



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Beatriz Barreto Prioste

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Beatriz Barreto Prioste

Farmácia Castro Carneiro

janeiro de 2023 a abril de 2023 e julho de 2023

Hospital Dr. Nélio Mendonça

maio de 2023 a junho de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Irene Jesus

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Marta Vieira

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a. Joana Fonte

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, dia 12 de setembro de 2023

Beatriz Barreto Prioste

Agradecimentos

Após cinco longos anos de muito trabalho, emoções e desafios, mas também de muitas aventuras e novas experiências à mistura, o meu percurso chega ao fim, e isto não seria possível sem o apoio, incentivo e carinho dos meus. Por isso, só me resta agradecer a todos os que tornaram este desafio mais leve, aos meus pilares e a todos que, de uma maneira ou de outra, me marcaram.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todos os docentes e não docentes pela sua excelência e pela contribuição na minha formação, e em especial à Professora Doutora Irene Jesus e à Comissão de Estágios da FFUP pela disponibilidade e orientação ao longo destes seis meses.

A toda a equipa na Farmácia Castro Carneiro pela paciência, por me terem recebido tão bem e pelo apoio incondicional ao longo dos quatro meses, e em especial à minha monitora Dr.^a Joana Fonte e à Sílvia Antunes pelo companheirismo, preocupação e por tudo o que me ensinaram que estará presente ao longo da minha vida profissional.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Dr. Nélio Mendonça e à minha monitora Dr.^a Marta Vieira, pela planificação de um estágio completo e enriquecedor.

Aos meus amigos que embarcaram nesta aventura comigo e estiveram lá em todos os momentos, obrigada por serem casa e a minha segunda família, e obrigada por todas as memórias e aventuras. Não é um adeus, é um até já, porque o melhor ainda está por vir.

Por fim, à minha família, e em especial aos meus pais, por todo o amor, apoio e sacrifícios que fizeram em prol da minha educação, por acreditarem em mim e nas minhas capacidades, e por me motivarem a alcançar todos os meus objetivos, mesmo quando pareciam impossíveis.

Obrigada a todos.

Resumo

A Unidade Curricular Estágio é uma parte crucial e indispensável no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, e surge ao fim de cinco anos de formação. Neste contexto, o estágio curricular permite-nos colocar em prática e consolidar os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos. O meu estágio dividiu-se em duas partes, sendo a primeira em farmácia comunitária durante quatro meses na Farmácia Castro Carneiro, e a segunda em farmácia hospitalar durante dois meses no Hospital Dr. Nélio Mendonça, permitindo-me explorar mais a fundo ambas as áreas de intervenção farmacêutica.

Durante o estágio na Farmácia Castro Carneiro, tive a oportunidade de acompanhar em proximidade o papel do farmacêutico comunitário na prevenção, monitorização e resolução de diversas patologias, e na promoção da saúde e bem-estar através do aumento da literacia em saúde e consciencialização do uso racional do medicamento. Já no estágio no Hospital Dr. Nélio Mendonça, foi-me permitido ver a realidade paralela de um farmacêutico hospitalar e do trabalho multidisciplinar entre os diferentes profissionais de saúde para a prestação de serviços aos utentes.

O presente relatório encontra-se dividido em duas partes, em que a primeira consiste na contextualização dos estágios curriculares, na apresentação dos cronogramas e explicação das atividades realizadas em ambos os contextos e atividades que surgiram como desafios no dia-a-dia do estágio que necessitaram de pesquisa para solucioná-los. A segunda parte é constituída pelos temas de desenvolvimento de carácter científico complexo de interesse atual, tanto em farmácia comunitária como nas restantes vertentes. Com o primeiro tema pretende-se questionar se os benefícios do uso de Montelukaste têm mais peso que os riscos neuropsiquiátricos reportados, e qual deverá ser o papel do farmacêutico aquando da dispensa do mesmo. O segundo tema pretende explorar um dos novos tratamentos disponíveis, o Dupilumab, para o tratamento da dermatite atópica que é uma patologia que cada vez mais afeta a população, principalmente os jovens, o que é muito evidente no dia-a-dia da farmácia comunitária.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	vii
Índice de Anexos	vii
Lista de abreviaturas.....	viii
PARTE 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
SECÇÃO A - Farmácia Comunitária.....	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma de atividades.....	2
3. Atividades desenvolvidas.....	4
3.1. Atividade 1 – Dia Mundial do Sono	4
3.2. Atividade 2 – Aconselhamento farmacológico e não farmacológico para o tratamento de Doença Venosa Crónica.....	6
3.3. Atividade 3 – MNSRM seguros para grávidas e lactantes	8
SECÇÃO B - Farmácia Hospitalar	12
1. Contextualização do estágio curricular	12
2. Cronograma e atividades.....	13
3. Atividades desenvolvidas.....	15
3.1. Atividade 1 – Utilização de lactulose em estados pré-comatosos	15
3.2. Atividade 2 – Anticorpos monoclonais para o tratamento da enxaqueca	17
3.3. Atividade 3 - Preparação de um medicamento manipulado não estéril: Bicarbonato de sódio 1,4%, Nistatina e Lidocaína 2%.....	18
3.4. Atividade 4 - Preparação de um medicamento manipulado estéril: seringas Ranibizumab	20
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento.....	23
Tema 1 – Montelukaste: Risco vs Benefício	23
Tema 2 – Dupilumab no tratamento de dermatite atópica	32
Conclusão global	42
Bibliografia.....	43
Anexos	49

Índice de Figuras

Figura 1- Fisiopatologia da asma. Adaptado de (45).....	25
Figura 2- Fisiopatologia da rinite alérgica. Adaptado de (47).	26
Figura 3- Fisiopatologia da BIE. Adaptado de (49).....	27
Figura 4- Mecanismo de ação do Dupilumab. Adaptado de (71).....	39

Índice de Tabelas

Tabela 1- Cronograma de atividades realizadas em farmácia comunitária	2
Tabela 2- Cronograma no plano de estágio em farmácia hospitalar	13

Índice de Anexos

Anexo 1- Panfleto do Dia Mundial do Sono.....	49
Anexo 2- MNSRM seguros para grávidas e lactantes	50
Anexo 3- Powerpoint para a formação interna	53

Lista de abreviaturas

AO - Assistentes Operacionais
AT - Assistentes Técnicos
BIE - Broncoconstrição induzida por exercício físico
CFLH - Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFT - Comissão de Farmácia Terapêutica
CGRP - Péptido Relacionado ao Gene da Calcitonina
CIM - Centro de Informação do Medicamento
Cys LT - Recetores dos Cisteinil-Leucotrienos
DA - Dermatite atópica
DVC - Doença Venosa Crónica
EH - Encefalopatia Hepática
EMA - Agência Europeia do Medicamento
FAERS - Sistema de Notificação de Efeitos Adversos da FDA
FCC - Farmácia Castro Carneiro
FDA - Food and Drugs Administration
GABA - Ácido Gama-Aminobutírico
GSH - Glutathione
HNM - Hospital Dr. Nélio Mendonça
Ig - Imunoglobulina
IL - Interleuquina
INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P
MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
NLR - *nod-like receptors*
PIM - Preparação Individual da Medicação
SESARAM - Serviço de Saúde da RAM
Th - T helper
TLR - *Toll-like receptors*
TSDT - Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica
VEGF-A - Fator de Crescimento Endotelial Vascular A (VEGF-A)

PARTE 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A - Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia comunitária decorreu durante os períodos de 15 de janeiro a 28 de abril e de 3 a 14 de julho, o que corresponde a quatro meses, e realizou-se na Farmácia Castro Carneiro (FCC) sob a orientação da Dr.^a Joana Fonte. A FCC está localizada na Avenida dos Descobrimentos nº459, na loja 1 do estabelecimento comercial Gaiashopping, em Vila Nova de Gaia, mas originalmente quando abriu em 1973, localizava-se no centro do Porto na Rua Padre Cruz, sendo que as novas instalações estão a operar desde outubro de 2004. A farmácia é propriedade da Dr.^a Elza Lemos e a sua direção técnica é da responsabilidade da Dr.^a Joana Fonte.

Como está situada num espaço comercial muito movimentado, cerca de metade dos utentes estão apenas de passagem, o que por um lado torna difícil o acompanhamento terapêutico, mas por outro proporcionou uma oportunidade de contactar com diversas situações clínicas que contribuíram para o enriquecimento do aconselhamento farmacêutico. Já o grupo de clientes fidelizados é muito diversificado, visto que dele fazem parte os lojistas das mais variadas faixas etárias e utentes polimedicados, entre os 50 e 80 anos, que já frequentam a farmácia desde a sua abertura. Devido à proximidade com o Hospital Privado de Gaia, a farmácia apresenta um protocolo com o mesmo, o que garante também outro fluxo de utentes. Sendo assim, este perfil heterogéneo de utentes influencia todo o funcionamento da farmácia, mas em especial na gestão de stocks (variedade/quantidade). Possui um horário alargado, das 9h às 23h nos dias de semana e sábados, e das 9h às 20h aos domingos, e está aberta o ano inteiro sendo que os períodos de mais afluência são normalmente ao fim da tarde e aos fins de semana. Devido a este horário alargado, foi-me permitido observar o funcionamento da farmácia e as diferentes dinâmicas nos dias de semana e nos fins de semana e feriados.

A FCC presta vários serviços essenciais aos seus utentes, como a medição da glicémia capilar, colesterol total, triglicérideos, pressão arterial, peso, altura e IMC, administração de injetáveis (vacinas não pertencentes ao Plano Nacional de Vacinação e medicamentos injetáveis) e Preparação Individual da Medicação (PIM), mas também conta ainda com prestadores para o serviço de Podologia e Nutrição.

A equipa é constituída pela diretora técnica, quatro farmacêuticas, três técnicos auxiliares de farmácia e quatro técnicos de farmácia, e todos têm as suas funções e responsabilidades definidas para além do atendimento ao público.

2. Cronograma de atividades

Tabela 1- Cronograma de atividades realizadas em farmácia comunitária

Atividades desenvolvidas	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Julho
Receção e verificação de encomendas	X	X	X	X	
Armazenamento de medicamentos e reposição de stock	X	X	X	X	X
Controlo de prazos de validade	X	X	X	X	X
Planeamento de lineares e montras	X	X	X		
Gestão de stock e reservas		X	X	X	X
Atendimento com supervisão		X			
Atendimento autónomo, aconselhamento farmacêutico e dispensa de produtos farmacêuticos			X	X	X
Dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes		X	X	X	X
Formações externas		X	X	X	
Formações internas		X	X		
Medição de parâmetros bioquímicos			X	X	X
Medição de parâmetros fisiológicos		X	X	X	X
Receituário e faturação				X	
Preparação Individualizada da Medicação		X	X	X	

No decorrer do mês de janeiro a meados de fevereiro, iniciei o meu estágio no *back-office* de modo a familiarizar-me com os produtos existentes na farmácia, com o espaço e com o circuito das encomendas desde a receção até ao armazenamento. Durante esse período, tive a oportunidade de realizar várias tarefas, entre elas a receção e verificação de encomendas, que considerei crucial para iniciar o contacto com os nomes comerciais dos medicamentos e associar à respetiva substância ativa e às suas indicações terapêuticas. A FCC utiliza o *software Winphar*, e todos os dias chegam diversas encomendas, incluindo as encomendas manuais e a encomenda diária de reposição de stock, sendo que a empresa de distribuição preferencial é a OCP Portugal, e ocasionalmente para aquisição de produtos específicos, recorre-se à Alliance Healthcare. Para a sua receção é sempre necessário verificar se existe uma fatura a acompanhar, confirmar se a quantidade encomendada e recebida coincidem, verificar a integridade das

embalagens, prazos de validade, preço do fornecedor e Preço de Venda ao Público (PVP). Também efetuei o armazenamento dos produtos e reposição de stock, tanto no robô como no armazém e nos lineares, sempre com atenção aos prazos de validade seguindo o método *First-In-First-Out*. Para além disto, auxiliei nos planeamentos dos lineares e montras e no controlo de prazos de validade.

A partir de meados de fevereiro, para além de continuar a desempenhar tarefas no *back-office*, comecei a estar mais presente ao balcão a observar os atendimentos realizados pelos farmacêuticos, o que me permitiu perceber como o *software Winphar* e os diferentes tipos de receitas funcionam, como fazer a dispensa de psicotrópicos e estupefacientes, como efetuar gestão de stocks e reservas, e de que maneira a intervenção e aconselhamento devem ser feitos e que questões colocar com o objetivo de conseguir realizar o melhor atendimento possível. Após um período de aprendizagem em que o atendimento era feito com supervisão da minha orientadora, aos poucos comecei a realizá-los de forma autónoma.

Tive também a oportunidade de frequentar várias formações ao longo do estágio, tanto internas como externas, de vários produtos e linhas completas, o que me permitiu ficar a conhecer melhor os produtos disponíveis na farmácia.

Um dos serviços que a FCC presta é a Preparação Individualizada da Medicação, que consiste na organização e reacondicionamento da medicação habitual de um utente. Na FCC o processo é manual e ocorre retirando o medicamento do seu acondicionamento primário (normalmente blisters excetuando alguns casos) e colocando num blister “gigante” onde os medicamentos estão agrupados por dias da semana e alturas do dia. O PIM é prestado mensalmente e tive a oportunidade de participar na sua produção várias vezes ao longo do meu estágio. Outros serviços que também tive a oportunidade de prestar foram a medição de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a medição da glicemia capilar e do colesterol total, e a medição de parâmetros fisiológicos, maioritariamente a pressão arterial, em que os utentes muitas vezes questionavam se os valores se encontravam dentro dos valores padrão, o que me permitiu questionar acerca da sua medicação habitual e se faziam algum tipo de terapêutica anti-hipertensora, sugerir medidas não farmacológicas para complementar a terapêutica e ainda questionar acerca da sua adesão à terapêutica.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1 – Dia Mundial do Sono

Contextualização:

Vários estudos efetuados demonstraram que Portugal está entre os países com maior risco de desenvolvimento de perturbações de ansiedade e sono, com consequente aumento preocupante do consumo de benzodiazepinas. Este aumento é visível no dia a dia na farmácia, verificando-se cada vez mais o aparecimento de prescrições médicas desta natureza.

No entanto, os produtos não sujeitos a receita médica estão progressivamente a ganhar protagonismo, seja por serem alternativas com menos efeitos adversos e interações, seja por serem de venda livre e, portanto, serem mais fáceis de obter.

Com o aproximar do Dia Mundial do Sono, dia 17 de março, foi-me proposto pela farmácia realizar uma ação de sensibilização, para dar a conhecer e a entender melhor as origens das insónias e que abordagens não farmacológicas e alternativas não sujeitas a receita médica poderão ser benéficas no combate a este distúrbio.

Desenvolvimento:

A privação de sono pode ter graves consequências no nosso organismo, nomeadamente a nível metabólico. Esta privação pode afetar os processos de aprendizagem e otimização da memória, o sistema cardiovascular, o sistema imunitário, o controlo de peso e ainda o metabolismo da glucose (1).

A perturbação do sono mais comum é a insónia, seja ela de curta duração (ou aguda) ou crónica, e consiste na dificuldade em permanecer adormecido, ou na alteração no padrão do sono que, ao despertar, leva à perceção de que o sono foi insuficiente. Tudo isto leva a uma alteração da rotina diária ficando prejudicada e causando mau estar físico e mental. Podem ter como origem fatores emocionais (ansiedade noturna, nervosismo, depressão, mente hiperativa ou problemas do dia que afetam o sono) e não emocionais (idade, má higiene do sono, *jet-lag*, trabalho por turnos, uso de medicamentos como os beta-bloqueadores ou de certos alimentos ou aditivos como a cafeína). Relativamente ao diagnóstico, a insónia é aguda se os sintomas ocorrerem durante menos de 3 meses e for provocada por eventos específicos, e é crónica se a dificuldade em adormecer ou dormir a noite toda ocorre mais de 3 vezes por semana durante um período superior a 3 meses (2, 3).

Algumas dicas não farmacológicas para melhorar os hábitos de sono passam por tentar sempre deitar-se e acordar à mesma hora, estabelecer uma rotina relaxante antes

de se deitar, criar um ambiente tranquilo no quarto com colchão e almofadas confortáveis e não trabalhar na cama, evitar fazer sestas durante o dia e usar aparelhos eletrônicos antes de se deitar, fazer refeições leves próximas da hora de deitar e não beber muitos líquidos, evitar o consumo de estimulantes à noite, como por exemplo álcool, café, nicotina, chá e chocolate, fazer exercício físico regularmente facilita um sono melhor, mas não antes de deitar e usar óleos essenciais, como de lavanda, para relaxar (2, 4).

Existem, no entanto, alternativas não sujeitas a receita médica, que podem ser naturais ou não.

A Valeriana, que é o nome dado aos extratos da raiz da planta *Valeriana officinalis*, contém uma variedade de compostos químicos, incluindo alcalóides, terpenos, ácidos orgânicos e derivados, valepotriatos e flavonas. Estes, devido à afinidade para o recetor GABA-A (ácido gama-aminobutírico) que é o responsável pela promoção e regularização do sono, vão ligar-se e modular a sua resposta, reduzindo a latência do início do sono e aumentando a sua qualidade. Por outro lado, estes compostos também vão mediar uma resposta inibitória e impedir a destruição enzimática do GABA, aumentando a sua disponibilidade. Dado o seu início de ação lento, torna-se pouco adequada para situações agudas (por exemplo, *jet-lag*) mas, como aumenta o sono profundo, torna-se particularmente útil para uso a longo prazo e em idosos (5).

A Passiflora (*Passiflora Incarnata*) é uma planta com propriedades terapêuticas, sendo as partes aéreas da planta, flores e frutos utilizados para fins medicinais. Estes são fonte de, principalmente, flavonóides, mas também de alcalóides, compostos fenólicos e glucosídeos cianogénicos. Os efeitos farmacológicos da planta são mediados pela modulação do sistema GABA, apresentando afinidade para os recetores GABA-A e GABA-B, e efeitos na recaptação do GABA, traduzindo-se numa ação sedativa. Trata-se de uma substância considerada segura, sobretudo se tomada nas doses recomendadas e por períodos não superiores a 2 meses (6).

O Succinato de Doxilamina é um anti-histamínico de primeira geração que possui efeitos sedativos e ansiolíticos devido ao facto de ser um antagonista altamente seletivo dos recetores H₁. No entanto, também é um antagonista altamente seletivo dos recetores muscarínicos, podendo o seu uso provocar alguns efeitos secundários, tais como obstipação, sonolência diurna, olhos e boca seca, entre outros. É eficaz na redução do tempo de início de sono e no aumento da duração do mesmo, mas o seu uso prolongado não é aconselhado e não é recomendado no tratamento de insónia crónica (7).

A Melatonina é uma hormona secretada pela glândula pineal que é influenciada pelo ciclo circadiano e exposição à luz e tem efeito indutor do sono. Tipicamente, os níveis de melatonina aumentam no final do dia, mantendo-se elevados durante a noite, por cerca de 12 horas, e começam a diminuir com o nascer do dia. O seu uso é indicado em situações

de *jet-lag* ou trabalho por turnos devido aos seus efeitos na melhoria do sono e redução do tempo para adormecer. No entanto, em doses elevadas pode haver a ocorrência de enjoos, dor de cabeça e sonolência excessiva, sendo a dose recomendada entre 0,2 e 5 mg que deve ser tomada 60 a 30 minutos antes de deitar. Apesar de se verificar que a melatonina consegue atravessar a placenta e está presente no leite materno, devido à falta de estudos conclusivos o seu uso não é recomendado em mulheres grávidas, a amamentar, ou que têm intenção de engravidar (8, 9).

O Lúpulo, proveniente da família *Humulus lupulus*, é uma planta tradicionalmente utilizada para fins medicinais sob a forma de chá, infusões, extratos líquidos/alcoólicos e tinturas, sendo o seu uso principal para alívio da insónia, excitabilidade e distúrbios nervosos. O seu efeito sedativo é explicado pela sua capacidade de atuar na neurotransmissão GABAérgica (10).

Conclusão:

Os panfletos (Anexo 1) foram todos distribuídos e, no geral, as pessoas mostraram-se interessadas no assunto pois identificaram-se com a problemática referida, sendo que a maioria revelou que as principais causas para tal são o stress e causas emocionais. Considero esta sensibilização importante devido ao impacto que podemos ter sobre os utentes ao balcão da farmácia e, assim, tentar guiá-los para alternativas menos aditivas e menos prejudiciais, melhorando o seu estilo de vida.

3.2. Atividade 2 – Aconselhamento farmacológico e não farmacológico para o tratamento de Doença Venosa Crónica

Contextualização:

A Doença Venosa Crónica (DVC) é uma patologia evolutiva que afeta grande parte da população, principalmente adultos, sendo muito frequente nas populações acima dos 60 anos (11). Deste modo, a procura de aconselhamentos na farmácia para alívio dos sintomas relacionados com este distúrbio são muito comuns.

No seguimento de um atendimento, um utente, que era jovem, questionou-me acerca de um desconforto que sentia na parte inferior de uma perna. Após algumas perguntas para tentar perceber melhor a situação, concluí que estaria a descrever um distúrbio venoso, e de momento, não estaria a fazer nenhum tipo de tratamento para tal. Assim, e como o utente se mostrou aberto à intervenção, foi-me possível realizar um aconselhamento completo para o seu problema.

Desenvolvimento:

A DVC ou insuficiência venosa crónica define-se pela alteração do fluxo sanguíneo da circulação venosa num processo fisiopatológico complexo que tem na sua origem um ciclo vicioso entre a hipertensão venosa e a inflamação venosa crónica (12).

A hipertensão venosa, na maioria dos casos, resulta do mau funcionamento das válvulas venosas, mas também pode resultar de uma obstrução venosa. A alteração do fluxo provocada por esta hipertensão vai gerar um ambiente hemodinâmico anormal nas veias e válvulas, induzindo disfunção no endotélio que leva à libertação e ativação de enzimas que vão degradar a matriz celular e, conseqüentemente, desencadear uma resposta inflamatória. A resposta inflamatória, por sua vez, vai impulsionar a libertação de enzimas que vão degradar a matriz celular, completando-se o ciclo vicioso que está na base da DVC (12).

Os sintomas associados à DVC passam por dor, ardor, sensação de pernas pesadas, inchadas e/ou cansadas, câibras e sensação de formigueiro, e os sinais venosos passam por veias dilatadas (telangiectasias ou veias reticulares), varizes, edema, alterações tróficas (pigmentação, eczema, lipodermatoesclerose) e úlceras venosas. No entanto, a DVC pode também ser assintomática (12).

Os fatores de risco são variados, podendo ser genético ou não, o avançar da idade também influencia o aparecimento desta doença, longos períodos de tempo em pé, obesidade, vida sedentária, ser fumador, gravidez, altos níveis de estrogénio, entre outros (13).

Na DVC, o tratamento mais comum prende-se por meias ou ligaduras de compressão e terapia com fármacos venotrópicos, mas também pode recorrer-se a outras alternativas com procedimentos invasivos, como cirurgia, escleroterapia, ablação térmica e, em casos mais graves, intervenções com base em cateteres (13).

A compressão por meias elásticas ou ligaduras, denominada por compressão ativa, é crucial na DVC pois tem como objetivo proporcionar compressão externa graduada de modo a contrariar as forças hidrostáticas da hipertensão venosa. Esta compressão ativa é mais eficaz no estado de repouso e menos eficaz numa situação de exercício físico (11, 13).

Dando destaque às meias elásticas, são dispositivos médicos, apresentam vários tamanhos e formas e são divididas em quatro classes de acordo com a força de compressão que exercem, sendo escolhidas consoante a gravidade da doença venosa. Para saber o tamanho certo, é necessário medir o perímetro maleolar, gemelar e da coxa, e também a altura da perna do chão até dois dedos abaixo da prega do joelho ou da nádega, dependendo do tipo de meia pretendido (11). Como o utente já apresentava peso

nas pernas, edema, veias salientes e vermelhidão, foi-lhe aconselhado meias elásticas de classe II.

Os fármacos venotrópicos são um grupo de fármacos heterogéneo derivados, principalmente, de extratos de plantas e a sua principal ação é melhorar o tónus venoso e diminuir a permeabilidade capilar. Fazem parte deste grupo as saponinas, como a escina (extrato da semente de castanheiro da Índia), flavonóides, como rutosídeos, diosmina e hesperidina, fração flavonóide purificada micronizada, entre outros (13).

O fármaco dispensado no atendimento foi o Daflon® de 1000mg, que tem como princípio ativo a diosmina. Esta tem atividade flebotónica e venoprotetora devido ao efeito inibidor da captação de noradrenalina pelas paredes venosas, mostrando resultados favoráveis no alívio da dor, sensação de pernas pesadas, edema e nas alterações tróficas (14). A sua posologia é um comprimido por dia, de preferência de manhã.

Foram também recomendadas algumas medidas não farmacológicas, como exercitar as pernas, evitar passar muito tempo sentado e de pé, praticar exercício físico regularmente, no fim do banho molhar as pernas com água fria para aliviar os sintomas, elevar as pernas quando possível e ao dormir e massajar as pernas regularmente de baixo para cima para melhorar a circulação.

Conclusão:

No final do atendimento, o utente mostrou-se satisfeito com o aconselhamento feito e aderiu à terapêutica recomendada. No entanto, foi-lhe dito que teria de voltar na manhã seguinte para tirar as medidas para as meias elásticas visto que como já tinha estado em esforço físico, as pernas poderiam estar mais inchadas que o normal e a medição não iria corresponder ao real, sendo possível assim evitar erros de medição. Como o utente revelou praticar desporto no ginásio, levou também umas meias de descanso que são as mais adequadas para essa situação de modo a combater as necessidades primárias dos sintomas. No geral, como foi um atendimento completo, ajudou-me a ter uma visão geral de todas as opções de tratamento para este tipo de patologia.

3.3. Atividade 3 – MNSRM seguros para grávidas e lactantes

Contextualização:

Atualmente, os dados para suportar uma tomada de decisão clínica em mulheres grávidas e a amamentar são escassos, arriscando-se a ser inadequada ou imprópria, podendo resultar em consequências graves para a saúde da mãe e/ou do bebé. Deste modo, cada vez mais unem-se esforços para continuar a procura de métodos e estratégias

para aprimorar os conhecimentos acerca do uso racional da medicação em grávidas e lactantes.

Para permitir que o aconselhamento seja feito corretamente e rapidamente, elaborei uma tabela contendo os produtos não sujeitos a receita médica disponíveis na farmácia que cumprem os critérios de segurança.

Desenvolvimento:

A tabela (Anexo 2) foi elaborada com base na bibliografia presente na farmácia (15). Após recolher a informação acerca das substâncias ativas compatíveis com a gestação e a amamentação, procedi à validação desta informação através dos folhetos informativos de cada produto. É relevante mencionar que, em alguns casos, apesar de na fonte de informação garantir que determinada substância ativa é segura, não foram incluídos os produtos em que no folheto informativo afirma o contrário de forma a evitar qualquer mal entendido e confusão por parte do utente. A informação recolhida foi categorizada de acordo com os distúrbios mais comuns na qual os utentes se dirigem à farmácia em busca de aconselhamento. Todos os produtos presentes na tabela encontram-se disponíveis para venda na farmácia e foram incluídas imagens dos mesmos para facilitar a sua identificação no momento da dispensa.

Relativamente aos produtos, temos os produtos naturais que não contêm qualquer composto tóxico na sua composição, como o Eucalyptus®, o spray nasal de água do mar, o Thymosirup®, o Plantil®, o Thymotabs® e o Antimetil®. Alguns destes são apenas recomendados após os 4 meses apenas por uma questão de segurança devido a falta de estudos.

O paracetamol, apesar de controverso, é compatível (baixo risco) mas não recomendado o seu uso a longo prazo. Como é excretado em baixas concentrações para o leite, é compatível com a amamentação (15).

A cetirizina é um anti-histamínico de segunda geração que possui efeitos sedativos mínimos e apresenta baixa toxicidade mesmo em doses elevadas e, devido ao seu elevado volume de distribuição e elevada percentagem de ligação às proteínas plasmáticas, as quantidades libertadas no leite materno são clinicamente insignificantes (16).

Nos expetorantes temos a acetilcisteína (Fluimucil®, Bisolvon® e genéricos) que, apesar do seu baixo peso molecular que o permite passar muito facilmente a barreira placentária, não demonstrou efeitos teratogénicos, tornando-o compatível com a gestação. Como tem baixa biodisponibilidade oral, não é transferido para o plasma do lactente através do leite materno (15).

Já nos laxantes, temos os que têm por base glicerina/glicerol (Bebegel® e Degragel®) que devido à sua composição, não apresentaram efeitos tóxicos nem foram registados quaisquer efeitos teratogénicos (15). Os constituídos por lactulose (Laevolac® e genéricos) são biodegradados pela flora do cólon em ácidos de baixo peso molecular (lático, fórmico e acético), sendo a absorção intestinal muito escassa, logo a quantidade possivelmente absorvida pelo embrião e a presente no leite materno não serão significativas (15). Temos também os contendo picossulfato de sódio (Dulcogotas®) que, como nem a substância nem os seus metabolitos ativos são absorvidos a nível gastrointestinal, atinge níveis plasmáticos muito baixos, não sendo absorvido pelo embrião nem libertado no leite materno (17). Por fim, os constituídos por macrogol 4000 (Dulcosoft®), devido à falta de enzimas capazes de o degradar e devido à sua composição, não é absorvido (18). Deste modo, são todos compatíveis com a gravidez e amamentação.

A doxilamina (Nausefe®) é um anti-histamínico que tem uma ação inibitória sobre o centro bulbar do vômito, inibindo as manifestações de hipersecreção e hipermotilidade gástrica juntamente com efeitos sedativos contribuindo para o alívio do vômito. Devido à enorme quantidade de estudos feitos acerca desta substância, concluiu-se que a probabilidade de provocar teratogenicidade no embrião é muito reduzida, mas o seu uso na amamentação não é recomendado devido aos efeitos secundários (19).

O simeticone (AERO OM®) é usado como antiflatulento e é compatível com ambas as situações devido ao facto de não ser absorvido, não atingindo o compartimento embriofetal nem o leite materno (15).

Em casos de azia ou má digestão, podem ser usados os antiácidos (Kompensan®, Kompensan Trieffect®, Gaviscon® e Gaviscon Duoefet®) que são os fármacos de primeira linha para este tipo de distúrbios na gravidez e amamentação. Estes vão neutralizar o ácido gástrico após a sua secreção e, após vários estudos, não demonstraram efeitos teratogénicos, sendo considerados seguros (20).

Os antifúngicos derivados do imidazol (Canesten® e Gino-Canesten®) também apresentam perfil seguro devido ao facto de serem muito pouco absorvidos pela pele e pela mucosa vaginal, não manifestando riscos significativos (15).

Para combater a secura vaginal que pode ocorrer durante a gravidez e aleitamento, temos o Ainara® que é um gel mucoadesivo não hormonal constituído por substâncias isentas de quaisquer efeitos tóxicos (21).

Acerca dos venotrópicos, temos a diosmina (Daflon®, Flabien® e Venex®), flavonóide de origem natural, que mostrou ser eficaz, segura e bem tolerada, mas o seu uso não é recomendado no primeiro trimestre da gravidez (22). Temos também o pentosano (Thrombocid Gel®) que é um xilano polissulfatado semissintético com ação

trombolítica em situações varicosas superficiais e, devido a ser muito escassamente absorvido pela pele, é considerado seguro (15).

Conclusão:

Aquando do aconselhamento ao balcão, o farmacêutico deve de estar informado e saber quais os medicamentos não sujeitos a receita médica são os mais indicados e seguros para os distúrbios mais comuns. A aquisição deste conhecimento contribui para um farmacêutico mais completo e competente com capacidade de responder às necessidades da comunidade de maneira consciente e segura. Deste modo, foi a atividade escolhida para a formação interna à equipa (Anexo 3), visto contribuir para o melhor funcionamento da farmácia e para o desenvolvimento da formação pessoal de cada um.

SECÇÃO B - Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia hospitalar decorreu durante o período de 2 de maio a 30 de junho, e realizou-se no Hospital Dr. Nélio Mendonça (HNM) na cidade do Funchal sob a orientação da Dr.^a Marta Vieira.

O Serviço de Saúde da RAM (SESARAM), EPERAM, engloba o HNM, o Hospital dos Marmeleiros, o Hospital Dr. João de Almada, o Centro Dr. Agostinho Cardoso e os Centros de Saúde integrados no Agrupamento de Centros de Saúde da RAM, e tem como compromisso a promoção e preservação da saúde da população.

O Núcleo Farmacêutico é constituído por diferentes setores, incluindo a Gestão, Receção, Distribuição, Dose Unitária, Ambulatório, Ambulatório de Hemato-Oncologia, Unidade de Produção e Centro de Informação do Medicamento (CIM). A direção técnica dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares é da responsabilidade da Dr.^a Martinha Garcia, e a equipa é composta por Farmacêuticos Hospitalares, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), Assistentes Técnicos (AT) e Assistentes Operacionais (AO). Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares possuem instalações próprias e adequadas para a preparação e armazenamento de medicamentos e produtos farmacêuticos.

O *software* usado nos diferentes serviços do SESARAM é o *Atrium*, que é um programa informático próprio desenvolvido pela equipa de informática, que possui as ferramentas necessárias de maneira a permitir que todos os profissionais de saúde do hospital estejam interligados e consigam trabalhar em conjunto ao terem acesso aos dados e informações dos diferentes setores e serviços.

Uma parte crucial dos serviços clínicos prestados pelo HNM é a Comissão de Farmácia Terapêutica (CFT), constituída por cinco farmacêuticos e cinco médicos, que é responsável pela seleção de medicamentos e produtos farmacêuticos tendo por base o Formulário Nacional do Medicamento (FNM) e as necessidades terapêuticas dos utentes, e também pela avaliação e validação de pedidos de autorização especiais que são necessários para dispensar e administrar certos medicamentos. Esta avaliação é feita tendo por base a finalidade da utilização do medicamento, a sua relação custo/benefício para o hospital e, no caso de se tratar de um pedido de autorização de um *off-label*, necessita de ter por base bibliografia válida e oficial.

2. Cronograma e atividades

Tabela 2- Cronograma no plano de estágio em farmácia hospitalar

Período	Setores
2 de maio a 5 de maio	Gestão e Receção
15 de maio a 26 de maio	Distribuição, Dose Unitária, Rede frio e Farmacovigilância
29 de maio	Hospital Dr. João de Almada
30 de maio	Hemoderivados
31 de maio	Psicotrópicos e Estupefacientes e Centros de Saúde
1 de junho	Hospital dos Marmeleiros
2 de junho e 5 a 9 de junho	Ambulatório Hemato-Oncologia
12 de junho a 16 de junho	Ambulatório
19 de junho a 30 de junho	Unidade de produção e CIM

Iniciei o meu estágio no setor da Gestão, onde a papel dos farmacêuticos passa por efetuar pedidos de compra e gestão de stocks de medicamentos e produtos farmacêuticos. Esta aquisição pode ser feita através de um acordo contratual entre o fornecedor e o hospital por meio de uma proposta ou de um concurso público, dependendo do valor de custo dos produtos. Nessa primeira semana passei ainda pela Receção, onde vi como são dadas as entradas das encomendas, o seu respetivo armazenamento e como é controlada a rede frio.

No setor da Distribuição e Dose Unitária, o foco é tornar disponível o medicamento correto, na quantidade e qualidade certas para o cumprimento da prescrição médica proposta para cada utente através de metodologia e circuitos próprios. Na Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), a função do farmacêutico hospitalar é estudar a situação clínica do utente e validar a prescrição dos mesmos atendendo à sua patologia, análises bioquímicas e histórico clínico, e após aprovação, os TSDT são responsáveis pela preparação e organização da medicação de cada utente em gavetas com o auxílio do *Kardex*. Desta maneira, é possível assegurar o acesso a medicamentos e produtos farmacêuticos aos utentes em regime de internamento.

A Farmacovigilância é definida pelo conjunto de atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis/reações adversas ou qualquer outro problema de segurança relacionado com medicamentos, com o objetivo de melhorar a segurança dos mesmos em defesa do utente e da saúde pública. Todas as situações de suspeita de reação adversa devem ser reportadas a um profissional de saúde,

que por sua vez pode submeter um registo de notificação no INFARMED, ou o próprio utente pode efetuar a notificação, para que a informação seja recolhida de maneira a permitir uma monitorização contínua eficaz da segurança dos medicamentos existentes no mercado para identificação de potenciais reações adversas desconhecidas e implementar medidas que possibilitem reduzir o risco da sua ocorrência.

Os serviços prestados pelos farmacêuticos hospitalares no Hospital dos Marmeleiros e no Hospital Dr. João de Almada, ambos também situados no Funchal, consiste na verificação e reposição de stocks de grande volume, como soros e dietas, sendo fundamental a verificação e controlo de prazos de validade.

Relativamente aos hemoderivados, estes possuem um registo interno próprio para possibilitar um maior controlo na sua dispensa e administração. Deste grupo fazem parte as imunoglobulinas e albuminas humanas que são medicamentos produzidos através do fracionamento industrial do plasma humano.

A dispensa de psicotrópicos e estupefacientes é da responsabilidade de um farmacêutico competente por necessitar de cuidados acrescidos devido a tratar-se de dois grupos de medicamentos que podem estar sujeitos a atos ilícitos. Esta dispensa é sempre feita pelo farmacêutico designado que, após dar saída da requisição no sistema, entrega ao enfermeiro de serviço pretendido acompanhado com o anexo necessário no horário estipulado de levantamento.

O HNM, por ser a peça central do SESARAM, EPERAM, disponibiliza medicação e produtos farmacêuticos para todos os Centros de Saúde da região. O farmacêutico responsável tem como função a reposição de todos os produtos em falta e a gestão de stocks de modo a garantir que possuem todo o material essencial para prestar os seus serviços.

Nos ambulatórios, tanto o Ambulatório geral como o Ambulatório de Hemato-Oncologia, tem como objetivo a dispensa de medicação sem custos aos utentes e permitir uma vigilância e controlo em determinadas patologias crónicas. No ato da dispensa é sempre importante relembrar a indicação terapêutica e a sua posologia, e também reforçar a importância da adesão à terapêutica e das idas às consultas para assegurar a continuidade dos tratamentos.

A função do CIM é proporcionar informação objetiva, independente e em tempo útil sobre medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, mediante a seleção, análise e avaliação das fontes bibliográficas disponíveis realizadas por profissionais especializados. Deste modo, o CIM dá igualmente apoio à Unidade de Produção na elaboração de fichas de preparação para manipulados estéreis e não estéreis onde são depois preparados e enviados para os diferentes serviços mediante requisição.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1 – Utilização de lactulose em estados pré-comatosos

Contextualização:

Aquando da minha passagem pelo setor da Distribuição e Dose Unitária, deparei-me com a validação de uma prescrição da unidade de Gastroenterologia de lactulose para um utente com encefalopatia hepática em estado pré-comatoso. Após questionar as farmacêuticas, foi-me dito que era uma prescrição comum naquele tipo de situações, o que me suscitou curiosidade e fez-me querer investigar sobre este tema.

Desenvolvimento:

A Encefalopatia Hepática (EH) surge após complicação da doença hepática e é caracterizada por uma disfunção a nível neuropsiquiátrico que vai desde a falta de concentração e esquecimento a convulsões e coma. A EH está associada a uma diminuição de qualidade de vida relacionada com a saúde atribuída à fadiga, redução do apetite e ascite, podendo os sintomas serem incapacitantes e interferir com as atividades diárias levando à perda de independência. Isto tem como consequência uma pior situação laboral e financeira dos doentes com maiores encargos socioeconómicos para os cuidadores, o que leva a uma menor adesão aos tratamentos.

Atualmente, não há consenso sobre qual o mecanismo responsável pelo desenvolvimento de EH, mas sabe-se que a toxicidade da amónia continua a ser um fator significativo e que a hiperamonemia atua em sinergia na patogénese desta doença com o desequilíbrio da microbiota intestinal, inflamação sistémica e stress oxidativo.

Numa situação de cirrose hepática, o fígado não é capaz de converter eficazmente a amónia, proveniente do metabolismo intestinal, em ureia, devido ao mau funcionamento dos hepatócitos, havendo um aumento do nível sérico de amónia proveniente do desvio do sangue da veia porta para a circulação sistémica (“*shunt*”). Este *shunting* provoca o aumento da concentração por dois mecanismos: evita o metabolismo de primeira passagem da amónia no fígado e diminui o fluxo sanguíneo para o fígado que vai retardar a remoção hepática da substância que atingiu a circulação sistémica, permitindo que a amónia consiga atravessar a barreira hematoencefálica (23, 24).

A amónia é então metabolizada a glutamina pelos astrócitos, que são células neurogliais responsáveis por manter a barreira hematoencefálica e destoxificar a amónia, e este aumento da concentração de glutamina vai provocar um inchaço dos astrócitos, alterações morfológicas e consequente disfunção celular.

A exposição dos astrócitos à amónia também induz a produção de espécies reativas de oxigénio que vão induzir a ativação da cascata inflamatória, havendo libertação de citocinas pró-inflamatórias que poderão modular a gravidade da doença contribuindo para a inflamação e edema cerebral.

Além disso, foi comprovado por meio de estudos que o crescimento excessivo da flora intestinal patogénica, juntamente com a integridade da barreira intestinal prejudicada em doentes com cirrose, pode provocar endotoxemia sistémica e resposta inflamatória resultante.

As *guidelines* para o tratamento clínico da EH focam-se essencialmente na diminuição da produção intestinal de amónia e na sua acumulação sistémica, de maneira a diminuir os consequentes efeitos neurotóxicos, recomendando o uso de lactulose, como tratamento de primeira linha, e a rifaximina, como terapêutica complementar (23).

A lactulose é um dissacarídeo sintético composto por galactose e frutose e não é absorvido, visto que a mucosa do intestino delgado humano não possui as enzimas necessárias para a fragmentar, chegando inalterada ao intestino grosso. No cólon, é decomposta pelas bactérias que compõem a flora intestinal em monossacarídeos, e depois em ácidos gordos voláteis, hidrogénio e metano, resultando numa acidificação e diminuição do pH (24, 25). Estas condições vão favorecer a conversão de amónia (NH₃), produzido pelas bactérias intestinais, na sua forma ionizada (NH₄⁺) que é incapaz de atravessar as membranas biológicas, sendo de seguida absorvida pelas bactérias do cólon que a vão utilizar como fonte de azoto para a síntese proteica. Por outro lado, a lactulose reduz a produção de amónia através da supressão de bactérias proteolíticas produtoras de urease envolvidas na produção de amónia por aumento das bactérias acidófilas.

A administração é normalmente feita oralmente na forma de xarope, mas também é eficaz em forma de enema, e a posologia nos casos de EH é de 30-45 ml, 3 a 4 vezes por dia como dose inicial, que pode ser ajustada para a dose de manutenção (15-30 ml) de modo a que sejam produzidas fezes moles, 2 a 3 vezes por dia (25, 26).

Conclusão:

Existem várias etapas cruciais na tomada de decisão para garantir o melhor tratamento para o doente, desde o modo de administração do fármaco à monitorização do número de evacuações para atingir a frequência necessária. A comunicação entre toda a equipa de saúde responsável é de extrema importância de modo a garantir a segurança do doente através da monitorização das alterações frequentes do estado mental e da medição com precisão do débito fecal, de modo a agir no tempo certo e evitar o agravamento do estado de saúde do mesmo.

3.2. Atividade 2 – Anticorpos monoclonais para o tratamento da enxaqueca

Contextualização:

No ambulatório geral, existe uma variedade enorme de fármacos para a maior parte das doenças, desde terapêuticas clássicas, às novas disponíveis no mercado. Durante a minha passagem por este setor, deparei-me com uma nova terapêutica para a prevenção de enxaquecas usando os anticorpos monoclonais Fremanezumab, Galcanezumab e Erenzumab, todos disponíveis e dispensados para este efeito no ambulatório. Como se trata de uma novidade, decidi investigar mais a fundo e perceber de que maneira os anticorpos atuam neste distúrbio.

Desenvolvimento:

A enxaqueca é uma perturbação caracterizada como a cefaleia primária mais comum mundialmente, o que significa que é causada por uma função anormal do cérebro, ao contrário das cefaleias secundárias em que a enxaqueca é uma consequência a uma doença subjacente. Os ataques tipicamente apresentam-se como cefaleias unilaterais latejantes, que duram de 4 a 72 horas, com sintomas associados, incluindo fadiga, náuseas e hipersensibilidade multisensorial, sendo deste modo uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, especialmente em indivíduos com menos de 50 anos. Na generalidade, os ataques iniciam-se com sintomas premonitórios característicos, como rigidez no pescoço, fotofobia, fadiga acentuada e dificuldade de concentração, que são fatores preditivos de uma cefaleia subsequente, podem incluir sintomas de aura (20%-30%) e estão associados a náuseas e alterações sensoriais multimodais (aversão ao toque, luz, som e cheiro). Pode também haver um envolvimento autonómico craniano considerável, provocando vermelhidão dos olhos, lacrimejo e rubor facial durante a crise. De seguida, há a fase da cefaleia e a fase pós-drómica em que se dá a resolução e fim do ataque (27, 28).

A fisiopatologia da enxaqueca prende-se numa alteração do processamento neuronal central, com ativação dos núcleos do tronco encefálico, depressão cortical disseminada e hiperexcitabilidade cortical, juntamente com um comprometimento do sistema trigeminovascular que, por consequente, vai induzir a libertação de neuropeptídeos, incluindo o péptido relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), responsável por modular a sinalização nociceptiva. A libertação destes neuropeptídeos vasoativos desencadeia a vasodilatação e a difusão de plasma, levando a uma inflamação nos vasos cranianos e dura-máter (29, 30).

A terapêutica com Fremanezumab, Galcanezumab e o Erenzumab, aprovada pela FDA em 2018, é o primeiro tratamento disponível no mercado baseado num mecanismo

específico da doença para a sua prevenção, visto que se tratam de moléculas que apresentam uma especificidade superior comparativamente aos medicamentos já disponíveis para o mesmo efeito, e apresentam um grande número de aplicações terapêuticas, como na enxaqueca crónica, na enxaqueca episódica, na cefaleia por uso excessivo de medicamentos e na cefaleia episódica em salvas (31).

Os anticorpos são antagonistas do CGRP que vão inibir a vasodilatação e a subsequente inflamação neurogénica através do bloqueio da libertação de CGRP em todos os locais da via da enxaqueca, sendo por este motivo um agente preventivo da enxaqueca. O Fremanezumab é um antagonista do ligando CGRP IgG2 humanizado, o Galcanezumab é um antagonista do ligando CGRP IgG4 humanizado e o Erenumab é um bloqueador dos recetores CGRP IgG2 (29). Quanto à posologia, todos têm uma dose correspondente e são administrados por via subcutânea mensalmente, à exceção do Fremanezumab que possui dois esquemas posológicos diferentes, sendo um mensal como os anteriores com uma dosagem baixa, ou trimestral com uma dosagem mais elevada (29, 32). Quanto aos efeitos adversos, os mais frequentes são reações no local da injeção devido à administração subcutânea, obstipação (Erenumab e Galcanezumab) e vertigens (Galcanezumab) (30, 32, 33, 34).

Conclusão:

Os resultados obtidos nos ensaios clínicos mostraram-se positivos e significativos, visto terem tido como população em estudo um grupo de indivíduos difícil de tratar que não beneficiaram nem toleraram tratamentos padrão anteriores, mas períodos longos de tratamento poderão revelar riscos que atualmente são desconhecidos, pelo que é necessário monitorizar e reportar qualquer evento suspeito (31). A sintomatologia, por ser diversa, acentua a complexidade desta patologia como uma doença que afeta todo o sistema nervoso, e o seu diagnóstico pode ser confundido pela variabilidade das características do ataque de pessoa para pessoa e de ataque para ataque no mesmo indivíduo. Deste modo, as crises de enxaquecas individuais podem responder de forma diferente às terapias agudas ou preventivas, sendo por isso necessário o desenvolvimento de diagnósticos mais exatos e melhorar a capacidade de prever cada resposta aos fármacos por meio de diferentes biomarcadores (31, 34).

3.3. Atividade 3 - Preparação de um medicamento manipulado não estéril:

Bicarbonato de sódio 1,4%, Nistatina e Lidocaína 2%

Contextualização:

As fórmulas magistrais, como qualquer medicamento, devem cumprir requisitos de qualidade, eficácia e segurança, e são usadas no tratamento de doentes individuais e em patologias específicas. Estas formulações possuem legislação própria, sendo reguladas pelos Decretos-Lei n.º 90/2004, de 20 de abril, e nº 95/2004, de 22 de abril e pela Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho, que aprova as “Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar” (35).

A preparação de um medicamento manipulado não estéril pode incluir a mistura de matérias-primas, a adição de matérias-primas a medicamentos e a mistura ou diluição com produtos-base, e este processo engloba um conjunto de operações de carácter técnico desde a preparação ao controlo. Deste modo, é necessário garantir as boas práticas de fabrico de modo a assegurar a correta dosagem e a inexistência de incompatibilidades e interações que possam comprometer a sua eficácia (36).

Desenvolvimento:

No HNM, é da responsabilidade do farmacêutico elaborar e validar a ficha de preparação baseando-se em fontes bibliográficas oficiais e válidas, supervisionar a preparação do manipulado, elaborar os rótulos e efetuar o controlo de qualidade. Quanto à preparação do manipulado, é efetuada pelo TSDT no setor da Unidade de Produção dos Serviços Farmacêuticos.

A ficha de preparação deverá conter o número do processo, o número de lote interno, o serviço, a dose prescrita, as matérias-primas utilizadas e respetivas quantidades, a designação do fármaco por DCI, o procedimento, os testes de controlo de qualidade, informação sobre o material necessário, informações gerais acerca do modo de conservação, tipo de preparação, via de administração, validade, observações caso se aplique, acondicionamento e indicação terapêutica e cópia do rótulo que identifica a preparação.

Modus Faciendi:

- 1- Selecionar o material necessário para a preparação;
- 2- Num matraz de volume adequado ao volume final da preparação adicionar 5000 ml de Bicarbonato de Sódio 1,4%;
- 3- Adicionar 600 ml de Nistatina suspensão oral (Mycostatin®);
- 4- Adicionar 100 ml de Lidocaína 2%;
- 5- Agitar muito bem e acondicionar de imediato cada 190 ml da Suspensão em frascos de vidro âmbar tipo III de volume adequado.

O rótulo deve conter o serviço, o nome do medicamento manipulado, o lote, a data em que foi preparado, a data de validade, que no caso desta preparação é de 10 dias, via de administração (via oral para gargarejos) e condições de conservação (temperatura ambiente ao abrigo da luz).

Esta preparação é utilizada no tratamento de mucosite oral maioritariamente de origem oncológica, e deve-se aos danos celulares induzidos pela radiação/quimioterapia que promovem a formação de espécies reativas de oxigénio no epitélio basal e nas células da submucosa, e desencadeia uma resposta inflamatória que conduz a danos nos tecidos e morte celular (37). O bicarbonato de sódio 1,4% ajusta o pH de modo a torná-lo mais básico e atua como tampão da solução, a nistatina é um anti-fúngico que vai impedir a proliferação fúngica nas cavidades e feridas existentes e a lidocaína 2% é um anestésico local adicionado com o objetivo de eliminar as dores e desconforto provocado pelas lesões na mucosa bucal (38, 39).

Conclusão:

Independentemente da escala ou complexidade da preparação, o objetivo de produzir preparações farmacêuticas eficazes e seguras mantém-se, podendo o mesmo ser alcançado por meio de definição de responsabilidades, procedimentos, processos e recursos de estrutura organizacional.

As preparações de medicamentos manipulados não estéreis apresentam vantagens incontestáveis, tanto a nível de permitir a implementação de terapêuticas personalizadas, como por permitir a associação de substâncias ativas que se justifiquem nos tratamentos e não estão disponíveis no mercado, como é o caso desta suspensão oral, que beneficiou consideravelmente os doentes oncológicos ajudando a atenuar a mucosite oral que é dos efeitos secundários mais marcantes neste tipo de situações.

3.4. Atividade 4 - Preparação de um medicamento manipulado estéril: seringas Ranibizumab

Contextualização:

Tal como os medicamentos manipulados não estéreis, os medicamentos manipulados estéreis também são regulados pelos mesmos decretos-lei e portarias. O fabrico de preparações estéreis está também regulado pela Portaria n.º 42/92 de 23 de janeiro, em que especifica que deve ser feito em áreas limpas num estado de limpeza convencionado e que têm de ser utilizadas antecâmaras alimentadas com ar devidamente

filtrado. As operações para a preparação dos componentes, preparação do produto, enchimento e esterilização têm de ser feitas em áreas limpas e separadas (35).

Desenvolvimento:

A preparação de manipulados estéreis no HNM é realizada na sala limpa da Unidade de Produção em Câmara de Fluxo Laminar Horizontal (CFLH), o que significa que apenas há a proteção do medicamento manipulado e não do operador nem do ambiente envolvente. A manipulação é efetuada pelo Operador A, correspondente ao TSDT com formação na técnica asséptica e treino na manipulação em CFLH e supervisionada e controlada pelo Operador B, que corresponde ao farmacêutico. Antes da preparação, o farmacêutico valida a prescrição médica e confirma com os enfermeiros do serviço se o tratamento se irá realizar no dia e horas estipulado e só após esta esta confirmação é que deve ser iniciada a preparação.

A ficha de preparação é muito semelhante à das preparações não estéreis, as únicas diferenças é que nas estéreis não consta registo de matérias-primas e é necessário registar a hora de início e de fim da preparação.

Para a entrada na CFLH, é obrigatório ambos os operadores utilizarem bata, touca descartável, luvas e máscara e todo o material que entra para a câmara deve ser esterilizado com álcool 70%. Dentro da câmara, o Operador A é responsável pelo manuseamento enquanto o Operador B prepara o material necessário, supervisiona o processo e acondiciona o produto final em sacos estéreis adequados e devidamente identificados para o transporte para os respetivos serviços.

Modus Faciendi:

- 1- Retirar do Kit a agulha de 18G (40 mm) com filtro de 5 µg e introduzir a agulha com filtro através do centro da rolha do frasco, até que toque no fundo do frasco na diagonal;
- 2- Retirar com a seringa do kit todo o líquido do frasco (16-17 UI) mantendo-o na posição vertical de modo a facilitar a aspiração completa;
- 3- Certificar que o êmbolo está suficientemente puxado para trás ao esvaziar o frasco, para que a agulha com filtro seja completamente esvaziada;
- 4- Manter a agulha com filtro introduzida na rolha do frasco e retirar a seringa. A agulha com filtro + frasco é desperdiçada;
- 5- Medir 6 UI de Ranibizumab com a seringa sem espaço morto (seringa graduada 50 UI)- 0,06 ml da solução de Ranibizumab;
- 6- Puxar o êmbolo para trás até aparecer uma bolha de ar na seringa (purga);
- 7- Acondicionar as seringas em mangas estéreis individualizadas;
- 8- Conferir, rotular e selar;

9- Envolver em saco de plástico preto com nome da preparação, serviço e nº de seringas.

O rótulo deve conter o serviço, o nome do medicamento manipulado, o lote, a data em que foi preparado, o nº de seringas preparadas, a via de administração, que neste caso é intravítrea, a quantidade preparada, indicar que é de uso imediato e que devem ser conservadas entre 2º a 8ºC. No caso das preparações intravítreas como esta, são os próprios farmacêuticos que entregam o manipulado aos serviços de modo a controlar e garantir que o circuito do fármaco, desde a sua produção à entrega, é feito corretamente.

O Ranibizumab tem variadas indicações terapêuticas, incluindo no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade, perda de visão devido a edema macular diabético, retinopatia diabética proliferativa, perda de visão devido a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana e perda de visão devido a neovascularização coroideia. Este fármaco é um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado, que vai ligar-se com elevada afinidade às isoformas do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A) humano e impede a sua ligação aos respetivos recetores, evitando a proliferação celular endotelial, neovascularização e exsudação vascular (40).

Conclusão:

O papel do farmacêutico na Unidade de Produção é indispensável, desde a validação da prescrição ao controlo de qualidade, o farmacêutico é o responsável por garantir a segurança e o cumprimento das boas práticas de fabrico, permitindo à Unidade de Produção satisfazer as necessidades individuais de cada doente.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Montelukaste: Risco vs Benefício

1. Introdução

Atualmente, as doenças inflamatórias crónicas estão a ganhar cada vez mais foco, principalmente a asma e a rinite alérgica, que levam a restrições na qualidade de vida do doente e a custos elevados para os sistemas de saúde. Em 2019, foi realizado um estudo sobre a utilização de antiasmáticos e broncodilatadores em Portugal entre 2000 a 2015 que revelou uma prevalência de cerca de 40% em doenças respiratórias crónicas. Neste estudo, foi identificado que o fármaco mais usado para estes distúrbios foi o Montelukaste, dados provavelmente influenciados pelo facto de também ser muito prescrito para outras patologias, como a rinite alérgica, que apresenta uma prevalência significativa na população. É expectável que, com o aumento das doenças respiratórias crónicas devido a diversos fatores como a exposição direta e indireta ao tabaco, poluição e infeções respiratórias em idades precoces, também aumente o consumo de antiasmáticos e broncodilatadores e, conseqüentemente, do consumo de Montelukaste (41).

Em 2020, a Food and Drugs Administration (FDA) emitiu um documento a anunciar alterações no folheto informativo do Montelukaste devido a estudos feitos acerca de efeitos neuropsiquiátricos ligeiros a graves reportados, de maneira a alertar os profissionais de saúde que, até então, desconheciam da regularidade e gravidade destes efeitos (42).

Deste modo, o risco-benefício deste fármaco é posto em causa, sendo necessário estudos aprofundados para perceber melhor este paralelismo.

2. Montelukaste

2.1. Indicação terapêutica

Este fármaco é o antagonista seletivo dos recetores dos leucotrienos mais usado, podendo também ser considerado um agente modulador de leucotrienos, e está atualmente indicado no tratamento e profilaxia da asma, na atenuação dos sintomas da rinite alérgica e na broncoconstrição induzida por exercício físico. As indicações *off-label* incluem doença pulmonar obstrutiva e apneia obstrutiva do sono (43). É prescrito tanto a adultos como a crianças, está disponível para toma oral e é usado como terapêutica adjuvante com corticosteróides inalados.

2.1.1. Asma

A asma é uma doença comum tanto na idade pediátrica como em adultos, com taxa de morbilidade e mortalidade e despesas de saúde significativas mundialmente.

A imunopatologia desta doença envolve a ativação do sistema imunitário adaptativo e inato por diferentes fatores conhecidos, como alergenicos, infeções, poluição, mutações genéticas, entre outros. Estes fatores, através de uma combinação de respostas T helper (Th) 1, 2 e 17 e juntamente com uma predisposição genética subjacente, vão estimular a inflamação da via aérea, provocando edema nas vias aéreas, hipersecreção de muco e remodelação das vias aéreas com consequentes alterações estruturais permanentes nos vários endótipos da asma. Os diferentes endótipos apresentam fenótipos semelhantes, mas diferem no tipo de mecanismo biológico.

A resposta Th1 é normalmente desencadeada em situações de infeção, particularmente por vírus, que vão aumentar a regulação do interferão- γ e da interleuquina (IL) 27, auxiliando na remoção do agente patogénico, estando também envolvido na inflamação das vias respiratórias.

Na resposta Th17, há a produção e libertação da IL-17 e da IL-22, que induzem a remodelação das vias aéreas.

A resposta Th2 é desencadeada por alergenicos que são inalados e apresentados pelas células dendríticas nas vias respiratórias às células T naïve, que ativam a produção de células Th2. Estas vão libertar citocinas, nomeadamente IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, em que as IL-4, IL-9 e IL-13 vão estimular a libertação de IgE pelas células B, sendo a IgE a responsável pela desgranulação dos mastócitos e consequente libertação de mediadores, como a histamina e leucotrienos, causando broncoconstrição. Estes mecanismos são perpetuados por outras citocinas de modo a manter a produção das interleuquinas referidas anteriormente, visto que a IL-5 é importante para manter os níveis de eosinófilos, enquanto a IL-9 e a IL-13 contribuem para a produção de muco (44).

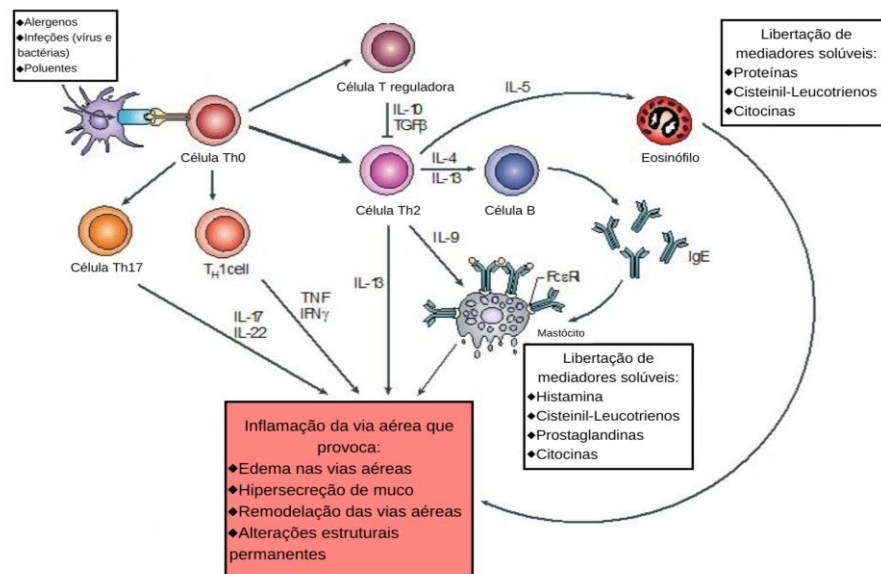


Figura 1- Fisiopatologia da asma. Adaptado de (45).

Os objetivos a longo prazo para o tratamento da asma consistem em controlar os sintomas e minimizar o risco futuro de exacerbações, da limitação persistente do fluxo aéreo, de mortalidade e de efeitos secundários relacionados com o tratamento. Os principais fármacos utilizados são da classe dos corticosteróides, beta-agonistas de longa duração e de curta duração e moduladores de leucotrienos (46).

2.1.2. Rinite alérgica

A rinite alérgica é uma das doenças crônicas mais comuns nos países desenvolvidos, que causa grandes encargos financeiros e incapacidades em todo o mundo. É caracterizada por espirros, congestão nasal, prurido nasal e rinorreia, que tem como causa reações mediadas pela imunoglobulina E (IgE) e alergenoinalados juntamente com um perfil genético predisposto.

A resposta imunitária tem início com uma fase de sensibilização, quando há uma exposição pela primeira vez a um alérgeno sem presença de sintomas. Durante esta fase, as células dendríticas na mucosa nasal absorvem o alérgeno, processam-no e transportam-no para o nódulo linfático de drenagem, onde é apresentado a células T CD4+ naíve ativando-as e desencadeando um processo de diferenciação em células T helper tipo 2 específicas do alérgeno. Estas células induzem a ativação e a diferenciação das células B em células plasmáticas que produzem a IgE específica do alérgeno, que de seguida entra na circulação e liga-se ao recetor IgE de alta afinidade na superfície das células efetoras, como mastócitos e basófilos. Estes processos conduzem à formação de um conjunto de células Th2 e células B específicas de memória.

Aquando de uma segunda exposição, o alérgeno liga-se à IgE das células efectoras provocando a sua ativação na mucosa nasal, desencadeando a libertação de mediadores, incluindo histamina e leucotrienos, que são os responsáveis pelos sintomas agudos da rinite alérgica. A produção subsequente de citocinas pelas células Th2 específicas de memória induz um recrutamento de eosinófilos em poucas horas, que dá origem a um infiltrado inflamatório levando a mais sintomas e alterações nos aspetos funcionais da mucosa nasal (47).

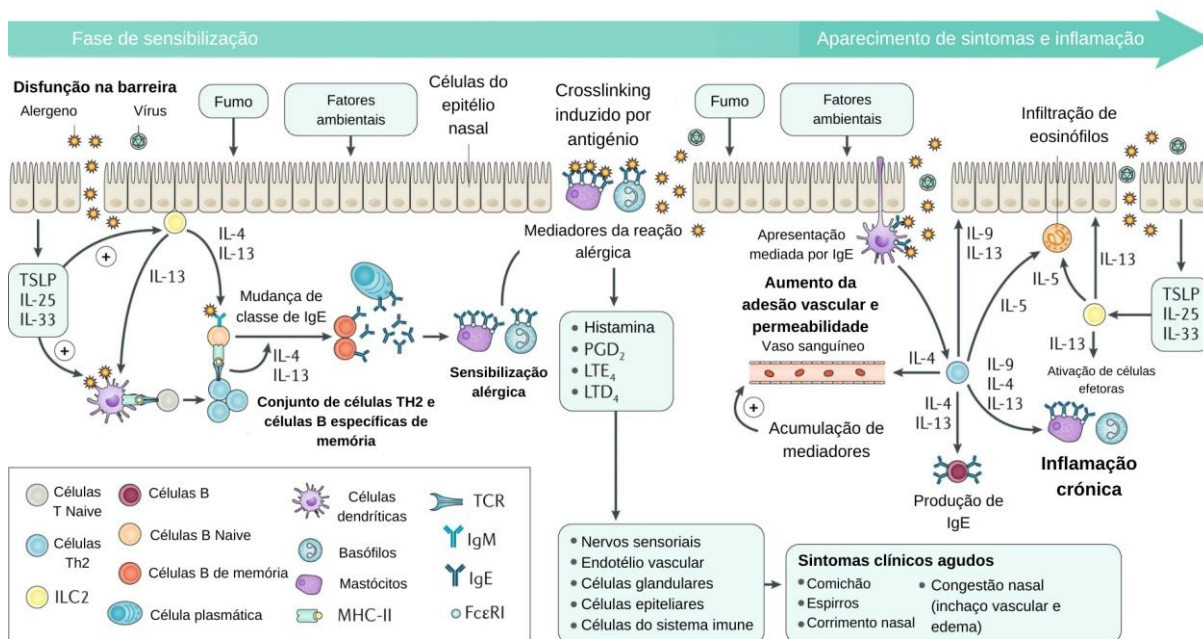


Figura 2- Fisiopatologia da rinite alérgica. Adaptado de (47).

Os tratamentos para esta patologia passam pela educação da população, prevenção de alérgenos, farmacoterapia e, em casos mais graves, imunoterapia específica de alérgeno. A farmacoterapia é eficaz na maioria dos doentes e, quando corretamente implementada, melhora a qualidade de vida, sendo que as principais classes de fármacos utilizados são os antagonistas-H₁, corticosteróides e antagonistas dos recetores dos leucotrienos (47).

2.1.3. Broncoconstrição induzida por exercício físico (BIE)

Define-se como uma condição médica onde há o estreitamento agudo das vias aéreas, classificado como transitório e reversível, que ocorre durante ou após a prática de exercício físico e pode ser observada quer em indivíduos com asma crônica, quer em indivíduos saudáveis. Os sintomas característicos incluem tosse, aperto do peito, dispneia, pieira, produção excessiva de muco e sensação de baixa forma física. O BIE ocorre

geralmente dentro de 2-5 minutos após o exercício, atinge o seu pico após 10 minutos e resolve-se em, aproximadamente, 60 minutos.

Atualmente, a teoria osmótica é amplamente aceita como o mecanismo subjacente estabelecido, que sugere um aumento da ventilação nas vias aéreas durante os períodos de exercício com consequente perda de água das superfícies das vias aéreas por evaporação, desidratando assim essas superfícies e iniciando os eventos que levam à contração do músculo liso brônquico. Durante a hiperventilação provocada pelo exercício, ocorre uma alteração osmótica transitória na superfície das vias aéreas devido à redução do volume líquido do epitélio, que por sua vez, desencadeia a desgranulação dos mastócitos. Consequentemente, há uma liberação de prostaglandinas, leucotrienos, histamina e triptase, que vão mediar a contração do músculo liso das vias aéreas e aumentar a produção de muco e a permeabilidade microvascular e ativar os nervos sensoriais, sendo o principal estímulo para a broncoconstrição e edema das vias aéreas (48).

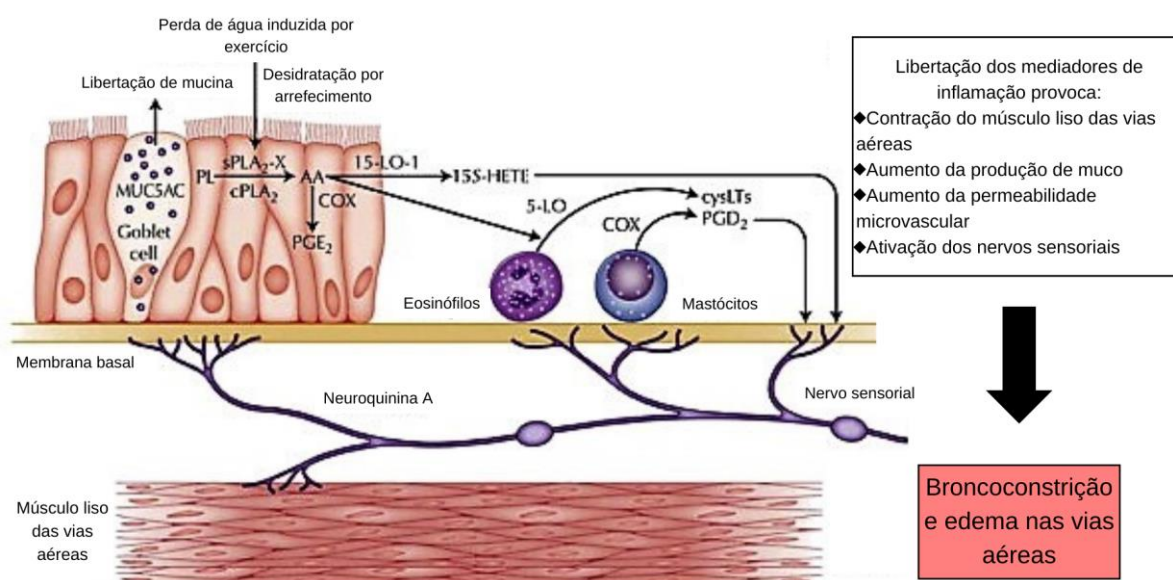


Figura 3- Fisiopatologia da BIE. Adaptado de (49).

Para os indivíduos que não sofrem de asma crônica, o tratamento não farmacológico deve centrar-se no alívio da broncoconstrição e na prevenção da ocorrência da mesma, de modo a permitir a prática de exercício físico com sintomas respiratórios mínimos, e se este não for suficiente, deve-se iniciar tratamento farmacológico com beta-agonistas de curta duração, antagonistas dos recetores dos leucotrienos e cromonas. Já nos indivíduos que sofrem de asma, é recomendado seguir as *guidelines* sendo as

principais classes de fármacos utilizadas os beta-agonistas de longa e curta duração, corticosteróides e antagonistas dos recetores dos leucotrienos (48).

2.2. Mecanismo de ação

Como já referido anteriormente, o Montelukaste pertence ao grupo dos antiasmáticos e broncodilatadores antagonistas dos recetores dos leucotrienos.

Se analisarmos as patologias mencionadas anteriormente, percebemos que os cisteinil-leucotrienos (LTC₄, LTD₄ e LTE₄), potentes agentes anti-inflamatórios que pertencem a uma família de mediadores lipídicos provenientes do ácido araquidónico, são libertados por várias células, como mastócitos e eosinófilos, e vão ligar-se aos recetores dos cisteinil-leucotrienos (Cys LT) que se encontram nas vias respiratórias, sendo os responsáveis pela broncoconstrição, secreção de muco, permeabilidade vascular e mobilização de eosinófilos. O Montelukaste, composto ativo por via oral, liga-se com alta afinidade e seletividade ao recetor Cys LT₁, impedindo a ligação dos Cys LT e os seus efeitos nas vias respiratórias. Estudos clínicos mostraram que o tratamento com este fármaco inibiu as fases precoce e tardia da broncoconstrição provocada por estimulação antigénica, diminuiu a quantidade de eosinófilos circulantes no sangue periférico em adultos e idade pediátrica e constataram uma melhoria no controlo clínico da asma (50).

Após ensaios clínicos, inicialmente foram identificados cinco metabolitos provenientes da metabolização de fase I pelo CYP450, e dois metabolitos provenientes da metabolização de fase II por glucoronidação, mas estudos mais aprofundados revelaram a existência de nove de fase I e nove de fase II, sendo que não foram resgistadas diferenças na metabolização entre adultos e crianças (51). O fármaco é caracterizado por uma biodisponibilidade de 60 a 70% e elevada capacidade para se ligar às proteínas plasmáticas (>99%), apresentando pouco ou nenhum efeito de género nas suas propriedades farmacocinéticas (52).

2.3. Efeitos neuropsiquiátricos

O Montelukaste pertence à família *Lucaste*, constituída por fármacos considerados seguros e bem tolerados, adequados para o uso a longo prazo, que apresentam baixa toxicidade e reações adversas relativamente escassas e ligeiras. No entanto, no ensaio de fase IV, ou estudo de vigilância pós-comercialização, foram documentadas a ocorrência de efeitos adversos causados pela monoterapia e pela terapêutica co-adjuvante com Montelukaste (52).

A potencial associação entre o uso de Montelukaste e comportamentos suicidas foi previamente evidenciado com base em resultados de diferentes bases de dados, incluindo o sistema de notificação de efeitos adversos da FDA, o FAERS. Esta informação levou a FDA a emitir vários avisos relativamente ao risco acrescido de efeitos adversos neuropsiquiátricos resultantes da toma de Montelukaste e de outros antagonistas dos leucotrienos, mas apenas considerado como precaução. No entanto, em março de 2020 a mesma emitiu uma advertência no folheto informativo do fármaco devido às recentes notificações de efeitos adversos graves que necessitaram de especial atenção.

Os relatos pós-comercialização reportados no FAERS dos efeitos neuropsiquiátricos prendem-se, especificamente, em episódios de depressão, ansiedade, distúrbios de sono, como insónias, agressão, agitação, ideação suicida, tentativas de suicídio e mesmo suicídios levados a cabo com sucesso (53). As crianças mostram-se ser as mais afetadas, visto que a maioria das prescrições são destinadas a esse grupo de risco, e estudos demonstraram que crianças a quem foi prescrito Montelukaste para o controlo da asma tiveram quase o dobro da probabilidade de eventos neuropsiquiátricos, em comparação com as que tomaram outros medicamentos de manutenção da asma. (54) Alguns estudos evidenciaram a resolução clínica dos eventos adversos aquando da cessação da terapia com o fármaco em evidência, que ressurgiram após o reinício da terapia (43).

Atualmente, os mecanismos biológicos responsáveis pelos eventos neuropsiquiátricos não são totalmente conhecidos, mas estudos direcionados nesse sentido foram efetuados e permitiram-nos ter um ponto de partida para futura investigação e melhor compreensão deste fenómeno. Foi efetuado um estudo aprofundado ao metabolismo do Montelukaste e seus metabolitos de maneira a explicar a neurotoxicidade exercida, que evidenciou possíveis mecanismos responsáveis.

Dos metabolitos identificados, um conjugado Montelukaste-GSH suscitou especial atenção, já que a GSH (glutathione) desempenha um papel importante na proteção das células contra o stress oxidativo, especialmente a nível cerebral. No estudo feito em ratos, foi observada a sua diminuição no tecido cerebral devido a esta associação, causado por um estado oxidativo, o que compromete as vias de destoxificação no cérebro. Para além disso, esta diminuição dos níveis de GSH pode afetar os níveis de L-glutamato visto que este é obtido através da degradação da GSH, e por conseguinte, ter impacto na progressão de perturbações neuropsiquiátricas.

Os resultados do tratamento de ratos com o fármaco sugerem que este provoca uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), promovendo uma hiperativação do mesmo que leva a alterações do metaboloma e proteoma, comprovado pelos elevados níveis de corticosterona encontrados no cérebro, rins e plasma, pela

desregulação das vias dos neuroesteróides e pelos níveis alterados de neurotransmissores. Verificou-se também que as proteínas responsáveis pela regulação do sono/vigília e as proteínas envolvidas na manutenção do sistema redox encontravam-se alteradas. Todos estes efeitos observados aparentam ser dependentes da dose e concluem que a exposição ao fármaco está associada a eventos de stress nos neurónios.

Dentro do mesmo estudo, foi ainda avaliado o efeito do fármaco em neurónios isolados de galinha durante o desenvolvimento neuronal, o qual mostrou que o Montelukaste exerce efeitos mais visíveis durante a fase de maturação sináptica comparado com a fase de formação sináptica. Deste modo, este desfecho poderá traduzir-se numa maior incidência de reações adversas medicamentosas em crianças (51).

3. O papel do farmacêutico no ato da dispensa

No contexto da farmácia comunitária, o farmacêutico possui um papel crucial na dispensa do fármaco, pois cabe-nos a nós garantir a segurança do utente. No que diz respeito à prescrição, o médico deve sempre considerar cuidadosamente todos os riscos e benefícios do tratamento relativamente aos fatores de risco pré-existentes, como ansiedade e depressão. No entanto, aquando da dispensa, é crucial que se reforce algumas recomendações, tais como alertar para a possibilidade de ocorrência dos efeitos adversos anteriormente mencionados após o início da toma frisando a importância de manter-se alerta caso algum sintoma surja e procurar aconselhamento médico se necessário, e aos cuidadores reforçar a importância da supervisão aos doentes medicados.

Numa situação em que isto se verifique e o farmacêutico tiver conhecimento, deve notificá-la ao INFARMED, que possui uma plataforma digital, o Portal RAM, acessível tanto a utentes como a profissionais de saúde, que permite a notificação de qualquer suspeita de reações adversas a medicamentos. Após submissão, o processo é seguido e avaliado por um avaliador clínico pertencente ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), e é posteriormente enviado para a EudraVigilance, que é a base de dados de notificação europeia gerida pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) (55). Deste modo, é essencial juntar esforços e notificar potenciais problemas de segurança para que sejam avaliados de modo a procurar estabelecer a existência de uma relação causal entre a administração de um medicamento e uma suspeita de reação adversa e, assim, incluir no folheto informativo e Resumo das Características do Medicamento e contribuir para a consciencialização dos utentes e profissionais de saúde.

4. Conclusão

Após análise dos benefícios do fármaco no tratamento das diferentes patologias e o risco de ocorrência de eventos adversos, a FDA concluiu que deveria haver uma limitação do fármaco quando utilizado para tratar a rinite alérgica visto apresentar uma avaliação risco-benefício desfavorável devido à gravidade potencial de eventos neuropsiquiátricos que poderão ser evitados usando outro fármaco pertencente à ampla oferta de opções de tratamento alternativos com perfis de segurança e eficácia bem estabelecidos. Quanto ao tratamento da asma, a FDA também entrevistou e recomendou que a decisão risco-benefício fosse tomada com base numa avaliação individual da situação, principalmente se possuírem histórico de doenças mentais (42). Assim, é urgente continuar a investigar os mecanismos de toxicidade de maneira a entender melhor o aparecimento dos efeitos adversos e conseguir contorná-los.

Já a nós farmacêuticos, é da nossa responsabilidade educar e sensibilizar a população face a este problema e promover a notificação no Portal RAM.

Tema 2 – Dupilumab no tratamento de dermatite atópica

1. Introdução

A Dermatite atópica (DA) é uma das doenças inflamatórias da pele mais comuns que afeta adultos e crianças em todo o mundo. A DA que surge na infância, em 50% dos casos é diagnosticada no primeiro ano de vida, e em 85% é diagnosticada até os cinco anos de idade. Apesar de normalmente a doença resolver-se durante a infância, sabe-se que entre 20% a 50% dos casos persiste na idade adulta (56).

Apesar de não haver estudos sobre a prevalência real da DA em Portugal, estima-se que existam cerca de 360.000 doentes em Portugal, o que equivale a 3,5% da população, e destes, 20% apresentam doença moderada a grave, o que equivale a cerca de 70.000 indivíduos. A ocorrência de DA apresenta-se de forma diferente nos diversos grupos etários, estimando-se que a prevalência em crianças (<12 anos) seja de 11% a 15,5%, em adolescentes (12-17 anos) seja de 8% a 9% e em adultos (>18 anos) seja de 0,61% a 2,64%, sendo que se prevê que a tendência seja o aumento da incidência em doentes com menos de 18 anos (57).

Em Portugal, um estudo feito em 2020 evidenciou que 36% dos indivíduos que sofrem de DA, consideram que a doença tem um impacto muito significativo ou extremamente significativo no seu dia-a-dia. Os relatos passam por frequentes perturbações de sono (em 34% dos casos), depressão e ansiedade, e referem um agravamento dos sintomas após realizar tarefas diárias simples, como por exemplo praticar desporto ou tomar banho. O mesmo estudo aponta ainda que 73% dos doentes nacionais sentem impacto na qualidade de vida, sendo esta a principal consequência, mas também apresenta custos elevados associados à perda de produtividade, verificando-se uma média anual de absentismo de 2,7 dias devido à DA mundialmente (57, 58).

O nosso conhecimento relativamente a esta patologia e aos seus mecanismos patogénicos complexos tem progredido, dando origem a novas intervenções terapêuticas específicas que têm impacto especialmente nos casos de DA grave. Esta evolução nas terapêuticas disponíveis oferece aos doentes uma opção de tratamento mais segura comparativamente aos tratamentos tradicionais, acompanhado de excelentes resultados clínicos (59).

2. Dermatite atópica

2.1. Causas e sintomas

A DA é uma doença inflamatória crónica, caracterizada por pele seca com descamação, edema, prurido, vesiculação, eritema, liquenificação e fissuração. A doença tem diferentes graus de gravidade, podendo ser classificada como ligeira, moderada ou grave consoante a percentagem da área corporal afetada, a evolução da doença e a intensidade dos sinais e sintomas (57). Adicionalmente às manifestações físicas e psicológicas, nos casos de DA moderada a grave, os doentes apresentam comorbilidades como asma, alergias alimentares, infeções cutâneas, dermatite de contacto, dores, distúrbios de sono e rinite alérgica (60).

Quanto à sua origem, por ser uma doença complexa e multifatorial, sabe-se que resulta da interação de vários fatores genéticos, ambientais e imunológicos que provoca uma desregulação do sistema imunológico e disfunção da barreira da pele. A previsão do aumento da incidência da DA em jovens com menos de 18 anos é justificada com base no aumento dos fatores de riscos associados à doença, como um estilo de vida mais urbano, que influencia devido à maior exposição à poluição, e outros fatores relacionados com os hábitos de higiene, alimentação, níveis de stress elevados, entre outros (57).

2.2. Diagnóstico

O diagnóstico clínico da DA é feito sem testes laboratoriais definitivos e apenas baseado na apresentação clínica da doença e no histórico do doente com exclusão de outras patologias eritematosas e eczematosas. Em crianças e bebés o diagnóstico é normalmente direto, mas em casos mais graves e em adultos, este pode ser mais difícil (56, 61).

No caso dos bebés, há o aparecimento de pápulas e pápulo-vesículas pela primeira vez normalmente entre os dois e os seis meses de idade, podendo formar grandes placas que exsudam e formam crostas. As zonas afetadas são normalmente as mãos, face e superfície dos membros, e com menos frequência o pescoço, couro cabeludo e o tronco. Nestes casos, no diagnóstico é necessário excluir a possibilidade de ser sarna, dermatite seborreica, psoríase ou dermatite de contacto, ou algum tipo de doença cutânea rara associada à presença de imunodeficiência, visto que as complicações e tratamentos são diferentes (56, 61).

Relativamente ao diagnóstico nos adultos, a apresentação clínica inicial da doença é mais heterogénea uma vez que existe uma maior variação na distribuição das lesões e na sua morfologia com uma maior predisposição para o seu aparecimento na cabeça, pescoço, mãos e pés. Nestas situações, é necessário distinguir o diagnóstico de DA com psoríase, linfoma cutâneo de células T, dermatite paraneoplásica e eczema, sendo que adicionalmente é importante avaliar o histórico de medicação do doente (56).

Assim, ao longo dos anos foram surgindo vários conjuntos de critérios para auxiliar no diagnóstico de DA. Os dois principais são os critérios de Hanifin-Rajka (H-R), que são abrangentes e usados como padrão, e os critérios do United Kingdom Working Party (UKWP), que são uma versão abreviada dos critérios H-R e mostram resultados mais positivos no diagnóstico em crianças do que em adultos (56).

Após o diagnóstico, é necessário determinar o grau de severidade da DA que é crucial para a monitorização da resposta ao tratamento. Deste modo, também foram desenvolvidas ferramentas para esta avaliação, que incluem o Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD), que é o mais usado, e o Eczema Area and Severity Index (EASI). Ambos são ferramentas validadas clinicamente e têm por base os sinais clínicos, a sua intensidade e a área corporal afetada, mas devido à sua complexidade, podem ser demasiado demorados para a prática clínica diária. Por outro lado, temos o Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) e o Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD) que também são validadas e demoram menos tempo, mas baseiam-se nos relatos do doente, podendo ser menos exatas. Assim sendo, é necessário considerar as vantagens e desvantagens de cada ferramenta e escolher qual delas é mais benéfica para a prática clínica diária (56, 61).

2.3. Fisiopatologia

Como já referido anteriormente, são vários os fatores que atuam em sinergia e provocam o aparecimento da doença, sendo os mais importantes os fatores genéticos, a presença de uma disfunção na barreira epidérmica, um desequilíbrio microbiológico da pele e uma resposta imunitária alterada (62).

2.3.1. Fatores genéticos e impacto na barreira epidérmica

Inicialmente, suspeitava-se que a DA teria uma origem genética após observar-se uma maior incidência em famílias com atopia, e mais tarde verificou-se que os filhos de pais com historial de doenças alérgicas teriam um maior risco de desenvolver DA. São muitos os genes responsáveis pela patogénese da doença que estão sujeitos a vários fenómenos hereditários, como alterações epigenéticas, *imprinting* genómico e penetrância incompleta dos genes (62).

Dos vários grupos de genes, os mais importantes são os que codificam proteínas que regulam a resposta imunitária inata e adquirida, e os que codificam proteínas funcionais e estruturais da epiderme. Mutações neste último grupo, mais especificamente no gene da filagrina, levam a uma diminuição da função da barreira epidérmica, sendo este considerado um dos principais fatores de risco para o aparecimento de DA estando relacionado com um fenótipo grave e de início precoce (62).

O gene da filagrina encontra-se localizado no complexo de genes de diferenciação epidérmica, e codifica para a proteína filagrina que é uma das principais proteínas estruturais do estrato córneo. O produto inicial do gene é a profilagrina, molécula altamente fosforilada rica em histidina, que é clivada por enzimas proteolíticas do grupo das serino-proteases e desfosforilada em monómeros de filagrina, sendo que estes vão agregar os filamentos de queratina e levar à formação do estrato córneo. Os produtos provenientes da degradação da filagrina, como o ácido urocânico e o ácido pirrolidona carboxílico, juntamente com as restantes proteínas que compõem o estrato córneo protegem a pele contra a perda excessiva de água, inibem o crescimento de *Staphylococcus aureus*, mantém o pH adequado e impedem a penetração de alérgenos nas camadas mais profundas da pele (62, 63, 64).

Quando existem mutações nestes genes, a síntese proteica fica comprometida e provoca um aumento da perda de água transepidérmica, pH elevado à superfície da pele, secura excessiva da pele e alteração das proporções e quantidades de triglicerídeos, ácidos gordos livres e ceramidas. Estes defeitos da barreira têm como consequência a degradação das ligações intercelulares, o aumento da permeabilidade epidérmica, o aumento da atividade das enzimas proteolíticas, a indução de citocinas pró-inflamatórias e a penetração de alérgenos na pele (62, 63, 64).

2.3.2. Fatores imunológicos

Outros fatores que têm um grande papel no desenvolvimento e manifestação da doença são os fatores imunológicos, caracterizados por perturbações na regulação do sistema imunitário.

Começando pelas anomalias no sistema imune inato, que deveria ser a nossa primeira linha de defesa contra ameaças exteriores, é constituído pela barreira epidermal, citocinas, células do sistema imunitário, péptidos anti-microbiais, microbiota cutânea e recetores de reconhecimento de padrões (PRR). Este grupo de recetores inclui os *toll-like receptors* (TLR), que têm como função distinguir os padrões moleculares associados a agentes patogénicos, que por sua vez contêm um domínio de oligomerização de ligação a nucleótidos ou *nod-like receptors* (NLR). Quando há a presença de polimorfismo nos TLR, há uma maior suscetibilidade de desenvolver-se DA devido ao aumento da colonização com *Staphylococcus aureus*, e dependendo da mutação, os NLRs podem provocar uma imunomodulação incorreta das doenças alérgicas (62).

Além disto, foi observado nos doentes com DA uma infiltração de células linfóides inatas do tipo 2 (ILC2) na pele danificada, que são uma família única de células efectoras do sistema imunitário que funcionalmente são semelhantes às células T, mas ao contrário

dessas, não possuem receptores clonais de antígenos. Estas células são responsáveis pela estimulação da produção e segregação de citocinas pró-alérgicas como a IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, o que indica que podem estar envolvidas na iniciação de uma resposta Th2 em várias doenças alérgicas (62, 63, 64).

Uma das características principais desta doença é a diferenciação dos linfócitos CD4 para, preferencialmente mas não exclusivamente, a linhagem Th2, sendo que a sua produção excessiva desencadeia a secreção de mais citocinas, como a IL-4, IL-5 e IL-13. Estas são responsáveis pela estimulação de IgE e eosinófilos no sangue e tecidos, e pelo processo inflamatório que vai agravar a disfunção da barreira epidérmica (62, 63).

Este conjunto de fatores que influenciam a destruição da epiderme, estimulam os queratinócitos a produzir ainda mais citocinas pró-inflamatórias, que em conjunto com a IL-17 proveniente da linhagem Th17, resultam na redução da expressão de filagrina e involucrina na epiderme. Ora como já mencionado anteriormente, se não há a síntese destas proteínas, não é possível realizar a reconstrução da barreira, continuando este ciclo vicioso que provoca uma exacerbação da resposta inflamatória (62, 63, 64).

2.3.3. Mecanismos neuroimunológicos

O prurido atópico, característico da DA, pode ter origem em doenças imunitárias envolvidas na patogénese da doença. Pelos processos já mencionados anteriormente, há a libertação de citocinas pró-inflamatórias e péptidos, sendo o mediador mais conhecido a IL-31 produzida pelas células Th2, que ativam os mecanismos do prurido. A IL-31 liga-se aos respetivos recetores nos neurónios sensoriais e através de canais iónicos, dá origem ao prurido, mas também estimula a ramificação e prolongamento das fibras nervosas que vai exacerbar a sensação de comichão. No entanto, também a IL-4 e a IL-13 estão envolvidas neste processo, e a IL-4 apresenta uma função adicional que consiste no potencial aumento do prurido através da sensibilização de neurónios a variados estímulos (62, 63, 64).

Para além disto, ainda há o problema do ciclo de feedback “prurido-coçar”, que baseia-se na danificação dos queratinócitos epiteliais devido ao ato de coçar, resultando na libertação de citocinas provenientes das células Th2 e de citocinas pruriginosas tanto pelos queratinócitos, como pelas células do sistema imunitário. A interação entre os fatores do prurido e os nervos sensoriais instiga a vontade de continuar a coçar, dando continuidade a este ciclo vicioso (62).

2.3.4. Microbiota

A microbiota cutânea é a flora bacteriana constituída por todos os microrganismos que habitam na superfície da pele, incluindo fungos, protozoários e vírus, e a sua composição qualitativa e quantitativa varia de indivíduo para indivíduo e difere dependendo da sua localização no corpo e de outros fatores (como temperatura, humidade, pH da pele, entre outros). Estes microrganismos criam um sistema de relações mútuas em que beneficiam do hospedeiro, designando-se por comensalismo, e mantêm a pele saudável devido à diversidade de espécies, elevada estabilidade ao longo do tempo e através da proteção da barreira epidérmica (62).

Na DA, verifica-se um desequilíbrio na microbiota com redução das bactérias comensais do género *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium* e *Proteobacteria*, e com aumento do género *Staphylococcus*, particularmente *Streptococcus aureus*. O *S. aureus* é uma bactéria Gram-positiva que é habitualmente encontrada na pele e no trato respiratório superior, tem uma maior prevalência nas lesões do que na pele saudável, e através dos seus mecanismos de virulência causa infeções cutâneas, intensifica a inflamação e destrói ainda mais a barreira epidérmica. A sua colonização é favorecida devido à estrutura danificada do estrato córneo, da quantidade reduzida de filagrina, da quantidade reduzida de peptídeos anti-microbianos e do pH da pele elevado (62, 63, 64).

2.4. Tratamento

Uma vez que a DA é uma doença crónica que não pode ser curada, o plano terapêutico prende-se por estratégias e terapias direcionadas para a minimização do impacto dos sintomas associados à doença.

A terapêutica de primeira linha no caso de doença ligeira, consiste em medidas gerais de cuidados de pele com a utilização diária de emolientes juntamente com corticosteróides tópicos e/ou inibidores tópicos de calcineurina (57, 65). Já nos casos de doença moderada a grave, poderá ser necessário adicionar terapêuticas sistémicas, como metotrexato, ciclosporina e corticosteróides orais, ou mesmo recorrer a terapêuticas alternativas como a fototerapia correndo o risco de sofrer efeitos adverso significativos. No entanto, recentemente surgiram novas terapêuticas que vieram revolucionar o tratamento da doença, como os medicamentos biológicos e pequenas moléculas (57).

3. Dupilumab - novo tratamento

O Dupilumab é o primeiro fármaco biológico aprovado para o tratamento da DA, considerado um modificador da doença a longo prazo que não se destina nem é adequado para uma intervenção aguda numa situação de crise grave, visto que são necessárias várias semanas até ser possível observar o efeito do fármaco. Este apresenta resultados

dos ensaios clínicos randomizados promissores, tornando-se uma adição valiosa ao arsenal terapêutico já disponível, principalmente para os casos mais graves (66). É classificado como um medicamento biológico por ser um anticorpo monoclonal humano e foi aprovado pela FDA em março de 2017, sendo aprovado pela EMA e INFARMED em setembro do mesmo ano.

Inicialmente, foi testado em doentes com asma persistente e eosinofilia, onde foi observado uma melhoria da função pulmonar com redução das crises agudas e diminuição das células Th2. Como a DA e a asma são patologias muito semelhantes geneticamente e ambas apresentam os mesmos mediadores da inflamação, seguiram-se ensaios clínicos direcionados para a dermatite atópica onde foi estabelecido a sua utilização principal (66).

3.1. Farmacocinética

O Dupilumab é administrado pela via subcutânea e, inicialmente, a dose recomendada é de 600 mg em duas injeções de 300 mg (em locais de injeção diferentes), seguindo-se de uma dose de manutenção de 300 mg administrada de duas em duas semanas, sendo que demora cerca de 1 semana para atingir a concentração sérica máxima, e cerca de 16 semanas para atingir a concentração no estado estacionário. A sua biodisponibilidade varia entre 61% a 64% e a taxa máxima de eliminação mediada pelo alvo foi estimada em 0,968 mg/L/d. O volume total de distribuição mimetiza o do soro e é sensivelmente $4,8 \pm 1,3L$ (66, 67, 68).

Quanto ao metabolismo, este ainda não foi definido e requer mais estudos, mas como se trata de um anticorpo monoclonal, não se espera que sofra um metabolismo hepático significativo, mas sim que tenha um metabolismo semelhante ao das IgGs endógenas, que consiste numa degradação inespecífica em péptidos e aminoácidos de dimensões mais reduzidas (68, 69).

Quanto à eliminação, por ser um anticorpo monoclonal não sofre eliminação renal significativa, mas é eliminado por vias paralelas lineares e não lineares. Em concentrações altas, o fármaco é eliminado maioritariamente através de uma via proteolítica não saturável, e em concentrações baixas, sofre uma eliminação não linear saturável por meio do alvo IL-4R α (68, 69).

3.2. Mecanismo de ação

A IL-4 e a IL-13, provenientes da inflamação, são as principais impulsionadoras da doença inflamatória de tipo 2 e têm como função modular a expressão genética de maneira a regular a diferenciação das células Th2 e a ativar células inflamatórias, nomeadamente os macrófagos e os mastócitos.

Existem dois tipos de recetores a que estas interleucinas se vão ligar: o recetor de tipo I é composto pela cadeia IL-R α e por uma cadeia γ , e é expresso sobretudo nos linfócitos com o objetivo de controlar a diferenciação das células Th2; o recetor de tipo II é composto pela cadeia IL-R α e pela cadeia IL-13R α 1, e encontra-se principalmente nas células mielóides e residentes. É necessário destacar que a cadeia IL-4R α tem o papel mais importante, pois é ubiquamente expressa em células imunes inatas e adaptativas de modo a promover a sinalização de IL-4 e IL-13, sendo o principal alvo para o Dupilumab.

Deste modo, o Dupilumab vai ligar-se competitivamente à subunidade IL-4R α e inibir a sinalização da IL-4 através do bloqueio do recetor de tipo I, e a sinalização de ambas IL-4 e IL-13 ao bloquear o recetor de tipo II, resultando numa alteração do transcriptoma da DA dependente da dose. As diferenças na expressão genética após administração do fármaco incluem a regulação negativa de mediadores inflamatórios e marcadores de proliferação epidérmica, e regulação positiva de proteínas do metabolismo lipídico, estruturais e da barreira epidérmica, contribuindo para a normalização e regeneração da pele (66, 67, 68, 70).

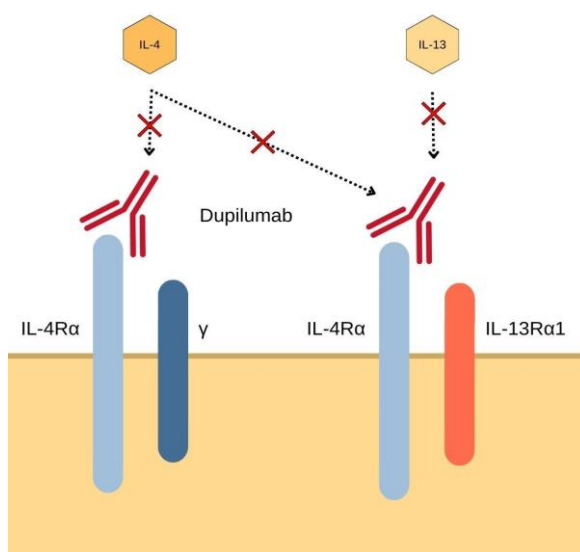


Figura 4- Mecanismo de ação do Dupilumab. Adaptado de (71).

3.3. Efeitos adversos

Os novos fármacos biológicos introduzidos recentemente no mercado, onde se inclui o Dupilumab, apresentam menos efeitos adversos comparativamente às terapias já existentes, resultando numa melhoria da qualidade de vida do doente e da produtividade no trabalho e/ou escola graças à melhor gestão da doença que se manifesta pela diminuição dos sintomas e efeitos adversos.

Falando especificamente dos imunossupressores convencionais, algum dos efeitos adversos mais graves passam pela insuficiência renal, hepatotoxicidade, pancitopenia e, o mais preocupante, o aumento do risco de infecções, sendo o Dupilumab por comparação mais seguro, até porque pensa-se que o mesmo reduz o risco de infecções cutâneas em doentes com DA (66).

Quanto aos efeitos adversos do fármaco em questão, o mais comum são as reações no local da injeção, que consiste maioritariamente em edemas transitórios ou eritemas e são toleráveis. No entanto, outro efeito adverso documentado é a conjuntivite que aparenta ser uma consequência específica, mas a sua causa não é totalmente compreendida (66, 72).

Vários relatórios destacaram os efeitos adversos oculares associados ao tratamento, demonstrando que variam desde uma conjuntivite ligeira, a perturbações oculares mais raras e graves que colocam em risco a visão, como por exemplo conjuntivite cicatrizante e inflamação intraocular. Mostrou-se também, por meio de um estudo multicêntrico de doentes a receber Dupilumab, que a proporção de doentes afetados por conjuntivite durante o tratamento é maior nos casos de DA moderada a grave comparativamente a situações de asma, rinossinusite crónica com pólipos nasais e esofagite eosinofílica.

Relativamente à patogénese responsável, acredita-se ser multifatorial, e existem algumas hipóteses já conhecidas. Sabe-se que nas células epiteliais e nos fibroblastos da conjuntiva humana e córnea, há a expressão de IL-4R α que estimula várias vias inflamatórias, podendo contribuir para a patogénese das manifestações oculares.

Posto isto, é colocada a hipótese da colonização por ácaros *Demodex*, em que após a morte dos ácaros, há a libertação de bactérias e toxinas que tem por consequência uma doença ocular semelhante à rosácea que se manifesta por inflamação local, composição defeituosa da película lacrimal e conjuntivite. Outra possível causa é a colonização por *Malassezia*, em que um estudo demonstrou que esta induz seletivamente uma inflamação induzida por células Th17, o que intensifica a dermatite. Por outro lado, o Dupilumab ao inibir a IL-4 e IL-13, reduz a densidade das células caliciformes e diminui a produção de mucina, o que resulta em conjuntivite irritativa (73). Deste modo, todos os doentes que apresentem sintomas oculares devem ser diagnosticados e tratados adequadamente e, se necessário, encaminhar para um oftalmologista para efetuar uma avaliação mais aprofundada e tratamento coadjuvante.

4. Conclusão

Em situações de DA moderada a grave, os doentes necessitam de cuidados especializados e de acompanhamento regular recorrendo tanto ao setor público como ao privado. Em Portugal, verificou-se que apenas cerca de 30% dos doentes são tratados exclusivamente em contexto público, confirmando-se que à medida que aumenta a gravidade da doença, a percentagem de doentes tratados exclusivamente no setor privado diminui. Para o doente ter acesso a terapias avançadas, é necessária a sua referência para o Serviço Nacional de Saúde após análise da situação por especialistas. No entanto, existem limitações, tais como: na triagem hospitalar, a DA não é classificada como prioritária em adultos, resultando em tempo de espera longos para uma primeira consulta; nos cuidados públicos, a dermatologia dá prioridade aos doentes com suspeita de casos oncológicos, afetando ainda mais a prioridade no caso de DA; a baixa cobertura dos médicos de família nos cuidados primários dificulta o processo de referência, o que dificulta o acesso a cuidados dermatológicos se não forem referenciados por privados (57). Posto isto, é urgente investir de modo a garantir a continuidade e igualdade dos cuidados dos doentes independentemente do contexto de modo a melhorar a adesão à terapia e consequentemente a qualidade de vida do doente e diminuir o impacto socioeconómico.

Quanto ao papel do farmacêutico, cada vez mais é evidente o aumento das situações de DA que surgem ao balcão, o que nos exige saber como atuar e em que altura é imperativo reencaminhar o utente aos cuidados primários.

Conclusão global

Finalizada esta unidade curricular, foi-me possível concluir que o farmacêutico é um profissional de saúde multidisciplinar e multifacetado. Ao longo destes seis meses, pude aprofundar o meu conhecimento e colocar em prática o conhecimento adquirido ao longo do curso e conhecer melhor o papel do farmacêutico, tanto na sociedade como em contexto hospitalar. O farmacêutico possui um papel crucial na literacia em saúde da população e no combate à desinformação, e tem o dever ético de priorizar as necessidades do doente independentemente do contexto.

Durante o meu estágio na FCC, toda a equipa demonstrou profissionalismo, rigor e cuidado em todos os aconselhamentos diariamente, e fizeram o seu melhor para transmitirem esses princípios pelos quais se seguem, o que me permitiu evoluir pessoalmente e profissionalmente, e aproximar-me da profissão. Neste contexto, o que provou ser mais desafiante foi a necessidade de se adaptar aos diferentes perfis de utentes e às dificuldades de comunicação e lidar com diferentes contextos socioeconómicos enquanto tentamos garantir a segurança e adesão aos tratamentos, mas foram estes mesmos desafios que me prepararam para qualquer situação.

Já no estágio em farmácia hospitalar o ambiente é completamente diferente onde não há contacto direto com o utente, mas o papel do farmacêutico não deixa de ser importante. No HNM, o farmacêutico tem um papel indispensável na rede de cuidados de saúde, desde a validação de prescrições à dispensa de medicação no ambulatório, sempre com o objetivo de prevenir erros de medicação, promover a adesão à terapêutica e assegurar a qualidade, eficácia e segurança dos tratamentos.

Assim, após conclusão do estágio curricular, fiquei a compreender melhor todas as vertentes em que o farmacêutico pode atuar, e que possuiu todas as competências técnico-científicas para atuar independentemente da situação. Terminei esta etapa sabendo que adquiri autonomia e capacidade de compreensão, integração de conhecimentos e resolução de problemas que são as ferramentas necessárias para iniciar o meu percurso como farmacêutica.

Bibliografia

- (1) Zhu, B., Shi, C., Park, C. G., Zhao, X., & Reutrakul, S. (2019). Effects of sleep restriction on metabolism-related parameters in healthy adults: A comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep medicine reviews*, 45, 18–30. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.02.002>.
- (2) Luís Filipe Cavadas e col., Abordagem Da Insónia Secundária Do Adulto Nos Cuidados de Saúde Primários, *Acta Med Port* 2011; 24: 135-144
- (3) Dopheide J. A. (2020). Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *The American journal of managed care*, 26(4 Suppl), S76–S84. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769>
- (4) Suni, E., & Singh, A. What to do when you can't sleep. Sleep Foundation. Disponível em: <https://www.sleepfoundation.org/insomnia/treatment/what-do-when-you-cant-sleep>
- (5) Bruni, O., Ferini-Strambi, L., Giacomoni, E., & Pellegrino, P. (2021). Herbal Remedies and Their Possible Effect on the GABAergic System and Sleep. *Nutrients*, 13(2), 530. <https://doi.org/10.3390/nu13020530>
- (6) Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata* in Neuropsychiatric Disorders-A Systematic Review. *Nutrients*. 2020 Dec 19;12(12):3894. doi: 10.3390/nu12123894. PMID: 33352740; PMCID: PMC7766837.
- (7) Vande Griend, J. P., & Anderson, S. L. (2012). Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA*, 52(6), e210–e219. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2012.12051>
- (8) Low, T. L., Choo, F. N., & Tan, S. M. (2020). The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia - An umbrella review. *Journal of psychiatric research*, 121, 10–23. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.10.022>
- (9) Costello, R. B., Lentino, C. V., Boyd, C. C., O'Connell, M. L., Crawford, C. C., Sprengel, M. L., & Deuster, P. A. (2014). The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutrition journal*, 13, 106. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-106>
- (10) Kyrou, I., Christou, A., Panagiotakos, D., Stefanaki, C., Skenderi, K., Katsana, K., & Tsigos, C. (2017). Effects of a hops (*Humulus lupulus* L.) dry extract supplement on self-reported depression, anxiety and stress levels in apparently healthy young adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover pilot study. *Hormones (Athens, Greece)*, 16(2), 171–180. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1738>
- (11) Sociedade Portuguesa de Cirurgia. A Compressão no Tratamento da Doença Venosa Crónica dos Membros Inferiores. Neves, J., Paulino, A. & Balhau, P. Fevereiro 2021.

http://panel.spcir.com/documents/publications/publicacao_17022021112736.pdf

(12) Mansilha, A., & Sousa, J. (2018). Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1669. <https://doi.org/10.3390/ijms19061669>

(13) Youn, Y. J., & Lee, J. (2019). Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *The Korean journal of internal medicine*, 34(2), 269–283. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.230>

(14) Zheng, Y., Zhang, R., Shi, W., Li, L., Liu, H., Chen, Z., & Wu, L. (2020). Metabolism and pharmacological activities of the natural health-benefiting compound diosmin. *Food & function*, 11(10), 8472–8492. <https://doi.org/10.1039/d0fo01598a>

(15) Graça, Luís. (2019). *Fármacos na gravidez e na amamentação*. 1º Edição. Lisboa: Lidel. ISBN: 978-989-752-465-3.

(16) Wilkerson, H., Datta, P., Rewers-Felkins, K., Baker, T., & Hale, T. W. (2021). Maternal Transfer of Cetirizine Into Human Milk. *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association*, 37(1), 135–138. <https://doi.org/10.1177/0890334420949847>

(17) Sodium Picosulfate. (2021). In *Drugs and Lactation Database (LactMed®)*. National Institute of Child Health and Human Development.

(18) Li, H., Zhang, P., & Xue, Y. (2020). A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: a randomized controlled clinical study. *Annals of palliative medicine*, 9(6), 3785–3792. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1674>

(19) Laboratórios INIBSA, S.A. (1966). Nausefe, (10 mg + 10 mg + 10 mg), comprimidos revestidos: resumo das características do medicamento.

(20) Thélin, C. S., & Richter, J. E. (2020). Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 51(4), 421–434. <https://doi.org/10.1111/apt.15611>

(21) Folheto informativo: Ainara. Disponível em: https://www.italfarmaco.pt/files/ugd/845540_1a93f292d3c6440c87f164e8524d4576.pdf

(22) Buckshee, K., & Baxla, A. (2018). Review article: emerging trends of diosmin treatment in haemorrhoids during pregnancy: a review. *Indian Obstetrics & Gynaecology*, Vol 8 No 1.

(23) Said, V. J., & Garcia-Trujillo, E. (2019). Beyond Lactulose: Treatment Options for Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology nursing : the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates*, 42(3), 277–285. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000376>

- (24) Levitt, M. D., & Levitt, D. G. (2019). Use Of Quantitative Modelling To Elucidate The Roles Of The Liver, Gut, Kidney, And Muscle In Ammonia Homeostasis And How Lactulose And Rifaximin Alter This Homeostasis. *International journal of general medicine*, 12, 367–380. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S218405>
- (25) Mukherjee, S., & John, S. (2022). Lactulose. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- (26) Generis Farmacêutica, S.A. (2006). Lactulose, 666,7 mg/ml, xarope: resumo das características do medicamento.
- (27) Goadsby, P. J., & Holland, P. R. (2019). An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurologic clinics*, 37(4), 651–671. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.008>
- (28) Charles A. (2018). The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 174–182. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0)
- (29) Peters G. L. (2019). Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *The American journal of managed care*, 25(2 Suppl), S23–S34.
- (30) Novartis Europharm Limited (2023). Aimovig, 70 mg, solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento.
- (31) Sevivas, H., & Fresco, P. (2022). Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *European journal of medical research*, 27(1), 86. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00716-w>
- (32) TEVA GmbH (2019). AJOVY, 225 mg, solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento.
- (33) Eli Lilly Nederland B.V. (2018). Emgality, 120 mg, solução injetável em caneta-pré-cheia: resumo das características do medicamento.
- (34) Raffaelli, B., Neeb, L., & Reuter, U. (2019). Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert opinion on biological therapy*, 19(12), 1307–1317. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1671350>
- (35) INFARMED: Manual de Farmácia Hospitalar (2005). Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
- (36) Conselho do Colégio da Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos (1999). Boas Práticas da Farmácia Hospitalar. 1ª Edição.
- (37) Brown, T. J., & Gupta, A. (2020). Management of Cancer Therapy-Associated Oral Mucositis. *JCO oncology practice*, 16(3), 103–109. <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00652>
- (38) Substipharm (2001). Mycostatin, 100.00 U.I./ml, suspensão oral: resumo das características do medicamento.
- (39) B. Braun Medical Lda. (2002). Lidocaína 2%, 20 mg/ml, solução injetável: resumo das características do medicamento.

- (40) Samsung Bioepis NL B.V. (2021). Byooviz, 10 mg/ml, solução injetável: resumo das características do medicamento.
- (41) INFARMED (2019). Utilização de antiasmáticos e broncodilatadores em Portugal. Ana Araújo. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+antiasm%C3%A1ticos+e+broncodilatadores+em+Portugal/dae9b2c7-f829-4692-ac05-e9535f17620e>
- (42) Clarridge, K., Chin, S., Eworuke, E., & Seymour, S. (2021). A Boxed Warning for Montelukast: The FDA Perspective. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(7), 2638–2641. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.057>
- (43) Paljarvi, T., Forton, J., Luciano, S., Herttua, K., & Fazel, S. (2022). Analysis of Neuropsychiatric Diagnoses After Montelukast Initiation. *JAMA network open*, 5(5), e2213643. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.13643>
- (44) Gans, M. D., & Gavrilova, T. (2020). Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatric respiratory reviews*, 36, 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.08.002>
- (45) A., A. (2012). The Use of Glucocorticoids in the Treatment of Acute Asthma Exacerbations. *InTech*. doi: 10.5772/53221
- (46) Global Initiative for Asthma (2023) . Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated May 2023. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>
- (47) Bousquet, J., Anto, J. M., Bachert, C., Baiardini, I., Bosnic-Anticevich, S., Walter Canonica, G., Melén, E., Palomares, O., Scadding, G. K., Togias, A., & Toppila-Salmi, S. (2020). Allergic rhinitis. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 95. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>
- (48) Aggarwal, B., Mulgirigama, A., & Berend, N. (2018). Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ primary care respiratory medicine*, 28(1), 31. <https://doi.org/10.1038/s41533-018-0098-2>
- (49) Thanai Pongdee, James T. Li,. (2013). Exercise-induced bronchoconstriction. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. Volume 110, Issue 5, Pages 311-315. ISSN 1081-1206. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.02.002>.
- (50) Alter, S.A. (2015). Montelukaste Alter, 10 mg, comprimido revestido por película: resumo das características do medicamento.
- (51) Marques, C. F., Marques, M. M., & Justino, G. C. (2022). The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects - new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life sciences*, 310, 121056. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121056>

- (52) Marques, C. F., Marques, M. M., & Justino, G. C. (2022). Leukotrienes vs. Montelukast-Activity, Metabolism, and Toxicity Hints for Repurposing. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(9), 1039. <https://doi.org/10.3390/ph15091039>
- (53) Umetsu, R., Tanaka, M., Nakayama, Y., Kato, Y., Ueda, N., Nishibata, Y., Hasegawa, S., Matsumoto, K., Takeyama, N., Iguchi, K., Tanaka, H., Hinoi, E., Inagaki, N., Inden, M., Muto, Y., & Nakamura, M. (2021). Neuropsychiatric Adverse Events of Montelukast: An Analysis of Real-World Datasets and drug-gene Interaction Network. *Frontiers in pharmacology*, 12, 764279. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.764279>
- (54) Glockler-Lauf, S. D., Finkelstein, Y., Zhu, J., Feldman, L. Y., & To, T. (2019). Montelukast and Neuropsychiatric Events in Children with Asthma: A Nested Case-Control Study. *The Journal of pediatrics*, 209, 176–182.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.009>
- (55) INFARMED. Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>
- (56) Fishbein, A. B., Silverberg, J. I., Wilson, E. J., & Ong, P. Y. (2020). Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 8(1), 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.06.044>
- (57) Torres, Tiago & Gonçalo, Margarida & Paiva-Lopes, Maria & Claro, Cristina & Varela, Paulo & Silva, João & Cordeiro, Ana & Mendes-Bastos, Pedro. (2023). Atopic dermatitis: improving patient access to health care in dermatology. *Portuguese Journal of Dermatology and Venereology*. 81. 10.24875/PJDV.23000035.
- (58) Coelho PS. (2020). Impacto da Dermatite Atópica em Portugal. NOVA Information Management School (NOVA IMS), Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV), Associação Dermatite Atópica em Portugal (ADERMAP)
- (59) Salvati, L., Cosmi, L., & Annunziato, F. (2021). From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis. *International journal of molecular sciences*, 22(19), 10381. <https://doi.org/10.3390/ijms221910381>
- (60) Sidbury, R., & Kodama, S. (2018). Atopic dermatitis guidelines: Diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care. *Clinics in dermatology*, 36(5), 648–652. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.008>
- (61) Frazier, W., & Bhardwaj, N. (2020). Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *American family physician*, 101(10), 590–598.
- (62) Sroka-Tomaszewska, J., & Trzeciak, M. (2021). Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 4130. <https://doi.org/10.3390/ijms22084130>

- (63) Kim, J., Kim, B. E., & Leung, D. Y. M. (2019). Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy and asthma proceedings*, 40(2), 84–92. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202>
- (64) Eichenfield, L. F., Stripling, S., Fung, S., Cha, A., O'Brien, A., & Schachner, L. A. (2022). Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatric drugs*, 24(4), 293–305. <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00499-x>
- (65) Sidbury, R., Alikhan, A., Bercovitch, L., Cohen, D. E., Darr, J. M., Drucker, A. M., Eichenfield, L. F., Frazer-Green, L., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., Silverberg, J. I., Singh, A. M., Wu, P. A., & Davis, D. M. R. (2023). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 89(1), e1–e20. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.12.029>
- (66) Seegräber, M., Srour, J., Walter, A., Knop, M., & Wollenberg, A. (2018). Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert review of clinical pharmacology*, 11(5), 467–474. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1449642>
- (67) Gooderham, M. J., Hong, H. C., Eshtiaghi, P., & Papp, K. A. (2018). Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(3 Suppl 1), S28–S36. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.022>
- (68) DrugBank Online. Dupilumab: Uses, Interactions, Mechanim of Action. Atualizado a 11 de maio de 2023. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12159>
- (69) Li, Z., Radin, A., Li, M., Hamilton, J. D., Kajiwar, M., Davis, J. D., Takahashi, Y., Hasegawa, S., Ming, J. E., DiCioccio, A. T., Li, Y., Kovalenko, P., Lu, Q., Ortemann-Renon, C., Ardeleanu, M., & Swanson, B. N. (2020). Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Healthy Adult Subjects. *Clinical pharmacology in drug development*, 9(6), 742–755. <https://doi.org/10.1002/cpdd.798>
- (70) Sanofi Winthrop Industrie. (2022). Dupixent, 300 mg, solução injetável em seringa/caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento.
- (71) Clinical Trials Arena. (2021). Dupixent (dupilumab) for the Treatment of Atopic Dermatitis. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/dupixent-dupilumab-atopic-dermatitis/>
- (72) Thornton, P. Atulizado a 4 de abril de 2023. Drugs.com. Dupilumab. Disponível em: <https://www.drugs.com/dupilumab.html>
- (73) Wu, D., Daniel, B. S., Lai, A. J. X., Wong, N., Lim, D. K. A., Murrell, D. F., Lim, B. X. H., Mehta, J. S., & Lim, C. H. L. (2022). Dupilumab-associated ocular manifestations: A review of clinical presentations and management. *Survey of ophthalmology*, 67(5), 1419–1442. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2022.02.002>

Anexos

Anexo 1- Panfleto do Dia Mundial do Sono

Melatonina

Hormona produzida pelo nosso corpo que é influenciada pelo ritmo circadiano e exposição à luz. O seu uso é indicado em situações de jet-lag ou trabalho por turnos devido aos seus **efeitos na melhoria da qualidade do sono e redução do tempo para adormecer**. No entanto, em doses elevadas pode haver a ocorrência de enjoos, dor de cabeça e sonolência excessiva, sendo a dose recomendada entre **0,2 e 5 mg** que deve ser tomada **60 a 30 minutos antes de deitar**.

 Mulheres grávidas, a amamentar, ou que têm intenção de engravidar, **não devem tomar melatonina**.

Lúpulo (*Humulus lupulus*)

Frequentemente utilizado sob a forma de chá, infusões, extratos líquidos/alcoólicos e tinturas para alívio da insónia, excitabilidade, cefaleias e tensão nervosa. Tem ação em várias funções do sistema nervoso central relacionadas com o stress, relaxamento, ritmos circadianos e sono.



Dia Mundial do Sono

17 de março

Afinal...o que são insónias?

A insónia, seja de curta duração ou crónica, é o distúrbio do sono **mais comum**. Consiste na dificuldade em permanecer adormecido, ou na alteração no padrão do sono que, ao despertar, leva à percepção de que o sono foi insuficiente. Tudo isto leva a uma alteração da rotina diária ficando prejudicada e causando **mau estar físico e mental**.

É de **curto prazo** se os sintomas ocorrerem durante **menos de 3 meses** relacionado com eventos específicos da vida, e **crónico** se os sintomas ocorrerem **3 ou mais vezes por semana durante 3 meses ou mais**.




Av. dos Descobrimentos 459 loja 1
4400-103 Vila Nova de Gaia
+351 22 377 4140
@farmaciagaishopping
<https://www.facebook.com/GaishoppingFarmacia>

 **Beatriz Prioste**
Estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Podem ter como origem:

Fatores emocionais:

- ◆ Depressão;
- ◆ Ansiedade;
- ◆ Mente hiperativa;
- ◆ Problemas do dia que afetem o sono.

Fatores não emocionais:

- ◆ Má higiene de sono;
- ◆ Idade;
- ◆ Trabalho por turnos;
- ◆ Uso de alguns medicamentos;
- ◆ Ingestão de alimentos aditivos (caféina, por exemplo).

Dicas para adormecer e dormir melhor:

- Tentar sempre deitar-se e acordar à mesma hora, mesmo aos fins-de-semana, de modo a manter hábitos de sono saudáveis;
- Estabelecer uma rotina relaxante antes de se deitar (tomar um banho quente ou uma bebida quente, por exemplo);
- Criar um ambiente tranquilo no quarto com colchão e almofadas confortáveis e não trabalhar na cama;
- Evitar fazer sesta durante o dia e usar aparelhos eletrónicos antes de se deitar;
- Fazer refeições leves próximas da hora de deitar e não beber muitos líquidos;

Alternativas não sujeitas a receita médica:

Valeriana (*Valeriana officinalis*)
Contém uma variedade de compostos químicos que atuam para exercer um efeito sedativo na **insónia ligeira a moderada**. Dado o seu início de ação lento, torna-se pouco adequada para situações agudas (por exemplo, jet-lag). Por outro lado, aumenta o sono profundo, tornando-se particularmente útil para uso a longo prazo e em idosos.



Passiflora (*Passiflora incarnata*)
Tradicionalmente usada na redução de estados de ansiedade. Trata-se de uma substância considerada segura, sobretudo se tomada nas doses recomendadas e por períodos não superiores a 2 meses.



Succinato de Doxilamina
É um anti-histamínico que possui efeitos sedativos e ansiolíticos estando indicado para situações de dificuldade em adormecer. É eficaz na **redução do tempo de início de sono e no aumento da duração do mesmo**, mas o seu uso prolongado **não é aconselhado** devido aos seus efeitos adversos (obstipação, sonolência diurna, estre outros). Deve ser tomado cerca de 30 minutos antes de deitar.

Anexo 2- MNSRM seguros para grávidas e lactantes

Antipirético e Analgésico	 Ben-u-ron 500 mg
Anti-histamínicos	Cetirizina 10 mg (genéricos)
Congestão nasal	 HOLMED água do mar Eucalyplus (>4 meses)
Tosse produtiva	 Fluimucil Bisolvon Thymosirop (>4 meses)
Antitússicos/ Expectorantes	 Plantil (>4 meses)
Garganta inflamada	 Thymotabs
Secura vaginal	 Ainara

Obstipação	Bebegel Dagragerl Laevolac Dulcogotas Dulcesoft
Enjoos	Nausefe Antimetil
Antiflatulentos	Aero OM
Azia/Má digestão	Gaviscon Kompensan Kompensan Trieffect
Antifúngicos	Canesten Gino-canesten

Venotrópicos



Daflon (>1º trimestre)



Flabien (>1º trimestre)



Venex gel



Venex 300 mg



Thrombocid gel

Anexo 3- Powerpoint para a formação interna



MNSRM SEGUROS PARA GRÁVIDAS E LACTANTES

6 de julho de 2023
Formação interna

Beatriz Barreto Prioste

ÍNDICE

- Produtos naturais;
- Antipiréticos e analgésicos;
- Antihistamínicos;
- Tosse produtiva;
- Obstipação;
- Enjoos;
- Antiflatulentos;
- Azia/Má digestão;
- Antifúngicos;
- Secura vaginal;
- Venotrópicos.

PRODUTOS NATURAIS



Não contêm qualquer composto tóxico na sua composição

*Recomendados após os 4 meses apenas por uma questão de segurança devido a falta de estudos

ANTIPIRÉTICOS E ANALGÉSICOS



Compatível de baixo risco mas **não recomendado o seu uso a longo prazo**



Excretado em baixas concentrações para o leite

Compatível com a amamentação

ANTIISTAMÍNICOS

Cetirizina 10 mg
(genéricos)

Antihistamínico de 2ª geração

Efeitos sedativos **mínimos**

Baixa toxicidade mesmo em doses elevadas

Elevado volume de distribuição e elevada percentagem de ligação às proteínas plasmáticas faz com que as quantidades libertadas no leite materno sejam **cl clinicamente insignificantes**

TOSSE PRODUTIVA



Acetilcisteína

Baixo peso molecular e facilidade em atravessar a barreira placentária **mas sem efeitos teratogénicos**

Baixa biodisponibilidade oral **não sendo transferido** para o leite materno

OBSTIPAÇÃO



Têm por base glicerina/glicerol e por isso **não apresentam efeitos tóxicos**

Biodegradados pela flora do cólon em ácidos de baixo peso molecular que são **pouco absorvidos no intestino**

Nem a substância ativa nem os metabolitos são absorvidos a nível gastrointestinal

Não é absorvido devido à sua composição e à falta de enzimas capazes de degradar a substância

ENJOOS



Anti-histamínico com uma ação inibitória sobre o centro bulbar do vômito

Enorme quantidade de estudos não demonstraram provocar teratogenicidade, mas devido aos efeitos secundários o seu uso **não é recomendado na amamentação**

ANTIPLATULENTOS



Não é absorvido, logo não atinge o compartimento embriofetal nem o leite materno

AZIA/MÁ DIGESTÃO



Antiácidos

1ª linha de tratamento na gravidez e amamentação

Após vários estudos, **não demonstraram efeitos teratogénicos**

ANTIFÚNGICOS



Derivados do imidazol

Muito pouco absorvidos pela pele e mucosa vaginal, não manifestando riscos significativos

SECURA VAGINAL



Gel mucoadesivo não hormonal constituído por substâncias isentas de quaisquer efeitos tóxicos

VENOTRÓPICOS



Diosmina, de origem natural, que mostrou ser eficaz, segura e bem tolerada **mas não recomendado no primeiro trimestre da gravidez**



Escassamente absorvido pela pele, sendo por isso considerado seguro



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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