



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ema Sofia Paiva da Rocha

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Ema Sofia Paiva da Rocha

Centro Hospitalar Universitário de Santo António

março de 2023 a abril de 2023

Farmácia dos Clérigos

maio de 2023 a setembro de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Helena Carmo

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Ana Sofia Fontes, Dra. Luísa Álvares e
Dra. Sara Madureira

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Maria José Saldanha

Outubro 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 nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia 14 de outubro de 2023

Ema Sofia Paiva da Rocha

Resumo

A realização de estágio curricular marca o fim de um percurso de cinco anos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sendo imprescindível à conclusão do ciclo de estudos e obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

O presente Relatório de Estágio reúne a minha experiência durante o estágio curricular, que compreendeu um período em Farmácia Hospitalar, no Centro Hospitalar Universitário de Santo António, nos meses de março e abril de 2023, e um período em Farmácia Comunitária, na Farmácia dos Clérigos, entre maio e setembro do mesmo ano.

O Relatório de Estágio encontra-se dividido em duas partes. Na primeira parte constam as atividades farmacêuticas desenvolvidas nos dois locais de estágio e ilustram pesquisas científicas breves que permitiram dar resposta a situações vivenciadas durante o estágio curricular ou são o resultado de atividades implementadas nos referidos locais. Desta forma, a primeira parte encontra-se subdividida na secção A, que contém as quatro atividades desenvolvidas em Farmácia Hospitalar, e visam o desenvolvimento de uma formulação líquida oral de cabergolina a partir de comprimidos, o desenvolvimento de uma síntese informativa sobre o oxodotreótido de lutécio para apoio à prática farmacêutica, a revisão da abordagem farmacoterapêutica da intoxicação por organofosforados e a avaliação da estabilidade de antibióticos após diluição para utilização em Hospitalização Domiciliária. Na secção B podem ser encontradas as três atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária, que incidiram na avaliação dos motivos que levam à suplementação com vitamina C, no estudo do ácido gama-aminobutírico como alternativa à utilização de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos e no desenvolvimento de uma formulação tópica para a alopecia androgénica. Cada secção é introduzida por uma contextualização do local de estágio e cronograma de atividades cumprido.

A segunda parte do Relatório de Estágio reúne dois temas de desenvolvimento científico referentes à minha passagem pela Farmácia dos Clérigos. O primeiro tema incide sobre o conhecimento da fisiopatologia do hipotireoidismo e de que forma a triiodotironina ou liotironina pode constituir um aliado terapêutico da levotiroxina sódica, a única substância ativa aprovada e comercializada em Portugal para o tratamento desta condição clínica. O segundo tema visa compreender a perturbação de hiperatividade ou défice de atenção e a farmacoterapia instituída no controlo da mesma, trazendo enfoque ao dimesilato de lisdexanfetamina enquanto substância psicoativa, e abordando o seu potencial para uso indevido e os efeitos tóxicos que podem resultar da sua utilização.

Assim, este Relatório de Estágio ilustra as competências que adquiri ao longo do estágio curricular, reflete uma pequena parte daquele que é o dia a dia do farmacêutico hospitalar e comunitário e demonstra a importância do conhecimento científico na prática farmacêutica.

Agradecimentos

Foi há cinco anos que iniciei o meu percurso no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Pela primeira vez desde que tinha memória, embarcava numa aventura totalmente sozinha, aventura essa que não estava nos meus planos. Mas decidi ficar e dar uma oportunidade a algo novo. Essa foi a melhor decisão que tomei até ao dia de hoje e olho para trás sem qualquer arrependimento.

Pronta para embarcar numa nova aventura, não posso fazê-lo sem antes deixar uma palavra de gratidão:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP) e ao grupo de docentes e não docentes que a compõem. Obrigada por fazerem com que cada anfiteatro, sala ou laboratório fosse uma segunda casa, por partilharem tantos conhecimentos e me ensinarem o que verdadeiramente significa ser farmacêutico.

À Professora Doutora Helena Carmo e restantes docentes da Comissão de Estágios da FFUP pelo apoio incansável e ajuda prestada ao longo de todo o meu estágio.

Às farmacêuticas Dra. Ana Sofia Fontes, Dra. Luísa Álvares e Dra. Sara Madureira, e restantes farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Santo António pela oportunidade de trabalhar junto a vós naquele que é um dos hospitais de referência da região Norte do país. Obrigada por me mostrarem como o farmacêutico hospitalar é imprescindível ao bom funcionamento do Serviço Nacional de Saúde e por me servirem de exemplo do que é trabalhar focado no melhor interesse do doente.

À Dra. Maria José Saldanha, que enquanto monitora do meu estágio na Farmácia dos Clérigos, me ensinou tudo o que sabia, assegurando que recebia a formação mais completa do que é ser um farmacêutico comunitário. A toda a equipa, obrigada por receberem as minhas ideias, por me acompanharem e por me permitirem evoluir enquanto profissional.

Aos meus companheiros de estágio, de Farmácia Hospitalar e de Farmácia Comunitária, que foram confidentes e se tornaram amigos. Guardo cada conversa com o maior dos carinhos.

Ao Núcleo de Ação Social da Associação de Estudantes da FFUP, à Associação Cura+, à Associação Move-te Mais, à Associação Portuguesa de Estudantes de Farmácia e à Missão País pelas amizades que me deram, pelas memórias e saudades que deixam, por me impulsionarem a fazer mais e melhor todos os dias e por todas as pessoas. Obrigada por, mais do que terem feito de mim uma pessoa melhor, me terem mudado a vida.

Às amigas que a FFUP me deu, companheiras de todas as aulas, festas e qualquer coisa pelo meio. Foram a constante por que eu mais ansiava todos os dias dos últimos cinco anos e que eu quero levar para a vida. São as amigas mais loucas, cuscas e com potencial que alguém pode pedir. Sou uma sortuda por vos ter.

Às amigas de sempre, que acreditaram que eu iria ser feliz na casa de Farmácia mesmo quando eu ainda não tinha a certeza, que ouviram os meus desabafos e sentiram cada vitória minha como se fosse vossa. São as minhas pessoas, hoje e para sempre.

À minha família, e a todos aqueles que sendo apenas amigos, são igualmente família, por serem o meu porto de abrigo. Obrigada por me apoiarem incondicionalmente, por nunca deixarem de acreditar em mim e por me permitirem voar.

A todos, o meu mais sincero obrigada.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vii
Índice de Figuras, Tabelas e Anexos	viii
Lista de abreviaturas	x
1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
1.A. Farmácia Hospitalar	2
1.A.1 Contextualização	2
1.A.2 Cronograma de Atividades	2
1.A.3. Atividade 1: Desenvolvimento de formulação líquida oral de cabergolina a partir de comprimidos para administração por sonda nasogástrica	5
1.A.4. Atividade 2: Desenvolvimento de uma síntese informativa do oxodotreótido de lutécio para apoio à prática farmacêutica	6
1.A.5. Atividade 3: Abordagem farmacoterapêutica da intoxicação por organofosforados	8
1.A.6. Atividade 4: Avaliação da estabilidade de antibióticos após diluição para utilização em Hospitalização Domiciliária	10
1.B. Farmácia Comunitária	12
1.B.1 Contextualização	12
1.B.2 Cronograma de Atividades	13
1.B.3. Atividade 1: Avaliação dos motivos da suplementação do utente com vitamina C	15
1.B.4. Atividade 2: O ácido gama-aminobutírico como alternativa à utilização de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos	17
1.B.5. Atividade 3: Desenvolvimento de formulação tópica para a alopecia androgénica	19
2. Temas de desenvolvimento científico	21
2.A Triiodotironina e o seu papel no Hipotireoidismo	22
2.B. Anfetaminas no controlo da perturbação de hiperatividade ou défice de atenção	31
Conclusão Global	42
Referências bibliográficas	43
Anexos	52

Índice de Figuras, Tabelas e Anexos

Índice de Figuras

Figura 1: Regulação da função tiroideia pelo eixo hipotálamo - hipófise - tiroide e processo de organificação do iodo nas células foliculares da tiroide	23
Figura 2: Estruturas químicas da T3 reversa, T3 e T4	24
Figura 3: Estrutura química base das anfetaminas	35
Figura 4: Estrutura química da lisdexanfetamina	35

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Hospitalar	3
Tabela 2: Formulação líquida oral de cabergolina	5
Tabela 3: Sinais e sintomas resultantes da ativação de recetores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos	8
Tabela 4: Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Comunitária	13
Tabela 5: Sinais e sintomas do hipotireoidismo e os respetivos órgãos ou sistemas alvo	25
Tabela 6: Valores laboratoriais para diagnóstico de hipotireoidismo face aos valores de referência .	26
Tabela 7: Fármacos disponíveis para o tratamento da PHDA para cada faixa etária e respetiva evidência de recomendação	34
Tabela 8: Sinais e sintomas resultantes do desenvolvimento de síndrome dopaminérgico e síndrome serotoninérgico	40

Índice de Anexos

Anexo I: Ficha de preparação da suspensão oral de cabergolina	52
Anexo II: Esquematização do sistema de administração do Lutathera® (¹⁷⁷ Lu)	55
Anexo III: Síntese informativa do Lutathera® (¹⁷⁷ Lu)	56
Anexo IV: Abordagem farmacoterapêutica instituída perante intoxicação com organofosforados .	58
Anexo V: Dados de estabilidade físico-química após diluição dos antibióticos em estudo	59
Anexo VI: Tabela resumo das principais funções da vitamina C	60
Anexo VII: Documentação submetida à Comissão de Ética da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto para implementação do questionário “Suplementação com Vitamina C”	61
Anexo VIII : Resultados da implementação do questionário “Suplementação com Vitamina C” ..	73
Anexo IX: Apresentação de apoio à formação “GABA – Utilização como suplemento alimentar”	79
Anexo X: Panfleto “Setembro Amarelo” desenvolvido no âmbito da sensibilização para a perturbação da ansiedade	85

Anexo XI: Ficha de preparação da solução tópica para a alopecia androgénica	87
---	----

Lista de abreviaturas

¹⁷⁷Lu: Oxodotreótido de lutécio

^{99m}Tc: Tecnécio metaestável

ACh: Acetilcolina

AChE: Acetilcolinesterase

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

ALARA: “*as low as reasonably achievable*”

APF: Armazém de Produtos Farmacêuticos

AUC: Área sob a curva

AUE: Autorização de Utilização Excepcional

BHE: Barreira hematoencefálica

CHUdSA: Centro Hospitalar Universitário de Santo António

C_{máx}: Concentração plasmática máxima

CMIN: Centro Materno e Infantil do Norte

DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DIO: Deiodinases

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DSM-5: Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

FFUP: Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

GABA: Ácido gama-aminobutírico

HD: Hospitalização Domiciliária

HGSA: Hospital Geral de Santo António

ICD-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

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

MAO: Monoaminaoxidase

NIS: *Sodium/iodide symporter*

NMDA: N-metil-D-aspartato

OCDE: Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

PAT1: *Proton-coupled amino acid transporter 1*

PEPT1: Transportador de péptidos 1

PHDA: Perturbação de Hiperatividade ou Défice de Atenção

RCM: Resumo das Características do Medicamento

RNS: Espécies reativas de azoto

ROS: Espécies reativas de oxigénio

SF: Serviços Farmacêuticos

S.I.: Sistema Internacional

SNC: Sistema Nervoso Central

SNG: Sonda Nasogástrica

T3: Triiodotironina ou liotironina

T4: Tetraiodotironina ou tiroxina

T_{máx}: Tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima

TRH: Hormona estimuladora da tirotrofina

TSH: Hormona estimuladora da tiroide

UEC: Unidade de Ensaio Clínicos

UF: Unidade de Farmacotecnia

UFA: Unidade de Farmácia de Ambulatório

UFO: Unidade de Farmácia Oncológica

1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

1.A. Farmácia Hospitalar

1.A.1 Contextualização

No período que decorreu entre 1 de março de 2023 e o final do mês de abril do mesmo ano, integrei a equipa dos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), constituído pelo Hospital Geral de Santo António (HGSA), o Centro Materno e Infantil do Norte (CMIN), o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, o Hospital de Magalhães Lemos e o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório.

A direção técnica dos SF é da responsabilidade da Dra. Patrocínia Rocha, farmacêutica especialista em Farmácia Hospitalar, que coordena uma equipa multidisciplinar composta por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes técnicos e técnicos auxiliares de saúde. De toda a equipa, destaco a Dra. Ana Sofia Fontes, a Dra. Luísa Álvares e a Dra. Sara Madureira, monitoras de todo o estágio e do trabalho que desenvolvi no CHUdSA.

Os SF têm como principal missão a garantia da qualidade e segurança dos medicamentos e a promoção do uso efetivo e racional dos mesmos, trabalhando de forma centrada no doente. A medicação que é aqui adquirida, armazenada, preparada, dispensada e distribuída destina-se a doentes em regime de internamento, de Hospital de Dia, de Hospitalização Domiciliária (HD) e de Ambulatório, sendo possível assegurar todo o circuito do medicamento nas diferentes unidades do serviço.

As unidades, apesar de desenvolverem um trabalho independente e voltado para as diferentes fases do circuito do medicamento, interrelacionam-se, citando em seguida cada uma delas:

- Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF)
- Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)
- Unidade de Ensaio Clínicos (UEC)
- Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA), que inclui o Ambulatório de Doenças Infeciosas
- Unidade de Farmácia Oncológica (UFO)
- Unidade de Farmacotecnia (UF)

A acrescentar às unidades supracitadas, os farmacêuticos colaboram com a unidade de Radiofarmácia pertencente ao serviço de Medicina Nuclear.

O papel do farmacêutico é ainda valorizado pela presença em diferentes comissões técnicas hospitalares que incluem, mas não se limitam, à Comissão de Farmácia e Terapêutica, Comissão de Ética, Comissão de Qualidade e Risco e à Comissão de Farmacovigilância.

1.A.2 Cronograma de Atividades

De forma a conhecer e vivenciar o trabalho que é desenvolvido pelos farmacêuticos do CHUdSA, tive o meu cronograma repartido tal como apresentado na tabela 1.

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Hospitalar.

2 a 8 de março	9 a 15 de março	16 a 22 de março	23 a 29 de março	30 de março a 6 de abril	10 a 14 de abril	17 a 21 de abril	24 a 28 de abril
UF	UFO	Outras unidades	APF/UEC	UFA	DIDDU	Atividades	Relatório

Apesar da Indústria Farmacêutica cobrir as principais necessidades no que aos medicamentos diz respeito, continua a ser necessário preparar medicamentos manipulados, estéreis e não estéreis, bem como bolsas para nutrição parentérica, complementando os medicamentos industrializados para satisfazer as necessidades específicas do doente. A UF está encarregue da manipulação, fracionamento e reembalamento de medicamentos, incluindo medicamentos para pediatria, trabalhando de acordo com normas definidas em função da natureza das diferentes preparações.

Dada a sua perigosidade para o ambiente e para o operador, os citotóxicos constituem um grupo de medicamentos que são manipulados numa unidade diferenciada. A UFO é responsável por validar protocolos de quimioterapia e preparar os medicamentos citotóxicos e, localizado no Hospital de Dia, permite um trabalho interdisciplinar com outros profissionais de saúde e uma maior proximidade ao doente.

No CMIN, a validação e dispensa de medicamentos para doentes em internamento e em ambulatório destina-se sobretudo às diferentes populações pediátricas, do neonato ao adolescente. Desta forma, o trabalho do farmacêutico durante a validação e dispensa de medicamentos inclui confirmar a posologia ou sugerir ajustes posológicos em função da idade e do peso, verificar a adequabilidade das formas farmacêuticas e avaliar a segurança na administração das diferentes substâncias ativas para estas populações, fornecendo alternativas quando necessário.

Inserida no serviço de Medicina Nuclear encontra-se a Radiofarmácia, que intervém na área de diagnóstico e terapêutica rádio-metabólica dirigida, através da utilização de radiofármacos. Aqui, o farmacêutico é responsável por gerir e preparar radiofármacos e garantir a qualidade dessas preparações.

No Ambulatório de Doenças Infecciosas, os farmacêuticos prestam cuidados de saúde através da validação e dispensa de medicamentos, na sua maioria, antiretrovíricos ou direcionados ao tratamento de infeções oportunistas. Esta dispensa estende-se a doentes que, no antigo Hospital Joaquim Urbano, recorrem ao Centro de Terapêutica Combinada para a toma sob observação direta de metadona e outra medicação contra infeções das quais são portadores.

Seguindo a norma portuguesa ISO 9001:2015¹, o processo de Gestão da Qualidade desenvolve um conjunto de procedimentos operacionais normalizados, baseados na evidência e focados no doente e demais partes interessadas, para garantir a melhoria contínua dos serviços e para avaliar o seu funcionamento.

Identifica pontos fracos no sistema e propõe estratégias para os contornar, tornando-se um serviço imprescindível na definição de estratégias de intervenção.

O APF é a unidade que, articulada com o serviço de aprovisionamento do hospital, está responsável pela seleção, aquisição e receção de medicamentos e produtos de saúde do CHUdSA, bem como pelo seu correto armazenamento. Adicionalmente, é responsável pela distribuição clássica de medicamentos, repondo os *stocks* dos diversos serviços clínicos. Para que os profissionais reconheçam a necessidade de despoletar uma encomenda, está implementado um sistema KANBAN, que utiliza alertas visuais na forma de cartões para marcação do *stock* mínimo e da quantidade a encomendar, de forma a assegurar a manutenção desse *stock*, evitando ruturas no fornecimento.

A procura contínua por novas terapêuticas farmacológicas é indissociável da condução de ensaios clínicos. Na UEC, os farmacêuticos, formados em Boas Práticas Clínicas, asseguram o circuito do medicamento experimental, desde a sua receção, armazenamento, dispensa e devolução da embalagem primária e eventuais medicamentos não utilizados, com vista a avaliar a adesão à terapêutica, num processo totalmente rastreado e documentado.

A UFA é a unidade de maior proximidade ao doente através da dispensa de medicamentos para uso em regime de ambatório. Todos os medicamentos dispensados em meio hospitalar estão aprovados em documentos legais, como despachos, portarias ou deliberações internas, ou requerem aprovação caso a caso dada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica. Atualmente, além do doente aceder à sua medicação na Farmácia de Ambatório, a UFA é igualmente responsável pela entrega da medicação em regime de proximidade, no domicílio do doente.

Para todos os doentes internados no CHUdSA, a validação e dispensa diárias da medicação é assegurada pela DIDDU. Nesta unidade, o farmacêutico é essencial na garantia da instituição da correta farmacoterapia, nomeadamente através da deteção de interações medicamentosas, duplicações de medicação ou posologias inadequadas. Paralelamente, a validação e dispensa de estupefacientes e hemoderivados segue um circuito independente controlado.

Na DIDDU, procede-se ainda à validação e preparação de toda a medicação utilizada em regime de Hospitalização Domiciliária, um modelo de prestação de cuidados hospitalares realizado no domicílio do doente, por uma equipa multidisciplinar de profissionais, reunindo vantagens tanto para o doente como para o serviço de internamento clássico, ao permitir um maior conforto do doente e uma melhor gestão de recursos humanos e materiais do hospital.

Assim, torna-se claro que o farmacêutico é imprescindível ao bom funcionamento do sistema hospitalar, intervindo de forma direta ou indireta com o doente, mas sempre focado no seu melhor interesse. É o profissional de saúde que melhor conhece o medicamento e como fazer o uso mais responsável do mesmo, constituindo um aliado do doente e dos demais profissionais de saúde e um promotor da sustentabilidade do sistema de saúde português.

1.A.3. Atividade 1: Desenvolvimento de formulação líquida oral de cabergolina a partir de comprimidos para administração por sonda nasogástrica

Contextualização:

Em Portugal, a cabergolina só se encontra comercialmente disponível sob a forma de comprimidos. Deste modo, quando se observa um comprometimento da via oral, é necessária uma intervenção farmacêutica, no sentido de preparar um medicamento manipulado.

Foi durante a minha passagem pela unidade de Farmacotecnia que surgiu a necessidade de desenvolver uma formulação líquida oral de cabergolina para administração por sonda nasogástrica (SNG), pelo que fui desafiada a responder a este pedido.

Desenvolvimento/ Intervenção:

A cabergolina é um agonista dopaminérgico utilizado na inibição da lactação após o parto, na inibição da lactação estabelecida ou em perturbações de hiperprolactinemia².

Na sequência de um traumatismo cranioencefálico, uma mulher de 28 anos de idade foi internada na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes do HGSA. De entre várias intervenções terapêuticas realizadas, por se tratar de uma doente a amamentar, pretendia-se induzir a supressão da lactação recorrendo à cabergolina. Dada a inviabilidade da via oral e a já inserida SNG para fornecimento do aporte nutricional, o melhor procedimento a adotar passou pelo desenvolvimento de uma formulação líquida oral de cabergolina para que a doente recebesse o tratamento necessário.

A preparação de um medicamento manipulado deve, sempre que possível, ser feita a partir da utilização de matérias-primas, de forma a evitar eventuais incompatibilidades entre os diversos constituintes da formulação³. No entanto, considerando que os únicos excipientes incorporados nos comprimidos de cabergolina disponibilizados pela Indústria Farmacêutica são a lactose e a leucina², não existem incompatibilidades especiais a considerar que pudessem impactar a estabilidade físico-química final, pelo que se utilizaram os comprimidos já existentes no hospital. A formulação desenvolvida a partir de comprimidos de cabergolina é apresentada na tabela 2 e a respetiva ficha de preparação pode ser consultada no anexo I.

Tabela 2: Formulação líquida oral de cabergolina.

Constituintes	Função	Quantidade
Comprimidos com 0,5mg de cabergolina	Substância ativa	2 comprimidos (1mg de cabergolina)
Gel de carboximetilcelulose sódica a 1%	Agente suspensor	10 g
Glicerina	Agente humectante e conservante	8 g
Água purificada	Veículo	q.b.p* 40 mL

*q.b.p.: quanto baste para

De entre as diferentes opções de formulações líquidas orais, optei pelo desenvolvimento de uma suspensão oral uma vez que, a baixa solubilidade da cabergolina em água levaria a uma dificuldade acrescida na preparação de uma solução^{4,5}.

No desenvolvimento de uma suspensão oral é necessário garantir que não se observa uma rápida deposição do sólido em suspensão e que a reconstituição da suspensão ocorre facilmente. Para tal, foi incorporado um agente suspensor, tendo escolhido para o efeito um gel de carboximetilcelulose sódica a 1%, dada a sua elevada viscosidade⁶.

Adicionalmente, foi incorporada a glicerina numa concentração que lhe permite simultaneamente atuar como agente humectante e conservante, contribuindo para a garantia da estabilidade da preparação até à sua administração⁷.

Sabendo que a posologia definida para a cabergolina, quando utilizada na inibição da lactação estabelecida, é de 0,25 mg a cada 12 horas durante dois dias², correspondendo a 1 mg de dose total, foram preparados 40 mL de suspensão oral, divididos em seringas de 10 mL, de forma a garantir o cumprimento da dose estabelecida.

Conclusão:

A preparação de um medicamento manipulado a partir de um medicamento industrializado envolve pesquisa bibliográfica, para perceber se a forma farmacêutica comercialmente disponível pode ser manipulada e para definir os parâmetros a cumprir na garantia da estabilidade físico-química da suspensão oral.

No caso apresentado, a manipulação seria sempre a única opção dado que, a bromocriptina, um agonista dopaminérgico com ação semelhante à da cabergolina, encontra-se comercializado apenas em formas farmacêuticas sólidas, comprimidos e cápsulas, não constituindo por isso uma alternativa^{8,9}.

1.A.4. Atividade 2: Desenvolvimento de uma síntese informativa do oxodotreótido de lutécio para apoio à prática farmacêutica

Contextualização:

Na Radiofarmácia, o farmacêutico intervém em diferentes etapas do circuito dos radiofármacos, desde logo, na garantia da qualidade das preparações.

No âmbito da implementação de um sistema de gestão de qualidade, surgiu a necessidade de desenvolver sínteses informativas dos fármacos utilizados na terapêutica radiológica, pelo que, para responder a esta necessidade, desenvolvi uma síntese informativa do oxodotreótido de lutécio, comercializado sob a designação comercial de Lutathera®.

Desenvolvimento/ Intervenção:

Os radiofármacos definem-se pela presença de um ou mais radionuclídeos que emitem radiação como consequência de um decaimento energético, de forma a adquirirem estabilidade^{10,11}. Podem ser classificados como radiofármacos frios, moléculas sem radioatividade que são marcados com um produto radioativo (habitualmente, o tecnécio metaestável (^{99m}Tc), permitindo a visualização de órgãos-alvo através de uma câmara-gama, ou radiofármacos quentes, quando por si só já possuem radioatividade¹². A radioatividade é expressa em Becquerel (Bq), de acordo com o Sistema Internacional (S.I.), mas frequentemente também pode vir expressa em Curie (Ci).

Um dos radiofármacos preparados no serviço de Medicina Nuclear é o oxodotreótido de lutécio (¹⁷⁷Lu), comercializado sob a designação de Lutathera®. O ¹⁷⁷Lu está indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos em adultos, positivos para o recetor da somatostatina, bem diferenciados (G1 e G2), progressivos, não operáveis ou metastáticos¹³. Este radiofármaco é administrado em perfusão intravenosa lenta, recorrendo a um método gravimétrico, tal como esquematizado no anexo II, no qual o farmacêutico intervém juntamente com a equipa de enfermagem¹³.

De forma a garantir a proteção de todos os profissionais envolvidos perante a emissão de radiação decorrente do decaimento energético do ¹⁷⁷Lu, devem ser seguidos os princípios ALARA, sigla que advém do inglês, “*as low as reasonably achievable*”, e que descrevem o tempo, distância e proteção associados à radiação, promovendo a menor exposição possível, durante o menor período e com a proteção necessária^{11,14}.

Perante a intervenção ativa do farmacêutico na preparação e administração deste radiofármaco era da maior pertinência reunir, de forma resumida, as informações clínicas, propriedades farmacológicas e informações farmacêuticas do medicamento em causa, para facilitar e uniformizar o acesso à informação. No anexo III pode ser consultada a síntese informativa elaborada com base no conteúdo do resumo de características do medicamento (RCM) do Lutathera®. De entre as várias informações constantes nesta síntese destaco a necessidade de uma administração contralateral do ¹⁷⁷Lu com uma solução de aminoácidos, de forma a reduzir a absorção do radiofármaco pelos túbulos proximais renais e, com isso, evitar a toxicidade renal, e o alerta para as interações farmacológicas com a somatostatina e os seus análogos, por competição com o recetor, devendo proceder-se a uma descontinuação desta terapêutica antes da administração do ¹⁷⁷Lu¹³.

Conclusão:

O farmacêutico hospitalar deve estar envolvido em todos os passos do circuito do medicamento, estendendo-se este envolvimento aos radiofármacos.

No caso abordado, o farmacêutico participa na preparação e administração do ¹⁷⁷Lu ao doente, relevando-se a importância da integração deste profissional nas equipas multidisciplinares dentro do sistema hospitalar.

1.A.5. Atividade 3: Abordagem farmacoterapêutica da intoxicação por organofosforados

Contextualização:

Os organofosforados compreendem um grupo químico de substâncias utilizadas como pesticidas em todo o mundo. A toxicidade que apresentam como consequência do seu mecanismo de ação, faz com que o seu uso indevido em tentativas de suicídio seja uma preocupação de saúde pública, matando por ano a nível global mais de 100.000 indivíduos¹⁵.

Apesar da acessibilidade a organofosforados ser atualmente condicionada, de forma a evitar a exposição da população, continua a ser possível comprar este produto para uso em agricultura.

Num contexto similar ao supracitado, foi necessário definir e aplicar um tratamento antidotal, tendo os conhecimentos toxicológicos do farmacêutico sido imprescindíveis no estabelecimento da farmacoterapia adequada. Por iniciativa própria e dada a pertinência do tema, decidi aprofundar o estudo sobre os antídotos utilizados e refletir sobre a sua eficácia.

Desenvolvimento/ Intervenção:

Os organofosforados são um grupo químico de substâncias que se caracterizam pelas suas propriedades inibidoras da acetilcolinesterase (AChE), a enzima responsável pela metabolização do neurotransmissor acetilcolina (ACh)^{15,16}.

A consequência da inibição da ação da AChE é a contínua estimulação colinérgica, com a demonstração de sinais e sintomas clínicos que traduzem a ativação dos recetores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos, a nível central e periférico. Exemplos destes podem ser consultados na tabela 3, prevalecendo os sinais e sintomas muscarínicos aos nicotínicos^{15,16}.

Tabela 3: Sinais e sintomas resultantes da ativação de recetores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos^{15,16}.

Recetores nicotínicos	Hipertensão, taquicardia, fasciculação e parálise musculares.
Recetores muscarínicos	Broncorreia, miose, vômitos, diarreia, salivação, sudorese e micção intensas, lacrimejo, bradicardia e broncoespasmo.

Após ser intervencionado pela equipa de emergência médica, um indivíduo deu entrada no Serviço de Urgência do HGSA com uma intoxicação por organofosforados, relatada pelo próprio, numa tentativa de suicídio, por ingestão do inseticida “Rogor”, que contém o organofosforado dimetoato¹⁷.

Foi submetido a lavagem gástrica com carvão ativado, mas após a instalação de vômitos, miose e bradicardia recorrente, consistentes com síndrome colinérgica, foi iniciada a farmacoterapia antidotal de atropina e obidoxima. O diagnóstico definitivo surgiu com o resultado do doseamento da AChE no sangue total^{18,19}.

A atropina, administrada por via intravenosa, é um fármaco anticolinérgico que bloqueia a ação da ACh nos recetores muscarínicos, revertendo os sinais e sintomas característicos de uma ativação do Sistema Nervoso Parassimpático^{15,16,18,19}.

A obidoxima pertence ao grupo químico das oximas e atua por reativação da AChE, ao hidrolisar o grupo fosfato dos organofosforados e por competir para a ligação com a enzima, o que justifica a necessidade de uma intervenção rápida. É particularmente eficaz na reversão dos efeitos nicotínicos justificando a associação antidotal mencionada^{15,16,18,19}.

O anexo IV apresenta de forma sintetizada a farmacoterapia antidotal administrada durante o decorrer do tratamento onde, após 10 dias, a incapacidade de reversão da atividade enzimática levou a paragem respiratória e à consequente morte do doente em estudo.

Existem vários motivos descritos na literatura para a justificação da falência da terapêutica antidotal que incluem, uma dose subterapêutica da oxima, a rápida eliminação da oxima do organismo (impedindo a reativação enzimática), o envelhecimento da AChE como consequência da perda dos grupos alquilo do organofosforado, tornando irreversível a ligação à enzima, ou mesmo a possibilidade de fratura da ligação à AChE, a oxima passar a comportar-se como um inibidor enzimático, agravando o estado clínico. Neste caso em particular, existem ainda evidências de que o dimetoato, quando armazenado em condições onde há exposição a elevadas temperaturas, pode originar um derivado S-alquilo resistente à ação das oximas^{15,16}.

Além disso, e apesar de ter sido adotada a terapêutica antidotal definida como eficaz, na verdade, não existe evidência científica que suporte a eficácia da terapêutica antidotal com oximas. Pelo contrário, a utilização de oximas, a obidoxima ou a pralidoxima, não tem impacto na redução dos casos de mortalidade. Mais se acrescenta, que no caso da utilização da pralidoxima, observa-se um aumento na incidência de síndrome intermediária, caracterizado pela dessensibilização dos recetores muscarínicos, podendo resultar em morte por paragem respiratória^{16,20,21}.

Conclusões:

Existem várias condicionantes que determinam o desfecho de uma intoxicação por organofosforados, nomeadamente a substância química envolvida e o início da terapêutica antidotal.

A evidência científica atual demonstra que as oximas utilizadas como antídotos, não têm um impacto significativo na redução da mortalidade causada pelos organofosforados e por isso, a procura por novas substâncias tem sido uma prioridade²⁰.

Algumas oximas experimentais como a K-27 têm-se mostrado particularmente promissoras e oximas derivadas de cefalosporinas como a cefuroxima, têm já o seu uso aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para intoxicações por organofosforados^{22,23}.

Assim, considero urgente continuar a procura por alternativas eficazes às oximas atualmente utilizadas, bem como rever o protocolo estabelecido face ao que já se conhece e utiliza noutros sistemas de saúde.

1.A.6. Atividade 4: Avaliação da estabilidade de antibióticos após diluição para utilização em Hospitalização Domiciliária

Contextualização:

A antibióterapia é frequentemente realizada em contexto de HD, em doentes que já não requerem internamento em hospital, mas estão a concluir a toma de antibióticos de uso exclusivo hospitalar ou que requerem uma administração intravenosa. No CHUdSA, as visitas ao domicílio para doentes em regime de HD são feitas duas vezes por dia, em horários a definir caso a caso.

Com o objetivo de determinar a elegibilidade para uso em regime de HD de alguns antibióticos, fui desafiada a estudar a estabilidade após diluição da benzilpenicilina sob a forma de sal potássico e sódico, da associação de piperacilina e tazobactam e do voriconazol, confrontando com as respetivas posologias e comparando as diferenças entre os laboratórios que comercializam os vários fármacos em Portugal.

Desenvolvimento/ Intervenção:

As penicilinas correspondem a um grupo de antibióticos caracterizados pela presença de um anel tiazolidínico e um anel β -lactâmico ligado a uma amina secundária (ácido 6-aminopenicilâmico). A presença do anel β -lactâmico garante a atividade antibacteriana das penicilinas, ao interferir com a síntese da parede celular bacteriana. Por este motivo, a produção de betalactamases bacterianas corresponde à principal forma de resistência às penicilinas e a outros antibióticos β -lactâmicos²⁴.

A benzilpenicilina e a piperacilina são duas penicilinas amplamente utilizadas no tratamento de infeções bacterianas. A benzilpenicilina ou penicilina G, sob a forma de um sal sódico ou potássico, é utilizada no tratamento de infeções provocadas por bactérias Gram positivo, cocos Gram negativo e bactérias anaeróbias não produtoras de betalactamases, e a sua atividade é expressa em unidades internacionais (1 U.I.= 0,6 μ g)²⁴.

A associação de piperacilina com o tazobactam, um inibidor de beta-lactamases, é utilizada no tratamento de infeções bacterianas complicadas dos tratos respiratório e urinário, bem como em infeções intra-abdominais e da pele e tecidos moles^{24,25,26}. As duas penicilinas, a benzilpenicilina e a piperacilina, são de administração intravenosa por perfusão, em regimes posológicos variáveis.

Os dados de estabilidade físico-química após diluição para os fármacos em estudo estão apresentados no anexo V, contemplando todos os laboratórios que atualmente os comercializam em Portugal.

Segundo os dados apresentados, a benzilpenicilina sódica ou potássica, por apresentar uma estabilidade após diluição de 24h à temperatura ambiente, aliada ao facto de ser possível a sua administração em perfusão intravenosa contínua, como alternativa à administração intermitente variável mediante o regime posológico, é um fármaco elegível para utilização em HD²⁷.

Relativamente à associação de piperacilina e tazobactam, a sua administração por perfusão intravenosa lenta segue, para a maioria das situações descritas, um intervalo de 8 horas ou de 6 horas entre cada administração, não estando prevista uma administração contínua destes fármacos^{25,26}. Existem dois laboratórios em Portugal que comercializam esta associação, apresentando composições qualitativas e quantitativas semelhantes. Apesar disso, recorrendo exclusivamente à consulta do RCM, apenas a associação disponibilizada pelo grupo Aurobindo, assegura uma estabilidade após diluição de 24h à temperatura ambiente, contrastando com a necessidade de refrigeração entre 2°C e 8°C proposta pelo laboratório alternativo, que inviabilizaria a utilização destes fármacos no domicílio^{25,26}. No sentido de reunir concordância relativamente a esta condição, procedeu-se ao contacto do laboratório Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda., que garantiu em informação interna enviada ao hospital, a estabilidade após diluição à temperatura ambiente durante 24h ou 72h em função da concentração final da preparação.

Assim, a garantia de estabilidade após diluição, aliada à possibilidade de recorrer a sistemas programáveis de administração intravenosa que asseguram o cumprimento da posologia, permitem o uso em HD da associação de piperacilina e tazobactam.

De forma semelhante, foi feita uma avaliação da estabilidade após diluição para o voriconazol, um triazol com ação antifúngica resultante da inibição enzimática do sistema citocromo P450 fúngico e consequente bloqueio da síntese de ergosterol, o principal esteroide da membrana celular lipídica dos fungos²⁸. Apresenta um largo espectro de ação, sendo utilizado no tratamento da arpergilose invasiva e no tratamento de infeções provocadas por *Candida spp.*, incluindo *Candida krusei* resistente ao fluconazol. Apesar da sua frequência de administração ser à partida compatível com o regime de HD (de 12h em 12h), este fármaco só poderá ser utilizado no domicílio caso haja a garantia das visitas bdiárias, coincidentes com os períodos de administração do fármaco, uma vez que, à temperatura ambiente, o voriconazol só é estável durante o período necessário à sua administração^{29,30,31}.

Conclusões:

A HD permite a continuação de tratamentos hospitalares de qualidade, prestados por profissionais de saúde, enquanto reduz a pressão no internamento clássico, otimizando os recursos disponíveis. No entanto, nem todos os medicamentos possuem características que permitem a sua utilização nesta modalidade pelo que, o trabalho de pesquisa para aferir a estabilidade dos diferentes fármacos constitui um contributo com relevância para os SF, auxiliando a triagem de doentes que terão de permanecer no hospital ou que poderão retornar ao domicílio.

1.B. Farmácia Comunitária

1.B.1 Contextualização

Foi durante os quatro meses compreendidos entre 15 de maio e 15 de setembro de 2023 que desenvolvi o meu estágio em Farmácia Comunitária ao integrar a equipa da Farmácia dos Clérigos, localizada no centro histórico da cidade do Porto.

Sob a direção técnica da farmacêutica Helena Magalhães, está uma equipa multidisciplinar da qual fazem parte farmacêuticos, técnicos de farmácia e administrativos, que se distribuem pelos dois pilares que caracterizam esta farmácia, os laboratórios destinados à preparação de medicamentos manipulados e o atendimento ao utente.

Pela localização que ocupa, a Farmácia dos Clérigos é procurada por muitos turistas e trabalhadores de espaços comerciais da proximidade, mas também por residentes, que correspondem, em muitos casos, a doentes idosos ou polimedicados.

A diversidade de utentes que passam pela Farmácia dos Clérigos reflete-se na necessidade de prestação de múltiplos serviços, de forma a conseguir satisfazer as necessidades específicas de cada um deles. Alguns desses serviços incluem o aconselhamento dermocosmético, tratamento de feridas, medição de parâmetros bioquímicos (glicemia, triglicéridos e colesterol total) e medição de parâmetros fisiológicos (pressão arterial e peso). Enquanto agentes de saúde pública e por saberem que a saúde do ambiente impacta diretamente a saúde humana, a Farmácia dos Clérigos também participa na recolha de resíduos de medicamentos da Valormed.

Apesar de todos os serviços prestados serem da maior importância, desde 1996 que a Farmácia dos Clérigos apresenta, como serviço diferenciador e de referência, a preparação de medicamentos manipulados. Tendo começado apenas com a produção de cápsulas para o tratamento da obesidade, hoje, a existência de dois laboratórios permite-lhes preparar diversas formas farmacêuticas de medicamentos humanos, incluindo medicamentos destinados à população pediátrica, e medicamentos de uso veterinário.

A complementar as vendas que são conduzidas ao balcão, existe uma máquina de venda automática, “PharmaShop24”, à entrada da farmácia, que permite que durante o período de encerramento seja possível ao utente adquirir produtos de saúde, nomeadamente alguns dispositivos médicos e produtos cosméticos, prestando serviço à comunidade 24 horas por dia.

Conscientes da desigualdade dos seus utentes no que ao acesso aos medicamentos diz respeito, a Farmácia dos Clérigos recebe de portas abertas voluntários da Associação Cura+ para que, em cada intervenção conduzida no espaço da farmácia, sejam recolhidos donativos que permitem pagar a medicação crónica aos beneficiários do Programa Abem, procurando assegurar um acesso universal a medicamentos que salvam vidas.

1.B.2 Cronograma de Atividades

A Farmácia Comunitária é caracterizada pelo seu dinamismo, condição que exige que o farmacêutico comunitário desempenhe um conjunto vasto de funções no seu dia a dia com o objetivo de assegurar o bom funcionamento dos serviços.

Durante o meu período de estágio pude realizar algumas dessas atividades, que podem ser consultadas na tabela 4.

Tabela 4: Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Comunitária.

Atividades desenvolvidas	Período				
	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Efetuar, rececionar e conferir encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo de prazos de validade de medicamentos e outros produtos de saúde	✓	✓	✓		
Gestão de devoluções de medicamentos		✓	✓		
Conferência de receituário e faturação	✓	✓	✓	✓	
Atendimento supervisionado		✓			
Atendimento autónomo		✓	✓	✓	✓
Dispensa de medicamentos		✓	✓	✓	✓
Aconselhamento farmacêutico de medicamentos e outros produtos de saúde		✓	✓	✓	✓
Preparação de medicamentos manipulados				✓	✓
Participação em formações	✓	✓			
Implementação e dinamização de questionário “Suplementação com Vitamina C” (Ver ponto 1.B.3. Atividade 1 e Anexos VI, VII e VIII)			✓	✓	✓
Dinamização da formação “GABA - Utilização como suplemento alimentar” (Ver ponto 1. B.4. Atividade 2 e Anexos IX e X)					✓

Em maio, a minha chegada à Farmácia Comunitária coincidiu com a implementação de um sistema automatizado para armazenar e dispensar medicamentos, muitas vezes denominado de *robot* de farmácia. As vantagens para a implementação destes sistemas são múltiplas e incluem desde logo uma maior facilidade no armazenamento dos medicamentos, melhor gestão de prazos de validade, diminuição de erros no momento da dispensa e otimização no tempo de atendimento do utente.

Nesta altura, ajudei a equipa na transição para a nova forma de armazenamento de medicamentos, tendo recebido formação interna para saber operar o sistema.

Durante este período aprendi ainda a efetuar, rececionar e conferir encomendas, repor e armazenar medicamentos e outros produtos de saúde e controlar prazos de validade. Estes conhecimentos são basilares à compreensão do funcionamento de uma Farmácia Comunitária, tendo sido aplicados transversalmente ao longo do estágio.

Também desde o início acompanhei os colegas no atendimento ao balcão, primeiramente apenas de forma observacional. Tal permitiu-me consolidar os conhecimentos científicos adquiridos durante a minha formação académica e perceber como aplicá-los durante o aconselhamento farmacêutico e dispensa de medicamentos, sujeitos ou não a receita médica, bem como de outros produtos de saúde.

Durante o mês de junho, iniciei a realização de atendimentos, primeiro supervisionada e, posteriormente, de forma autónoma, ainda que sempre que necessário, recorresse à ajuda dos colegas.

Por acreditar que o vínculo com a Academia não se deve perder quando a deixamos, e sabendo que a Farmácia Comunitária pode contribuir grandemente para o enriquecimento da evidência científica aplicada aos mais diversos temas, durante o mês de julho, desenvolvi um questionário que teve como objetivo avaliar os motivos que levam o utente a recorrer à suplementação com vitamina C e relacionar esta suplementação com os hábitos e o estilo de vida do participante. Após aprovação da Comissão de Ética da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e autorização para implementação pela Direção Técnica da farmácia, iniciei a recolha de dados, tendo dinamizado esta atividade em português e inglês pela já referida diversidade de utentes que frequentam a farmácia. Os dados recolhidos com a implementação do questionário e a respetiva atividade que os mesmos me permitiram desenvolver, podem ser consultados no Anexo VIII e no ponto 1.B.3 Atividade 1, respetivamente.

Durante os meses de agosto e setembro, passei a integrar a equipa responsável pela preparação de medicamentos manipulados, nomeadamente a equipa que desenvolve funções no “Laboratório 2”, destinado à preparação de todos os medicamentos manipulados que não se apresentem na forma farmacêutica de cápsula. Durante este período tive a oportunidade de preparar múltiplas formulações, destacando entre elas os tónicos capilares, que exploro em maior pormenor no ponto 1.B.5. Atividade 3.

Terminei o meu percurso de estágio com a dinamização de uma formação interna sobre a utilização do ácido gama-aminobutírico (GABA) como suplemento alimentar, em alternativa aos fármacos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, que será desenvolvida no ponto 1.B.4. Atividade 2.

Para completar a minha aprendizagem, durante o estágio tive a oportunidade de participar em várias ações formativas, de onde destaco as temáticas “Controle o seu Colesterol. Pela sua Saúde” da Cooprophar e “Vulvovaginites e Infecções Vulvovaginais” ministrada pelo Dr. Daniel Pereira da Silva, da Gedeon Richter e as várias formações de marcas cosméticas, dinamizadas dentro e fora da farmácia, que me permitiram conhecer novos produtos e saber como aconselhá-los.

1.B.3. Atividade 1: Avaliação dos motivos da suplementação do utente com vitamina C

Contextualização:

As vitaminas e minerais são imprescindíveis ao bom funcionamento do organismo humano, participando em múltiplas reações. O ácido ascórbico ou vitamina C é uma vitamina essencial, adquirida pelo organismo exclusivamente através da dieta, presente em abundância em frutas e legumes frescos, e em suplementos alimentares, utilizados como complemento de uma dieta equilibrada^{32,33}.

A persistente procura por suplementos alimentares que contêm vitamina C observada durante o meu estágio, levou-me a desenvolver um questionário com o objetivo de determinar os motivos que levavam os utentes a procurar estes suplementos e estabelecer uma relação com os hábitos e estilo de vida dos participantes no estudo.

Desenvolvimento/ Intervenção:

A vitamina C é uma vitamina hidrossolúvel reconhecida pela sua atividade antioxidante, anti-inflamatória e imunomoduladora. Está envolvida na produção energética ao exercer ação como cofator enzimático na beta-oxidação de ácidos gordos, é um neuromodulador dos recetores de glutamato e dopamina e é um cofator enzimático na síntese de catecolaminas. A vitamina C é ainda capaz de favorecer a absorção de ferro inorgânico a nível intestinal^{34,35,36}. No anexo VI, encontram-se descritas em maior detalhe as principais funções da vitamina C.

Dada a intervenção desta vitamina em processos de produção energética, síntese de macromoléculas e neurotransmissores e em reações redox, a carência em vitamina C traduz-se em fadiga, irritabilidade, dores musculares, desenvolvimento de estados de stress oxidativo e neurodegeneração e, numa situação extrema, no desenvolvimento de escorbuto, doença onde além dos sinais e sintomas mencionados, observa-se a perda da estrutura em tripla hélice do colagénio que leva a danos estruturais na pele, mucosas, vasos e ossos³².

Apesar de estar envolvida em múltiplos efeitos pleiotrópicos, a adoção de uma dieta equilibrada rica em alimentos como a laranja, kiwi, morango, tomate ou pimento é suficiente para garantir que a dose diária recomendada desta vitamina, aproximadamente 100 mg, é cumprida. Alguns grupos populacionais, como resultado de uma necessidade acrescida, devem assegurar um aporte diário em vitamina C superior à restante população, nomeadamente idosos, grávidas, mulheres a amamentar, fumadores ativos ou passivos, consumidores regulares de álcool e indivíduos que tenham condições patológicas que diminuam a absorção intestinal de nutrientes^{32,34,37}.

No entanto, a administração diária de uma dose superior a 500 mg traduz-se numa redução na biodisponibilidade desta vitamina por saturação do transportador intestinal SVCT1 e no favorecimento da sua excreção urinária³⁷.

Procedida à análise dos dados recolhidos com as respostas ao questionário, que podem ser encontradas no Anexo VIII, foi possível observar que, tratando-se globalmente de uma população saudável, na maioria dos casos a suplementação foi iniciada por escolha própria e repetida, não constituindo uma primeira toma.

Os três principais motivos descritos para a suplementação foram a melhoria e manutenção do estado geral de saúde e o aumento da imunidade, prevenindo constipações ou estados gripais. Ainda que seja inequívoco o papel da vitamina C enquanto molécula com propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, contribuindo para o bom funcionamento do sistema imunitário inerte e adaptativo, a evidência científica atual não demonstra qualquer indicação de que a suplementação oral de vitamina C tenha capacidade para aumentar a imunidade ou diminuir o risco de infeções respiratórias, em adultos e crianças saudáveis, não sendo dessa forma recomendada para o efeito³⁷.

Da informação recolhida, só três participantes tinham indicação de um médico ou de outro profissional de saúde para realizar suplementação com vitamina C, estando dois dos casos ligados a uma deficiência mineral em ferro diagnosticada, reconhecendo-se o benefício clínico da toma de vitamina C para favorecer a absorção deste mineral³⁶.

Por outro lado, a diminuição de fraqueza, cansaço e dores musculares e a melhoria da função cognitiva e estados de humor foram apresentadas como motivos para a procura da suplementação. Neste sentido, quando existe uma concentração plasmática reduzida de vitamina C (inferior a 23 $\mu\text{mol/L}$), a suplementação demonstrou reduzir o cansaço percecionado pelo utente e reduziu sintomas tipicamente associados a desordens neuropsiquiátricas como a depressão e a ansiedade, melhorou o humor e aumentou a motivação, atenção e capacidade para execução de tarefas^{35,38}.

Relativamente aos hábitos e estilo de vida dos participantes no estudo, nenhum era fumador e apenas um estava exposto ao fumo do tabaco de forma passiva. Quatro participantes revelaram beber álcool regularmente, três participantes eram vegetarianos ou referiam não comer carne e quatro participantes eram idosos.

Conclusão:

A suplementação com vitamina C pode ser benéfica e até imprescindível em algumas condições clínicas que levam o utente à Farmácia Comunitária. No entanto, os principais motivos que levam a esta suplementação não têm qualquer apoio por parte da comunidade científica da sua mais-valia, caso não seja identificada uma redução na concentração plasmática desta vitamina.

Assim, durante o atendimento, é fundamental perceber o motivo que leva o utente a solicitar vitamina C e averiguar sobre a existência de estados de anemia ou valores de ferro diminuídos ou a inclusão do utente em grupos populacionais que requerem maior aporte nutricional desta vitamina. Caso o utente não se insira em nenhum destes grupos, a recomendação da ingestão de 3 a 5 porções de fruta e hortícolas por dia, é suficiente para satisfazer as necessidades vitamínicas em questão³⁹.

1.B.4. Atividade 2: O ácido gama-aminobutírico como alternativa à utilização de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos

Contextualização:

Desde o seu aparecimento na década de 60 do século XX, as benzodiazepinas representam um conjunto de fármacos com propriedades ansiolíticas, hipnóticas e sedativas com elevada procura e consumo mundiais. Em 2016, Portugal era o país da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) com maior consumo reportado dos fármacos referidos, com cerca de dois milhões de portugueses a terem consumido no ano em análise, pelo menos uma benzodiazepina⁴⁰.

Os valores apresentados são causa de preocupação uma vez que, o desenvolvimento de tolerância e dependência são duas consequências às quais o consumo de benzodiazepinas está associado, ainda que o utente frequentemente considere a sua toma crónica como segura.

Foi na sequência de um pedido do fármaco loflazepato de etilo, sem apresentação de receita médica e cuja toma seria da iniciativa própria do utente, que decidi procurar alternativas ao uso de fármacos da classe dos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, sujeitos ou não a receita médica. Como resultado da minha pesquisa, desenvolvi a seguinte atividade sobre o ácido gama-aminobutírico (GABA).

Desenvolvimento/ Intervenção:

O GABA é um aminoácido obtido por descarboxilação enzimática do glutamato e definido como o principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC). Apresenta dois recetores, o recetor GABA_A, associado a um canal iónico e com capacidade de ser modulado pelos fármacos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, e o recetor GABA_B, acoplado à proteína G⁴¹.

Da interação do GABA com o recetor GABA_A, observa-se a abertura do canal iónico e a consequente entrada de cloro na célula neuronal. A hiperpolarização resultante da entrada de iões carregados negativamente, dificulta o desencadear de um potencial de ação, garantindo-se o efeito inibitório mediado por este neurotransmissor. Em função da localização dos recetores GABA_A, da sua ativação pode observar-se um efeito ansiolítico, hipnótico, sedativo, anticonvulsivante ou miorrelaxante⁴¹.

Apesar dos efeitos endógenos do GABA fornecerem uma base racional que permite justificar a seu uso farmacológico como ansiolítico, hipnótico e sedativo, não existe nenhum medicamento comercializado em Portugal que contenha o GABA como substância ativa⁴².

Não obstante, é com alguma frequência que nos expomos a uma administração oral de GABA uma vez que, enquanto aminoácido, existe naturalmente no chá, tomate, soja e arroz castanho, bem como em alguns alimentos fermentados em consequência da capacidade biossintética de algumas bactérias⁴³.

A capacidade ser absorvido pelo trato gastrointestinal, num processo mediado pelos transportadores PAT1, aliada às suas ações endógenas, promoveu a incorporação de GABA em suplementos alimentares que visam promover o relaxamento, com a evidência científica atual a demonstrar os seus efeitos ansiolíticos e hipnóticos^{44,45,46}.

No que ao efeito ansiolítico diz respeito, o mesmo pode ser comprovado por alterações em parâmetros mensuráveis por eletrocardiograma, traduzíveis no aumento da atividade vagal, com favorecimento da atividade parassimpática do sistema nervoso. Adicionalmente, as concentrações séricas de cromogranina A e cortisol, mediadores libertados pela ação do Sistema Nervoso Simpático, estão reduzidas, após a administração oral de GABA. No estudo de Yamatsu A et. al (2016), o efeito hipnótico foi comprovado objetivamente ao observar-se a redução do período de indução do sono para metade e o aumento do período de sono profundo. Estudos onde se procedeu ao doseamento das concentrações plasmáticas de GABA antes da sua administração e em dois momentos após a sua administração oral permitiram inferir que o mesmo é rapidamente absorvido e distribuído, assegurando um rápido efeito hipnótico, mas é igualmente rápido na sua metabolização e eliminação, o que não permite garantir uma melhoria na manutenção da qualidade do sono. Atualmente, atribui-se que as ações ansiolíticas e hipnóticas do GABA resultam da interação com os seus recetores periféricos, sendo necessário proceder a maior investigação para determinar a capacidade do GABA atravessar a barreira hematoencefálica (BHE)^{45,46}.

Adicionalmente, nestes suplementos alimentares, frequentemente associado ao GABA, surge a piridoxina ou vitamina B6 que favorece os efeitos do GABA ao atuar como coenzima na sua síntese a partir do glutamato, e na síntese de outros neurotransmissores. É um cofator na via da quinurenina, onde reduz os níveis de ácido quinolínico (agonista dos recetores N-metil-D-aspartato ou NMDA excitatórios) e está envolvido no ciclo da homocisteína-cisteína (reduz o nível de homocisteína, um agonista do recetor NMDA e fornece cisteína ao ciclo da glutatona, promovendo a formação desta em vez de glutamato)⁴⁷.

Conclusão:

Os comprovados efeitos ansiolíticos e hipnóticos do GABA quando administrado oralmente sob a forma de suplemento alimentar, permitem considerá-lo como primeira abordagem aquando da procura por um fármaco ansiolítico, hipnótico e sedativo por parte do utente.

Pela pertinência do tema e dada a existência deste suplemento alimentar na farmácia onde estagiei, desenvolvi uma formação interna para a equipa do atendimento, explorando em particular o aconselhamento farmacêutico deste produto de saúde. Aliado à apresentação que pode ser encontrada no Anexo IX, desenvolvi um panfleto para os utentes da farmácia sobre a ansiedade, ilustrando os diferentes tipos de ansiedade, abordagens para o controlo da mesma e linhas de apoio, reforçando a importância da obtenção de ajuda nesta desordem neuropsiquiátrica.

1.B.5. Atividade 3: Desenvolvimento de formulação tópica para a alopecia androgénica

Contextualização:

A alopecia é uma condição caracterizada pela perda de cabelo ou de pelo em qualquer parte do corpo, denominando-se por calvície à que ocorre no couro cabeludo. Particularmente comum nos homens, a alopecia pode ter diferentes origens, sendo a alopecia androgénica a mais prevalente⁴⁸.

As abordagens farmacológicas disponíveis para o tratamento desta condição clínica são várias, no entanto, a aplicação de tratamentos tópicos constitui a primeira linha terapêutica ou, em casos mais severos, uma terapêutica adjuvante à de fármacos com ação sistémica.

Neste contexto, o minoxidil é o fármaco mais amplamente utilizado, encontrando-se disponível comercialmente em monoterapia e em concentrações de 2% ou 5%. No entanto, a necessidade de utilização de concentrações superiores, aliada ao benefício acrescido em associar fármacos que contribuam para o crescimento do pelo, fazem dos tónicos capilares um dos grupos de medicamentos mais manipulados. Por ter preparado múltiplos tónicos capilares durante a minha passagem pelo laboratório em Farmácia Comunitária, decidi explorar uma formulação de um medicamento manipulado para utilização tópica no tratamento da alopecia.

Desenvolvimento/ Intervenção:

Inicialmente proposto como anti-hipertensor, o minoxidil tornou-se dos fármacos mais prescritos para o tratamento da alopecia. Enquanto vasodilatador, o minoxidil na forma de sulfato (metabolito ativo) induz o relaxamento do músculo liso arteriolar, através da abertura de canais de potássio causando hiperpolarização⁴⁹. Como consequência da abertura de canais de potássio, além de favorecer a microcirculação no escalpe, promove a transição para a fase anagénica do folículo piloso, estimulando o crescimento do pelo e tornando-o mais espesso^{50,51}. Apesar de eficaz, os tratamentos com minoxidil devem ser de pelo menos 4 meses para se observarem resultados e, uma vez observado o crescimento de novo cabelo, a terapia deverá ser continuada, dado que a cessação de tratamento leva ao retorno da queda de cabelo⁵².

Também disponível comercialmente para aplicação tópica no tratamento da alopecia existe a finasterida, um inibidor da 5α -redutase do tipo II, enzima responsável pela conversão da testosterona no seu metabolito di-hidrotestosterona, presente em valores aumentados no couro cabeludo e responsável pela miniaturização do folículo piloso^{53,54}.

A associação de minoxidil e finasterida demonstrou uma maior eficácia na promoção do crescimento capilar quando comparada com a aplicação tópica de cada um dos fármacos individualmente, observando-se um maior crescimento capilar, menor deterioração do folículo piloso e igual incidência de efeitos secundários⁵².

Além do minoxidil e da finasterida, com uso aprovado e reconhecido para o tratamento da alopecia, fármacos como o bimatoprost têm-se revelado eficazes na indução do crescimento de pelo no couro cabeludo. O bimatoprost é um análogo sintético das prostaglandinas, concretamente da prostaglandina F2 α , disponível comercialmente nas concentrações de 0,01% e 0,03% em colírio e indicado para o tratamento da pressão intraocular elevada no glaucoma crónico de ângulo aberto e na hipertensão ocular no adulto (como monoterapia ou terapêutica de associação com beta bloqueadores)^{55,56}. Apesar da sua indicação terapêutica, o bimatoprost tem um uso *off-label* como estimulante do crescimento do pelo ao observar-se, como efeito secundário frequente à sua administração ocular, o crescimento das pestanas. Ao mimetizar a ação das prostaglandinas e por interação com os seus recetores localizados na membrana celular da papila dérmica no bolbo capilar, o bimatoprost modula o crescimento capilar, ao promover a transição para a fase de crescimento capilar (anagénesse) e prolongando-a. Adicionalmente, promove a melanogénese, escurecendo a fibra capilar⁵⁶. Nos Estados Unidos da América (EUA), a FDA já aprovou o seu uso para o tratamento da hipotricose das pestanas.

Enquanto medicamento manipulado, para preparar um tónico capilar devemos recorrer ao uso de matérias-primas por forma a evitar incompatibilidades entre os diferentes constituintes das formulações comerciais³. No entanto, a indisponibilidade do bimatoprost enquanto matéria-prima, leva a necessidade de utilizar a especialidade farmacêutica industrializada sob a designação de Lumigan®, de dosagem igual a 0,3 mg/mL de bimatoprost.

Todos os cálculos necessários à preparação deste tónico capilar, bem como a técnica operatória empregue na preparação deste medicamento manipulado encontram-se no Anexo XI.

Como veículo das substâncias ativas foi utilizado o Trichosol™, uma solução à base de água composta por agentes solubilizantes, estabilizantes e a tecnologia TrichoTech™, um fitocomplexo patenteado capaz de estimular a papila dérmica a produzir os fatores de crescimento FGF-7 e FGF-10, promovendo a proliferação dos fibroblastos e reconectando a papila dérmica ao folículo, desencadeando uma nova fase do ciclo de crescimento capilar^{57,58}.

A baixa solubilidade da finasterida em água implicou ainda a utilização de um agente solubilizante não iónico e agente emulsificante, o Cremophor RH40, obtido por reação entre o óleo de rícino hidrogenado e o óxido de etileno^{59,60}.

Conclusões:

A administração tópica de fármacos é a via mais adequada para o tratamento da alopecia, uma vez que a sua ação localizada e reduzida absorção sistémica diminuem a ocorrência de efeitos adversos, como o crescimento de pelos generalizado ou efeitos hipotensores que resultam da ação do minoxidil, e evitam interações medicamentosas. A preparação de um medicamento manipulado é atualmente a melhor opção para alcançar o objetivo terapêutico, ao permitir associar substâncias ativas que, de outra forma, teriam de ser administradas em monoterapia, com menor eficácia.

2. Temas de desenvolvimento científico

2.A Triiodotironina e o seu papel no Hipotiroidismo

A relevância e o desenvolvimento do tema em Farmácia Comunitária

Estudos epidemiológicos demonstraram que um terço da população mundial habita em zonas caracterizadas por uma insuficiência em iodo. Adicionalmente, mudanças na dieta e na agricultura a partir da década de 50 do século passado, levaram ao aumento do número de indivíduos com deficiência em iodo, mesmo em países desenvolvidos, onde este elemento é considerado suficiente⁶¹.

Apesar da deficiência em iodo não ser a etiologia mais prevalente, esta é uma das causas de hipotiroidismo, uma doença do foro endócrino cuja prevalência na população mundial varia entre 1% e 2%, sendo dez vezes superior na mulher comparativamente ao homem. Na Europa, a prevalência de hipotiroidismo na população em geral varia entre 0,2% e 5,3% e, de acordo com dados da Associação das Doenças da Tireoide, em Portugal, 10% da população sofre de doenças da tireoide, sendo o hipotiroidismo a mais prevalente^{61,62}.

Por perceber que na farmácia onde realizei o meu estágio havia elementos da comunidade que tinham hipotiroidismo e desses, alguns estavam a realizar farmacoterapia com um medicamento sujeito a autorização de utilização excecional (AUE) para controlo da doença, decidi explorar em maior pormenor a fisiopatologia do hipotiroidismo e as possíveis abordagens farmacoterapêuticas disponíveis.

A fisiologia da tireoide

A tireoide é uma glândula endócrina responsável pela síntese de hormonas envolvidas no crescimento e desenvolvimento, na regulação da temperatura corporal e na produção de energia. A sua síntese hormonal é regulada por mecanismos de *feedback* negativo através do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Este eixo caracteriza-se pela produção e libertação da hormona estimuladora da tireotrofina (TRH) pelo hipotálamo, que leva à libertação de hormona estimuladora da tireoide (TSH) pela hipófise anterior. Uma vez na circulação sistémica, a TSH atua na tireoide levando à libertação de triiodotironina ou liotironina (T3) e tetraiodotironina ou tiroxina (T4), bem como calcitonina que está envolvida na homeostasia óssea e que não será abordada em pormenor por não se relacionar com o tema definido^{63,64}.

O aumento das concentrações plasmáticas de T3 e T4 freiam a libertação de TRH e de TSH, permitindo regular os níveis séricos destas hormonas e assegurar a manutenção da homeostasia, tal como pode ser observado pela representação esquemática do eixo hipotálamo – hipófise – tireoide presente na figura 1^{63,64}.

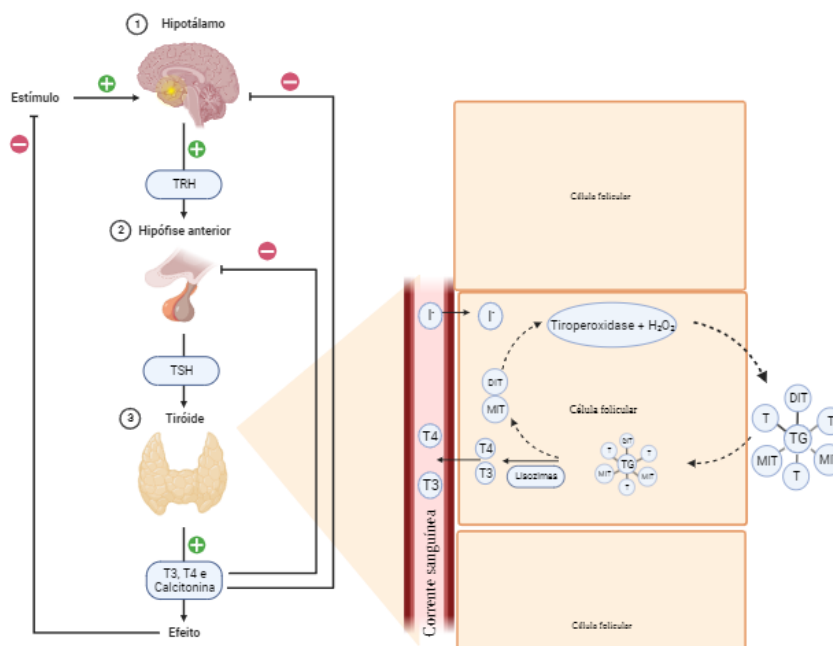


Figura 1: Regulação da função tiroideia pelo eixo hipotálamo-hipófise-tiroide e processo de organificação do iodo nas células foliculares da tiroide^{63,64}.

Tanto a T3 como a T4 são hormonas que contêm na sua composição três ou quatro átomos de iodo, respetivamente, sendo este um mineral indispensável ao bom funcionamento da tiroide. De forma a conseguir suprir as necessidades diárias de iodo, cujo valor de referência diário está definido em 150 µg, aumentando o valor de referência para 200 µg em mulheres grávidas, devem ser ingeridos alimentos como algas, marisco, peixes de água salgada, laranja, morango, ovo ou sal iodado, além de conseguirmos assegurar uma exposição ao iodo por via inalatória, dada a sua presença no ar, particularmente em zonas de proximidade marítima. Uma vez absorvido, o iodo é captado por transportadores que promovem o simporte de sódio e iodo (transportadores NIS) na tiroide, para a qual tem tropismo, contra o gradiente de concentração⁶³. Na tiroide, o iodo é submetido a fenómenos de oxidação mediados pela tiroperoxidase, com gasto de peróxido de hidrogénio, num processo denominado organificação do iodo. Este iodo é posteriormente incorporado na tiroglobulina, uma molécula à qual estão ligados vários resíduos que contêm um ou mais átomos de iodo (tiroglobulina iodada). A recaptação da tiroglobulina iodada para a célula folicular permite a fusão com enzimas lisossomais e a consequente libertação de T3 e T4, que passam para a circulação sistémica ou são reconvertidas em monoiodotirosinas ou diiodotirosinas, assegurando a reciclagem de iodo na tiroide, tal como pode ser observado na figura 1^{63,64}.

A T3 corresponde à forma ativa das hormonas tiroideias e é obtida a partir da T4, por perda de um átomo de iodo, numa reação catalisada por deiodinases (DIO), DIO1, DIO2 e DIO3. A DIO1 tem uma distribuição restrita na membrana plasmática das células da tiroide e é, juntamente com a DIO2 responsável por catalisar a formação de T3 ativa. A DIO2, localizada no retículo endoplasmático celular e em proximidade do núcleo, é a principal responsável pela formação de T3 fora da tiroide, com uma distribuição ubíqua pelo organismo⁶⁵.

A DIO3 é responsável pela formação de uma forma inativa da T3, designada por T3 reversa, como resultado de uma deiodinação no anel aromático interno da T4⁶⁵. As estruturas químicas da T3 reversa, T3 e da T4 estão apresentadas na figura 2.

De modo a exercer a sua ação, a T3 libertada diretamente da tiroide ou após conversão extra tiroideia, interage com o seu recetor nuclear (pertencente à família de oncogenes *c-erb*), nas suas formas α ou β , promovendo como consequência da sua ligação, uma alteração da expressão genética e da síntese de proteínas que estes codificam. A T4 também consegue interagir com estes recetores, numa afinidade cerca de dez vezes inferior, fazendo com que seja considerada uma pró-hormona^{63,64}.

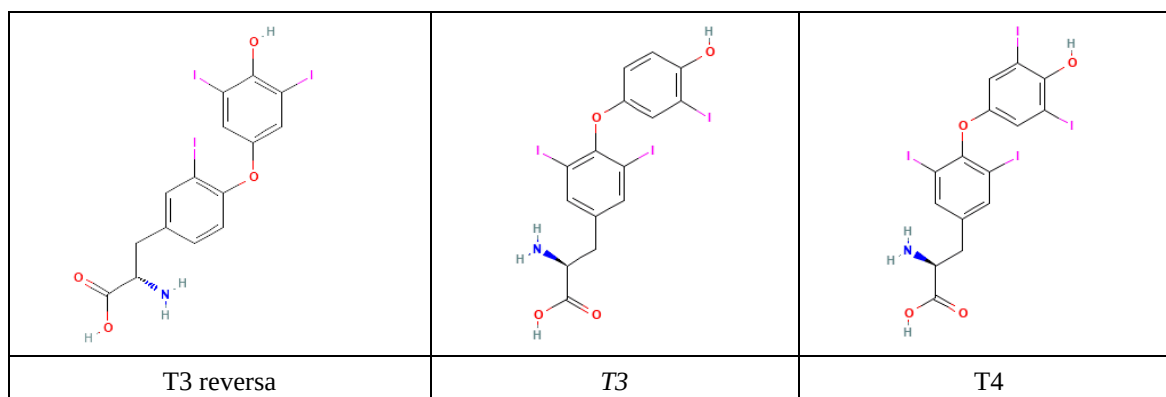


Figura 2: Estruturas químicas da T3 reversa, T3 e T4^{66,67,68}.

Fisiopatologia e sintomatologia do Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é uma perturbação endócrina caracterizada pela diminuição nos níveis de hormonas da tiroide, T3 e T4. O hipotireoidismo pode ser classificado como primário (quando resulta do défice das hormonas da tiroide), secundário (quando resulta do défice da TSH), terciário (quando resulta do défice da TRH) ou extra-tiroidal. O hipotireoidismo primário é o mais prevalente e tem como etiologia mais comum a tiroidite de Hashimoto, uma doença autoimune caracterizada pela destruição da glândula tiroideia e consequente diminuição na capacidade de síntese hormonal. Causas como a tiroidite pós-parto, cretinismo, insuficiência tiroideia, hipotireoidismo induzido por fármacos ou secundária à ablação da tiroide, tratamento com iodo radioativo ou radioterapia localizada para tratamento de hipertireoidismo também podem provocar défice das hormonas da tiroide^{63,64}.

Dada a importância do iodo na síntese das hormonas da tiroide, o hipotireoidismo também pode resultar de uma deficiência neste mineral, associada a uma ingestão insuficiente ou ao consumo de alimentos bociógenos, designação que traduz alimentos que diminuem a capacidade de captação de iodo pela tiroide e dos quais são exemplo a couve, nabo, abóbora, alface, feijão e batata-doce.

Como consequência dos níveis diminuídos de T3 e T4, há o desenvolvimento de sintomatologia característica de uma insuficiente função tiroideia, que se encontra resumida na tabela 5^{63,64}.

Tabela 5: Sinais e sintomas do hipotireoidismo e os respetivos órgãos ou sistemas alvo^{63,64}.

Órgão ou sistema alvo	Sinais e sintomas
Pele e estruturas queratinizadas	Pele pálida, fria ao toque e edemaciada; unhas e cabelo quebradiço.
Olhos e rosto	Pálpebras caídas, edema periorbital; língua alargada.
Sistema Cardiovascular	Resistência vascular periférica aumentada, taquicardia, reduzido débito cardíaco, reduzida pressão arterial.
Sistema Respiratório	Efusão pleural, hipoventilação e retenção de CO ₂ .
Sistema Gastrointestinal	Diminuição do apetite, diminuição da frequência de descargas intestinais; ascite.
Sistema Nervoso Central	Letargia, neuropatias.
Sistema Musculoesquelético	Fadiga muscular, aumento da fosfatase alcalina, lactato desidrogenase e aspartato aminotransferase.
Função Renal	Disfunção na excreção de água, diminuído fluxo sanguíneo renal, diminuição da taxa de filtração glomerular.
Hematopoiese	Anemia.
Sistema Reprodutor	Hipermenorreia, infertilidade, diminuição da libido, impotência, oligospermia, metabolismo das hormonas esteroides sexuais diminuído.
Metabolismo	Diminuição do metabolismo basal, degradação retardada da insulina com aumento da sensibilidade à mesma, aumento do colesterol e triglicéridos, diminuição das necessidades em vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis, diminuição do metabolismo de xenobióticos.

O hipotireoidismo pode ainda surgir associado ao desenvolvimento de bócio, caracterizado pelo crescimento exacerbado da glândula tiroideia, que é consequência da estimulação mediada pela TSH^{63,64}.

Diagnóstico e tratamento do Hipotireoidismo

Para estabelecer um diagnóstico de hipotireoidismo, a associar à presença de sinais e sintomas já referidos, é feita a análise de parâmetros laboratoriais doseados em sangue periférico que se encontram destacados na tabela 6.

De todos os parâmetros doseados, são principalmente as concentrações séricas de T4 livre, T3 livre e TSH que servem de referência no estabelecimento de um diagnóstico^{63,64}.

Tabela 6: Valores laboratoriais para diagnóstico de hipotireoidismo face aos valores de referência⁶³.

Nome do teste	Valores normais	Hipotireoidismo
T4 (tiroxina) total	4,8 – 10,4 mcg/dL	< 4,8 mcg/dL
T3 (triiodotironina) total	60 – 181 ng/dL	< 60 ng/dL ou normalizada
T4 livre	0,8 – 2,7 ng/dL	< 0,8 ng/dL
T3 livre	230 – 420 pg/dL	<230 pg/dL
TSH	0,4 – 4 mIU/L	>4 mIU/L¹
¹²³ I incorporado às 24h	5 – 35%	< 5%
Autoanticorpos da tiroglobulina (Tg-ab)	< 20 IU/mL	>20 IU/mL se etiologia autoimune
Anticorpos da peroxidase da tiroide (TPA)	<0,8 IU/mL	>0,8 IU/mL se etiologia autoimune

¹Exceto no hipotireoidismo central (designação que reúne o hipotireoidismo secundário e terciário)

No que ao tratamento diz respeito, existem diferentes abordagens a adotar mediante a etiologia do hipotireoidismo diagnosticado. Em situações onde a causa do hipotireoidismo seja uma deficiência em iodo, o tratamento passa pela administração deste elemento na forma de iodeto de potássio⁶⁹. Em casos de hipotireoidismo induzido por fármacos, o tratamento poderá passar pela suspensão da terapêutica ou substituição por fármacos de ação similar que não apresentem este efeito.

No entanto, sabendo que a maior parte dos casos de hipotireoidismo em adultos tem como causa a tiroidite de Hashimoto, a terapêutica transversalmente estabelecida como eficaz passa pela terapia de substituição hormonal, com a administração *per os* de levotiroxina sódica, um análogo sintético da T4 na forma do isómero levogiro (forma mais ativa desta hormona). Não havendo diferenciação entre a tiroxina endógena e a levotiroxina sódica, o mecanismo de ação deste fármaco resulta da capacidade para, *in vivo*, ocorrer a sua conversão em triiodotironina pelas deiodinases permitindo a regularização hormonal tiroideia^{63,64}.

Das suas propriedades farmacocinéticas, é importante realçar o seu tempo de semi-vida longo, sete dias, com os efeitos terapêuticos a serem sentidos 3 a 5 dias após a administração. A sua absorção ocorre primordialmente na porção superior do intestino delgado, com uma taxa que pode ir até 80% da dose administrada por via oral. Uma vez absorvida, a sua distribuição é feita extensamente ligada às proteínas plasmáticas, havendo uma permanente alternância entre a fração livre e a fração combinada desta hormona⁷⁰.

No fígado, aproximadamente um terço da levotiroxina extratiroideia é armazenada e progressivamente libertada para a circulação sistémica, explicando o longo tempo de semi-vida desta hormona. É também a nível hepático que se dá a metabolização da levotiroxina, bem como nos rins, cérebro e músculos. A excreção é feita na urina e nas fezes⁷⁰.

Comercialmente disponibilizada em diferentes dosagens, considera-se a dose diária ótima de levotiroxina sódica como devendo estar compreendida entre 1,5 µg/kg e 1,8 µg/kg. Uma vez instituída a terapêutica, é necessário assegurar uma apertada monitorização dos parâmetros laboratoriais utilizados inicialmente no estabelecimento do diagnóstico e, caso necessário, proceder aos devidos ajustes de posologia. Considera-se que o objetivo terapêutico foi atingido quando há normalização dos valores de TSH e a resolução dos sinais e sintomas característicos desta patologia. De referir que, por vezes, a normalização da concentração sérica de TSH não é acompanhada da normalização dos valores séricos de T3, situação que deve ser interpretada com precaução na medida em que pode estar associada à falta de efetividade terapêutica⁶⁴.

Inefetividade da terapêutica com levotiroxina sódica

Apesar da sua eficácia global, estima-se que 35% a 60% dos doentes que fazem tratamento com levotiroxina sódica não conseguem normalizar a concentração sérica de TSH, ficando aquém do sucesso terapêutico. Concentrações sérias elevadas das hormonas tiroideias podem provocar hipertiroidismo iatrogénico levando a problemas cardiovasculares, como a fibrilação auricular, e osteoporose, particularmente preocupantes na população idosa e em mulheres pós-menopáusicas. Concentrações sub-terapêuticas da levotiroxina sódica levam à persistência de sinais e sintomas do hipotiroidismo e também podem conduzir a graves riscos cardiovasculares. São vários os motivos que explicam a falência terapêutica com levotiroxina sódica, nomeadamente, a prescrição de doses inadequadas, interações com medicamentos ou suplementos, comorbilidades que afetam a absorção gastrointestinal e a não adesão à terapêutica⁶⁴.

No entanto, contrariamente ao que poderia ser esperado, a inefetividade da terapêutica também pode surgir quando há normalização dos valores de TSH. Em 5% a 10% dos doentes onde se observou a normalização dos valores séricos de TSH, observa-se a persistência de sintomas do foro mental, como depressão e apatia. Estes podem ser o resultado de outras patologias ou consistentes com estados peri-menopáusicos que, por isso, deverão ser excluídos^{64,71}.

Quando considerados os motivos que poderão estar na base desta perda de eficácia terapêutica, ainda que haja efetividade bioquímica, é necessário considerar vários fatores, nomeadamente a própria monoterapia com levotiroxina sódica. Fisiologicamente, 20% da concentração sérica de T3 resulta de uma libertação direta da tiroide, todavia, em estados de hipotiroidismo, a totalidade da T3 em circulação resulta da conversão de levotiroxina a nível periférico pela deiodinase DIO2. Assim, doentes em monoterapia com levotiroxina sódica apresentam rácios mais elevados de T4/T3 comparativamente com indivíduos eutiroideus^{64,71}.

Aliados a esta diferença na proporção de hormonas tiroideias em circulação, existem dois fatores que contribuem para valores séricos reduzidos de T3. O primeiro é o comportamento “suicida” da DIO2 que, após catalisar a conversão em T3, sofre ubiquitinação e degradação⁷¹.

Assim, há progressivamente uma perda de atividade enzimática aquando da normalização dos níveis de T4. O segundo motivo prende-se com o facto da DIO2 no hipotálamo ser mais estável, convertendo T4 em T3 sem sofrer ubiquitinação. Desta forma, a produção de T3 a nível hipotalâmico é superior à observada à periferia, traduzindo-se numa formação de T3 central em quantidade suficiente para suprimir a libertação de TRH e TSH, antes da normalização dos valores circulantes desta hormona⁷¹.

Finalmente, na origem da falência terapêutica podem estar polimorfismos genéticos e fenómenos de autoimunidade. Um dos polimorfismos genéticos mais comuns em doentes com hipotiroidismo é o que resulta da substituição do aminoácido treonina por alanina na posição 92 (Thr92Ala) do gene que codifica para a expressão da DIO2. Como consequência desta substituição, observa-se uma localização ectópica desta enzima no complexo de Golgi e a sua atividade é reduzida em 20%. Esta alteração tem um impacto particular no cérebro, onde a produção de T3 depende na sua maioria desta via, o que explica o reduzido bem-estar mental descrito com a monoterapia com levotiroxina^{71,72,73}. A persistência de sintomas cognitivos também pode estar associada a processos de autoimunidade tiroideus, uma vez que, doentes com tiroidite de Hashimoto demonstraram ter maiores títulos de autoanticorpos contra estruturas do SNC, com possíveis consequências funcionais, como diminuição da perfusão cerebral e rácios anormais de metabolitos a nível cerebral, com redução da normal atividade neuronal^{71,72,73}.

Triiodotironina como aliado terapêutico no tratamento do hipotiroidismo

Nos últimos anos, na sequência de não serem alcançados os objetivos terapêuticos recorrendo à monoterapia com levotiroxina sódica, surgiu a necessidade de implementar uma terapêutica complementar com a administração de triiodotironina ou liotironina. A liotironina atua por mimetismo da T3 endógena, interagindo com os seus recetores nucleares expressos em vários órgãos e tecidos, modulando a produção energética, crescimento e desenvolvimento e temperatura corporal^{71,72,73,74}.

Uma vez que não necessita de sofrer bioativação, a liotironina apresenta um rápido início de ação e um curto tempo de semi-vida, de apenas 24 horas. Pelo facto de poder induzir alterações abruptas nos níveis séricos de T3, com consequente indução de efeitos tóxicos, nomeadamente a nível cardíaco, a monoterapia com liotironina não está recomendada. No entanto, a terapêutica combinada de levotiroxina sódica e liotironina tem vindo a ser considerada como segunda linha terapêutica no tratamento do hipotiroidismo, quando a monoterapia com levotiroxina sódica não é suficiente para assegurar o sucesso terapêutico^{71,72,73,74}.

Apesar da preocupação associada ao uso prolongado de liotironina, vários ensaios demonstraram que, à semelhança do que acontece com a levotiroxina, a terapêutica combinada das duas hormonas restaura os níveis fisiológicos de TSH, T4 e T3, sem observação de grandes efeitos adversos^{71,72,73,74}.

Atualmente, a maioria da evidência científica reunida é consensual e dita que não existem diferenças significativas nos resultados obtidos com monoterapia com levotiroxina e terapia combinada. Não obstante, é também verdade que a maior parte dos estudos não tem em consideração a diferenciação de subgrupos populacionais que mais beneficiariam da terapêutica combinada, como indivíduos com polimorfismos genéticos da DIO2, ou a etiologia do hipotireoidismo^{71,72,73}.

Ainda que não existam diferenças significativas entre os dois regimes terapêuticos, a maioria dos pacientes que se mantêm sintomáticos com monoterapia com levotiroxina sódica, incluindo doentes com polimorfismo genético na deiodinase DIO2, preferem e beneficiam da terapêutica combinada, descrevendo melhorias dos sintomas característicos da patologia. Isto significa que a função tiroideia pode ser melhorada e até restaurada a valores eutiroideus com liotironina^{71,72,73}.

Dada a existência de evidência de que a terapêutica combinada de levotiroxina e liotironina pode ter resultados positivos em alguns doentes, atualmente, a maioria das *guidelines* apoia uma abordagem individualizada no tratamento do hipotireoidismo, que pode incluir terapia de combinação em doentes com persistência de sintomas em tratamento com levotiroxina, desde que comprovada a sua adesão à terapêutica e apenas em indivíduos que estejam controlados bioquimicamente^{71,72,73}.

A Associação Europeia da Tireoide sugere que a terapêutica combinada seja iniciada com um período de 3 meses com levotiroxina e liotironina num rácio de 15:1 estabelecido em função do peso, com as administrações de liotironina a serem repartidas em duas vezes por dia, de forma a evitar concentrações séricas suprafisiológicas de T3^{71,72,73}.

Nestes doentes, a monitorização é imprescindível, de forma a garantir a normalização dos níveis de TSH, além de monitorização da frequência cardíaca, peso, níveis de colesterol e densidade óssea. Populações mais frágeis como idosos, grávidas e crianças não deverão ser incluídos nestas recomendações devido aos rápidos efeitos que as flutuações séricas de T3 podem provocar, nomeadamente, a instalação de hipertireoidismo subclínico em pacientes idosos. Deve proceder-se à descontinuação da terapêutica com liotironina caso não se observem melhorias^{71,72,73}.

Em Portugal, não existe nenhum medicamento aprovado pelo INFARMED que contenha a liotironina como substância ativa. Em casos onde não exista uma autorização para introdução no mercado (AIM) português de um medicamento, mas o mesmo exista noutro país, é possível com base legal, administrar o medicamento em causa a um doente, através da atribuição de uma autorização de comercialização. Existem três tipos de autorizações de comercialização de medicamentos, a Autorização de Utilização Excecional de medicamentos (AUE), a autorização de utilização de lotes de medicamentos em rutura de fornecimento e sem alternativa terapêutica (AUE de lote) e a autorização de comercialização de medicamentos sem autorização ou registos válidos em Portugal ou que não tenham sido objeto de um pedido de autorização ou registo válido^{75,76}.

Considerando a abordagem individualizada aquando da instituição da terapêutica em doentes com hipotireoidismo, o início da terapêutica combinada ocorre mediante concessão de AUE. Enquanto autorização revestida de carácter excecional, a mesma é concedida caso a caso, mediante caracterização do doente e do tratamento solicitado, que deverão incluir a justificação da imprescindibilidade do medicamento e ausência de alternativas terapêuticas. Antes de poder ser aprovado pelo INFARMED, tem de haver aprovação do pedido de AUE pela Comissão de Farmácia e Terapêutica e pelo Conselho de Administração do hospital a partir do qual está a ser feito o pedido^{75,76}.

Na Farmácia Comunitária, para que possa ser efetuada a encomenda de um medicamento em regime de AUE basta que o doente apresente a prescrição médica acompanhada de uma justificação clínica do médico prescritor e que a farmácia verifique a inexistência de medicamentos similares autorizados e comercializados em Portugal, consultando para isso a base de dados de medicamentos INFOMED. O medicamento a adquirir tem de ter um AIM concedido num Estado do Espaço Económico Europeu e a quantidade de embalagens a adquirir tem de ser compatível com o regime terapêutico e duração do tratamento, não ultrapassando 12 meses. O preço a aplicar para o doente é calculado com base no preço de custo do medicamento para a farmácia^{75,76}. Todos os medicamentos adquiridos e dispensados ao abrigo do regime de AUE em Farmácia Comunitária têm, mensalmente, de ser comunicados ao INFARMED. Como comprovativo do cumprimento das normas em vigor aplicadas a estes medicamentos, a Farmácia Comunitária deve arquivar a receita e justificação médicas de cada utente, associada ao registo de venda do medicamento, por um período de três anos⁷⁵.

Conclusões e considerações finais

O farmacêutico comunitário desempenha um papel fundamental no acompanhamento de utentes com doenças crónicas como o hipotireoidismo, nomeadamente através da avaliação da efetividade terapêutica instituída uma vez que, existem doentes que recorrendo à monoterapia com levotiroxina sódica, mantêm-se sintomáticos. Nessas situações deve ser ponderada a introdução de uma terapêutica combinada de levotiroxina e liotironina, que ainda que com evidência limitada do seu benefício acrescido, em alguns subgrupos populacionais parece controlar os sintomas típicos desta condição clínica, sem constituir um risco para a saúde do doente.

Em Portugal, a instituição de terapêutica combinada de levotiroxina sódica com liotironina implica a concessão de uma AUE, processo onde o farmacêutico é um profissional indispensável, primeiramente para a sua obtenção e posteriormente na sua dispensa em farmácia comunitária.

A inexistência de mais alternativas ao tratamento do hipotireoidismo torna importante a reavaliação da autorização de introdução no mercado português da liotironina, de forma a facilitar o acesso a um fármaco já reconhecido como opção terapêutica viável e eficaz.

2.B. Anfetaminas no controlo da perturbação de hiperatividade ou défice de atenção

A relevância e o desenvolvimento do tema em Farmácia Comunitária

A perturbação de hiperatividade ou défice de atenção (PHDA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado pela desatenção, hiperatividade e impulsividade, diagnosticado predominantemente em idade pediátrica^{77,78}.

A prevalência de PHDA em crianças e adolescentes é de aproximadamente 5%, sem grandes diferenças entre os países do mundo, com maior número de casos reportados no sexo masculino. Não sendo limitada à idade pediátrica, a prevalência da PHDA em adultos é de aproximadamente 2,5%, havendo um carácter hereditário inerente à patologia. Em Portugal, mais de metade das crianças com PHDA mantêm o diagnóstico desta patologia na idade adulta, correspondendo a cerca de 3% da população^{77,78}.

Ainda que com uma prevalência baixa quando comparada à de outras condições clínicas com as quais o farmacêutico comunitário lida diariamente, durante a realização do meu estágio deparei-me com dois utentes a solicitar um dos tratamentos farmacológicos disponíveis para o controlo da condição já definida. Por se tratar de um fármaco quimicamente definido como uma anfetamina, termo que incorpora um grupo de substâncias psicoativas com a possibilidade de serem usadas de forma recreativa, decidi aprofundar o conhecimento não só da PHDA enquanto patologia, como da farmacoterapia disponível para o tratamento e controlo da mesma, trazendo enfoque aos efeitos terapêuticos e toxicológicos do dimesilato de lisdexanfetamina.

Caracterização e diagnóstico da perturbação de hiperatividade ou défice de atenção

A PHDA define-se como um distúrbio do neurodesenvolvimento que, decorrente de alterações comportamentais e neurocognitivas, se manifesta num conjunto de sinais e sintomas que incluem dificuldade de aprendizagem e relacionamento com os pares, problemas de ajustamento psicossocial, dificuldade em cumprir regras e atingir objetivos e imaturidade⁷⁸.

Caracterizado por sinais e sintomas subjetivos, facilmente confundíveis com comportamentos normais quando consideramos a idade pediátrica da maioria dos doentes, este distúrbio implica um diagnóstico diferencial para exclusão de outras patologias, não podendo ser efetuado unicamente com base na presença de um ou mais sintomas⁷⁸. Habitualmente, utilizam-se critérios padronizados e sistemas de classificação validados, como o do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-5) da Associação Americana de Psiquiatria ou a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (ICD-10), desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde⁷⁷.

Independentemente do sistema de classificação adotado, a realização de uma entrevista clínica (anamnese) e observação comportamental conduzida por um psiquiatra são fundamentais ao diagnóstico, estendendo-se esta avaliação aos membros da família que convivem em proximidade com o doente. Estabelecido um diagnóstico, este poderá ser classificado numa de três apresentações: predominância de défice de atenção, predominância de hiperatividade ou impulsividade ou apresentação combinada de défice de atenção e hiperatividade^{77,78}.

Fisiopatologia e tratamento da perturbação de hiperatividade ou défice de atenção

Na PHDA, existem alterações estruturais e funcionais em múltiplos circuitos neurológicos, que resultam no desenvolvimento dos sinais e sintomas característicos desta condição clínica. Regiões cerebrais corticais como o córtex pré-frontal e o córtex parietal são responsáveis pela memória, tomada de decisões, planeamento estratégico e atenção. Já os circuitos frontoestriatais do cérebro são responsáveis por componentes afetivas e cognitivas associadas a funções executivas, como o controlo cognitivo ou seleção e perceção de informações importantes. Todas estas regiões encontram-se visivelmente alteradas em exames neuroimagiológicos quando comparadas com as de indivíduos sem PHDA. A acompanhar as alterações estruturais, também é possível observarem-se alterações funcionais nas regiões cerebrais referidas, havendo um empobrecimento nas vias de sinalização dopaminérgicas, noradrenérgicas e serotoninérgicas, que se traduzem, por exemplo, num incorreto funcionamento do sistema de recompensa e no sistema de alerta^{79,80}.

Assim, e ainda que aparentemente contraintuitivo, a farmacoterapia recomendada para o tratamento da PHDA divide-se na utilização de fármacos estimulantes, que constituem a primeira linha terapêutica, ou fármacos não estimulantes^{77,80}.

Os fármacos não estimulantes utilizam-se à atomoxetina, um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina, e a dois agonistas seletivos dos recetores α -2 adrenérgicos, a guanfacina e a clonidina. Para qualquer um dos três fármacos, a consequência do seu mecanismo de ação é o favorecimento da transmissão noradrenérgica e, no caso da atomoxetina, observa-se igualmente o favorecimento da transmissão dopaminérgica uma vez que, no córtex pré-frontal, os transportadores de noradrenalina também são responsáveis pela recaptação de dopamina⁷⁷.

Os fármacos com propriedades estimulantes incluem o metilfenidato e o dimesilato de lisdexanfetamina. O metilfenidato acumula múltiplos mecanismos de ação, nomeadamente como inibidor da recaptação da dopamina e da noradrenalina (característica comum ao dimesilato de lisdexanfetamina), como agonista dos recetores serotoninérgicos 1A e como promotor da redistribuição do transportador vesicular das monoaminas. O dimesilato de lisdexanfetamina, enquanto pró-fármaco não apresenta atividade farmacológica, mas uma vez convertido na forma farmacologicamente ativa de D-anfetamina, partilha um mecanismo de ação transversal ao das demais anfetaminas, que resulta do mimetismo com as catecolaminas estimulantes do SNC⁷⁷.

Qualquer um dos fármacos apresentados, ao favorecerem as vias dopaminérgicas, noradrenérgicas e serotoninérgicas, aumentam a atividade nas regiões corticais e subcorticais cerebrais, otimizando funções de execução e atenção, constituindo opções eficazes no controlo sintomatológico da PHDA⁷⁷.

No entanto, a evidência científica reunida atualmente sobre a eficácia e segurança dos diferentes fármacos referidos não é similar, o que leva à necessidade de ajustar as recomendações terapêuticas em função da idade, bem como considerar os benefícios e possíveis efeitos adversos de cada fármaco no momento da sua instituição.

De acordo com linhas orientadoras internacionais, em crianças dos 4 aos 6 anos de idade, o tratamento da PHDA deve passar por uma abordagem não farmacológica envolvendo terapia comportamental. Apenas em formas moderadas a severas de PHDA, onde a abordagem não farmacológica não é suficiente e onde os sintomas persistem por períodos superiores a nove meses, dentro e fora do ambiente familiar, pode ser iniciada a toma de um fármaco estimulante, ainda que em Portugal, a mesma decorra em regime *off-label*⁸¹.

Nos EUA, o dimesilato de lisdexanfetamina tem aprovação pela FDA para uso em crianças com idade inferior a 6 anos, no entanto, a evidência clínica disponível sugere que se deve preferir o uso *off-label* do metilfenidato nesta faixa etária. Até ao momento, não foram realizados estudos sobre a utilização de fármacos não estimulantes nesta população, pelo que a mesma não é recomendada⁸¹.

Em crianças dos 6 aos 12 anos, a evidência clínica suporta o uso de estimulantes, com o metilfenidato como primeira opção terapêutica seguido do dimesilato de lisdexanfetamina, havendo menor evidência relativamente à atomoxetina, guanfacina e clonidina, por esta ordem. Não parece haver diferenças na resposta à terapêutica diferencial de acordo com subtipo de PHDA^{81,82}.

Em adolescentes (entre os 12 e os 18 anos), os estimulantes são altamente eficazes na redução dos sintomas que primordialmente definem esta condição clínica. Fármacos não estimulantes também conseguem reduzir estes sintomas em crianças entre os 6 e os 12 anos e em adolescentes, mas com menor eficácia⁸¹.

Em adultos, as linhas de recomendação mantêm-se, com o metilfenidato e o dimesilato de lisdexanfetamina como primeira linha terapêutica, seguidos do uso da atomoxetina⁸².

A terapêutica farmacológica só deve ser instituída quando são cumpridos os critérios para o diagnóstico de PHDA. Caso contrário, terapêutica comportamental e psicossocial deverá ser a única opção proposta, sendo esta uma terapêutica adjuvante que deverá ser sempre ponderada^{80,81}.

Na tabela 7, encontra-se sumariada a informação relativa aos diferentes fármacos disponíveis para o tratamento da PHDA e a ordem a seguir na sua instituição, para as diferentes faixas etárias.

Tabela 7: Fármacos disponíveis para o tratamento da PHDA para cada faixa etária e respetiva evidência de recomendação^{80,81,82}.

	Fármaco				
Faixa etária	Metilfenidato	Dimesilato de lisdexanfetamina	Atomoxetina	Guanfacina	Clonidina
4 a 6 anos	1ª opção	2ª opção	Não recomendado	Não recomendado	Não recomendado
6 a 12 anos	1ª opção	2ª opção	3ª opção	4ª opção	5ª opção
Adolescentes	1ª opção	2ª opção	3ª opção	4ª opção	5ª opção
Adultos	1ª opção		2ª opção	Não recomendado	Não recomendado

Em Portugal, só o metilfenidato, o dimesilato de lisdexanfetamina e a atomoxetina têm uso aprovado para a PHDA. A guanfacina apesar de deter autorização para introdução no mercado português, não é comercializada e a clonidina só poderá ser utilizada em regime *off-label* uma vez que, enquanto agonista seletivo dos recetores α -2 adrenérgicos, promove uma redução da resistência vascular periférica, estando indicada para controlo da hipertensão arterial^{77,83}.

De forma a garantir o sucesso terapêutico é importante adotar uma abordagem individualizada e multidisciplinar, implementando intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Fatores como a idade, severidade dos sintomas e necessidades individuais deverão ser considerados aquando da instituição do tratamento⁷⁷.

Introdução às anfetaminas

As anfetaminas reúnem na sua designação um grupo de substâncias que apresentam como estrutura química central a feniletilamina, comum a neurotransmissores como a noradrenalina, adrenalina, dopamina e serotonina, à qual foi ligado um grupo metilo no carbono α . A presença deste grupo metilo confere proteção da molécula perante a ação da enzima responsável pelo metabolismo das catecolaminas, a monoaminaoxidase (MAO), tendo como resultado da exposição às anfetaminas um efeito similar, mas prolongado, ao da libertação dos neurotransmissores mencionados^{84,85}.

Enquanto substâncias psicoativas, frequentemente usadas de forma desviante perante padrões médicos ou sociais, aceites numa dada cultura e época, as anfetaminas são classificadas como drogas e têm como substância mais abusada a 3,4-metilenodioximetanfetamina ou *ecstasy*.

No entanto, tal como já foi referido, o mecanismo de ação deste conjunto de substâncias permite-lhes ter uma utilização terapêutica na PHDA, estando aprovado o uso do dimesilato de lisdexanfetamina ou lisdexanfetamina para este efeito.

Dimesilato de lisdexanfetamina: propriedades estruturais e farmacocinéticas

O dimesilato de lisdexanfetamina é uma substância farmacologicamente inativa, administrada como pró-fármaco no tratamento da PHDA. Estruturalmente caracteriza-se pela presença da feniletilamina, à qual está ligado um grupo metilo no carbono α , associada à lisina, através do grupo carbonilo resultante da clivagem do ácido carboxílico, caracteristicamente presente nos aminoácidos⁸⁶. Nas figuras 3 e 4 encontram-se a estrutura química base das anfetaminas e a estrutura química da lisdexanfetamina, respetivamente.

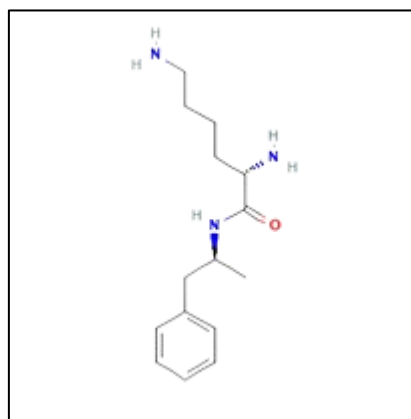
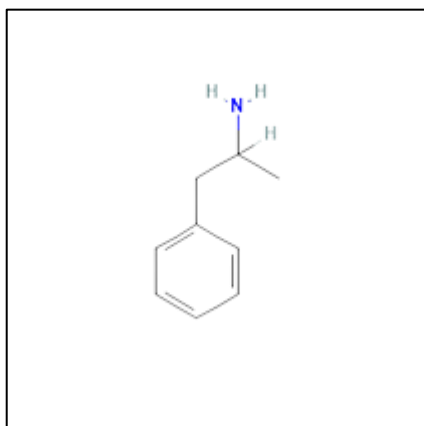


Figura 3: Estrutura química base das anfetaminas⁸⁵. Figura 4: Estrutura química da lisdexanfetamina⁸⁶.

Após a administração por via oral do dimesilato de lisdexanfetamina, observa-se uma rápida absorção a partir do trato gastrointestinal, mediada pelo transportador de péptidos 1 (PEPT1). Localizado na membrana em bordadura em escova dos enterócitos, este transportador permite a absorção de dipéptidos e tripéptidos a partir do lúmen intestinal, permitindo igualmente a absorção de substâncias peptidomiméticas^{87,88}.

A presença de alimentos não afeta a concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) obtida após absorção do dimesilato de lisdexanfetamina, nem o valor calculado de área sob a curva (AUC), mas prolonga o tempo necessário para que seja atingida a concentração plasmática máxima ($T_{máx}$) em aproximadamente uma hora^{88,89}.

Uma vez absorvido, o dimesilato de lisdexanfetamina é bioativado a D-anfetamina, por hidrólise mediada pelos eritrócitos, tendo como produto secundário da biotransformação o aminoácido L-lisina. Contrariamente ao observado para a maioria dos xenobióticos, a lisdexanfetamina não sofre metabolização hepática pelas enzimas do citocromo P450^{88,89}.

A D-anfetamina, isómero dextrogiro da anfetamina, sofre posteriormente metabolização hepática, concretamente pela isoforma CYP2D6, podendo ser oxidada na posição 4 do anel benzénico originando 4-hidroxianfetamina ou pode ser oxidada nos carbonos α ou β da cadeia lateral formando α -hidroxianfetamina ou norefedrina, respetivamente^{88,89}.

Tanto a norefedrina como a 4-hidroxianfetamina são metabolitos ativos, sendo subsequentemente oxidadas a 4-hidroxinorefedrina. A α -hidroxianfetamina sofre desaminação, originando a fenilacetona, a qual é convertida a ácido benzoico que, por conjugação com a glicina, origina o ácido hipúrico^{88,89}.

A eliminação deste fármaco ocorre principalmente na urina sob a forma de anfetamina e ácido hipúrico (42% e 25%, respetivamente). Apenas 2% da dose absorvida é eliminada na forma de lisdexanfetamina intacta. O tempo de semi-vida de eliminação plasmática da lisdexanfetamina é inferior a uma hora e o tempo de semi-vida da D-anfetamina é de 11 horas^{88,89}.

Mecanismo de ação e efeitos farmacológicos das anfetaminas

As anfetaminas são agentes simpaticomiméticos de ação indireta com propriedades estimulantes, que apresentam a capacidade de aumentar a concentração na fenda sináptica de dopamina, noradrenalina e serotonina por três mecanismos. Primeiramente, promovem o aumento da libertação de monoaminas para a fenda sináptica. A semelhança estrutural das anfetaminas com as aminas biogénicas, permitem-lhes interferir com os seus transportadores vesiculares e, consequentemente, serem incorporadas nas vesículas que as armazenam em seu lugar, levando a um aumento da concentração citosólica destes neurotransmissores. É a alteração no gradiente de concentração observado a nível citosólico que leva à inversão da ação dos transportadores responsáveis pela recaptação sináptica das monoaminas, conduzindo a uma sinalização neuronal independente da despolarização^{79,88,89}.

São igualmente inibidoras dos transportadores de dopamina e da noradrenalina, diminuindo a sua recaptação a partir da fenda sináptica para o neurónio pré-sináptico. Por último, são inibidoras da monoaminaoxidase, diminuindo o catabolismo citosólico das monoaminas^{79,88}.

Compreendido o mecanismo de ação das anfetaminas, os efeitos farmacológicos esperados da sua administração são a consequência duma ativação dopaminérgica, noradrenérgica e serotoninérgica. Particularmente, o aumento da quantidade de dopamina e noradrenalina disponíveis nas regiões cerebrais onde se observam as alterações estruturais e funcionais da PHDA, promovem uma melhoria ou remissão dos sintomas característicos da doença, a curto e longo prazos, traduzidos na redução de pontuação obtida segundo os critérios de sistemas de classificação usados no diagnóstico. Em doentes adultos observa-se igualmente a melhoria na qualidade de vida, segundo a aplicação de modelos que avaliam o impacto da PHDA^{90,91,92}.

Todas as dosagens atualmente disponíveis do dimesilato de lisdexanfetamina, levam a melhorias nos sintomas da PHDA, com as dosagens mais elevadas a induzir maiores reduções de sinais e sintomas, ainda que sem diferenças significativas entre dosagens^{90,91,92}.

Os efeitos farmacológicos das anfetaminas, independentemente da dosagem administrada, são perceptíveis através da melhoria de resposta clínica ao fim de aproximadamente 15 dias, sendo necessários, em média, 31 dias para se observar remissão de sintomas. A resposta clínica, remissão de sintomas e taxas de melhora clínicas são geralmente superiores em doentes com maior severidade de sintomas, com eficácias semelhantes para as três apresentações da doença^{90,91,92}.

Casos onde se observe uma resposta satisfatória com a toma de anfetaminas beneficiam de tratamentos continuados uma vez que, em caso de desmame, o reaparecimento de sintomas surge nas primeiras duas semanas^{90,91,92}.

Efeitos adversos mais comuns da toma de anfetaminas

Além dos efeitos farmacológicos esperados que, na sua essência, visam controlar os sinais e sintomas associados à PHDA, como consequência dos seus mecanismos de ação, podem observar-se um conjunto de manifestações clínicas com severidade variável.

Um dos efeitos mais comuns da toma de anfetaminas é a supressão do apetite e consequente perda de peso que, em idade pediátrica pode provocar uma redução no crescimento. Este impacto no crescimento também ocorre em consequência da estimulação dopaminérgica levar à supressão de secreção da hormona do crescimento, reduzindo a altura média atingida, e por haver evidência de que os estimulantes podem diminuir o crescimento do tecido cartilaginoso, afetando o crescimento ósseo. A monitorização do peso e altura é fundamental durante a toma de anfetaminas na idade pediátrica, podendo ser necessário ajustar ou substituir o tratamento. Habitualmente, em adultos, este efeito não é causa para preocupação^{88, 93,94}.

Como consequência da própria condição clínica, a PHDA pode estar associada a perturbações do sono que incluem, dificuldade em adormecer, diminuição do tempo de sono e sono de fraca qualidade. No entanto, muitos estudos revelam a insónia como um dos efeitos adversos mais prevalentes associados a toma de lisdexanfetamina, presentes em cerca de 20% dos casos, sem variações em função da idade ou da duração do tratamento. Contudo, é de referir que existe informação contraditória e, em alguns estudos, não se verificou qualquer alteração nos padrões de sono dos doentes ou exacerbação de problemas de sono preexistentes em doentes que fizeram tratamento com lisdexanfetamina. Desta forma, o impacto dos estimulantes no sono não é claro, havendo uma heterogeneidade de respostas a esta terapêutica^{88,93}.

Enquanto agentes simpaticomiméticos, as anfetaminas podem ter grande impacto na função cardiovascular. Em crianças e adolescentes observou-se um aumento da pressão arterial, sistólica e diastólica, e da frequência cardíaca. Este é um efeito que se observa principalmente a curto prazo, com tendência para normalização com a continuação da terapêutica, ainda que implique uma monitorização contínua⁹⁴.

Em doentes onde exista uma doença cardíaca prévia diagnosticada, o tratamento deve passar pelo uso de fármacos não estimulantes, para os quais o risco cardiovascular é consideravelmente mais baixo. A morte súbita é um efeito adverso muito raro associado à lisdexanfetamina, mas poderá ter maior incidência em doentes com anomalias cardíacas estruturais pré-existentes ou com outros problemas cardíacos graves^{88,95,96}.

Por último, a PHDA está frequentemente associada a acontecimentos adversos do foro psiquiátrico. Por poder potenciar a atividade da amígdala em resposta ao processamento do medo, as anfetaminas podem estar na base do desenvolvimento de estados de ansiedade. No entanto, paradoxalmente, o aumento da transmissão serotoninérgica pode melhorar estados de ansiedade pré-existente, havendo uma heterogeneidade de respostas possíveis de encontrar. Também contraditórios são os efeitos das anfetaminas na depressão, existindo relatos de que o uso de estimulantes em monoterapia tem um impacto positivo na minimização de sintomas, contradizendo estudos onde não parece haver evidência de melhoria, sugerindo que os estimulantes são ineficazes no tratamento de sintomas indiferenciados de depressão. Em casos onde exista uma doença bipolar previamente diagnosticada, deve ser ponderado o uso de anfetaminas como opção terapêutica uma vez que, estas podem conduzir à indução de episódios maníacos. As anfetaminas podem exacerbar perturbações psicóticas pré-existentes ou induzir o aparecimento de sintomas psicóticos ou maníacos, como alucinações ou delírio em doentes sem antecedentes^{79,88,97}.

Tendo em consideração todos estes efeitos adversos, a monitorização a cada seis meses do estado de crescimento, estado psiquiátrico e estado cardiovascular é essencial⁸⁸.

Potencial de abuso e neurotoxicidade associada às anfetaminas

Além dos efeitos adversos mais comuns associados às anfetaminas existe um conjunto de efeitos tóxicos que são particularmente temidos.

Um desses efeitos surge do potencial da lisdexanfetamina para ser utilizado de forma abusiva, ou seja, fora do seu propósito clínico, e levar a estados de toxicodependência, definida pelo uso repetido e compulsivo de uma droga, que persiste mesmo em face das consequências negativas⁸⁹. Apesar de existir essa possibilidade, ao tratar-se de um pró-fármaco, são necessárias aproximadamente três horas e meia para que seja atingido o pico de concentração plasmática de D-anfetamina, o que significa que o efeito rápido procurado quando se utilizam substâncias de forma abusiva não acontece com a toma deste fármaco⁹³.

Adicionalmente, a necessidade de biotransformação faz com que alterações à via de administração oral não promova uma ação direta da D-anfetamina, além de não se verificar um aumento no perfil de absorção da lisdexanfetamina, caso a mesma seja administrada por via intranasal⁹³.

Quando o tratamento é destinado a um indivíduo em idade pediátrica, o facto deste medicamento ser de toma única diária facilita a monitorização e perceção de potencial abuso por parte dos pais⁹³.

Apesar disto, em países como os EUA tem-se verificado um aumento na procura de estimulantes não prescritos, principalmente em formulações de libertação imediata que têm como substância ativa a D-anfetamina. Quando comparado ao de outros medicamentos como os opióides, o uso abusivo destes medicamentos é muito baixo, mas a procura destes estimulantes, principalmente por adolescentes, com o objetivo de aumentar a produtividade académica ou de trabalho e aumentar o estado de alerta, aumenta o risco de desenvolvimento de dependência, implicando acrescida monitorização⁹³.

A segunda preocupação associada à lisdexanfetamina é a neurotoxicidade que pode advir da sua exposição. Não observada para os restantes fármacos usados na PHDA, as anfetaminas exercem neurotoxicidade por vários mecanismos, levando à destruição dos terminais nervosos monoaminérgicos, encurtamento dos neurónios e consequentemente impedimento de comunicação neuronal⁹⁶.

Catecolaminas como a dopamina, assim como os seus precursores e metabolitos, são estruturalmente caracterizados pela presença de um grupo catecol, que pode ser alvo de reações espontâneas de oxidação, formando *o*-quinonas reativas. As *o*-quinonas podem entrar em ciclos redox originando semiquinonas radicares, que levam à formação de espécies reativas de oxigénio (ROS), como o radical superóxido e o peróxido de hidrogénio. Estes, ao interagirem com metais de transição, formam o radical hidroxilo através da reação de Fenton, iniciando uma cascata oxidativa que provoca destruição lipídica e proteica, além da destruição do DNA mitocondrial. Apesar da formação de ROS ocorrer mesmo na ausência de anfetaminas, como resultado da sua administração, o aumento das concentrações plasmáticas de catecolaminas vai favorecer a acumulação destas espécies, gerando stress oxidativo⁹⁶.

Outro mecanismo pelo qual é gerado stress oxidativo decorre do metabolismo mediado pela MAO. É na parede externa das mitocôndrias que a MAO, enzima responsável pela metabolização das monoaminas, catalisa uma reação de desaminação oxidativa no terminal amina dos neurotransmissores. Como produto do metabolismo dos neurotransmissores forma-se peróxido de hidrogénio, que permeia facilmente as membranas lipídicas mitocondriais para no interior deste organelo para ser transformado no radical hidroxilo, levando aos danos oxidativos já abordados⁹⁶.

Apesar destes danos ocorrem nas vias de transmissão monoaminérgicas, com particular impacto no sistema dopaminérgico, são várias as vias de sinalização que podem ficar afetadas, nomeadamente as vias glutamatérgicas. As anfetaminas promovem a libertação de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do SNC. A excitotoxicidade que daí resulta provoca um aumento nos níveis de cálcio intracelular, que contribui para a disfunção mitocondrial e aumento de ROS⁹⁶.

O aumento dos níveis de cálcio intracelular leva à ativação de enzimas dependentes do cálcio, como a sintetase do óxido nítrico, com consequente formação de óxido nítrico e espécies reativas de azoto (RNS). Enquanto sinalizador de morte celular, o cálcio vai ativar vias apoptóticas, culminando na falência de organelos, como a mitocôndria e o retículo endoplasmático, e em danos no DNA. O aumento de óxido nítrico e RNS leva ao aumento de reações de nitratação, introdução irreversível de um grupo nitro ($-\text{NO}_2$), que são importantes uma vez que a tirosina hidroxilase e a triptofano hidroxilase, responsáveis pela síntese de dopamina e serotonina, respetivamente, sofrem nitratação por estas espécies, tendo a sua atividade reduzida⁹⁶.

A hipertermia induzida pelas anfetaminas também contribui para a geração de stress oxidativo, uma vez que a indução de desacoplamento mitocondrial aumenta a formação do radical superóxido e conversão da xantina desidrogenase à forma de xantina oxidase, produtora de ROS. Contrariamente ao que se observa para outras anfetaminas, o metabolismo da D-anfetamina não parece contribuir para a sua neurotoxicidade. Um outro aspeto importante a referir é que as anfetaminas provocam depleção prolongada das monoaminas e das defesas antioxidantes a nível cerebral, com os efeitos neurotóxicos induzidos a poderem ser permanentes⁹⁶.

Interações medicamentosas e outras com as anfetaminas

O dimesilato de lisdexanfetamina apresenta algumas interações medicamentosas de especial relevância, nomeadamente com fármacos inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação da serotonina e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, podendo resultar no desenvolvimento de síndromes dopaminérgicas e serotoninérgicas, cujos principais sinais e sintomas se encontram reunidos na tabela 8.

Tabela 8: Sinais e sintomas resultantes do desenvolvimento de síndrome dopaminérgica e síndrome serotoninérgica^{88,97}.

Síndrome dopaminérgica	Síndrome serotoninérgica
Agitação psicomotora com manifestações paranoides, psicóticas e esquizofrénicas.	Hiperatividade
Movimentos estereotipados (tiques)	Hiperreflexia
Midríase	Hipertermia
Anomalias cardiovasculares com hipertensão, taquicardia, arritmias, espasmos coronários	Diaforese e xerostomia
Taquipneia	Taquicardia e hipertensão
Hipertermia	Confusão mental
Diaforese (sudorese intensa)	Contrações musculares involuntárias (trismo e bruxismo)

Por outro lado, fármacos antipsicóticos como o haloperidol e a olanzapina, como antagonistas dos recetores D_2 da dopamina, reduzem os efeitos da D-anfetamina a nível central, baixam o limiar convulsivo, induzem hipotensão e disritmias e comprometem a capacidade de dissipação de calor, podendo favorecer estados de hipertermia maligna^{88,96}.

A clorpromazina inibe os efeitos estimulantes centrais das anfetaminas por bloqueio dos recetores dopaminérgicos e noradrenérgicos. Utilizado no tratamento da doença bipolar, o lítio inibe os efeitos anoréticos e estimulantes das anfetaminas^{88,96}.

Enquanto inibidores da MAO, as anfetaminas podem interferir negativamente com alimentos ricos em tiramina. A tiramina é um aminoácido obtido por descarboxilação enzimática da tirosina que atua como agente simpaticomimético indireto e, reconhecido pelo transportador da noradrenalina, é recaptado para o neurónio pré-sináptico e leva à libertação de noradrenalina, com consequente aumento da pressão arterial. A sua inativação decorre da metabolização pela MAO pelo que, perante a administração de inibidores desta enzima, os efeitos da tiramina são potenciados, levando a aumentos marcados na pressão arterial (favorecendo a cardiotoxicidade das anfetaminas). Alimentos ricos em tiramina incluem queijo, carnes curadas, fumadas e processadas e bebidas alcoólicas como a cerveja e o vinho tinto⁹⁸.

Relativamente ao etanol, este pode estabelecer interações de natureza farmacodinâmica e farmacocinética com as anfetaminas. Em termos farmacodinâmicos, a natureza depressora do SNC que caracteriza o etanol antagoniza os efeitos estimulantes mediados pelas anfetaminas. Em termos farmacocinéticos, o etanol é um indutor enzimático das enzimas que compõe o citocromo P450, nomeadamente da isoforma CYP2E1, aumentando a metabolização de anfetaminas como o *ecstasy*⁹⁹. No que à lisdexanfetamina diz respeito, ainda que com evidência limitada, não parece haver uma potenciação dos efeitos tóxicos desta anfetamina quando associado ao consumo de etanol¹⁰⁰.

Conclusões e considerações finais

Atualmente, o tratamento da PHDA assenta maioritariamente na utilização de fármacos estimulantes, nomeadamente de anfetaminas, que sendo inequivocamente eficazes, são igualmente alvo de preocupação pela toxicidade multiorgânica que podem causar e pelo seu potencial uso abusivo.

Assim, a procura por novos fármacos que possam ser eficazes na gestão dos sintomas desta condição clínica é uma prioridade. Substâncias como a centanafadina (inibidor da recaptção de serotonina, noradrenalina e dopamina), o mazindol (quimicamente semelhante à dexanfetamina), o serdexmetilfenidato (pro-fármaco do metilfenidato), a tipepidina (antitússico não opióide com ação modeladora das monoaminas) e a viloxazina (substância modeladora dos níveis de serotonina, dopamina e noradrenalina), têm demonstrado resultados positivos no controlo de sintomas relacionados com a PHDA e poderão constituir novas armas terapêuticas eficazes e seguras⁷⁷.

Conclusão Global

Chegado ao fim do meu estágio curricular, considero que este foi a concretização prática do trabalho desenvolvido ao longo de todo o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, caracterizado pela sua riqueza de conhecimentos e ensinamentos que irei brevemente aplicar.

No estágio realizado em Farmácia Hospitalar, pude perceber as múltiplas funções que o farmacêutico pode exercer dentro do circuito do medicamento e a importância deste profissional na garantia do bom funcionamento do serviço hospitalar. No entanto, foi para mim particularmente relevante testemunhar os primeiros passos a serem dados para um futuro onde os cuidados de saúde serão verdadeiramente integrados e multidisciplinares, com o farmacêutico a poder intervir em proximidade ao doente, através da condução da consulta farmacêutica em regime de internamento.

Já em Farmácia Comunitária senti o peso da responsabilidade que nos é imputada enquanto profissionais de saúde uma vez que, há uma completa confiança do utente na profissão farmacêutica. É essa responsabilidade que nos deve mover a estudar em permanência, mantermo-nos atualizados e a prestar um serviço diferenciado em prol do utente, dando o nosso melhor em cada aconselhamento. E o utente tem também um papel na construção da evidência científica que detemos, ao poder dar-nos informações sobre os demais temas. Foi por acreditar nisso mesmo que desenvolvi um questionário direcionado ao utente e daí resultou evidência científica que, no imediato, permitiu à equipa no atendimento melhorar o seu aconselhamento e intervenção e, no futuro, permitirá que outros profissionais também possam melhorar. Neste sentido é importante reforçar o papel do farmacêutico comunitário enquanto agente de informação em saúde para a desmistificação de dúvidas, mitos e preocupações, num mundo onde o acesso a informação errónea está à distância de um clique.

Percebi ainda que a Farmácia Comunitária é um espaço de saúde onde podem ser colocadas em prática as demais valências do farmacêutico, desde as suas competências na produção de medicamentos manipulados que permite assegurar uma terapêutica segura, de qualidade e eficaz, personalizada às necessidades específicas do doente, às suas competências no aconselhamento farmacêutico de medicamentos e produtos de saúde, onde a personalização é também essencial na garantia da segurança e efetividade.

Globalmente, os dois estágios permitiram-me perceber que, enquanto profissionais de saúde especialistas do medicamento, somos insubstituíveis no lugar que ocupamos e, ainda que em locais diferentes, os farmacêuticos hospitalares e comunitários trabalham com um objetivo comum, o melhor interesse do utente. Desta forma, concluo que cada profissional deve ser aquilo que quer ver na profissão farmacêutica, estando nas nossas mãos garantir que a mesma continua a ser reconhecida por quem dela mais precisa, todos nós.

Referências bibliográficas

1. Instituto Português da Qualidade. Sistemas de Gestão da Qualidade – Requisitos (ISO 9001:2015), 2015. [Online]. Disponível em: <https://iso9001.portaliso.com/iso-9001-guia-completo/> [acedido em 11 de outubro de 2023].
2. Laboratórios Pfizer, Lda. Resumo das Características do Medicamento – Dostinex. Porto Salvo, Portugal.
3. G. Freire L, D. Pousa M. Boletín Farmacotecnia. Vol 9. Madrid: Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2021, pp. 4-28.
4. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 54746, Cabergoline. PubChem [Online]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cabergoline> [acedido em 20 de abril de 2023].
5. DrugBank. Cabergoline. DrugBank website, 2005. [Online]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00248> [acedido em 20 de abril de 2023].
6. C. Rowe R, J. Sheskey P, E. Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ª edição. London: Pharmaceutical Press; Washington DC: American Pharmacists Association; 2009, pp. 118-121.
7. C. Rowe R, J. Sheskey P, E. Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ª edição. London: Pharmaceutical Press; Washington DC: American Pharmacists Association; 2009, pp. 283- 286.
8. Generis Farmacêutica, S.A. Resumo das Características do Medicamento – Bromocriptina Generis 2,5 mg comprimidos. Amadora, Portugal
9. BGP Products, Unipessoal Lda. Resumo das Características do Medicamento – Parlodel. Lisboa, Portugal.
10. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). European Pharmacopeia. 10ª edição. Strasbourg Cedex: Council of Europe; 2019, pp. 884-887.
11. United States Pharmacopeia Convention. Radiopharmaceuticals – Preparation, Compounding, Dispensing and Repackaging. Em: United States Pharmacopeia. Capítulo 825.
12. Isoder. Medicina Nuclear. [Online]. Disponível em: <https://www.isoder.pt/medicina-nuclear/> [acedido em 20 de abril de 2023].
13. Advanced Accelerator Applications. Resumo das Características do Medicamento - Lutathera. Rueil-Malmaison, França.
14. Frane N, Bitterman A. Radiation Safety and Protection. StatPearls. 2022. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557499/> [acedido em 20 de abril de 2023].

15. Eddleston M. Novel Clinical Toxicology and Pharmacology of Organophosphorus Insecticide Self-Poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019; 59:341-360. [Online]. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021842>
16. Johnson M, Jacobsen D, Meredith T, Eyer P, Heath A, Ligtenstein D, Marrs TC, Szinicz L, Vale JA, Haines JA. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg. Med.* 2000; 12: 22–37. [Online]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1442-2026.2000.00087.x>
17. CHEMINOVA A/S®. Ficha de produto – Rogor. [Online]. Disponível em: <https://www.selectis.pt/wp-content/uploads/2016/11/rogor-v2.pdf> [acedido em 24 de abril de 2023]
18. Eddleston M, Buckley N, Eyer P, Dawson A. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* (London, England). 2008; 371 (9612): 597-607. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2493390/>
19. Maia P, Aragão I, Barrosa M, Lopes M, Manuel A, Martins H, Pinho C, Reis E, Silva F, Vale L. Manual de Antídotos. 2ª Edição. Administração Regional de Saúde do Norte. 2002. p 95-97, 213-214, 221-224.
20. Buckley N, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(2):CD005085. [Online]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328273/>
21. Blumenberg A, Benabbas R, deSouza I, Conigliaro A, Paladino L, Warman E, Sinert R, Wiener S. Utility of 2-Pyridine Aldoxime Methyl Chloride (2-PAM) for Acute Organophosphate Poisoning: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology*. 2018; 14: 91-98. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013731/>
22. Lorke D, Petroianu G. The Experimental Oxime K027-A Promising Protector From Organophosphate Pesticide Poisoning. A Review Comparing K027, K048, Pralidoxime, and Obidoxime. *Frontiers in neuroscience*. 2019; 13:427. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6547910/>
23. Dhuguru J, Zviagin E, Skouta R. FDA-Approved Oximes and Their Significance in Medicinal Chemistry. *Pharmaceuticals*. 2022;15(1):66. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8779982/>
24. Deck D, Winston L. Beta-Lactam & Other Cell-Wall & Membrane Active Antibiotics. Em: Katsung B (ed.), *Basic & Clinical Pharmacology*, 12ª edição. McGraw Hill, 2012, pp. 790-808.

25. Eugia Pharma Limited. Resumo das Características do Medicamento - Piperacilina + Tazobactam Aurobindo 4 g + 0,5 g pó para solução para perfusão. Floriana FRN-1914, Malta.
26. Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda. Resumo das Características do Medicamento - Piperacilina/Tazobactam Kabi 4 g / 0,5 g, Pó para solução para perfusão. Santiago de Besteiros, Portugal.
27. Laboratórios Atral, S.A. Resumo das Características do Medicamento - Penicilina Atral 20 M.U.I. Pó para solução injetável. Castanheira do Ribatejo, Portugal.
28. Sheppard D, Lampiris H. Antifungal Agents. Em: Katsung B (ed.), Basic & Clinical Pharmacology, 12^a edição. McGraw Hill, 2012, pp. 849- 859.
29. Pfizer Europe MA EEIG. Resumo das Características do Medicamento – VFEND 200 mg pó para solução para perfusão. Bruxelas, Bélgica
30. Laboratórios NORMON, S.A. Resumo das Características do Medicamento – Voriconazol Normon 200 mg pó para solução para perfusão. Lisboa, Portugal.
31. Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda. Resumo das Características do Medicamento - Voriconazol Teva 200 mg pó para solução para perfusão. Porto Salvo, Portugal.
32. Abdullah M, Jamil RT, Attia FN. Vitamin C (Ascorbic Acid). StatPearls. 2023. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499877/> (acedido em 22 de setembro de 2023)
33. Direção Geral de Saúde. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável – Vitamina C [Online]. Disponível em: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/nutriente/vitamina-c/> (acedido em 11 de outubro de 2023)
34. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. Nutrients. 2017;9(11):1211. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707683/>
35. Tardy AL, Pouteau E, Marquez D, Yilmaz C, Scholey A. Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. Nutrients. 2020. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019700/>
36. Milman NT. A Review of Nutrients and Compounds, Which Promote or Inhibit Intestinal Iron Absorption: Making a Platform for Dietary Measures That Can Reduce Iron Uptake in Patients with Genetic Haemochromatosis. J Nutr Metab. 2020; 2020:7373498 [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7509542/>
37. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, Pecoraro M, Perna S, Liiguori G, Rondanelli M, Cena H, D’Antona G. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. Front Immunol. 2020; 11:574029. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7655735/>

38. Sim M, Hong S, Jung S, Kim J, Goo Y, Chun WY, Shin D. Vitamin C supplementation promotes mental vitality in healthy young adults: results from a cross-sectional analysis and a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr.* 2022;61(1):447-459. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8783887/>
39. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Tabela da Composição de Alimentos, 2023. [Online]. Disponível em: <http://portfir.insa.pt/> [acedido em 11 de outubro de 2023]
40. Direção de informação e planeamento estratégico - INFARMED. Benzodiazepinas e Análogos. 2016;2.
41. Trevor A. Way W. Sedative - Hypnotic Drugs. Em: Katsung, B. (ed.), *Basic & Clinical Pharmacology*. 12ª edição. Lange, 2012, pp. 373 - 388.
42. Infomed. [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> [acedido em 18 de agosto de 2023].
43. Sahab NRM, Subroto E, Balia RL, Utama GL. γ -Aminobutyric acid found in fermented foods and beverages: current trends. *Heliyon.* 2020; 6(11): e05526. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680766/>
44. DrugBank. Gamma aminobutyric-acid. DrugBank website, 2021. [Online]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB02530> [acedido em 11 de outubro de 2023].
45. Yamatsu A, Yamashita Y, Pandharipande T, Maru I, Kim M. Effect of Oral γ -aminobutyric Acid (GABA) Administration on Sleep and its Absorption in Humans. *Pharma Foods International Co., Ltd. (Kyoto, Japan).* 2016; 25(2):547-551. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6049207/>
46. Hepsomali P, Groeger JA, Nishihira J, Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 2020; 14:923. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7527439/>
47. Field DT, Cracknell RO, Eastwood JR, Scarfe P, Williams CM, Zheng Y, Tavassoli T. High-dose Vitamin B6 supplementation reduces anxiety and strengthens visual surround suppression. *Hum Psychopharmacol.* 2022; 37(6): e2852. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9787829/>
48. Nestor MS, Ablon G, Gade A, Han H, Fischer DL. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20(12):3759-3781. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9298335/>
49. Benowitz NL. Antihypertensive Agents. Em: Katsung, B. (ed.), *Basic & Clinical Pharmacology*. 12ª edição. Lange, 2012, pp.169 - 191.

50. Wester RC, Maibach HI, Guy RH, Novak E. Minoxidil stimulates cutaneous blood flow in human balding scalps: pharmacodynamics measured by laser Doppler velocimetry and photopulse plethysmography. *J Invest Dermatol.* 1984;82(5):515-517. [Online]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6239893/>
51. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol.* 2004;150(2):186-194. [Online]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14996087/>
52. Chen L, Zhang J, Wang L, Wang H, Chen B. The Efficacy and Safety of Finasteride Combined with Topical Minoxidil for Androgenetic Alopecia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44(3):962-970. [Online]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-020-01621-5>
53. IFC Skincare Portugal – Produtos Dermatológicos, Unipessoal, Lda. Resumo das Características do Medicamento - Finasterida Cantabria 2.275 mg/ml Solução para Pulverização Cutânea. Lisboa, Portugal.
54. Robertson D. Dermatologic Pharmacology. Em: Katsung, B. (ed.), *Basic & Clinical Pharmacology*. 12ª edição. Lange, 2012, pp. 1061 – 1079.
55. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Resumo das Características do Medicamento - LUMIGAN 0,3 mg/ml colírio, solução, em recipiente unidose. Ludwigshafen, Alemanha.
56. Subedi L, Pandey P, Shim JH, Kim K, Cho S, Koo K, Kim BJ, Park JW. Preparation of topical bimatoprost with enhanced skin infiltration and in vivo hair regrowth efficacy in androgenic alopecia. *Drug Deliv.* 2022;29(1):328-341. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8774136/>
57. Pucci AV, Oliveira A, Amaral F, Oliveira CR. Effects of Trichosol™ on Increasing the Anagen Phase of the Capillary Cycle of Volunteers. *Journal of Cosmetology and Trichology.* 2019; 4(2). [Online]. Disponível em: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/effects-of-trichosoltrade-on-increasing-the-anagen-phase-of-the-capillary-cycle-of-volunteers.pdf>
58. Fagron Brasil. Trichosol™ - Material Técnico. [Online]. Disponível em: https://br.fagron.com/sites/default/files/trichosol_mt.pdf
59. DrugBank. Finasteride. DrugBank website, 2005. [Online]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01216> [acedido em 23 de setembro de 2023].
60. Fagron. Cremophor RH40 250 g, 2023. [Online]. Disponível em: <https://www.fagron.es/excipientes/excipientes-varios/cremophor-rh-40-250-g-32682--27> [acedido em 23 de setembro de 2023]
61. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan C M, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature reviews. Endocrinology*, 2018;14(5):301–316. [Online]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29569622/>

62. Associação das Doenças da Tireoide. Hipotireoidismo: quando a tireoide trabalha de menos. Associação das Doenças da Tireoide, 2021. [Online]. Disponível em: <https://adti.pt/2021/02/11/hipotireoidismo-quando-a-tireoide-trabalha-de-menos/> [acedido em 26 de setembro de 2023]
63. Dong, B. Greenspan, F. Thyroid & Antithyroid Drugs. Em: Katsung, B. (ed.), Basic & Clinical Pharmacology. 12ª edição. Lange, 2012, pp. 681-696.
64. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet. 2017;390(10101):1550-1562. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6619426/>
65. Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. Endocrinol Metab (Seoul). 2021;36(5):952-964. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8566136/>
66. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 644280, 3,3',5'-Triiodo-L-thyronine. PubChem [Online]. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3_3_5_-Triiodo-L-thyronine [acedido em 12 de outubro de 2023]
67. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5920, Liothyronine. PubChem [Online]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Liothyronine> [acedido em 12 de outubro de 2023]
68. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5819, Levothyroxine. PubChem [Online]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levothyroxine> [acedido em 12 de outubro de 2023]
69. Bialport - Produtos Farmacêuticos, S.A. Resumo das Características do Medicamento – YODAFAR. S. Mamede do Coronado, Portugal.
70. Merck, S.A. Resumo das Características do Medicamento – Eutirox. Algés, Portugal.
71. Ettleson MD, Bianco AC. Individualized Therapy for Hypothyroidism: Is T4 Enough for Everyone?. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(9):e3090-e3104. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7382053/>
72. Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, Fonseca TL, Mai VQ, Bianco AC, Hoang TD. Comparative Effectiveness of Levothyroxine, Desiccated Thyroid Extract, and Levothyroxine+Liothyronine in Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(11):e4400-e4413. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8530721/>

73. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2012;1(2):55-71. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3821467/>
74. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Resumo das Características do Medicamento – Thybon. Frankfurt, Alemanha.
75. Deliberação nº 840/2023, de 31 de agosto, Diário da República, 2ª série, nº 169, 2023, 199-206
76. Infarmed, Autorização de comercialização (AUE, AUE de lote e SAR). [Online]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial [acedido em 27 de setembro de 2023]
77. Mechler K, Banaschewski T, Hohmann S, Häge A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacol Ther.* 2022; 230:107940. [Online]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016372582100142X?via%3Dihub>
78. Moura O. Portal da Hiperatividade / Défice de Atenção. 2023. [Online] Disponível em: <https://hiperatividade.com.pt/> [acedido em 25 de setembro de 2023].
79. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018; 87:255-270. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8063758/>
80. U.S. Food and Drug Administration. Treating and Dealing with ADHD. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/dealing-adhd-what-you-need-know> [acedido em 25 de setembro de 2023].
81. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, Evans SW, Flinn SK, Froehlich T, Frost J, Holbrook JR, Lehmann CU, Lessin HR, Okechukwu K, Pierce KL, Winner JD, Zurhellen W. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents *Pediatrics.* 2019;144(4): e20192528. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7067282/>
82. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493361/>
83. Glenwood GmbH. Resumo das Características do Medicamento - Catapresan 0,15 mg, comprimido. Munique, Alemanha.
84. Lüscher C. Drugs of Abuse. Em: Katsung B (ed.), *Basic & Clinical Pharmacology*, 12ª edição. McGraw Hill, 2012, pp. 565 - 580.

85. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3007, Amphetamine. PubChem [Online]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amphetamine> [acedido em 13 de outubro de 2023]
86. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 11597698, Lisdexamfetamine. PubChem [Online]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lisdexamfetamine> [acedido em 13 de outubro de 2023]
87. National Center for Biotechnology Information. SLC15A1. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=6564> [acedido em 25 de setembro de 2023]
88. Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch. Resumo das Características do Medicamento – Elvanse. Dublin, Irlanda.
89. Frampton JE. Lisdexamfetamine: A Review in ADHD in Adults. CNS Drugs. 2016; 30(4):343-354. [Online]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-016-0327-6>
90. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, Atkinson LZ, Tessari I, Nanaschewski T, Coghill D, Hollis C, Simonoff E, Zuddas A, Barbui C, Purgato M, Steinhausen H, Shokraneh F, Xia J, Cipriani A. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2018;5(9):727-738. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6109107/>
91. De Crescenzo F, Cortese S, Adamo N, Janiri L. Pharmacological and non-pharmacological treatment of adults with ADHD: a meta-review. Evid Based Ment Health. 2017;20(1):4-11. [Online]. Disponível em: <https://mentalhealth.bmj.com/content/20/1/4.long>
92. Coghill DR, Caballero B, Sorooshian S, Civil R. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. CNS Drugs. 2014;28(6):497-511. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057639/>
93. Goldman RD. ADHD stimulants and their Effect on height in children. Can Fam Physician. 2010;56(2):145-146. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2821235/>
94. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, Carucci S, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, Hollis C, Kovshoff H, McCarthy S, Nagy P, Sonuga-Barke E, Wong I, Zuddas A, Rosenthal E, Buitelaar JK. Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-

- Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. *CNS Drugs*. 2017;31(3):199-215. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5336546/>
95. Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(6):534-541. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488604/>
96. Carvalho M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remião F, Carvalho F, Bastos ML. Toxicity of amphetamines: na update. *Arch Toxicol*. 2012;86(8):1167-1231. [Online]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-012-0815-5>
97. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(11):810-817. [Online]. Disponível em: <https://www.ccjm.org/content/83/11/810.long>
98. Van den Eynde V, Gillman PK, Blackwell BB. The Prescriber's Guide to the MAOI Diet- Thinking Through Tyramine Troubles. *Psychopharmacol Bull*. 2022;52(2):73-116. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9172554/>
99. Masters SB. The Alcohols. Em: Katsung B (ed.), *Basic & Clinical Pharmacology*, 12^a edição. McGraw Hill, 2012, pp. 389 – 401.
100. Barkla XM, McArdle PA, Newbury-Birch D. Are there any potentially dangerous pharmacological effects of combining ADHD medication with alcohol and drugs of abuse? A systematic review of the literature. *BMC Psychiatry*. 2015; 15:270. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4628434/>

Anexos

Anexo I: Ficha de preparação da suspensão oral de cabergolina

Ficha de preparação

Medicamento: Suspensão oral de cabergolina

Teor em substância ativa: 10 mL contêm 0,25 mg de cabergolina.

Forma farmacêutica: Suspensão

Quantidade a preparar: 40 mL

Número do lote:

Data de preparação:

1. Matérias-primas

Matérias-primas	Origem	Lote	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (mL ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador
Comprimidos com 0,5mg de cabergolina				5 unidades	2 unidades		
Gel de carboximetilcelulose sódica a 1%				25 g	10 g		
Glicerina				20 g	8 g		
Água purificada				q.b.p. 100mL	q.b.p. 40mL		

2. Materiais e equipamentos utilizados

Material/ Equipamento		Quantidade
Material de Preparação	Almofariz e pilão de porcelana	1
	Balança semi-analítica	-
	Banho de água	-
	Proveta graduada	1
	Vidro de relógio	2
Embalagem Primária	Seringas de plástico de 10 mL	4

3. Técnica operatória

Preparação do gel de carboximetilcelulose sódica a 1%	Rubrica do operador
Garantir as condições de limpeza e segurança do local de trabalho.	
Medir 50 mL de água purificada em gobelé e colocar no frio.	
Medir 50 mL de água purificada em gobelé e aquecer a uma temperatura entre 65°C e 70°C.	
Pesar 1 g de carboximetilcelulose sódica em papel costaneira.	
Adicionar lentamente à água aquecida a carboximetilcelulose sódica e agitar bem com vareta de vidro.	
Remover do calor.	
Adicionar a água refrigerada e agitar.	
Colocar no frio até gelificação completa.	
Preparação da suspensão de cabergolina	Rubrica do operador
Garantir as condições de limpeza e segurança do local de trabalho.	
Pulverizar dois comprimidos de cabergolina com almofariz e pilão de porcelana até obter um pó fino.	
Pesar a glicerina em vidro de relógio.	
Adicionar, pouco a pouco, a glicerina ao pulverizado e homogeneizar.	
Pesar 10 g do gel de carboximetilcelulose sódica a 1% em vidro de relógio e adicionar ao preparado obtido na etapa anterior.	
Transferir o conteúdo do almofariz para uma proveta graduada de 50 mL.	
Perfazer o volume definido com água purificada.	
Homogeneizar.	
Acondicionar a suspensão preparada em seringas de 10 mL.	

4. Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica Operador
Aspeto	Homogéneo		
Cor	Esbranquiçado		
Capacidade de ressuspensão	Homogéneo rapidamente com agitação		
pH	6-8		
Quantidade total	40 mL		
Quantidade por seringa	10 mL		

Aprovado

☐

Rejeitado

☐

5. Acondicionamento

Tipo de embalagem: Seringa de plástico

Capacidade da embalagem: 10mL

6. Condições de conservação

Guardar à temperatura ambiente, em local fresco e seco, ao abrigo da luz.

7. Prazo de utilização

2 dias.

8. Rotulagem

Identificação da preparação: Suspensão oral de cabergolina 0,25 mg/ 10 mL

Posologia: 1 seringa 12/12h, durante 2 dias

Via de administração: oral

Agitar antes de usar

Apenas para uso oral

Guardar à temperatura ambiente, em local fresco e seco, ao abrigo da luz

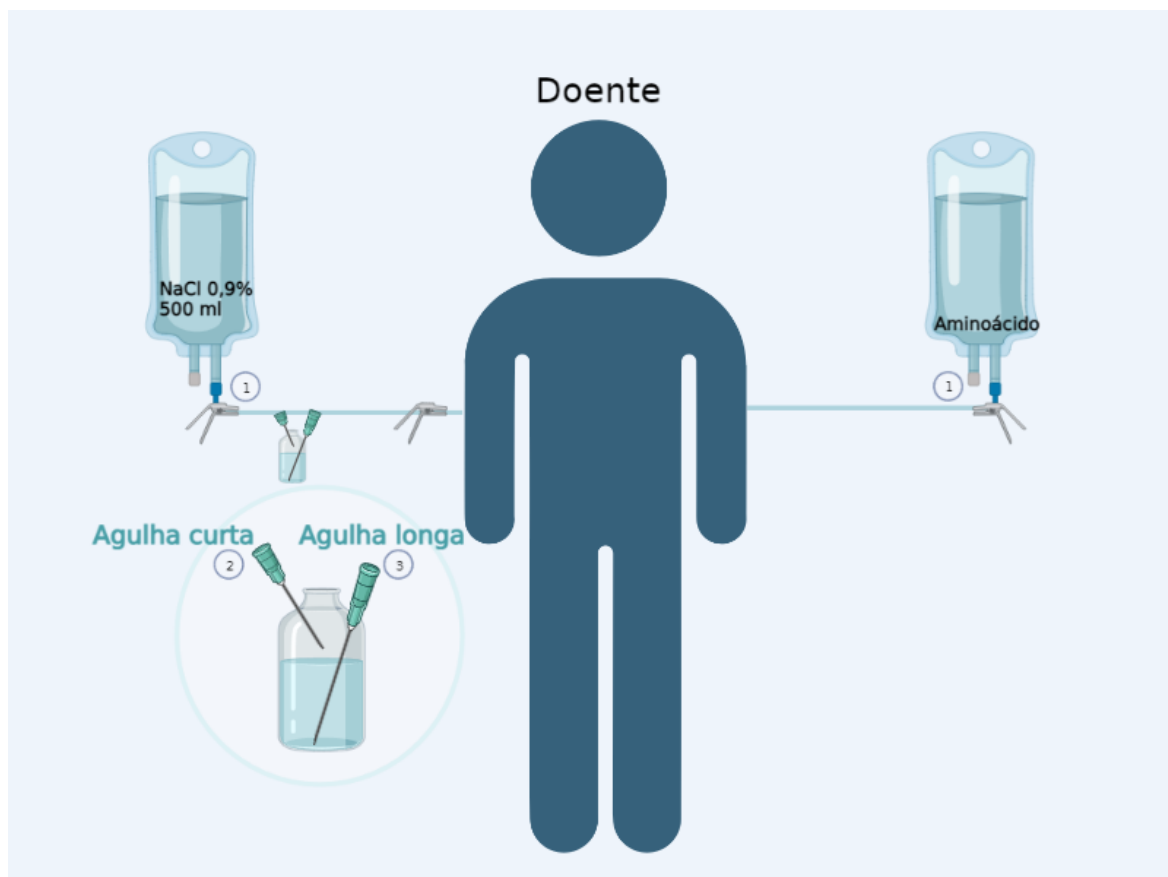
Lote

Data de preparação

Nome do doente e nome do médico

Identificação dos Serviços Farmacêuticos e do farmacêutico diretor técnico

Anexo II: Esquemática do sistema de administração do Lutathera® (^{177}Lu)



Legenda:

- 1- O fluxo da solução salina a 0,9% e da solução de aminoácidos é regulado com recurso a grampos.
- 2- A agulha curta não entra em contacto com a solução radiofarmacêutica.
- 3- A agulha longa toca no fundo do frasco.

Anexo III: Síntese informativa do Lutathera® (^{177}Lu)

Síntese Informativa Lutathera® (Lutécio-177)

Nome comercial
Lutathera®
Código produto (CdM)

Composição qualitativa e quantitativa
À data e hora da calibração, observa-se uma radioatividade de 370 MBq/mL de oxodotreótido de lutécio (^{177}Lu), correspondente a um volume da solução entre 20,5 e 25 mL.
Forma farmacêutica
Solução para perfusão.
Distribuidor

Contacto do representante (DIM)

Aquisição

Informações clínicas
Indicações terapêuticas
Tratamento de tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos (TNE GEP) em adultos, positivos para o recetor da somatostatina, bem diferenciados (G1 e G2), progressivos, não operáveis ou metastáticos.
Posologia e modo de administração
Posologia: 4 perfusões de 7400 MBq cada. Intervalo de 8 semanas entre cada perfusão. Modo de administração: perfusão intravenosa lenta (30 minutos), por método da gravidade, concomitantemente com solução de aminoácidos em perfusão intravenosa contralateral.
Contraindicações
Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; Gravidez confirmada, suspeita de gravidez ou não exclusão de possível gravidez; Insuficiência renal com depuração de creatinina < 30 mL/min.
Advertências e precauções especiais de utilização
Confirmar a sobreexpressão do recetor alvo no tecido do tumor. Pré-medicação antiemética e administração concomitante de uma solução de aminoácidos (contendo obrigatoriamente L-lisina e L-arginina), para redução da reabsorção do radiofármaco pelos túbulos proximais. Monitorizar a função renal, hepática e hematológica.
Interações medicamentosas e outras formas de interação
Somatostatina e os seus análogos: competição para o recetor. A toma destes fármacos com longa duração de ação deve ser descontinuada, pelo menos 30 dias antes do tratamento ou até 24 horas antes, caso sejam fármacos de curta duração de ação. Evitar a administração de glucocorticoides, por indução da diminuição do número de recetores da somatostatina. Sem outras interações significativas.
Fertilidade, gravidez e aleitamento
A segurança do radiofármaco ainda não foi estabelecida. Amamentação deve ser evitada durante o tratamento.
Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas
N/A

Nome comercial
Efeitos indesejáveis
Mais comuns: diminuição do apetite, náuseas e vômitos, anemia, trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia e fadiga.
Sobredosagem
Improvável. Aumento da incidência de efeitos adversos.
Propriedades farmacológicas
Propriedades farmacocinéticas
Distribuição: 50% de ligação às proteínas plasmáticas. Captação rápida nos rins, lesões do tumor, fígado e baço. Eliminação rápida do sangue. Metabolização: fraca. Eliminação: essencialmente na forma de composto intacto por via renal.
Dados de segurança pré-clínica
Injeção única intravenosa até 4550 MBq/kg foi bem tolerada. A toxicidade com 4 administrações repetidas não foi verificada. Os estudos de mutagenicidade e carcinogenicidade de longo prazo não foram realizados.
Informações farmacêuticas
Lista de excipientes
Ácido acético, acetato de sódio, ácido gentísico, ácido ascórbico, ácido pentético, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.
Incompatibilidades
Não pode ser misturado com outros medicamentos.
Prazo de validade
72 horas após calibração.
Precauções especiais de conservação
Conservar na embalagem de origem a temperatura inferior a 25° C.
Natureza e conteúdo do recipiente
Frasco para injetáveis de vidro transparente, incolor e de Tipo I, fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo e selo de alumínio. Cada frasco contém um volume entre 20,5 e 25,0 mL de solução, correspondente a uma atividade de 7400 MBq à data e hora de perfusão. O frasco para injetáveis está encerrado num recipiente de chumbo.
Precauções especiais de eliminação e manuseamento
Seguir os regulamentos locais quando se manuseia e elimina este medicamento. Aplicar os princípios ALARA.
Titular de autorização
Advanced Accelerator Applications
Data de revisão do texto

Dosimetria
O órgão crítico é a medula óssea. A dose cumulativa recomendada sem correlação com a toxicidade hematológica. O rim não é um órgão crítico com a coperfusão de uma solução de aminoácidos adequada.
Instruções para a preparação de radiofármacos
Inspecionar visualmente a solução, sob um ecrã protetor, para a existência de danos e contaminação antes do uso. O frasco para injetáveis não deve ser aberto. Descartar se a integridade do recipiente protetor de chumbo ou do frasco para injetáveis for comprometida. A quantidade de radioatividade no frasco deve ser medida antes da perfusão, recorrendo a um sistema de calibração de radioatividade adequado.

Anexo IV: Abordagem farmacoterapêutica instituída perante intoxicação com organofosforados

Dia de tratamento	Dose diária	Ritmo de perfusão	Observações
1º dia (dia da intoxicação)	Obidoxima: 250 mg perfusão i.v. + 250 mg perfusão i.v., após duas horas	1ª administração: 125 mg/h 2ª administração: 41,7 mg/h (250mg de 6/6h)	-
	Atropina: 175 mg	~7 mg/h	-
2º dia ao 6º dia	Obidoxima: 1000 mg	41,7 mg/h (250mg de 6/6h)	-
	Atropina: 175 mg	~7mg/h	-
7º dia	Obidoxima: 1000 mg	41,7 mg/h (250mg de 6/6h)	-
	Atropina: 25 mg	~1mg/h	Redução da dose diária de atropina
8º dia e 9º dia:	Obidoxima: 1000 mg	41,7 mg/h (250mg de 6/6h)	Suspensão da atropina por desenvolvimento de sinais de atropinização
10º dia	-	-	Falecimento

Anexo V: Dados de estabilidade físico-química após diluição dos antibióticos em estudo

Fármaco e respetiva dosagem	Laboratório/ Marca Comercial	Estabilidade físico-química após diluição	Elegibilidade para uso em HD (administração em perfusão)
Benzilpenicilina potássica ou sódica 20 M.U. I	Laboratórios Atral, S.A.	24h à temperatura ambiente.	Elegível
Piperacilina + Tazobactam, 4 g + 0,5 g	Eugia Pharma Limited/ Aurobindo	24h à temperatura ambiente.	Elegível
	Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda	Variável mediante concentração.	Elegível
Voriconazol 200 mg	Pfizer Europe MA EEIG	Concentração 10 mg/mL: 24h entre 2-8°C	Não elegível¹
	Laboratórios Normon, S.A.	Concentração 2 mg/mL: 96h a 4°C;	Não elegível¹
	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.	4h à temperatura ambiente e a 35°C.	Não elegível¹

¹Elegibilidade possível mediante administração por perfusão lenta (3 horas), em duas administrações diárias coincidentes com a ida da equipa multidisciplinar ao domicílio.

Anexo VI: Tabela resumo das principais funções da vitamina C

Antioxidante	O ácido ascórbico é oxidado a ácido L-desidroascórbico, que pode ser reduzido à forma inicial. Atua como um dador de eletrões, neutralizando espécies reativas de oxigénio. Regenera a atividade antioxidante da vitamina E.
Cofator enzimático	Na beta-oxidação dos ácidos gordos é cofator de duas hidroxilases envolvidas na biossíntese da carnitina. É cofator enzimático na biossíntese de catecolaminas como a noradrenalina e a adrenalina. Também intervém como cofator enzimático na síntese de neuropéptidos. É cofator das enzimas monoxigenase e dioxigenase envolvidas na regulação de genes.
Biossíntese de colagénio	Participa na hidroxilação dos resíduos de prolina no pro-colagénio para a formação e estabilização da tripla hélice na molécula de colagénio funcional.
Neuromodelador	É neuromodelador de recetores glutamatérgicos e dopaminérgicos e intervém na síntese de células da glia e mielina.
Absorção de ferro	Facilita a redução de Fe^{3+} a Fe^{2+}, forma que permite a absorção de ferro inorgânico. Forma um quelato com o Fe^{3+} a pH ácido, que permanece solúvel no pH alcalino do duodeno, impedindo a formação de compostos insolúveis, não absorvíveis.
Anti-inflamatório e imunomodelador	Reforça as barreiras fisiológicas, através da promoção da síntese e estabilização do colagénio. Aumenta a quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos e consequente ação fagocítica. Promove a diferenciação das linhas linfocitárias T e B, com aumento da produção de anticorpos. Modula mediadores inflamatórios como o $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 e a histamina.

Anexo VII: Documentação submetida à Comissão de Ética da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto para implementação do questionário “Suplementação com Vitamina C”

 U.PORTO FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DO PORTO	FFUP-SGAE ENTRADA
	Regº _____/_____/_____ Procº 11/EXP
	Parecer nº _____-EST

**PEDIDO de PARECER
À COMISSÃO DE ÉTICA DA FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO
(CEFFUP)**

Exmo.(a) Senhor(a) Presidente da CEFFUP,

Venho solicitar à CEFFUP a apreciação do projeto Suplementação com Vitamina C, a realizar no âmbito da UC “Estágio” do MICF, pelo(a) estudante Ema Sofia Paiva da Rocha, sob a minha orientação e do(a) Dr.(a) Maria José Saldanha, no local de estágio em Farmácia Comunitária, como consta nos documentos em anexo:

- ☒ Pedido de Parecer à CEFFUP, assinado pelo(s) orientador(es)
- ☒ Formulário para procedimento simplificado
- ☒ Resumo do projeto
- ☒ Características do estudo de investigação
- ☒ Questões éticas
- ☒ Outros: Questionário, Folheto informativo, Consentimento Informado (em português e traduzidos para inglês); Os dados a recolher constam do questionário (e.g. Questionário(s); Folheto informativo e modelo de Consentimento Informado; lista de dados demográficos, clínicos, analíticos ou outros, a recolher)

Data: 13/07/2023

Assinatura tutor FFUP:

12/01/2022-V0

Estudo de Investigação EST-MICF

TÍTULO

SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA C

CALENDARIZAÇÃO

Data de início: 17/07/2023

Data de conclusão: 15/09/2023

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO / DESENHO (assinale as opções corretas)

- | | |
|---|---------------------------------------|
| ☒ Descritivo | ☐ Analítico |
| ☒ Observacional | ☐ Experimental |
| ☒ Transversal | ☐ Longitudinal |
| ☐ Retrospectivo | ☐ Prospetivo |

Participantes

- Existência de grupo controlo: ☒ Não ☐ Sim
- Seleção dos Participantes: ☒ Aleatória ☐ Não aleatória
- Número de participantes: Pelo menos 20

Estudos observacionais - Tipo

- ☐ Caso-controlo ☐ Coorte ☒ Outro transversal

Outros aspetos relevantes para a apreciação do estudo:

- Participação de grupos vulneráveis ☐ Não ☒ Sim (☒ Crianças ☐ Grávidas ☐ Outros: _____)
- Convocação de doentes / participantes ☐ Não ☒ Sim (especificamente para participar no Estudo de Investigação)
- Consentimento Informado ☐ Não ☒ Sim
- Realização de inquéritos / questionários ☐ Não ☒ Sim
- Realização de entrevistas ☒ Não ☐ Sim
- Colheita de produtos biológicos ☒ Não ☐ Sim (☐ Farmácia ☐ Hospital ☐ Outro local: _____)
(☐ Não anonimizados ☐ Anonimizados ☐ Pseudo-anonimizados)
(☐ Anonimização reversível ☐ Anonimização irreversível)
- Armazenamento de produtos biológicos ☒ Não ☐ Sim (☐ Farmácia ☐ Hospital ☐ Outro local: _____)
- Realização de exames / análises ☒ Não ☐ Sim (☐ Farmácia ☐ Hospital ☐ Outro local: _____)
- Recolha de dados ☐ Não ☒ Sim (☒ Dados clínicos/terapêuticos ☐ Analíticos ☒ Demográficos)
- Criação de bases de dados ☒ Não ☐ Sim (☐ Não anonimizadas ☐ Anonimizadas ☐ Pseudo-anonimizadas)

FINANCIAMENTO

Entidade(s) financiadora(s): não aplicável

Folheto Informativo aos Participantes

Está a ser convidado(a) a participar no estudo intitulado Suplementação com Vitamina C promovido pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a Farmácia dos Clérigos.

É importante que compreenda o motivo da realização deste estudo, o modo como a sua informação será utilizada e o que o estudo envolve.

Leia atentamente estas informações e se necessário esclareça as suas dúvidas com o responsável pelo estudo. Caso decida participar no estudo, ser-lhe-á pedido que assine o documento de Consentimento Informado.

Este estudo tem como objetivo avaliar os motivos que levam o utente a recorrer à suplementação com vitamina C e relacionar esta suplementação com os hábitos e o estilo de vida do participante. Para o efeito pretendemos recolher informação sobre o(s) motivo(s) que o levou(levaram) a recorrer à suplementação com vitamina C, bem como informação sobre aspetos relacionados com a sua saúde e o estilo de vida que pratica.

Se decidir não participar ou se decidir abandonar o estudo, não terá de explicar os motivos que o levaram a tomar essa decisão.

Não está prevista qualquer compensação pela sua participação no estudo.

Os dados recolhidos serão protegidos pelo uso de um código que consiste num número atribuído a cada participante, que apenas o responsável pelo estudo conhece, garantindo-se assim a proteção de dados pessoais dos participantes deste estudo (de acordo com o Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados).

Este estudo obteve parecer favorável da Comissão de Ética da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Os resultados poderão ser publicados em revistas científicas e apresentados em reuniões científicas, no entanto, a sua identificação nunca será revelada.

Para qualquer dúvida ou esclarecimento adicional acerca deste estudo, pode contactar o responsável pela atividade.

Ema Sofia Paiva da Rocha
Estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
Contacto telefónico: 919935835

Data

Assinatura

___/___/___

Muito obrigado por se ter disponibilizado para ler este documento e por considerar participarneste estudo.

Informative brochure for the participant

You are being invited to participate in a study titled “Supplementation with vitamin C” promoted by the Faculty of Pharmacy of the University of Porto and Farmácia dos Clérigos.

It is important that you understand the motivation to perform this study, how your information will be used and what the study involves.

Carefully read this information and, if necessary, ask the responsible person of the study to clarify any doubts you may have. If you decide to participate in this study, you will be asked to sign a Consent Form.

This study aims to evaluate the motives that lead the consumer to take vitamin C supplements and relate that supplementation with the consumer’s habits and lifestyle. For that purpose, we intend to gather information about the motive(s) that led you to resort to supplementation with vitamin C, as well as information regarding your health and lifestyle.

If you decide not to participate or decide to abandon this study, you will not have to explain the reasons that led you to that decision.

There will not be any rewards or compensations if you participate in this study.

All data retrieved will be protected by a code that consists of a number assigned randomly to each participant, that only the person responsible for the study knows, ensuring the protection of the participants personal data (according to the General Regulation regarding Data Protection).

This study obtained a favourable agreement from the Ethics Commission of the Faculty of Pharmacy of the University of Porto.

The results may be published in scientific papers and presented in scientific meetings, however, your identification will never be revealed.

For any doubt or additional information regarding this study, you can contact the person responsible for this activity.

Ema Sofia Paiva da Rocha
Student from the Masters Degree in Pharmaceutical Sciences
Phone number: 919935835

Date

Signature

__/__/__

Thank you for reading this document and for considering participating in this study.

Termo de Consentimento Informado

TÍTULO DO ESTUDO: Suplementação com Vitamina C

Eu, abaixo-assinado, _____ fui informado/a de que este estudo se destina a avaliar os motivos que levam o utente a recorrer à suplementação com vitamina C e relacionar a suplementação referida com os hábitos e estilo de vida do participante.

Sei que está prevista a realização de um questionário, tendo-me sido explicado em que consiste e que não serão necessárias deslocações à Farmácia para além das habituais.

Sei que o questionário é confidencial e que os dados armazenados durante 6 meses serão depois destruídos.

Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação dos participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper em qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto ou sei que posso recusar-me a autorizar a participação daquele que legalmente represento ou interromper em qualquer momento a sua participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por esse facto.

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

Assim, aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado ou autorizo de livre vontade a participação daquele que legalmente represento no estudo acima mencionado.

Mais, concordo que seja efetuado o questionário que faz parte deste estudo e também autorizo a divulgação dos resultados obtidos, desde que garantido o anonimato.

Nome do Participante no estudo ou do seu representante legal:

Data

Assinatura

____/____/____

Nome do Investigador Responsável:

Data

Assinatura

____/____/____

Consent Form

Title of the study: Supplementation with vitamin C

I, as signed below _____ was informed that this study aims to evaluate the motives that lead to supplementation with vitamin C and to relate vitamin C supplementation with the consumers habits and lifestyle.

I understand that an inquiry will be made, having been explained to me in what it consists of. I know that no additional visits to the pharmacy, outside the usual ones, will be required.

I understand that the inquiry is confidential, and that the data will be stored for 6 months and afterwards destroyed.

It was ensured to me that all data regarding the identity of the participants of this study is confidential and that anonymity will be kept at all instances.

I understand that I can refuse to participate or interrupt my participation at any moment, without any kind of penalty and that I can refuse to give permission to participate or interrupt at any moment the participation in this study of the person that I legally represent, without any kind of penalty.

I understand the information that was given to me, I had the opportunity to ask questions and my doubts were properly clarified.

Therefore, I freely accept to participate in the study mentioned above or I freely authorize the person that I legal represent to participate in the study mentioned above.

Furthermore, I agree to answer the inquiry that is part of this study and I authorize the publication of the results obtained, as long as the anonymity of the data is ensured.

Name of the Participant or its legal representative:

Date

____/____/____

Signature

Name of the Responsible Person of the study:

Date

____/____/____

Signature

Questionário

1. Género:

- ☐ Masculino
- ☐ Feminino
- ☐ Prefere não responder

2. Idade (em anos):

- ☐ Inferior a 18
- ☐ 18-39
- ☐ 40-59
- ☐ Superior a 59 anos

3. País de residência:

4. Tem alguma doença?

- ☐ Sim
- ☐ Não

5. Se respondeu sim à pergunta anterior, indique a(s) doença(s) que o/a afeta(m).

6. A suplementação com vitamina C foi:

- ☐ Decisão própria
- ☐ Prescrita por um médico
- ☐ Aconselhada por outro profissional de saúde
- ☐ Aconselhada por um amigo ou familiar

7. Tem alguma carência vitamínica ou mineral diagnosticada?

- ☐ Sim
- ☐ Não

8. Se respondeu que sim à pergunta anterior, indique a(s) carência(s) vitamínica ou mineral o/a afeta(m).

9. É a primeira vez que vai tomar vitamina C?

- ☐ Sim
- ☐ Não

10. De entre os seguintes motivos, selecione o(s) motivo(s) que o/a levou(levaram) a recorrer à suplementação com vitamina C:

- ☐ Correção de hipovitaminose C ou escorbuto diagnosticado

- ☐ Para melhoria do estado geral de saúde
- ☐ Para manutenção do estado geral de saúde
- ☐ Para prevenir problemas de saúde
- ☐ Para aumentar a imunidade, prevenindo constipações ou estados gripais
- ☐ Para diminuir fraqueza, cansaço ou dores musculares
- ☐ Pela sua ação antioxidante
- ☐ Para melhorar a saúde da pele e dos ossos
- ☐ Para corrigir estados de anemia ou valores de ferro diminuídos
- ☐ Para melhorar a função cognitiva e estados de humor
- ☐ Outros

11. Tem algum tipo de restrição alimentar?

- ☐ Sim
- ☐ Não

12. Se respondeu sim à pergunta anterior, indique essa restrição.

13. É fumador?

- ☐ Sim
- ☐ Não

14. Está exposto ao fumo do tabaco de forma passiva?

- ☐ Sim
- ☐ Não

15. Consome regularmente álcool?

- ☐ Sim
- ☐ Não

16. Se respondeu sim à pergunta anterior, indique o nº de unidades de álcool que ingere aproximadamente, e com que frequência, sabendo que:

- 1 unidade equivale a 1 cerveja (200 mL), 1 copo de vinho (100 mL) ou 1 cálice (50 mL) de uma bebida generosa (licor)
- 1 cálice de uma bebida destilada ou 1 cocktail (50 mL) correspondem a 2 unidades

Nº de unidades: _____

Frequência:

- ☐ Diariamente
- ☐ Semanalmente

Inquiry

1. Gender:

- ☐ Male
- ☐ Female
- ☐ Prefer not to answer

2. Age (in years):

- ☐ Under 18
- ☐ 18-39
- ☐ 40-59
- ☐ Over 59

3. Country of residency:

4. Do you have any illness(es):

- ☐ Yes
- ☐ No

5. If you answered yes to the previous question, indicate the illness(es) that affect you.

6. The supplementation with vitamin C was:

- ☐ Of my own choice
- ☐ Prescribed by a doctor
- ☐ Advised by another health care professional
- ☐ Advised by a friend or family member

7. Do you have any vitamin or mineral deficiency diagnosed?

- ☐ Yes
- ☐ No

8. If you answered yes to the previous question, indicate the vitamin or mineral deficiency that affects you.

9. Is this the first time you are taking vitamin C?

- ☐ Yes
- ☐ No

10. Among the following motives, select the one(s) that led you to resort to supplementation with vitamin C:

- ☐ Correct a vitamin C deficiency or diagnosed scurvy

- ☐ To improve my general health state
- ☐ To maintain my general health state
- ☐ To prevent health problems/diseases
- ☐ To increase immunity, prevent colds, or flu states.
- ☐ To increase strength, fight tiredness, or muscle pain.
- ☐ For its antioxidant properties
- ☐ To improve skin and bone health
- ☐ To correct states of anaemia or diminished iron levels
- ☐ To improve cognitive function and humour
- ☐ Others

11. Do you have any kind of food restriction?

- ☐ Yes
- ☐ No

12. If you answered yes to the previous question, indicate the food restriction that you have.

13. Do you smoke?

- ☐ Yes
- ☐ No

14. Are you exposed to smoke in a passive form?

- ☐ Yes
- ☐ No

15. Do you regularly drink alcohol?

- ☐ Yes
- ☐ No

16. If you answered yes to the previous question, name the number of units of alcohol that you approximately drink, and with what frequency, knowing that:

- 1 unity equals 1 beer (200 mL), 1 glass of wine (100 mL) or 1 cup (50 mL) of a liquor drink
- 2 units equal 1 cup of a distilled drink or cocktail (50 mL)

Number of units: _____

Frequency:

- ☐ Daily
- ☐ Weekly

Resumo do Projeto

Título: Suplementação com Vitamina C

A suplementação alimentar permite complementar uma dieta variada e assegurar que todas as necessidades nutricionais são cumpridas. De entre as múltiplas vitaminas e minerais que podem ser suplementados à dieta, a vitamina C, ou ácido ascórbico, é uma das treze vitaminas essenciais imprescindíveis ao bom funcionamento do organismo humano.

Apesar da relativa facilidade em suprir as necessidades diárias nesta vitamina através da ingestão de frutas e legumes onde é abundante, a persistente procura por suplementos alimentares que contêm vitamina C, observada durante o meu estágio, incitou-me a vontade de desenvolver um questionário com o objetivo de determinar os motivos que levam os utentes a procurar estes suplementos e relacionar a suplementação com os hábitos e estilo de vida de quem a procura.

Considero que este estudo pode ser da maior relevância para o âmbito onde se insere, uma vez que permitirá perceber se os motivos que levam à procura por suplementos com vitamina C vão de encontro às funções fisiológicas onde esta participa, inferir sobre a necessidade de recorrer à suplementação mediante avaliação dos hábitos e estilo de vida do participante e até, perceber se perante a existência de determinadas doenças que afetem o indivíduo, a suplementação poderá ser prejudicial. O conhecimento dos resultados deste estudo será ainda uma mais-valia para todos os profissionais que aconselham e dispensam estes produtos de saúde uma vez que, poderão implementar as questões presentes no questionário durante o atendimento, para que prontamente consigam proceder ao aconselhamento mais adequado às características e necessidades do utente em questão.

O desenho do estudo passará pelo desenvolvimento de um questionário onde haverá garantia do anonimato de todos os participantes, dado que não passará pela recolha de informação que possibilite uma identificação posterior. A cada questionário será atribuído um código que nunca será cruzado com a identidade do participante, sendo os dados totalmente anonimizados. Os participantes no estudo serão todos aqueles que procurem a farmácia comunitária onde decorre o desenvolvimento da atividade, que procurem suplementos com vitamina C e consintam, após leitura do folheto informativo, em participar neste estudo. Esperam-se realizar pelo menos vinte questionários. Os questionários, o folheto informativo e o termo de consentimento informado, serão traduzidos para inglês para poderem ser aplicados a utentes de nacionalidade estrangeira.

Todos os dados recolhidos serão guardados por um período de seis meses iniciados no primeiro dia do estudo, de forma a poderem ser usados exclusivamente para inclusão no relatório de estágio. Após o período referido, todos os dados serão destruídos.

Está também prevista a possibilidade de divulgação em publicações de carácter científico, mantendo sempre a garantia do anonimato dos participantes.

Para assegurar a participação do maior número possível de participantes, a solicitação de participação no estudo será levada a cabo por mim enquanto responsável pela elaboração da atividade e pela Dra. Maria Saldanha, farmacêutica responsável pela equipa de atendimento na farmácia onde o estudo decorrerá e monitora do meu estágio.

Concluo referindo que este é um estudo que me enriquecerá não só como estudante, mas como futura farmacêutica e que reforça a possibilidade de colaboração entre a Academia e a prática farmacêutica em contexto de Farmácia Comunitária para promover o crescente conhecimento científico em saúde.

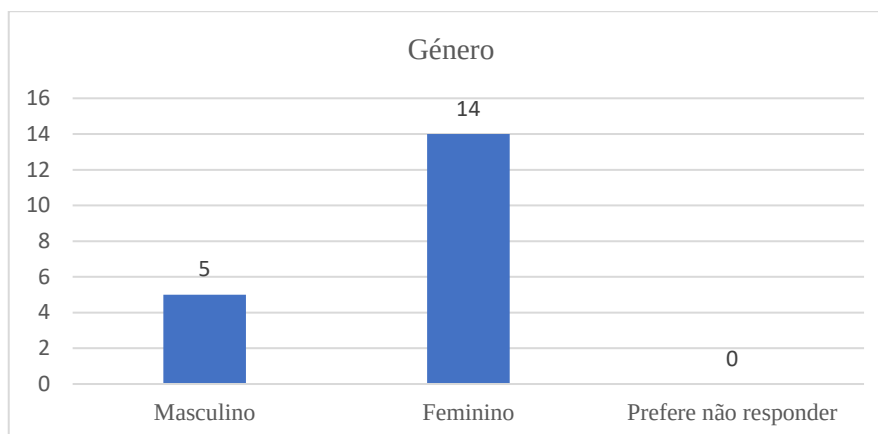
Sinceros cumprimentos,

Ema Sofia Paiva da Rocha

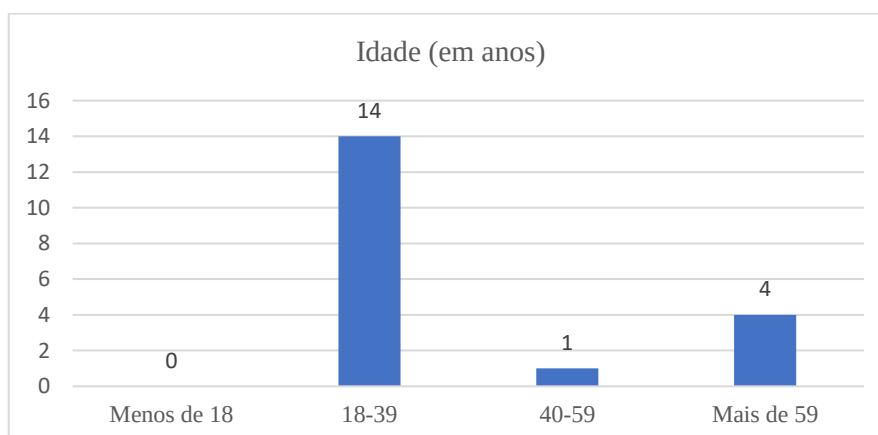
Anexo VIII: Resultados da implementação do questionário “Suplementação com Vitamina C”

❖ Número total de indivíduos que respondeu ao questionário: 19

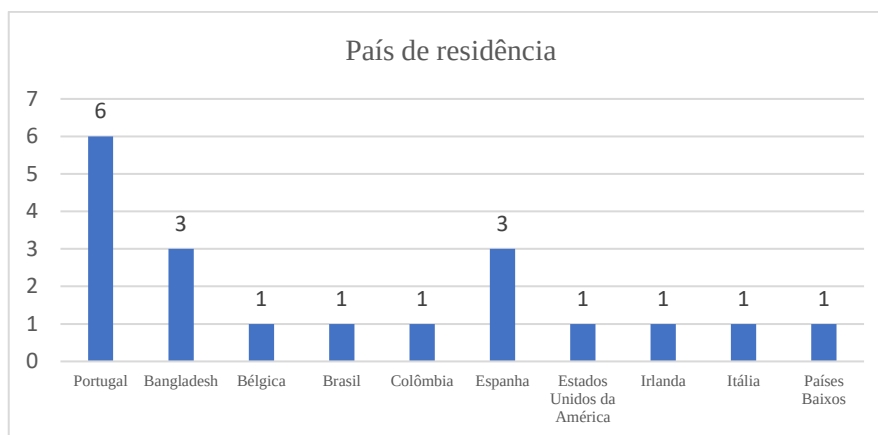
Pergunta 1: Género



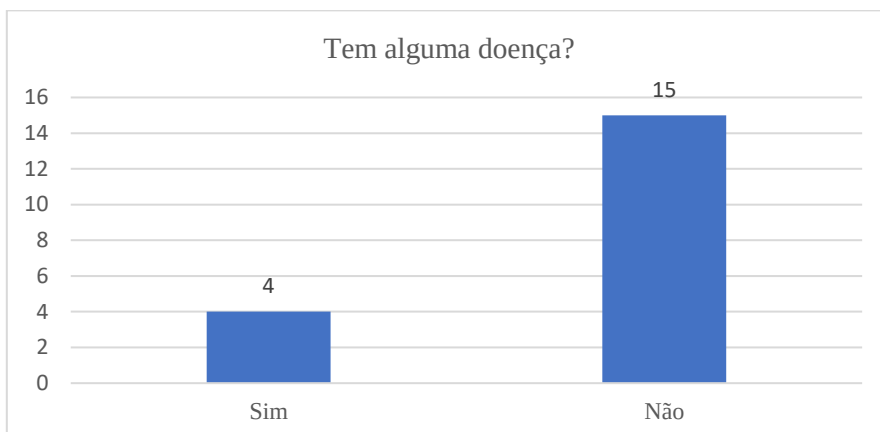
Pergunta 2: Idade (em anos)



Pergunta 3: País de residência



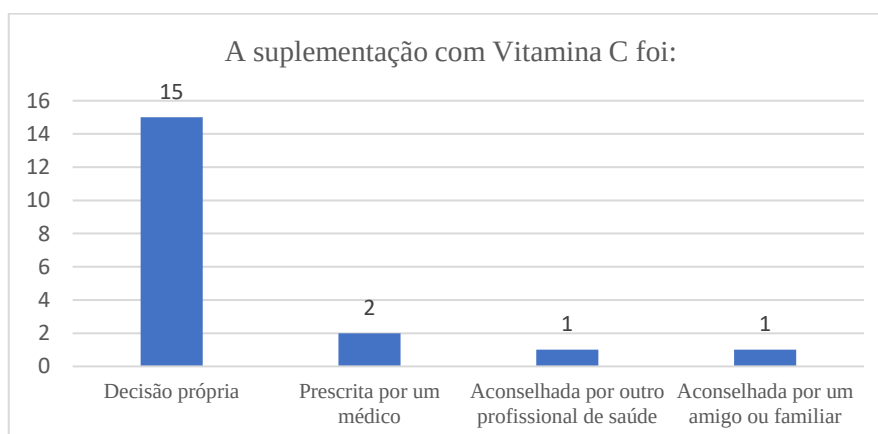
Pergunta 4: Tem alguma doença?



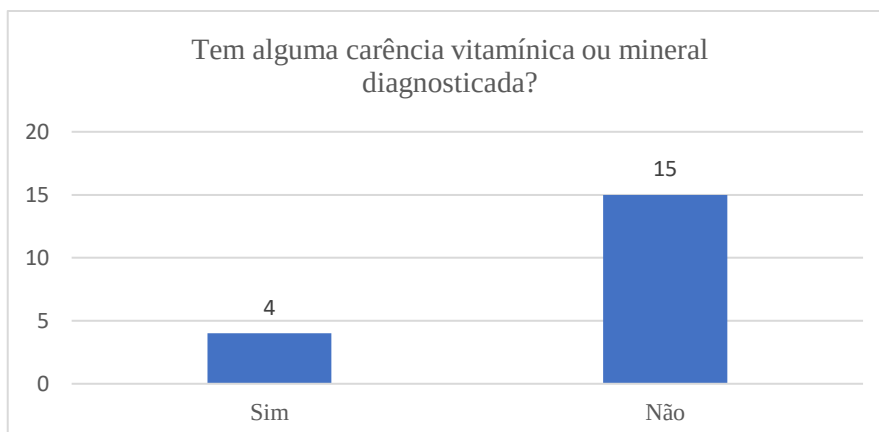
Pergunta 5: Se respondeu sim à pergunta anterior, indique a(s) doença(s) que o/a afeta(m).

Especificação da doença
Não respondeu
Gripe
Anemia
Problemas de tiróide, problemas na circulação, colesterol, diabetes, hemorroidas, gastrite crónica, problema no sangue

Pergunta 6: A suplementação com Vitamina C foi:



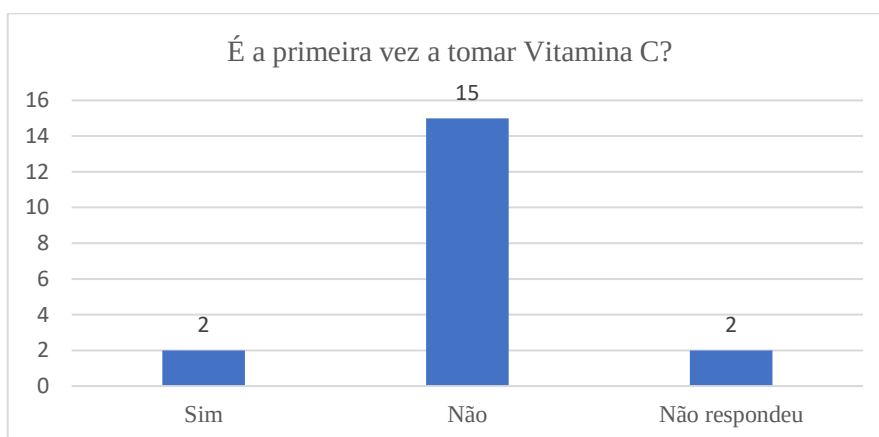
Pergunta 7: Tem alguma carência vitamínica ou mineral diagnosticada?



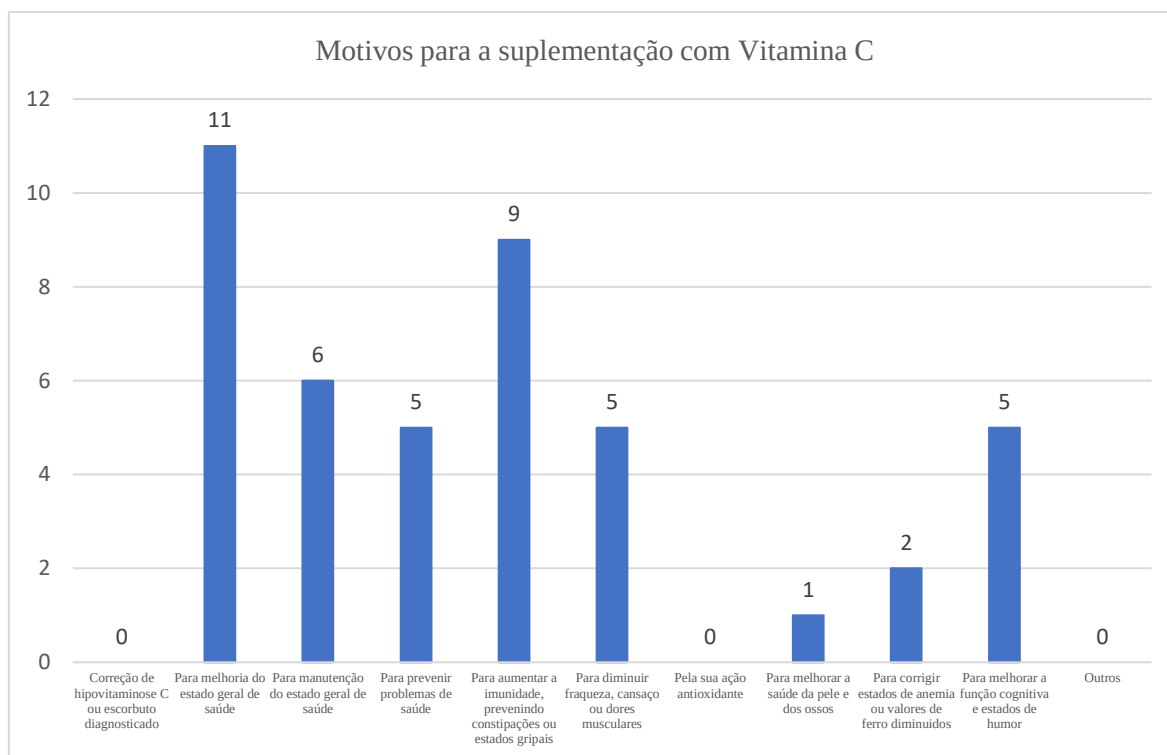
Pergunta 8: Se respondeu que sim à pergunta anterior, indique a(s) carência(s) vitamínica ou mineral o/a afeta(m).

Especificação da carência mineral ou vitamínica
Ferro
Ferro (ferritina)
Não respondeu
Vitamina D

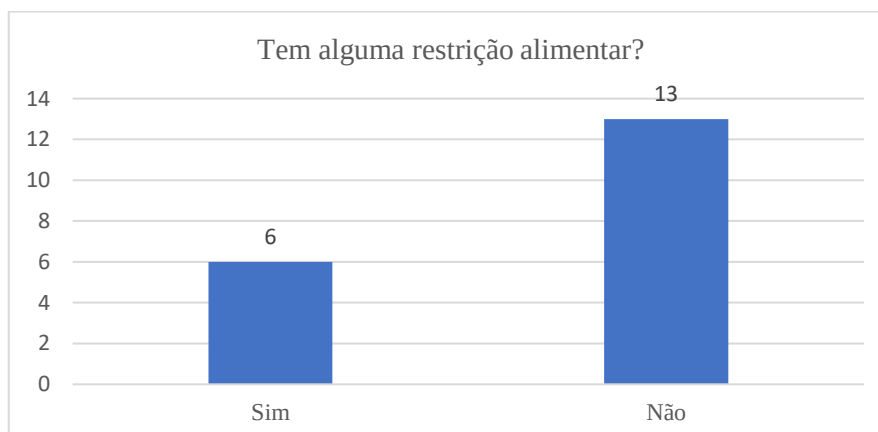
Pergunta 9: É a primeira vez que vai tomar vitamina C?



Pergunta 10: De entre os seguintes motivos, selecione o(s) motivo(s) que o/a levou(levaram) a recorrer à suplementação com vitamina C.



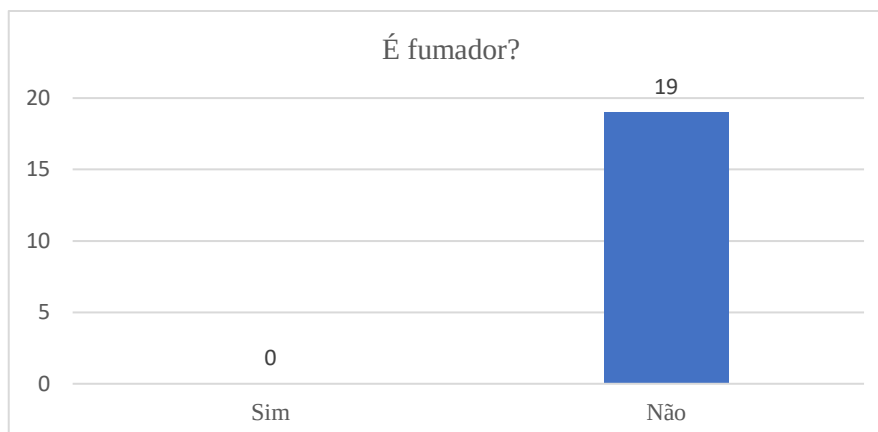
Pergunta 11: Tem algum tipo de restrição alimentar?



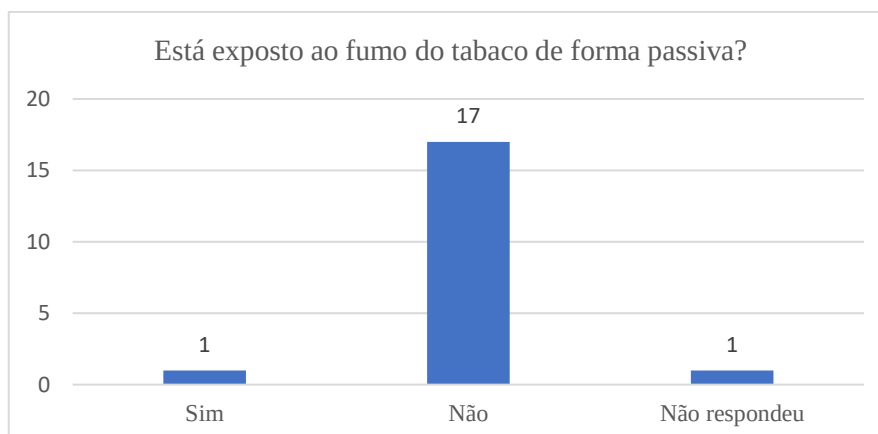
Pergunta 12: Se respondeu sim à pergunta anterior, indique essa restrição.

Especificação da restrição alimentar
Lactose e frutos do mar
Não referiu
Vegetariana
Não come carne
Enchidos e comida picante
Vegetariana

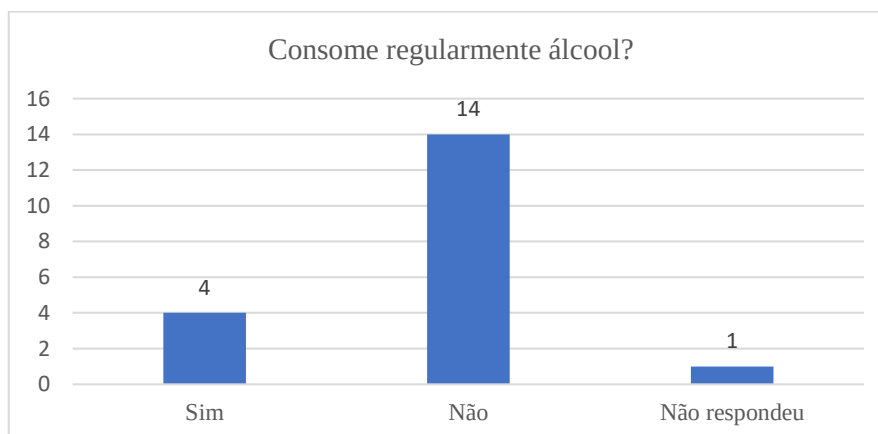
Pergunta 13: É fumador?



Pergunta 14: Está exposto ao fumo do tabaco de forma passiva?



Pergunta 15: Consome regularmente álcool?



Pergunta 16: Se respondeu sim à pergunta anterior, indique o nº de unidades de álcool que ingere aproximadamente, e com que frequência, sabendo que:

- 1 unidade equivale a 1 cerveja (200mL), 1 copo de vinho (100mL) ou 1 cálice (50mL) de uma bebida generosa (licor)
- 1 cálice de uma bebida destilada ou 1 cocktail (50mL) correspondem a 2 unidades

Especificação das unidades de álcool	Frequência
2	Semanalmente
3	Semanalmente
2	Diariamente
2	Semanalmente

Anexo IX: Apresentação de apoio à formação “GABA – Utilização como suplemento alimentar”

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

GABA

Utilização como suplemento alimentar

Ema Rocha
Estágio curricular em Farmácia Comunitária

FARMÁCIA CLÉRICOS

Setembro de 2023



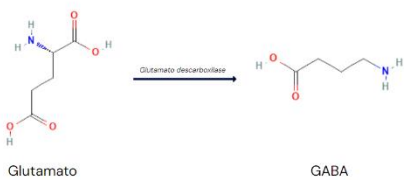
Índice

01 GABA O que é e como atua	02 Ansiolíticos, hipnóticos e sedativos Características gerais e problemas associados
03 Medicamentos alternativos Doxilamina, Valeriana, Melatonina, Bupiriona e Antagonistas da Orexina	04 GABA como suplemento alimentar Características, indicações e aconselhamento farmacêutico

GABA

- Ácido gama-aminobutírico
- Principal neurotransmissor inibitório do SNC
- Descarboxilação do glutamato
- Apresenta dois tipos de recetores: GABA_A e GABA_B
- Da interação com os recetores dá-se uma entrada de cloro nos neurónios dificultando o despoletar do potencial de ação (hiperpolarização dos neurónios)
- Em função da área cerebral onde se encontram os recetores, o GABA atua como anticonvulsivante, ansiolítico, sedativo e relaxante muscular

Fig1: Biossíntese do GABA a partir do glutamato.



Glutamato → GABA

Fig.2: Recetor GABA_A

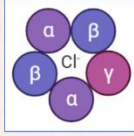


Fig.3: Recetor GABA_B



Trevor, A. Way, W. Sedative - Hypnotic Drugs: Em: Katzung, B. (ed.), Basic & Clinical Pharmacology, 12ª edição. Lange, 2012, pp. 373 - 388.

Em Portugal,

Não existem medicamentos que
contenham o GABA como substância
ativa

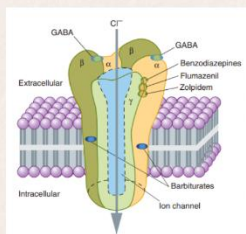


Fig.5: Recetor GABA_A e locais de ligação de diferentes fármacos.



Fig.4: Página online do Infomed.

Ansiolíticos, hipnóticos e sedativos

Benzodiazepinas (ex: diazepam, alprazolam, lorazepam)

Fármacos Z (ex: zolpidem)

Infomed. [Online]. Disponível em: <https://extranet.infomed.pt/INFOMED-fa/>. Acesso em: 18 agosto 2023

Trevor, A. Way, W. Sedative - Hypnotic Drugs. Em: Katsung, B. (ed.), Basic & Clinical Pharmacology, 12ª edição, Lange, 2012, pp. 373 - 388.

Ansiolíticos, hipnóticos e sedativos

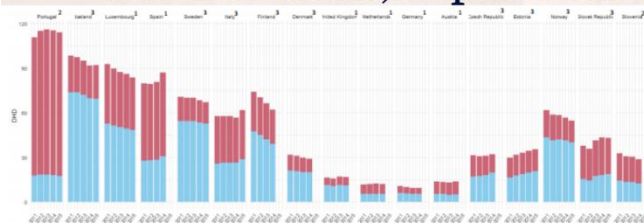


Fig.6: Utilização de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos nos países europeus da OCDE.

Em 2016,

- Portugal era o país da OCDE com maior consumo reportado de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos.
- Aproximadamente 2 milhões de portugueses consumiram pelo menos uma vez benzodiazepinas;
- Maior consumo entre mulheres e com o aumento da idade.

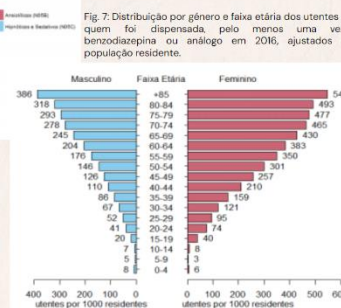


Fig. 7: Distribuição por género e faixa etária dos utentes a quem foi dispensada, pelo menos uma vez, benzodiazepina ou análogo em 2016, ajustados à população residente.

Direção de informação e planeamento estratégico - INFARMED, Benzodiazepinas e Análogos, 2016.2.

Ansiolíticos, hipnóticos e sedativos

- Início e duração de ação variados;
- Mais seguros que os barbitúricos;
- Provocam tolerância, disfunção cognitiva e dependência.

Dessensibilização dos recetores
Aumento progressivo da dose para
obtenção dos mesmos efeitos

Síndrome de abstinência
perante interrupções
abruptas de tratamento

Alternativas?

Trevor, A. Way, W. Sedative - Hypnotic Drugs. Em: Katsung, B. (ed.), Basic & Clinical Pharmacology, 12ª edição, Lange, 2012, pp. 373 - 388.

Medicamentos alternativos



Doxilamina

Anti-histamínico H1
(recetores no SNC)
Reduz o tempo de início do sono, assim como aumenta a profundidade e duração do mesmo



Valeriana

Valeriana officinalis

Contém **baldrrinal e homobaldrrinal**: inibidores da recaptação do GABA e agonistas dos seus recetores

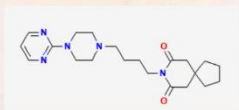


Melatonina

Hormona envolvida na **regulação dos ritmos circadianos** e na regulação do sono.
Encontrada em suplementos alimentares.

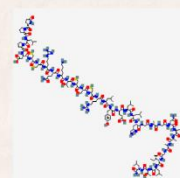
Kalsung, B. Histamine, serotonin & the Ergon alkaloids. In: Kalsung, B. (ed.) Basic & Clinical Pharmacology, 12ª edição, LANGE, 2012, pp. 273 - 283.
ESTEVE FARMA, Lda. Resumo das Características do Medicamento - Dormidina, Carnaxide, Portugal.
Bouveton, J. Pharmacoprospe, 4ª edição, ED MEDICALES INTERNATIONALES, 2009.
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL. Resumo das Características do Medicamento - Circadin, Paris, França.

Medicamentos alternativos



Bupirone

- Agonista da serotonina com ação ansiolítica.
- Não provoca sonolência ou efeito sedativo.
- Não interfere com o GABA.



Antagonistas da Orexina

- Orexina: neuropeptídeo com ação reguladora do estado de vigília, atenção e sono REM.
 - Exemplo: suvorexant
- Não existem comercializados em Portugal

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 90470962, Hypocretin 1. PubChem [Online]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/90470962>. [Acedido a 30 agosto 2023].
National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 2477, Bupirone. PubChem [Online]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2477>. [Acedido a 18 agosto 2023].

GABA como suplemento alimentar

Ingredientes: GABA 500mg
Celulose (cápsula), farinha de arroz, sílica e estearato de magnésio (fonte vegetal).
Contém vitamina B6 (2mg)

Evidência de eficácia:

Efeitos como hipnótico:

- Redução para metade o período de indução do sono (maior facilidade e rapidez em adormecer) e aumenta o tempo de sono não-REM.
- Efeito principalmente como indutor do sono tendo menor impacto na manutenção da qualidade do sono.

Fig.8: Composição qualitativa e quantitativa das cápsulas de GABA da NOW®Foods.

	Amount per Serving	% Daily Value
Vitamin B-6 (from Pyridoxine HCl)	2 mg	118%
GABA (Gamma-Aminobutyric Acid)	500 mg	1

*Daily Value not established.



Yamatsu A, Yamashita Y, Pandharipande T, Maru J, Kim M. Effect of Oral γ -aminobutyric Acid (GABA) Administration on Sleep and Its Absorption in Humans. Pharma Foods International Co., Ltd (Kyoto, Japan). 2016. Vol 25 (2): p. 547-551.
DOI:10.1007/s10068-016-0076-9
NOW® Foods. GABA 500 mg Veg Capsules. (2023). [Online]. Disponível em: <https://www.nowfoods.com/products/supplements/gaba-500-mg-veg-capsules> [Acedido a 1 setembro 2023].

GABA como suplemento alimentar

Propriedades cinéticas:

- Após 30 minutos da administração oral, elevação de 244 para 329 nmol/L ($p=0.026$)
- Após 60 minutos, diminuição para 290 nmol/L mas manutenção de um valor superior ao anterior à administração.

Rápida absorção e metabolização.

A dose administrada por via oral não parece ser capaz de permear a BHE

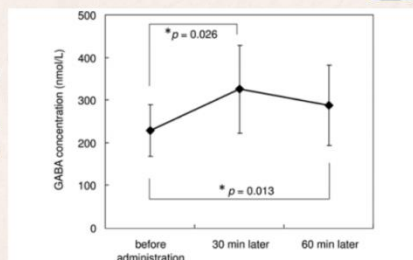


Fig.9: Concentrações plasmáticas de GABA antes da administração oral, 30 minutos após e 60 minutos após a administração oral. Valores expressos em média e desvio padrão. *indica uma diferença significativa comparativamente com o valor do doseamento antes da administração oral de GABA ($p<0.05$).

Yamatsu A, Yamashita Y, Pandharipande T, Maru I, Kim M. Effect of Oral γ -aminobutyric Acid (GABA) Administration on Sleep and Its Absorption in Humans. Pharma Foods International Co., Ltd.(Kyoto, Japan). 2016. Vol 26 (2). p 547-551. DOI:10.1007/s10068-016-0076-9

GABA como suplemento alimentar

Evidência de eficácia:

Efeitos como ansiolítico:

Sistema Nervoso Periférico

- Alterações no ECG

Aumento dos intervalos RR: aumento da atividade vagal e reduzida resposta ao stress;
Aumento da TP, 30 e 60 minutos após administração oral, indicativo de funcionalidade e adaptabilidade do SNA e redução de stress;
Aumento HF 30 minutos após ingestão, o que traduz um aumento da atividade SN Parassimpático e redução de stress;

- CgA (Cromogranina A) e cortisol: redução dos níveis séricos. Diminuição do stress por modulação do SN Simpático



Yamatsu A, Yamashita Y, Pandharipande T, Maru I, Kim M. Effect of Oral γ -aminobutyric Acid (GABA) Administration on Sleep and Its Absorption in Humans. Pharma Foods International Co., Ltd.(Kyoto, Japan). 2016. Vol 26 (2). p 547-551. DOI:10.1007/s10068-016-0076-9
Hepsomal P, Groeger JA, Nishihira J, Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. Front Neurosci. 2020. Volume 14. 923. DOI:10.3389/fnins.2020.00923

GABA como suplemento alimentar

Evidência de eficácia:

Efeitos como ansiolítico:

Sistema Nervoso Central

- Alterações no EEG

Aumento de ondas alfa, redução de ondas beta e aumento da razão ondas alfa/ondas beta. Redução de stress e indução de relaxamento.

Assim:

Efeitos nas duas divisões do Sistema Nervoso com a administração oral de GABA.

Doses baixas (até 30 mg) – efeitos apenas no SN Periférico

Doses iguais ou superiores a 100 mg – observação de efeitos centrais



Yamatsu A, Yamashita Y, Pandharipande T, Maru I, Kim M. Effect of Oral γ -aminobutyric Acid (GABA) Administration on Sleep and Its Absorption in Humans. Pharma Foods International Co., Ltd.(Kyoto, Japan). 2016. Vol 26 (2). p 547-551. DOI:10.1007/s10068-016-0076-9
Hepsomal P, Groeger JA, Nishihira J, Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. Front Neurosci. 2020. Volume 14. 923. DOI:10.3389/fnins.2020.00923

GABA como suplemento alimentar

O efeito hipnótico do GABA também proporciona um efeito ansiolítico

Vitamina B6

- Coenzima interveniente na síntese do GABA a partir do glutamato.
- Coenzima na síntese de serotonina, dopamina e noradrenalina
- Cofator na via da quinurenina – reduz o nível de ácido quinolínico (agonista do recetor NMDA de ação excitatória)
- Envolvido no ciclo homocisteína – cisteína, reduzindo o nível de homocisteína, um agonista do recetor NMDA e fornece cisteína ao ciclo da glutatona, promovendo a formação desta em vez de glutamato.



Yamatsu A, Yamashita Y, Pandharipande T, Maru I, Kim M. Effect of Oral γ -aminobutyric Acid (GABA) Administration on Sleep and its Absorption in Humans. Pharma Foods International Co., Ltd.(Kyoto, Japan). 2016. Vol 25 (2). p 547-551. DOI:10.1007/978-93-616-0076-9

Hepson M, P. Grogger JA, Nishihira J, Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. Front Neurosci. 2020. Volume 14. 923. DOI:10.3389/fnins.2020.00923

Field DT, Cracknell RO, Eastwood JR, Scarle P, Williams CM, Zheng Y, Tavassoli T. High-dose Vitamin B6 supplementation reduces anxiety and strengthens visual surround suppression. Hum Psychopharmacol. 2022. 37(6):e2852. DOI:10.1002/hup.2852

GABA como suplemento alimentar

Modo de utilizar: 1 cápsula, duas a três vezes por dia*.
Tomar com água ou sumo e de estômago vazio.

- Como **hipnótico**: tomar 30 minutos antes de ir dormir

*Como ansiolítico pode ser administrado em SOS ou preventivamente, se o utente souber que estará exposto a uma situação geradora de ansiedade.

Duração da administração: 4 semanas (tempo necessário para haver uma melhoria dos padrões de sono), se procurado pelo efeito hipnótico.



Yamatsu A, Yamashita Y, Pandharipande T, Maru I, Kim M. Effect of Oral γ -aminobutyric Acid (GABA) Administration on Sleep and its Absorption in Humans. Pharma Foods International Co., Ltd.(Kyoto, Japan). 2016. Vol 25 (2). p 547-551. DOI:10.1007/978-93-616-0076-9

Hepson M, P. Grogger JA, Nishihira J, Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. Front Neurosci. 2020. Volume 14. 923. DOI:10.3389/fnins.2020.00923

NOW® Foods. GABA 500 mg Veg Capsules. (2023). [Online]. Disponível em: <https://www.nowfoods.com/products/supplements/gaba-500-mg-veg-capsules> [Acedido a 1 setembro 2023].

GABA como suplemento alimentar

Precauções e advertências

- Destinado apenas para adultos
- Grávidas e mulheres a amamentar devem consultar o seu médico antes de tomar este suplemento
- Pode causar sonolência – não tomar se for conduzir ou operar máquinas

A quem aconselhar:

- Utentes à procura de MNSRM para controlo da ansiedade
- Utentes com insónias primárias
- Prevenção de *jet lag*

Evitar a toma de medicamentos



NOW® Foods. GABA 500 mg Veg Capsules. (2023). [Online]. Disponível em: <https://www.nowfoods.com/products/supplements/gaba-500-mg-veg-capsules> [Acedido a 1 setembro 2023].

Panfleto Setembro Amarelo



ANSIEDADE

Reação normal ao perigo ou ao stress do dia-a-dia.

É um problema quando?
Se existe um medo grave, desproporcionado, que perdura há pelo menos 6 meses e que têm um verdadeiro impacto na vida quotidiana, com interferência com a capacidade de normal funcionamento do indivíduo



O que fazer?



Diferentes formas de ansiedade:
Fobias
Ataques de pânico
Ansiedade generalizada
Stress pós-traumático

Consulte o seu médico
Existem vários tipos de ansiedade e deverá haver um diagnóstico para avaliar o melhor procedimento a adotar

Terapia
Ajuda à compreensão e gestão de emoções, hábitos e ações causadoras de ansiedade.

Medicação
Pode ajudar no controlo de alguns sinais e sintomas associados com a ansiedade

Pepa ajuda ao seu farmacêutico para aconselhamento e utilização destes medicamentos

Se precisar de falar, não hesite em pedir ajuda
SNS 24 - 808 24 24 24
SOS Voz Amiga - 213 644 646
Telefone da Amizade - 222 080 707
Conversa Amiga - 210 027 159
Voz de Apoio - 225 506 070

Fonte: SNS 24

Fonte: SNS 24

GABA como suplemento alimentar

Conclusões:

- Em desordens neuropsiquiátricas, como a ansiedade e a depressão, há um desequilíbrio neuroquímico que favorece estados excitatórios do SNC.
- A suplementação com GABA fornece uma alternativa mais segura e também eficaz aos medicamentos atualmente disponíveis na classe dos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos.
- Os profissionais de saúde em ambiente de Farmácia Comunitária desempenham um papel fundamental no aconselhamento do GABA enquanto suplemento alimentar mas também no reconhecimento de situações que possam requerer observação médica.

Obrigada pela
atenção!



Anexo X: Panfleto “Setembro Amarelo” desenvolvido no âmbito da sensibilização para a perturbação da ansiedade.





ANSIEDADE

Reação normal ao perigo ou ao stress do dia-a-dia.

É um problema quando?

Se existe um medo grave, desproporcionado, que perdura há pelo menos 6 meses e que têm um verdadeiro impacto na vida quotidiana, com interferência com a capacidade de normal funcionamento do indivíduo



O que fazer?

 **FARMÁCIA**
dos CLÉRIGOS

Fonte: SNS 24



Diferentes formas de ansiedade:

Fobias
Ataques de pânico
Ansiedade generalizada
Stress pós-traumático

Consulte o seu médico

Existem vários tipos de ansiedade e deverá haver um diagnóstico para avaliar o melhor procedimento a adotar

Terapia

Ajuda à compreensão e gestão de emoções, hábitos e ações causadoras de ansiedade.

Medicação

Pode ajudar no controlo de alguns sinais e sintomas associados com a ansiedade

**Peça ajuda ao seu farmacêutico para
aconselhamento e utilização destes
medicamentos**



Se precisar de falar, não hesite em pedir ajuda

SNS 24 - 808 24 24 24

SOS Voz Amiga - 213 544 545

Telefone da Amizade - 222 080 707

Conversa Amiga - 210 027 159

Voz de Apoio - 225 506 070



Fonte: SNS 24

Anexo XI: Ficha de preparação da solução tópica para a alopecia androgénica

Ficha de preparação

Medicamento: Solução tópica de minoxidil, finasterida e bimatoprost

Teor em substância ativa: 100 mL contêm 7 g de minoxidil

100 mL contêm 0,250 g de finasterida

100 mL contêm 0,005 g de bimatoprost

Forma farmacêutica: Solução

Quantidade a preparar: 100 mL

Número do lote:

Data de preparação:

1. Matérias-primas

Matérias-primas	Origem	Lote	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (mL ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador
Minoxidil				7g	7g		
Finasterida				0,250g	0,250g		
Lumigan®				42 ampolas	42 ampolas		
Cremophor RH 40				2g	2g		
Trichosol				q.b.p. 100mL	q.b.p. 100mL		

2. Materiais e equipamentos utilizados

Material/ Equipamento	Quantidade
Material de Preparação	Almofariz e pilão de vidro
	1
	Balança semi-analítica
	-
	Gobelé 100 mL
	-
	Proveta graduada 100 mL
	1
	Agitador magnético termostatado
	2

Embalagem Primária	Frasco de vidro âmbar 125 mL	1
	Conta-gotas de vidro para frasco de 125 mL	1
	Tampa de plástico inviolável	1

3. Técnica operatória

	Rubrica do operador
Garantir as condições de limpeza e segurança do local de trabalho.	
Pesar 7 g de minoxidil em cuvete de plástico.	
Medir aproximadamente 75 mL de Trichosol™ em gobelé.	
Adicionar lentamente o minoxidil ao Trichosol™, em agitador magnético com aquecimento sem ultrapassar os 50°C, até dissolução completa.	
Pesar 0,250 g de finasterida em cuvete de plástico.	
Pesar 2 g de Cremophor RH 40 num almofariz de vidro.	
Transferir a finasterida para o almofariz de vidro.	
Incorporar a finasterida no Cremophor RH 40 com auxílio de pilão de vidro, até formação de uma pasta homogénea.	
Adicionar, pouco a pouco, a solução de minoxidil ao conteúdo do almofariz de vidro e agitar com pilão de vidro até dissolução completa.	
Filtrar a solução obtida no passo anterior para uma proveta graduada de 100 mL.	
Adicionar o Lumigan® ao filtrado obtido no passo anterior.	
Perfazer o volume definido com Trichosol™.	
Homogeneizar.	
Acondicionar a solução preparada em frasco de vidro âmbar de 125 mL.	

4. Cálculos

Concentração pretendida de bimatoprost = 0,005%, equivalente a 0,005g /100 mL ou 5mg / 100 mL

Lumigan®: 1 mL de solução contém 0,3 mg de bimatoprost

0,3 mg ----- 1 mL

X -----0,4 mL (volume de 1 ampola)

X = 0,12 mg

0,12 mg ----- 1 ampola

5 mg (quantidade pretendida) ----- Y

Y = 42 ampolas

5. Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica Operador
Aspeto	Homogéneo		
Cor	Esbranquiçado		
pH	4 - 5		
Quantidade total	100 mL		

Aprovado

☐

Rejeitado

☐

6. Acondicionamento

Tipo de embalagem: Frasco de vidro âmbar

Capacidade da embalagem: 125 mL

7. Condições de conservação

Guardar à temperatura ambiente, em local fresco e seco, ao abrigo da luz.

8. Prazo de utilização

30 dias.

9. Rotulagem

Identificação da preparação: Solução tópica de minoxidil 7%, finasterida 0,25% e bimatoprost 0,005%

Posologia: Aplicar 2 mL no couro cabeludo à noite e massajar. Não lavar o cabelo até ao dia seguinte.

Via de administração: tópica

Agitar antes de usar

Apenas para uso externo

Guardar à temperatura ambiente, em local fresco e seco, ao abrigo da luz

Lote

Data de preparação

Nome do utente

Nome do médico prescriptor

Identificação da Farmácia Comunitária e do farmacêutico diretor técnico



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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