugBank. Levonorgestrel 2023 [updated August 15, 2023. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00367>.
5. DrugBank. Ulipristal 2023 [updated August 15, 2023. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08867>.
6. Fok WK, Blumenthal PD. Update on emergency contraception. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2016;28(6):522-9.
7. Hubacher D, Chen PL, Park S. Side effects from the copper IUD: do they decrease over time? Contraception. 2009;79(5):356-62.
8. Lanzola EL, Ketvertis K. Intrauterine Device. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
9. Gedeon Richter Plc. Resumo das Características do Medicamento. Postinor 1500 microgramas comprimido. Budapeste, Hungria. 2021.
10. Mylan Lda. Resumo das Características do Medicamento. Femke 30 mg comprimido revestido por película. Lisboa, Portugal. 2022.
11. Associação Nacional de Farmácias. Fluxograma de indicação farmacêutica. Contraceção Oral de Emergência. Available from: <http://www.anfonline.pt>.

13

Contraceção — de Emergência

Indicação Farmacêutica na Contraceção de Emergência

13 de Julho | Farmácia Serpa Pinto

Joana Margarida Vieira Ferreira

Estudante de 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências
Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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