



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Márcia Sofia Pereira Cardoso

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Márcia Sofia Pereira Cardoso

Farmácia Avenida

fevereiro de 2023 a maio de 2023

Hospital Pedro Hispano

setembro de 2023 a outubro de 2023

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

Orientadora: Professora Doutora Helena Maria Ferreira da Costa Ferreira Carmo

Monitora Farmácia Hospitalar: Dr.^a Ana Miguel Magalhães Durães

Monitora Farmácia Comunitária: Dr.^a Sylvie Leite de Carvalho

Novembro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 13 de Novembro de 2023

Márcia Sofia Pereira Cardoso

Resumo

Após 5 anos de aprendizagem e conhecimento, o estágio curricular surge como a etapa final da conclusão do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Durante esta etapa, realizei um estágio de quatro meses, entre fevereiro e maio de 2023, na Farmácia Avenida, e posteriormente, um estágio de dois meses, entre setembro e outubro, no Hospital Pedro Hispano, em Matosinhos.

O relatório encontra-se dividido em duas partes. A primeira parte é relativa às atividades desenvolvidas durante o período de estágio e encontra-se dividida em duas secções. A secção A corresponde ao estágio em farmácia comunitária. Nesta começo por contextualizar o período de estágio na farmácia comunitária, descrevendo as principais atividades realizadas na farmácia, com o auxílio do cronograma. Passo depois a explicar as atividades que desempenhei de forma autónoma. A primeira atividade teve como objetivo a sensibilização da população para a hipertensão arterial, através da elaboração de um panfleto, o qual foi entregue aos utentes durante o atendimento, e através de um rastreio da pressão arterial. A segunda atividade, referente às infeções vaginais mais frequentes na mulher, surgiu no sentido da frequente procura de aconselhamento para este tipo de infeções. Ainda relativamente à segunda atividade, fiz uma apresentação para realizar uma formação interna à equipa com a pesquisa efetuada. A terceira atividade, relativa ao uso de minoxidil para a queda de cabelo, surge durante a passagem pelo laboratório de manipulados, onde a substância ativa era bastante manipulada com esse fim. A secção B é semelhante à secção A, mas descreve o estágio em farmácia hospitalar, fazendo a sua contextualização e descrevendo também as atividades feitas com o recurso ao cronograma. Passando para as atividades desenvolvidas, estas surgem da observação da validação das prescrições médicas, sendo a primeira atividade sobre a administração de fármacos pela via subcutânea nos cuidados paliativos. A segunda atividade é respetiva ao uso da colquicina nas pericardites e a terceira atividade sobre o síndrome de realimentação. Nesta última atividade foi-me proposto dar uma formação interna sobre o tema para a equipa.

A segunda parte do relatório é relativa aos temas de desenvolvimento. O primeiro tema é focado no uso *off-label* dos agonistas dos recetores do péptido-1 semelhante ao glucagon na síndrome do ovário poliquístico e o segundo tema aborda os fármacos que estão aprovados com indicação para o tratamento da dependência de álcool.

Assim sendo, o estágio é de extrema importância para adquirir competências, as quais serão essenciais enquanto futura farmacêutica.

Agradecimentos

Chega agora ao fim uma das etapas mais desafiantes da minha vida, o longo percurso de 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Terminado este caminho, não posso deixar de agradecer àqueles que, de alguma forma, o fizeram ao meu lado, e que me ajudaram a crescer durante estes 5 anos.

À minha orientadora, Professora Doutora Helena Carmo, obrigada pelo acompanhamento e pela disponibilidade ao longo do estágio.

À Dr.^a Sylvie Carvalho, obrigada por toda aprendizagem, acompanhamento e disponibilidade durante o estágio. À restante equipa da Farmácia Avenida que me acompanhou, Dr.^a Luísa, Dr.^a Joana, Dr.^a Rita, Dr.^a Jacinta, Dr.^a Amandine, Dr.^a Elsa, Dr.^a Jéssica, Dr.^a Patrícia, Bruno, D. Helena, obrigada pela partilha de conhecimento e pela paciência. Obrigada por serem um exemplo nesta nova caminhada.

À Dr.^a Ana Durães, obrigada por todo o apoio, por toda a disponibilidade e por todo acompanhamento. À restante equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Pedro Hispano, Dr.^a Cristina, Dr.^a Ana, Dr.^a Graça, Dr.^a Joana, Dr.^a Sofia Teixeira, Dr.^a Anita, Dr.^a Vanessa, Dr.^a Ana Luísa, Dr. Sérgio, Dr. João, Dr. Pedro, Dr.^a Cecília, Dr.^a Sofia Pinto, Dr.^a Ana Rute, Dr.^a Mariana, obrigada pelos ensinamentos e por todos os bons momentos. Obrigada por terem deixado cá o bichinho de regressar um dia.

À Daniela e à Inês, obrigada por todos os momentos e pelo percurso bonito construído juntas desde a t-shirt roxinha e que certamente será para a vida, sem vocês não teria sido a mesma coisa. À minha Mariana, uma das melhores surpresas no meu percurso na faculdade, obrigada por seres sempre essa menina alegre e carinhosa. A todos os que de alguma forma se cruzaram comigo nesta caminhada, obrigada por fazerem parte do meu caminho.

À minha família, à minha Maria, obrigada pelo constante apoio e boa disposição sem fim. Aos meus da minha segunda casa na Ericeira, obrigada por todo o amor. À minha Bárbara e à minha Marcita, obrigada por todas as conversas, por todos os desabafos e pelos bonitos anos de amizade.

Aos meus pais, ao apoio mais importante, todo o obrigada é pouco. Obrigada por me permitirem viver o sonho da menina de 5 anos, por nunca duvidarem de mim e pelo apoio constante que me dão. À minha avó, que está sempre à espera da sexta pelo meu regresso, obrigada por toda a força e por me lembrar constantemente de que tudo irá correr bem.

Índice geral

Declaração de Integridade.....	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vi
Índice de Figuras.....	vii
Índice de Tabelas	vii
Índice de Anexos	vii
Lista de abreviaturas	viii
Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária.....	1
1 - Contextualização do estágio curricular	1
2 – Cronograma de atividades	2
3 – Exemplo de atividades desenvolvidas.....	4
3.1 Atividade 1: Intervenção no âmbito do Dia Mundial da Hipertensão.....	4
3.2 Atividade 2: Aconselhamento nas infeções vaginais	6
3.3 Atividade 3 - Utilização do minoxidil na queda do cabelo.....	8
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar.....	10
1 - Contextualização do estágio curricular.....	10
2 – Cronograma de atividades	11
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas	13
3.1 Atividade 1: Administração subcutânea de fármacos em cuidados paliativos	13
3.2 Atividade 2: Uso da colquicina nas pericardites	15
3.3 Atividade 3: Síndrome da Realimentação	17
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	19
Tema 1 – Uso de agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) na infertilidade, nomeadamente na síndrome dos ovários poliquísticos.....	19
Tema 2 – Fármacos usados no tratamento da dependência alcoólica	29
Conclusão global	40
Bibliografia.....	41
Anexos.....	48

Índice de Figuras

Figura 1. Papel da resistência à insulina na síndrome do ovário poliquístico.....	21
Figura 2. Mecanismo de ação do dissulfiram.....	35

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia comunitária.....	2
Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia hospitalar.....	11

Índice de Anexos

Anexo 1. Formações assistidas em farmácia comunitária.....	48
Anexo 2. Panfleto elaborado no âmbito da atividade, em farmácia comunitária.....	49
Anexo 3. Formação interna no âmbito da atividade 2, em farmácia comunitária.....	50
Anexo 4. Formação interna no âmbito da atividade 3, em farmácia hospitalar.....	56
Anexo 5. Panfleto elaborado sobre o fármaco gilteritinib, no âmbito de farmácia hospitalar.....	62
Anexo 6. Panfleto elaborado sobre o fármaco acalabrutinib, no âmbito de farmácia hospitalar.....	63

Lista de abreviaturas

ADH - álcool desidrogenase
AINES – anti-inflamatórios não esteroides
ALDH - aldeído desidrogenase
ASPEN - *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*
ATP -adenosina trifosfato
AVC - acidente vascular cerebral
cAMP - adenosina monofosfato cíclico
DHEA – desidroepiandrosterona
DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2
DGS – Direção Geral de Saúde
DPP4 - enzima dipeptidil peptidase 4
EMA - Agência Europeia do Medicamento
FSH - hormona folículo-estimulante
GABA - ácido γ -aminobutírico
GLP-1 - péptido-1 semelhante ao glucagon
GLUT-4 – transportador de glicose tipo 4
GnRH - hormona libertadora de gonadotrofinas
IGF-1 - fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL-1 - interleucina 1
IL-18 - interleucina 18
IMC - índice de massa corporal
LH - hormona luteinizante
MNSRM – medicamento não sujeito a receita médica
MSRM – medicamento sujeito a receita médica
NMDA - N-metil-D-Aspartato
PKA - proteína quinase A
TNF- α - fator de necrose tumoral
VEGF - fatores de crescimentos endotelial vascular
VIH - vírus da imunodeficiência humana

Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

O estágio realizou-se na Farmácia Avenida, localizada na Rua O Primeiro de Janeiro, nº20, 4100-365, Porto, no período de 1 de fevereiro a 31 de maio. Está situada numa zona bem localizada, bastante movimentada, uma vez que se encontra junto à Avenida da Boavista, ao Estádio do Bessa e a diversas empresas e escolas, sendo assim o público da farmácia na sua maioria, uma classe social média a alta. Embora recorram à farmácia indivíduos das várias faixas etárias, a mais predominante é a população idosa. A farmácia tem também um grande predomínio de turistas.

A Farmácia faz parte do Grupo Sá da Bandeira, o qual é constituído por 5 farmácias: Farmácia Sá da Bandeira Porto, Farmácia Avenida, Farmácia Avenida Mais, Farmácia Sá da Bandeira Ermesinde e Farmácia Sá da Bandeira Rio Tinto. Dispõe de um horário alargado, estando aberta das 8h30 às 24h durante a semana, e das 9h às 24h durante o fim-de-semana e feriados. Para além deste horário, faz também noites de serviço, durante as quais permanecem abertos durante as 24 horas.

Quanto aos serviços prestados, a farmácia disponibiliza entregas ao domicílio, todos os dias da semana, incluindo fins-de-semana e feriados, serviço de enfermagem, administração de vacinas e injetáveis, consultas de nutrição, medição da tensão arterial e de parâmetros bioquímicos (glicemia capilar, colesterol total, triglicerídeos), peso, altura, Índice de Massa Corporal e Índice de Massa Gorda. O Grupo Sá da Bandeira tem também duas plataformas online (*skin.pt* e *farmácia.pt*), as quais contribuem para a aproximação da população ao mesmo.

Na farmácia, a direção técnica é assegurada pela Dr.^a Elsa Moreira, e conta com uma equipa dinâmica de vários farmacêuticos, técnicos de farmácia e uma responsável de armazém. Para além da equipa diária da farmácia, esta conta também com vários prestadores de serviço. Para o acompanhamento do meu estágio, a Dr.^a Sylvie Carvalho, farmacêutica, assumiu o cargo de monitora.

2 – Cronograma de atividades

Na tabela 1 encontram-se descritas as principais atividades desenvolvidas durante o período de estágio em farmácia comunitária.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia comunitária

Atividades	Fevereiro	Março	Abril	Maio
Receção e verificação de encomendas	x	x	x	x
Armazenamento e reposição de produtos	x	x	x	x
Estudo da dermocosmética	x	x	x	x
Prazos de validade	x	x	x	
Verificação do receituário		x		
Determinação de parâmetros bioquímicos		x	x	x
Observação de atendimentos		x	x	
Atendimento com supervisão		x	x	
Atendimento autónomo			x	x
Atividades desenvolvidas			x	x
Formação interna				x
Laboratório de manipulados				x
Formações assistidas		x	x	x

No primeiro mês, iniciei o meu estágio com tarefas de *backoffice*, tais como a receção e a conferência de encomendas, através do sistema informático adotado pela farmácia (SIFARMA®), passando pelas políticas de stocks e de preços da farmácia, o armazenamento de medicamentos e reposição dos vários produtos, tanto no armazém, como nos lineares da farmácia, e verificação do processo de recolha dos prazos de validade. Foi abordado também o registo de qualidade dos produtos não conforme. Este primeiro mês teve como grande objetivo o contacto direto com os vários produtos farmacêuticos, as principais substâncias ativas, as suas indicações terapêuticas e posologia, bem como os seus vários nomes comerciais e genéricos disponíveis na farmácia.

Durante o mês de Março, iniciei com a verificação do receituário, passando pela organização das receitas e lotes, a metodologia de conferência e pelo processo da sua faturação mensal. Este período teve também como objetivo o primeiro contacto com as

receitas manuais, todo o processo que deve ser feito durante o atendimento para que aquela receita possa ser dispensada de forma correta e os vários lotes que podem ser associados às receitas. Foi uma mais-valia uma vez que quando comecei os atendimentos, na maior parte das vezes, já sabia como proceder aquando de uma receita manual. Ainda neste mês, iniciei a observação de atendimentos, passando pela política de atendimento, a interpretação e avaliação das prescrições médicas, bem como as questões que poderiam ser colocadas para uma dispensa adequada, o processo de dispensa de psicotrópicos e estupefacientes, o processo de encomenda de produtos que não estavam disponíveis na farmácia, as complementaridades com o Serviço Nacional de Saúde e outras entidades, os protocolos comerciais, entre outros. Foi também no mês de Março que contactei com a medição da pressão arterial e determinação de parâmetros bioquímicos.

Depois de algum tempo a realizar atendimentos com supervisão, no mês de Abril, iniciei os atendimentos de forma autónoma, aplicando sempre o conhecimento adquirido até então e dirigindo-me aos colegas sempre que não conseguisse esclarecer uma dúvida ou quando surgiam atendimentos em que era necessário aconselhamento farmacêutico sobre um novo tema que ainda não tivesse contactado. De forma que o aconselhamento em dermocosmética fosse mais fácil, devido à grande variedade de marcas e produtos, no meu plano de estágio estava incluído o estudo de uma marca de dermocosmética por semana, durante o período de estágio. Neste mês, comecei também a desenvolver a atividade 1 “Intervenção no âmbito do Dia Mundial da Hipertensão”, a qual foi realizada na farmácia no mês de Maio.

No último mês realizei uma apresentação interna para a equipa, a atividade 2 “Aconselhamento nas infeções vaginais”, sobre o papel do farmacêutico nas mesmas. Já na reta final, tive a oportunidade de contactar com o laboratório de manipulados do grupo, o qual se encontra na Farmácia Sá da Bandeira. Do estágio no laboratório, surge a atividade 3 “Utilização do minoxidil na queda do cabelo”

De referir que, durante o período de estágio, assisti a diversas formações, algumas realizadas pelo Grupo Sá da Bandeira, mas a maior parte por inscrição autónoma, quer de forma presencial, quer de forma online, em várias plataformas e de diversas entidades, as quais se encontram descritas no Anexo 1. Estas formações foram bastantes pertinentes uma vez que eram abordados sempre temas novos, com grande interesse em farmácia comunitária e úteis para o aconselhamento farmacêutico.

3 – Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1 Atividade 1: Intervenção no âmbito do Dia Mundial da Hipertensão

A Fundação Portuguesa de Cardiologia elegeu o mês de Maio como o Mês do Coração e no dia 17 de Maio, celebrou-se o Dia Mundial da Hipertensão. Com o atual aumento dos fatores de risco cardiovasculares e das comorbilidades, a elaboração do panfleto (Anexo 2) teve como principal objetivo a educação da população para os sintomas da hipertensão arterial, dos riscos associados, bem como das medidas não farmacológicas que podem ser adotadas para prevenir e/ou ajudar no controlo da hipertensão arterial, e o rastreio a identificação de sintomas que possam ser devidos a um aumento da pressão arterial e orientação para a automonitorização.

A hipertensão arterial define-se por um aumento persistente da pressão arterial sistólica para valores superiores a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica para valores superiores a 90 mmHg, sendo um dos principais fatores de risco cardiovascular. Segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), a hipertensão tem uma prevalência de cerca de 35-40% na população da Europa e de 42,6% em Portugal. Destes últimos, menos de 50% encontram-se sob tratamento e apenas 11,2% conseguem ter a pressão arterial devidamente controlada [1].

Embora numa fase inicial possa não provocar sintomatologia, valores persistentemente altos de pressão arterial podem levar a lesões nos órgãos-alvo e à consequente sintomatologia como dores de cabeça, tonturas, zumbidos, visão desfocada, dor no peito, falta de ar e aumento dos batimentos cardíacos.

São fatores de predisposição ou agravantes para o desenvolvimento da hipertensão arterial: as próprias características individuais, como a idade, a etnia, o sexo ou a história familiar; o estilo de vida, como uma dieta inadequada, o consumo excessivo de álcool, o sedentarismo, o tabagismo e o stress; e as condições de saúde, como a obesidade e comorbilidades que possam estar associadas, como diabetes ou dislipidemias [2]. As pessoas com hipertensão arterial têm um maior risco associado para o desenvolvimento de determinadas patologias, tais como insuficiência cardíaca, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral (AVC), enfarte do miocárdio, insuficiência renal, entre outros [1,2].

Para o tratamento da hipertensão arterial estão disponíveis diferentes classes terapêuticas: diuréticos, os quais aumentam a excreção renal de água e sódio, provocando uma diminuição de sódio; betabloqueadores, que reduzem o débito cardíaco; inibidores da enzima conversora de angiotensina, que levam ao bloqueio da ação vasoconstritora da

angiotensina II; antagonistas dos recetores da angiotensina II, os quais estabelecem uma ligação de forma competitiva ao recetor da angiotensina, bloqueando a sua ação; bloqueadores dos canais de cálcio, os quais vão inibir a despolarização de células a nível do tecido cardíaco [3].

De modo a prevenir e/ou ajudar a controlar a hipertensão arterial existe uma abordagem não farmacológica, a qual é um dos principais pontos em que o farmacêutico pode intervir junto do doente, as quais são mencionadas no Anexo 2 [1,2].

Sendo que é de extrema importância um controlo regular da pressão arterial, os doentes podem ser orientados para a automonitorização. Para tal, deve-se educar o doente de forma que a medição seja o mais correta possível. Antes da medição, os procedimentos a seguir são: nos 30 minutos antes não praticar exercício físico, não fumar, tomar café ou estimulantes e descansar 3-5 minutos antes de iniciar a medição. A leitura deve ser realizada no braço que tendencialmente apresenta valores de pressão arterial mais elevada. Durante a medição, o doente deve escolher um ambiente calmo, usar uma braçadeira que tenha o tamanho adequado e colocar no braço nu, apoiar o braço de forma que a braçadeira fique alinhada com a linha do coração, não falar durante as leituras, bem como entre as mesmas, não cruzar as pernas e ter os pés apoiados no chão e as costas na cadeira. Devem ser realizadas 3 medições, com intervalos de 1 a 2 minutos e apenas considerar a média das 2 últimas medições [2,4].

O farmacêutico assume, assim, um papel muito importante na gestão da hipertensão arterial, através da realização de um acompanhamento farmacêutico regular dos doentes já diagnosticados ou através da escuta ativa para identificação de sintomas em doentes não diagnosticados, uma vez que esta é uma condição clínica geralmente assintomática. De forma a identificar precocemente potenciais fatores de risco para a hipertensão arterial, pode também desenvolver estratégias de educação e promoção para a saúde através de rastreios, elaboração de material informativo para distribuição nas farmácias ou para as redes sociais, etc., lembrando sempre a importância da responsabilidade individual do uso correto da medicação e das medidas não farmacológicas, bem como da medição regular não só da pressão arterial, mas também de outros indicadores de saúde como glicemia, colesterol, triglicérideos e o peso.

3.2 Atividade 2: Aconselhamento nas infeções vaginais

Tendo as infeções vaginais uma elevada prevalência e probabilidade de ocorrência ao longo da vida de quase todas as mulheres e, sendo o farmacêutico o profissional de saúde a quem a população recorre muitas vezes em primeiro lugar, este tem um papel importante na educação e aconselhamento sobre o tema. Dentro das infeções vaginais, a vaginose bacteriana e a candidíase vulvovaginal são as causas mais comuns de corrimento e de mau odor vaginal nas mulheres [5] e estas foram o ponto de partida para a elaboração do documento que se encontra no Anexo 3. Este descreve o aconselhamento que pode ser feito junto do utente não só em relação às medidas de higiene a adotar, mas também de alguns produtos de limpeza e hidratação e de probióticos que podem auxiliar na gestão da infeção e na prevenção de recorrências.

Começando pela vaginose bacteriana, esta caracteriza-se pela substituição da flora vaginal saudável (*Lactobacillus* sp.) por bactérias oportunistas, tais como *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* sp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*, etc., afetando as mulheres sobretudo na idade reprodutiva, podendo ser sintomática ou assintomática [5,6]. Tem como principais sintomas o odor desagradável e intenso, o qual piora após as relações sexuais e após a menstruação, e corrimento fino e homogéneo, de cor esbranquiçada, amarelada ou acizentada. O tratamento pode ser feito com metronidazol, clindamicina ou cloreto de dequalíneo, os quais são medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), podendo ser administrados por via oral ou intravaginal [5,6,7]. Embora a vaginose bacteriana não seja considerada uma infeção sexualmente transmissível, esta está associada à prática sexual e pode aumentar o risco para adquirir certas doenças sexualmente transmissíveis, tais como vírus *Herpes simplex-2* (VHS-2), vírus da imunodeficiência humana (VIH), *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea* e *Trichomonas vaginalis* [5,7,8]. Pelo facto de não estar descrita como uma infeção sexualmente transmissível, o tratamento não é recomendado para o parceiro [5,6].

Por outro lado, a candidíase vulvovaginal trata-se de uma infeção causada por fungos do género *Candida* sp. Pode ser dividida em não complicada quando é pouco frequente, situação ligeira a moderada e provocada pela *C. albicans*, e em complicada quando já se trata de uma situação mais grave e recorrente (4 ou mais episódios, com sintomatologia, por ano), ou quando se trata de uma mulher grávida, imunodeprimida, debilitada ou com diabetes não controlados. Tem como principais sintomas prurido, dor, ardor e corrimento mais espesso, inodoro e de cor esbranquiçada. Para o seu tratamento pode ser utilizado fluconazol

(exceto na gravidez), itraconazol, econazol, clotrimazol (medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM)), sertaconazol, estando também disponível a administração por via oral ou intravaginal, e sendo adaptada à candidíase vulvovaginal complicada ou não complicada. O tratamento ao parceiro apenas está recomendado quando este apresenta sintomas [5,6]. Embora a anatomia feminina seja mais propensa a desenvolver infecções fúngicas, os homens também podem desenvolver caso tenha relações não protegidas com uma mulher com infecção [5].

Para estas infecções está descrita uma correlação entre a infecção e a microflora vaginal [5,7]. Os lactobacilos têm uma função importante na proteção, uma vez que ajudam na inibição da adesão destes microrganismos patogênicos e contribuem também para o pH ácido vaginal ao produzirem peróxido de hidrogénio, ácido láctico, e outras substâncias bacteriocidas [9].

As medidas que podem ser abordadas durante o aconselhamento são: utilizar produtos adequados ao pH vaginal e adaptar às diferentes fases de vida da mulher, uma vez que o pH varia ao longo da vida da mulher (sendo mais alcalino na infância e mais ácido durante a gravidez e durante o período menstrual), dando preferência a produtos líquidos por serem menos abrasivos, com pouca detergência para evitar a remoção excessiva da camada lipídica e que tenham incorporado ácido láctico (hidratante e regulador de pH), alantoína, pantenol e glicerina (regeneradores e protetores), piroctona olamina (antisséptico), aveia (calmante). Não devem ser utilizados sprays nem produtos com perfume. Pensos diários não devem ser usados de forma contínua e devem ser trocados por pensos respiráveis ou recorrer a roupa interior extra. A roupa utilizada não deve ser muito apertada e deve haver troca dos fatos de banho molhados e das roupas após a prática de exercício físico o mais rápido possível. A hidratação, especialmente após a menopausa, com produtos à base de gel ou cremes de base aquosa também é de extrema importância. Em caso de irritação ou secura durante a atividade sexual, deve recomendar-se o uso de lubrificantes à base de água [5].

As infecções vaginais são uma situação bastante frequente nos atendimentos. Sendo o pH e a microflora vaginal dois mecanismos de defesa do trato genital externo feminino, é importante o farmacêutico aconselhar o uso de probióticos para o reforço da microflora, os produtos de higiene diária adaptados à idade da mulher, bem como as outras várias medidas não farmacológicas e de proteção em relação aos comportamentos de risco. Deve ter uma especial atenção em mulheres grávidas, imunodeprimidas, diabéticas ou que já tenham feito tratamento e não haja uma melhoria da sintomatologia.

3.3 Atividade 3 - Utilização do minoxidil na queda do cabelo

A queda do cabelo afeta, principalmente, as mulheres pós-menopausa e os homens a partir dos 50 anos [10], sendo bastante comum a prescrição de minoxidil oral, em diferentes dosagens, bem como a procura de apresentações tópicas de minoxidil de venda livre na farmácia comunitária. Durante a parte do estágio no laboratório de manipulados, a maior parte dos manipulados feitos foram de formulações com minoxidil para a queda de cabelo, pedidas nas várias apresentações disponíveis: cápsulas, solução cutânea e, por vezes, espuma cutânea.

O minoxidil é um anti-hipertensor, provocando uma diminuição da resistência vascular periférica por vasodilatação [11]. Inicialmente, apenas era utilizado para este efeito, mas ao longo do tempo verificou-se que a hipertricose, a qual se caracteriza por um aumento excessivo de pelos pelas várias partes do corpo, era um dos seus efeitos adversos [10]. Desta forma, surgiram apresentações tópicas, as quais têm indicação para a alopecia androgénica devido ao seu efeito hipertricósico. O minoxidil está indicado para pessoas entre os 18 e 65 anos e contraindicado em pessoas com hipertensão arterial, insuficiência coronária, dermatite seborreica, psoríase, irritações ou queimaduras solares no couro cabeludo, uma vez que nestas situações pode haver um efeito sistémico caso haja uma absorção significativa do minoxidil [11]. A utilização de minoxidil não está recomendada na gravidez, devido ao risco de hipertricose neonatal, nem durante a amamentação, uma vez que é excretado no leite humano [12].

Sendo a utilização do minoxidil oral, para o uso da queda de cabelo, um uso off-label, a dose deve ser prescrita de forma individualizada [10]. Geralmente, para as mulheres as doses podem variar de 0,25 a 1,25 mg por dia, e para os homens de 2,5 a 5 mg por dia. [10,13]. Estas doses mais baixas evitam muitos dos efeitos adversos das doses altas para a hipertensão, tais como retenção de líquidos, edema, enfarte do miocárdio, alterações do eletrocardiograma, taquicardia, etc. Contudo, podem ainda existir algumas reações adversas para estas doses baixas, como hipotensão ortostática, pequenas oscilações na pressão arterial, dores de cabeça ou edema nos membros inferiores. Para a retenção de líquidos pode ser benéfico diminuir a ingestão de sal, bem como associar o uso de diuréticos para preservar o equilíbrio de sal e água, tais como furosemida e espironolactona. Geralmente, após 3 meses de tratamento, os resultados começam a ser visíveis [10].

O minoxidil tópico está disponível em solução cutânea a 2% e em solução cutânea a 5%. A dose diária recomendada é de 2 mL e esta não deve ser excedida para evitar possíveis

efeitos sistêmicos. A aplicação deve ser feita do centro do couro cabeludo para a periferia, espalhando com os dedos. Caso haja uma irritação ou inflamação no couro cabeludo ou uma queimadura solar grave, o tratamento deve ser interrompido. A aplicação tópica de minoxidil deve ser distanciada da lavagem da cabeça, no mínimo 4 horas, sendo aconselhado lavar bem as mãos depois de cada aplicação. Geralmente, os resultados começam a ser notórios após 4 meses de aplicação [11].

O seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, existindo um conjunto de vias que podem explicar a sua ação: abertura dos canais de potássio sensíveis ao ATP, provocando um hiperpolarização, a qual resulta em vasodilatação e, consequentemente, numa maior oxigenação e nutrientes nos folículos capilares; redução da inflamação nos folículos capilares através da supressão de linfócitos T e inibição da interleucina-1 α e prostaciclina; indução da via de sinalização Wingless-Int (Wnt)/ β -catenina, através estimulação de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) na papila dérmica, levando a β -catenina, um fator de transcrição, a atuar na regeneração do folículo capilar; prolongamento da fase anágena dos folículos capilares através da vascularização pela estimulação de VEGF; síntese de DNA na fase anágena, resultando num início mais precoce da mesma; prolongamento da fase anágena e/ou redução da fase telógena [10,12,15].

As formulações diferem entre si e apresentam as suas vantagens e desvantagens. O tratamento por via oral torna-se mais económico e é útil em situações em que o minoxidil tópico não é bem tolerado, mas tem como desvantagem o facto da hipertricose ser mais comum [10, 14]. Por outro lado, o tratamento com minoxidil tópico apresenta uma segurança maior, uma vez que há um risco menor de haver absorção sistémica. Contudo leva a uma diminuição da adesão, dado que pode levar a irritação, alergia ou prurido no couro cabelo, alterar a textura do cabelo, ter um odor desagradável, ter de ser aplicado duas vezes por dia e por hipertricose localizada. A conversão do minoxidil em sulfato de minoxidil, o seu metabolito ativo, através da sulfotransferase folicular é fulcral para a eficácia do minoxidil, e está descrito que o tratamento por via oral leva a uma maior concentração do metabolito ativo nos folículos capilares [10].

O farmacêutico deve, assim, garantir que os utentes têm a informação e condições necessárias para começar o tratamento, estando alerta para sintomas ou contraindicações e referenciar ao médico, caso seja necessário.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

O estágio realizou-se no Hospital Pedro Hispano, no período de 4 de Setembro a 31 de Outubro. O hospital está localizado na Rua de Dr. Eduardo Torres, 4464-513, Senhora da Hora, e pertence à Unidade Local de Saúde de Matosinhos, da qual o Agrupamentos de Centros de Saúde de Matosinhos também faz parte.

Nos Serviços Farmacêuticos, a Dr.^a Cristina Paiva assume a responsabilidade de Diretora dos Serviços e a equipa é constituída por Farmacêuticos e Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica. Para o apoio ao armazenamento e distribuição dos produtos farmacêuticos, existe também o Departamento de Logística que é constituído por assistentes operacionais e assistentes técnicos administrativos.

No hospital, os farmacêuticos têm um papel fundamental em diversas unidades: Distribuição Individual Diária de Dose Unitária, Unidade de Ensaio Clínicos, Unidade de Preparação de Citotóxicos, Unidade de Preparação de Estéreis e Unidade de Farmácia de Ambulatório. Relativamente a esta última, o Hospital Pedro Hispano apresenta duas Farmácias de Ambulatório, uma localizada junto da receção do hospital, a qual se dedica à dispensa de fármacos tais como, antirretrovirais, fármacos para a hepatite, esclerose múltipla, entre outros, e outra que se localiza junto do Hospital de Dia, onde são dispensados fármacos de oncologia e de hematologia.

É de salientar que o farmacêutico faz parte da Comissão de Ética, da Comissão de Farmácia e Terapêutica, da Comissão de Controlo de Infecção e Resistência a Antibióticos e também das visitas clínicas ao Serviço de Medicina Intensiva, onde se junta uma equipa multidisciplinar com médicos e enfermeiros e onde o farmacêutico pode intervir de forma ativa.

Em relação ao horário de funcionamento dos Serviços Farmacêuticos, a Dose Unitária funciona durante a semana das 8h às 20h, a Unidade de Preparação de Citotóxicos das 8h30 às 16h, a Unidade de Ensaio Clínicos das 8h30 às 16h30 e a Unidade de Farmácia de Ambulatório das 8h45 às 16h. O horário de funcionamento da Unidade de Preparação de Estéreis não é fixo, dependendo das prescrições médicas que necessitem de ser preparadas.

Para o acompanhamento do meu estágio, a Dr.^a Ana Durães, farmacêutica, assumiu o cargo de monitora.

2 – Cronograma de atividades

Na tabela 2 encontram-se descritas as principais atividades desenvolvidas durante o período de estágio em farmácia hospitalar.

Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia hospitalar

Atividades	Setembro				Outubro			
	4-8	11-16	18-22	25-29	2-6	9-13	16-20	23-31
Dose unitária	x			x	x	x	x	
Farmácia ambulatório	x			x				
Preparação citotóxicos		x						
Preparação estéreis			x					
Departamento de logística			x					
Ensaio clínicos				x				
Gestão				x				
Visita clínica				x			x	x
Estupefacientes e hemoderivados					x			x
Farmácia ambulatório - oncologia							x	
Atividades			1			2		3

O estágio hospitalar iniciou-se na Dose Unitária, unidade dedicada à validação das prescrições médicas, onde o farmacêutico tem uma papel fundamental e onde consegue intervir inúmeras vezes junto do médico em relação a erros de posologia, doses não ajustadas a certos problemas de saúde, monitorização farmacocinética de certos antibióticos, tal como a vancomicina, vias de administração incorretas, entre outras.

A Farmácia de Ambulatório é o local onde se faz a dispensa de medicação de uso exclusivo hospitalar de forma gratuita, perante prescrição médica. O farmacêutico tem o papel de garantir a adesão à terapêutica, verificar interações medicamentosas, informar ou esclarecer o utente sobre algumas reações adversas que possam ocorrer e reportar, junto do médico, falta de adesão à terapêutica ou efeitos secundários que o utente descreva. Durante o estágio na Farmácia de Ambulatório de Oncologia, foi-me proposto a criação de dois panfletos de dois medicamentos que iriam ser introduzidos no hospital, o gilteritinib (Anexo 5) e a acalabrutinib (Anexo 6).

Relativamente à Unidade de Preparação de Citotóxicos, esta é onde a grande parte da medicação do Hospital de Dia é preparada. Este processo passa pela validação da prescrição médica pelo farmacêutico, entrada dos fármacos para a câmara, onde o técnico prepara a medicação e o farmacêutico faz a dupla verificação, confirma o rótulo e outros parâmetros, tais como a homogeneidade da preparação. Todo este processo é feito em comunicação com a enfermagem, após validação médica do estado clínico e análises do doente.

Na Unidade de Preparação de Estéreis, o processo é semelhante ao descrito anteriormente, contudo para este tipo de preparações é necessária a elaboração das fichas de preparação, com os respetivos cálculos associados, que são duplamente verificados por um segundo farmacêutico.

Na Unidade de Ensaaios Clínicos observei a receção dos medicamentos dos ensaios, o registo e a organização da respetiva informação do estudo, bem como o processo de dispensa e das visitas de monitorização que são feitas pelas entidades ao longo do estudo. Acompanhei também o processo de verificação e receção de encomendas, a organização do espaço, bem como a utilização do método Kanban para a gestão do stock.

A Distribuição Clássica é o local onde é preparada a medicação que segue para o stock nos diferentes serviços, a validação e preparação de pedidos eletrónicos que não sejam feitos por doente e também a preparação dos pedidos dos centros de saúde.

Ao longo do estágio tive ainda a possibilidade de observar circuitos especiais, como estupefacientes e hemoderivados, o funcionamento da hospitalização domiciliária realizada pelo hospital e o programa que o hospital dispõe para a notificação de reações adversas, o Sistema de Informação de Reações Adversas e Incidentes (SIRAI) e o Sistema de Informação de Reações Adversas Medicamentosas (SI.RAM). Assisti também a algumas visitas clínicas ao Serviço de Medicina Intensiva.

Tive a oportunidade de assistir a três formações: uma relativa ao método Kaizen, e de que forma este pode ser aplicada no hospital; uma relativa à rede de frio, na qual foi abordado o procedimento para uma boa gestão dos produtos de frio, bem como o protocolo a seguir quando há uma quebra nesta rede; e por último, uma formação sobre o fármaco teduglutido e o seu uso na síndrome do intestino curto. Preparei também uma formação interna para apresentar à equipa sobre a síndrome de realimentação.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1 Atividade 1: Administração subcutânea de fármacos em cuidados paliativos

Nos cuidados paliativos, é frequente a prescrição de certas substâncias ativas por administração subcutânea, para as quais não está descrita esta via de administração. Surge, assim, a necessidade de esclarecer se há evidências que confirmem a compatibilidade do medicamento com esta via, de que forma deve ser feita a administração e se há compatibilidade para ser administradas outras substâncias ativas concomitantemente.

A administração subcutânea de fármacos é bastante utilizada em cuidados paliativos por se tratar de uma boa alternativa em comparação à administração oral quando esta se encontra comprometida, seja por disfagia, complicações neurológicas, obstrução local, náuseas e vômitos, estado de sedação [16,17], ou quando há perda de acesso venoso [18]. No entanto, na maioria dos casos, esta administração tem uso *off-label*, uma vez que não existem disponíveis apresentações dos fármacos para a administração subcutânea [17]. A administração pode ser feita em bólus ou em infusão contínua e, idealmente, devem ser utilizados fármacos hidrossolúveis, uma vez que estes apresentam um menor risco para ficarem acumulados e têm uma ação irritante inferior [19], fármacos com baixa viscosidade, que não sejam citotóxicos e que tenham uma boa absorção nos tecidos conjuntivo e adiposo [17].

As limitações associadas a este tipo de administração são a existência de edema ou hemorragia, dado que estas situações podem levar à vasoconstrição ou vasodilatação, comprometendo a absorção do fármaco [17]. Fármacos que sejam lipófilos não devem ser administrados por esta via porque são bastante irritantes e têm o risco de sofrer acumulação e precipitação [19].

Nos cuidados paliativos, os fármacos mais frequentemente administrados por via subcutânea são: antieméticos (metoclopramida, levomepromazina), opioides (fentanil, morfina, tramadol), antipsicóticos (haloperidol), butilescopolamina, midazolam, furosemida, octreotido e ceftriaxona [17]. Os fármacos que são descritos a seguir são aqueles que eram prescritos com maior frequência durante a observação da validação das prescrições.

Cetorolac: Anti-inflamatório não esteroide (AINE) que tem como mecanismo de ação inibição da síntese de prostaglandinas por consequência da inibição da ciclooxigenase 1 e 2 [18], com indicação para a febre e para a dor [19]. É considerado o AINE mais

tolerado para a administração subcutânea e a dose máxima que pode ser feita é de 90 mg por dia, em infusão ou em bólus. Se for realizada em infusão contínua, não deve ser feita por mais de três semanas, uma vez que há um risco de hemorragia no local da punção. A diluição do cetorolac deve ser feita em cloreto de sódio a 5% ou em glucose a 5%. Relativamente à compatibilidade entre fármacos, está contraindicado a sua mistura com o haloperidol, a levomepromazina, o midazolam e a morfina, uma vez que há o risco de precipitação [19].

Diclofenac: Tal como o cetorolac, o diclofenac é um AINE que tem como mecanismo de ação a inibição da síntese de prostaglandinas por consequência da inibição da ciclooxigenase 1 e 2 [20], e está indicado para a febre e dor [19,20]. O diclofenac pode ser administrado por via subcutânea, em bólus ou infusão contínua, na dose de 75-150 mg/24 horas. Não é descrita nenhuma compatibilidade, sendo contraindicada a mistura com outros fármacos [17,19]. Este pode ser irritante e é recomendado que seja diluído no volume máximo que a seringa permitir [19].

Levomepromazina: Fenotiazina que atua como antagonista dos recetores dopaminérgicos, colinérgicos muscarínicos, da histamina, do ácido γ -aminobutírico e também da serotonina [21]. Tem uma ação sobre as náuseas e vômitos nos cuidados paliativos [22] e pode ser administrada por via subcutânea. Pode ser feita em infusão ou em bólus, numa dose única de 25-300 mg, uma vez por dia, uma vez que o seu tempo de semivida (15-18 horas [23]) permite uma administração diária. Se for para administrar sob a forma de bólus, em dose única, deve ser diluído duas vezes com cloreto de sódio a 0,9%, e se for para administrar em infusão contínua, deve ser diluído no volume máximo que a seringa permite. Quanto à sua compatibilidade entre fármacos, não está recomendada a mistura, contudo alguns autores referem que esta pode ser administrada concomitantemente com butilescopolamina, fentanilo, metadona, morfina, clonazepam, midazolam, metoclopramida, ondansetrom, octreotido, oxicodona ou haloperidol [17,19].

Embora este tipo de administração seja bastante comum, as informações sobre a eficácia e tolerância dos medicamentos pela via subcutânea ainda são bastante limitadas [16]. Deste modo, o farmacêutico deve sempre garantir se há estudos para a substância ativa em questão, de modo a garantir a segurança e a compatibilidade do medicamento com esta via para que sejam evitadas consequências indesejáveis para o doente.

3.2 Atividade 2: Uso da colquicina nas pericardites

Durante a observação da validação das prescrições, em muitas situações a colquicina encontrava-se prescrita numa dose diferente daquela que está recomendada nas suas indicações. Deste modo, e de acordo com a história clínica da doença, foi-me proposto investigar para que situação estaria a ser usada.

A pericardite aguda trata-se de uma doença inflamatória cardíaca, a qual pode ser de origem infecciosa ou não infecciosa [24]. Estudos sugerem que na pericardite está presente uma doença autoinflamatória ou distúrbios autoimunes [25].

Ao contrário da pericardite aguda, a pericardite recorrente é a forma clínica mais complicada [24,26]. Depois da ocorrência da pericardite aguda, em 15-30% dos casos, existe uma recorrência [24]. Esta é definida como dor no peito associada a febre, derrame pericárdico, atrito pericárdico ou aumento de biomarcadores da inflamação (por exemplo, glóbulos brancos), após 4-6 semanas do episódio agudo. Na pericardite recorrente, o mecanismo autoinflamatório subjacente parece resultar da ativação do inflamassoma NLRP3, com libertação de interleucinas, nomeadamente da interleucina 1 (IL-1). Para que esta IL-1 seja libertada, é necessário que esta seja processada pela caspase-1 no inflamassoma [25,27]. Deste processo resulta uma chamada de neutrófilos e macrófagos ao tecido danificado, gerando-se o processo inflamatório [26].

A colquicina tem indicação terapêutica para tratamento/profilaxia da gota e para a febre familiar do Mediterrâneo [28]. Mais recentemente, começou o seu uso *off-label* na área cardiovascular, nomeadamente nas pericardites, devido ao seu papel anti-inflamatório [29]. Passou a ser considerada de primeira linha (tanto nos episódios agudos, como nas recorrências) em associação com AINES, tal como aspirina, ibuprofeno ou naproxeno [24]. Este tratamento é feito até que a proteína C reativa, biomarcador inflamatório, se estabilize e a partir daí é feita uma redução gradual da dose de modo a evitar recorrências [24,25]. De realçar que a colquicina não está indicada em todos os tipos de pericardite, como é o caso da pericardite infecciosa ou neoplásica [26].

Quanto ao seu mecanismo de ação na pericardite, a colquicina interfere na mitose e nos microtúbulos das células do sistema imunológico, particularmente nos neutrófilos, através da sua ligação à tubulina, o que tem como consequência a inibição de algumas funções celulares, tais como a ativação de neutrófilos e a sua adesão ao endotélio [29,30]. Além disso, a colquicina também vai atuar nas células endoteliais, inibindo a libertação de seletinas, o que tem como consequência uma diminuição da adesão dos leucócitos ao endotélio em caso de inflamação. Deste modo, os neutrófilos não migram para tecido

danificado, não ocorrendo inflamação. Outro mecanismo da colquicina na inflamação é o bloqueio do inflamassoma NLRP3, suprimindo a libertação de interleucina 1-beta (IL-1 β). Simultaneamente, a colquicina inibe também a produção de interleucina 18 (IL-18), a qual está relacionada com a IL-1 β . Quando se encontra em baixas concentrações, a colquicina previne a polimerização dos microtúbulos e quando se encontra em concentrações mais elevadas, a despolimerização dos microtúbulos é promovida [29].

A dose recomendada para a prevenção das pericardites é de 0,5 mg, para pacientes com peso até 70 kg e com idade >70 anos, ou 0,5 mg, duas vezes por dia, para pacientes com peso superior a 70 kg [24,26]. Esta dose máxima não deve ser excedida, uma vez que doses superiores a 1,0 mg levam a um aumento dos distúrbios gastrointestinais [27]. Estudos demonstram que o uso da colquicina associada aos AINES, durante 6 meses, diminui a recorrência da pericardite em 18 meses [25]. Desta forma, a administração de colquicina com AINES tem sido recomendada com uma duração de 3 meses e 6 meses, na pericardite aguda e recorrente, respetivamente [24,25].

A colquicina é metabolizada, sobretudo a nível hepático, pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) [26,28], sendo excretada na bília e na urina, nomeadamente pela glicoproteína P [26,28,29]. A nível plasmático, a sua semivida é de 30-60 minutos, contudo nos leucócitos é de cerca de 60 horas, devido à sua acumulação nos mesmos [28]. O seu uso na gravidez e na amamentação está contraindicado, uma vez que a colquicina tem a capacidade de atravessar a placenta, sendo excretada no leite materno [26,28].

Pelo facto de apresentar uma janela terapêutica estreita [26], quando o tratamento é feito concomitantemente com inibidores da CYP3A4 ou da glicoproteína P, pode ser necessário ajustar a dose para não haver probabilidade de toxicidade [26,28], nomeadamente com macrólidos (eritromicina, claritromicina), bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem, verapamil), ciclosporina e inibidores da protease do VIH [28].

Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais, tais como dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia [28,29,30]. Outro efeito relevante que é relatado é o aumento das transaminases [29].

Com esta atividade concluí que interpretar as validações de acordo com o processo clínico do doente é de elevada importância porque existem várias situações em que há um uso *off-label* de várias substâncias ativas, as quais o farmacêutico deve estar particularmente atento durante o processo de validação.

3.3 Atividade 3: Síndrome da Realimentação

Durante a validação de prescrições eletrônicas na Dose Unitária, é comum surgirem doentes que se encontram em risco de desenvolver a Síndrome de Realimentação. Desta forma, foi-me proposto fazer uma pesquisa sobre o tema e preparar uma formação interna (Anexo 4) para apresentar à equipa, de modo a enumerar os aspetos principais, tais como o enquadramento da síndrome, as manifestações clínicas, a sua fisiopatologia e as recomendações para a prevenção/tratamento da mesma.

A Síndrome de Realimentação caracteriza-se por um conjunto de alterações metabólicas e eletrolíticas que advêm da reintrodução ou do aumento de calorias após um período de subnutrição, ou seja, um período em que tenha ocorrido uma diminuição ou ausência de ingestão de calorias [31,32]. Tem como manifestações clínicas alterações eletrolíticas (hipofosfatemia, hipocalemia e hipomagnesemia), depleção de vitaminas, essencialmente de vitamina B1 (tiamina), aumento da glucose sérica, desequilíbrio de líquidos e retenção de sódio [31,32,33,34]. Segundo os critérios da *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN), a síndrome pode ser definida como: leve, quando um, ou mais, dos níveis séricos de fósforo, potássio e/ou magnésio descem 10-20%; moderada, quando há uma queda de 20-30%; grave, quando a queda é >30% ou quando há uma disfunção dos órgãos como consequência da diminuição destes eletrólitos ou de tiamina [31].

Em termos de fisiopatologia, em condições normais, os processos metabólicos vão sofrendo alterações ao longo do dia com a ingestão de substratos energéticos. Nos períodos em que há um prolongamento da privação nutricional, a sobrevivência depende da capacidade do organismo em utilizar e preservar as reservas de glicogénio, presentes no fígado e no músculo, para a produção de Adenosina Trifosfato (ATP), através do processo de glicogenólise [31,33,34,35]. Quando se esgotam estas reservas, a produção de energia passa a ser feita através da gluconeogénese, no qual a glucose é produzida a partir de aminoácidos provenientes do catabolismo das proteínas [34]. De forma a evitar a utilização das proteínas do músculo esquelético, o catabolismo das proteínas vai diminuir, havendo uma mudança de via metabólica para que seja evitada a perda de massa muscular. Ocorre assim uma alteração para a lipólise, na qual se vão obter ácidos gordos. Nas células, estes vão funcionar como fonte de energia, e no fígado vão ser utilizados para a produção de corpos cetónicos, os quais serão posteriormente consumidos como fonte de energia pelo cérebro [33,34,35]. Na manutenção destas reservas ao longo do tempo, existe uma diminuição de eletrólitos e de vitaminas, os quais poderão ficar esgotados [31]. Esta

depleção de eletrólitos pode ser ainda mais agravada com o uso de diuréticos ou se existirem complicações que levem à perda do conteúdo gastrointestinal, tais como diarreia, vômitos, fístulas ou drenagem gástrica [31].

Quando há a reintrodução ou aumento de calorias, esta vai provocar um aumento da glicose [31,32]. Este aumento vai ter como consequência a produção de insulina pelo pâncreas, a qual irá favorecer o anabolismo e estimular a bomba de sódio-potássio. Deste processo resulta a entrada de glicose, potássio, magnésio e fosfato para dentro das células, o que tem como consequência a diminuição dos níveis séricos de eletrólitos nas mesmas [31,33,34,35].

Embora ainda não existam critérios universalmente aceites para a identificação de adultos em risco de desenvolver a Síndrome de Realimentação, a ASPEN elaborou, em 2020, um consenso onde enumera alguns critérios que se devem ter em consideração para esta identificação [31]. Estes estão descritos em detalhe no Anexo 4, mas passam pelo Índice de Massa Corporal (IMC), a perda de peso, a ingestão de calorias, os níveis séricos de fosfato, potássio e magnésio, a perda de massa muscular e a existência de comorbilidades associadas. [37] Neste último ponto, podem ser incluídos transtornos alimentares, distúrbios na saúde mental ou complicações neurológicas, jejum prolongado, transtornos por abuso de álcool ou outras substâncias, situações de abuso, estados de má absorção, disfagia e transtornos de motilidade gástrica, pacientes em pós-operatório sem nutrição por longo período, pacientes geriátricos, entre outras. [31,36,38]

As recomendações para a prevenção e tratamento da Síndrome de Realimentação têm como objetivo inicial a reposição dos eletrólitos e de vitaminas necessárias, tal como a tiamina. Caso os valores dos eletrólitos não se encontrem dentro do intervalo esperado, a reintrodução deve ser adiada até que estes se encontrem estáveis. A ingestão calórica deve ser feita de forma gradual e de acordo com o risco de o doente desenvolver a síndrome. Este risco vai também determinar com que frequência deve ser feita monitorização do doente, bem como o plano a seguir para os aumentos graduais de ingestão calórica até que seja atingido o objetivo final [31,38].

Por se tratar de uma situação clínica em que não é fácil a identificação dos sintomas, há uma necessidade acrescida dos profissionais de saúde para a identificação dos doentes em risco de forma que se possa instituir medidas para a correção de eletrólitos e vitaminas, bem como para a reintrodução alimentar, podendo o farmacêutico contribuir para esta identificação e gestão da síndrome.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Uso de agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) na infertilidade, nomeadamente na síndrome dos ovários poliquísticos

Este tema surge no âmbito de um atendimento durante o estágio em comunitária, no qual estavam prescritos alguns medicamentos num contexto de infertilidade, nomeadamente o liraglutido. Após uma breve pesquisa, concluí que este poderia ser usado na síndrome dos ovários poliquísticos e, desta forma, surge o tema do uso desta classe de fármacos no tratamento desta síndrome.

A síndrome dos ovários poliquísticos trata-se da disfunção endócrina [39,40] e metabólica [39,41] mais comum na mulher em idade reprodutiva, afetando cerca de 6 a 20% das mulheres [43]. O seu diagnóstico é realizado através dos critérios de *Rotterdam*, e para tal devem estar presentes, pelo menos dois, dos seguintes critérios: hiperandrogenismo clínico (acne, hirsutismo ou queda de cabelo), e/ou hiperandrogenismo bioquímico (testosterona livre ou total elevada); oligoovulação ou anovulação (ciclos menstruais com período de intervalo superior a 35 dias ou menos de 8 ciclos menstruais por ano); morfologia do ovário com aparência poliquística (≥ 20 folículos no ovário e/ou ovário com $\geq 10 \text{ cm}^3$ de volume) [40,43].

Consoante os critérios presentes, existem 4 fenótipos da síndrome dos ovários poliquísticos: fenótipo A, o qual é caracterizado pela presença de hiperandrogenismo, oligoovulação/anovulação e morfologia poliquística do ovário; fenótipo B, pela presença de hiperandrogenismo e oligoovulação/anovulação; fenótipo C, pela presença de hiperandrogenismo e morfologia poliquística do ovário; fenótipo D, pela presença de oligoovulação/anovulação e morfologia poliquística do ovário [44].

Fisiopatologia

A síndrome dos ovários poliquísticos é caracterizada principalmente por sintomas de excesso de androgénios e disfunções ovulatórias por desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário [45], havendo uma secreção constante de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), níveis elevados de hormona luteinizante (LH) e níveis insuficientes de hormona folículo-estimulante (FSH) [46].

Resistência à insulina

Em 1980 é descrito pela primeira vez que a resistência à insulina e a síndrome dos

ovários poliquísticos estão interligadas [39]. Esta resistência é caracterizada por uma resposta insuficiente da insulina, devido, maioritariamente, à diminuição do transporte de glicose pelos transportadores de glicose tipo 4 (GLUT-4) através da membrana plasmática [39], podendo levar a uma hiperinsulinemia [47].

Na síndrome dos ovários poliquísticos há uma diminuição da sensibilidade à ação da insulina, o que despoleta uma maior necessidade de hormona para manter a glicose em níveis normais [41].

Como demonstrado na Figura 1, a insulina influencia diretamente a produção de androgénios, uma vez que apresenta vários recetores nos tecidos do eixo hipotálamo-hipófise-ovário [41,45], atuando a nível dos tecidos esteroidogénicos (ovário e córtex adrenal). Desta forma, há um aumento da resposta das células da teca do ovário ao LH circulante, através da indução de enzimas esteroidogénicas, nomeadamente da enzima do citocromo P450 17A1 (CYP17A1). Esta enzima converte a pregnenolona a hidroxipregnenolona, através da 17 α -hidroxilase, sendo convertida posteriormente a desidroepiandrosterona (DHEA), através da 17,20-liase [41]. Como consequência deste aumento de androgénios, haverá alterações no desenvolvimento folicular, ficando o mesmo comprometido em contexto de hiperinsulinemia [39]. Sob outra perspetiva, a hiperinsulinemia provoca uma redução da globulina ligada às hormonas sexuais no fígado, a qual é responsável pelo transporte de hormonas esteroides, levando a um aumento de testosterona livre no sangue, responsável pelos sinais do hiperandrogenismo [41,47]. Se os níveis de testosterona estiverem em excesso, a androstenediona pode ser convertida em estrona pela enzima aromatase presente no tecido adiposo. Posteriormente, a estrona convertida pode atuar no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, desregulando a síntese de gonadotrofinas. Por outro lado, a testosterona em excesso pode também promover um aumento da GnRH, levando a um aumento da LH e a uma diminuição da FSH, diminuição esta que prejudicará o desenvolvimento dos folículos [41].

A hiperinsulinemia inibe também a síntese de proteínas de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), levando a uma maior concentração deste fator, o que tem como consequência um aumento da produção de androgénios nas células da teca do ovário [47].

Embora a obesidade aumente a resistência à insulina, estudos feitos em populações com a síndrome dos ovários poliquísticos e que não apresentam sobrepeso, também indicam que estas são resistentes à insulina [39,48]. Por outro lado, vários estudos defendem que, tal como acontece na Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), na síndrome dos

ovários poliquísticos, o problema primário se deve à resistência da insulina [39]. Criou-se, assim, a hipótese de que esta resistência era um dos problemas mais importantes na síndrome dos ovários poliquísticos, mas os critérios de diagnóstico continuam sem ter em conta o metabolismo da glicose [39].

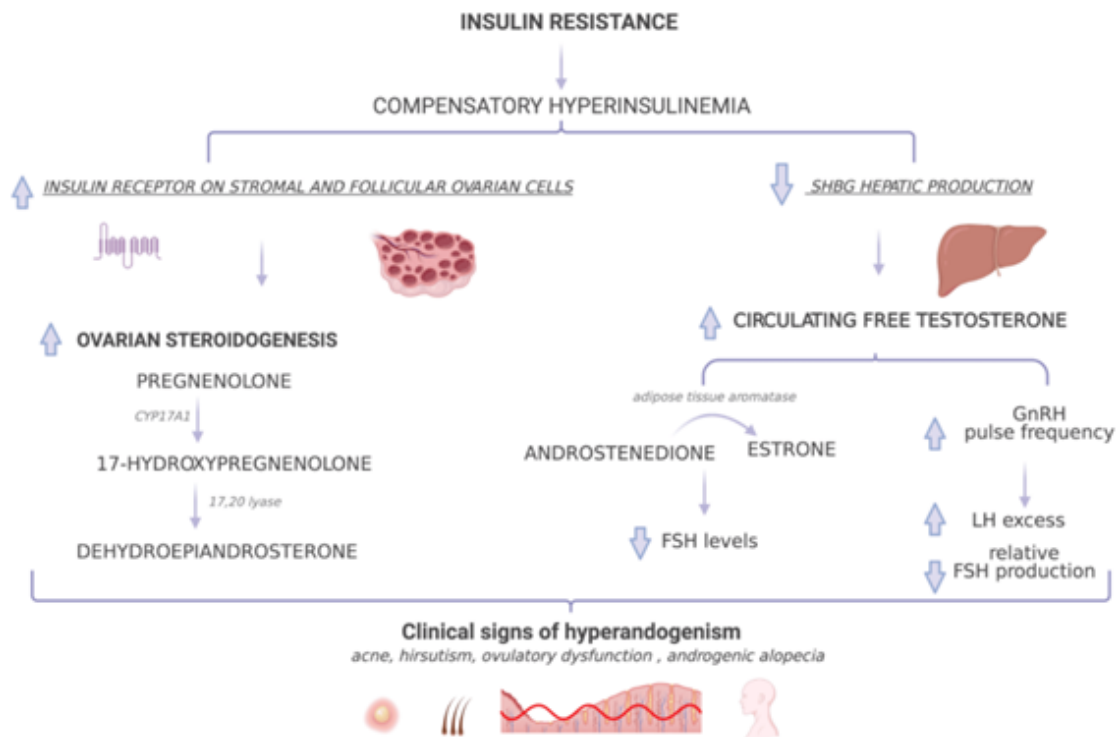


Figura 1. Papel da resistência à insulina na síndrome do ovário poliquístico [41]

Hiperandrogenismo

O hiperandrogenismo manifesta-se pela produção excessiva de androgénios, quer pela esteroidogénese nas células da teca do ovário [46,49], quer pela esteroidogénese adrenal por ativação excessiva da enzima CYP17A1, mecanismo que foi mencionado anteriormente na resistência à insulina [49].

Se por um lado a insulina influencia o hiperandrogenismo, o contrário também se verifica. O aumento dos androgénios compromete o funcionamento das ilhotas de *Langerhans*, alterando as funções metabólicas no pâncreas, tendo como consequência hiperinsulinemia [46]. Por outro lado, em contexto de hiperinsulinemia, a insulina vai atuar no eixo hipotálamo-hipófise-ovário e estimular a produção de androgénios [46,49].

Obesidade

Na síndrome dos ovários poliquísticos, cerca de 50% das mulheres apresentam obesidade [42]. Ainda que não seja uma condição suficiente para o desenvolvimento da

síndrome, vários estudos comprovaram que a obesidade tem um elevado impacto na resistência à insulina e ao hiperandrogenismo, sobretudo devido à gordura visceral. Está geralmente associada a hiperinsulinemia que, como já foi mencionado, aumenta a libertação de androgénios [41].

Na obesidade, devido ao excesso de nutrientes, pode haver um aumento do tamanho dos adipócitos ou a formação de novos [45,50], tendo como consequência um aumento da resistência à insulina, hiperinsulinemia, aumento de ácidos gordos, lipogénese e acumulação de gordura, a nível do pâncreas, do fígado e do músculo esquelético [50]. Este excesso de tecido adiposo vai ser responsável pela conversão de androgénios a estrogénios, através da enzima aromatase do citocromo P450 [47,48,51]. Esta produção de estrogénios provoca um mecanismo de *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, suprimindo a produção de gonadotrofinas, resultando em disfunções no ovário e na menstruação [48,50].

Vários estudos indicam também que a obesidade tem um impacto negativo nas técnicas de reprodução assistida, nomeadamente no tempo indução da ovulação, na diminuição do número de folículos maduros e oócitos, no aumento da dose de gonadotrofinas, bem como no aumento do risco de aborto em mulheres com obesidade que realizam estas técnicas [48].

Inflamação

Alguns autores defendem que na síndrome dos ovários poliquísticos pode ocorrer uma chamada de monócitos ao ovário, provocando uma inflamação local e uma consequente estimulação da enzima esteroideogénica CYP17A1 para a produção de androgénios [52]. Por outro lado, alguns estudos revelam que o fator de necrose tumoral (TNF- α), uma molécula pró-inflamatória, é produzida como consequência da hiperglicemia, impedindo a sinalização da insulina através da fosforilação do resíduo de serina no substrato do recetor de insulina [52]. Desta inibição da sinalização surge uma redução do transportador GLUT-4, bem como da captação da glicose [47,52].

Tratamento

Em virtude da sua fisiopatologia primária ainda não ser conhecida, o tratamento desta condição clínica depende, em grande parte, da manutenção dos sinais e sintomas e da intervenção no estilo de vida (cessação tabágica, prática de exercício físico, perda de peso) [39,40,50]. Entretanto, com o aparecimento de novas terapêuticas para a obesidade, o uso *off-label* dos agonistas do recetor do GLP-1 começa a ganhar destaque, uma vez que parecem melhorar as disfunções metabólicas e reprodutivas em pacientes com obesidade

ou sobrepeso, o qual contribui tanto para a resistência à insulina, como para o hiperandrogenismo [39].

Agonistas do recetor do GLP-1

O GLP-1 é uma hormona incretina [42,50] sintetizada pelas células L intestinais no íleo e no cólon [52]. Tem como função estimular a libertação de insulina dependente de glicose [39,50] pelas células β das ilhotas de *Langerhans* do pâncreas e inibir a libertação de glucagon pelas células α das ilhotas de *Langerhans* do pâncreas também [50]. Como esta estimulação é dependente de glicose, em casos de hipoglicemia ou normoglicemia, não acontece libertação de insulina [50].

O GLP-1 humano apresenta um tempo de semivida muito curto, cerca de 1 a 2 minutos, pois é metabolizado rapidamente. Os mecanismos descritos para a metabolização destes análogos são a degradação pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4) e a clivagem de ligações peptídicas através de proteases [53]. De forma que os GLP-1 se tornem mais resistentes a esta degradação e com um tempo de semivida mais longo, são feitas algumas modificações nos locais onde ocorre a metabolização [53], as quais são mencionadas posteriormente. O aumento de semivida tem como vantagens alargar o intervalo das administrações e diminuir as flutuações das concentrações plasmáticas destes análogos para que haja uma ativação constante dos recetores do GLP-1 e uma consequente maior redução da glicose, com um menor desconforto gastrointestinal em relação aos de ação mais curta [42].

O efeito dos agonistas do recetor do GLP-1 é similar ao do GLP-1 fisiológico, uma vez que se vão ligar aos mesmos recetores [42]. Dado que existem recetores GLP-1 no cérebro, estes têm também a capacidade de reduzir o apetite e atrasar o esvaziamento gástrico, o que leva a uma diminuição da ingestão de alimentos e a uma consequente redução dos níveis de glicose e do peso corporal [50]. Foi demonstrado que a redução de peso corporal apresenta benefício no hiperandrogenismo e em vários parâmetros metabólicos, tais como hiperinsulinemia e na função reprodutiva [42,44], promovendo uma melhoria significativa tanto a nível da regulação dos ciclos menstruais, como a nível da fertilidade [44].

Outros estudos confirmam que os agonistas do recetor do GLP-1 não atuam apenas pela redução do peso, mas intervêm também nos processos da resistência à insulina, nomeadamente no aumento dos transportadores da glicose e no aumento das células β no pâncreas, redução do stress oxidativo, diminuição da inflamação e modulação do metabolismo lipídico [50].

Na síndrome dos ovários poliquísticos, os níveis da zinco- α 2-glicoproteína, a qual é secretada pelo tecido adiposo e tem uma ação de sensibilização da insulina, encontram-se reduzidos. A utilização de agonistas do recetor do GLP-1 provocou um aumento desta glicoproteína, que levou a uma maior sinalização da insulina [54].

Atualmente, existem 5 agonistas do recetor do GLP-1 aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA): dulaglutido [55], exenatido [56,57], liraglutido [58,59], lixisenatido [60] e semaglutido [61,62]. Em Portugal, o lixisenatido não está disponível [64], e os outros agonistas estão aprovados apenas para o tratamento da DM2 [54,55,56,57,59,61], com a exceção do liraglutido que apresenta uma outra indicação para a redução de peso corporal [58].

Para além das diferenças farmacocinéticas descritas posteriormente, estes apresentam também diferenças estruturais que os dividem em dois grupos: aqueles que apresentam uma estrutura da exendina-4 (exenatido e lixisenatido) [42,53] e que têm uma homologia em torno dos 53% com o GLP-1 humano [53], e aqueles que apresentam uma estrutura do GLP-1 (dulaglutido, liraglutido e semaglutido) [42,53] e que têm uma homologia de cerca de 90% com o GLP-1 humano [53].

Tem sido demonstrado em vários estudos que o tratamento com agonistas do recetor do GLP-1, em monoterapia ou em associação com metformina, geram uma diminuição do peso, bem como induz alterações metabólicas positivas nas mulheres que apresentam obesidade, ou sobrepeso, e com a síndrome dos ovários poliquísticos [48].

Os efeitos adversos descritos mais frequentemente são os efeitos gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos e diarreia. Contudo, estes efeitos são mais intensos durante o início do tratamento e um aumento gradual da dose pode ajudar a diminuir os mesmos. No local da injeção podem surgir eritemas, prurido ou erupções cutâneas, sendo estes efeitos mais descritos na utilização dos análogos com ação mais prolongada [42].

Dulaglutido

O dulaglutido apresenta uma homologia de 90% com o GLP-1 humano [55]. Para resistir à degradação pela DPP-4, o dulaglutido é formado por uma ligação covalente do GLP-1 a um fragmento da cadeia pesada (Fc) de uma imunoglobulina G4 humana modificada [53,55]. Esta modificação permite que este seja de longa duração de ação, apresentando um tempo de semivida de 4,7 dias, possibilitando a administração uma vez por semana [42,54]. Por outro lado, como a molécula passa a ter uma maior dimensão, a absorção vai ser mais lenta e a eliminação renal é diminuída [55].

Quando ocorre hiperglicemia, este agonista do recetor do GLP-1 vai estimular a

libertação de insulina nas células β do pâncreas e a diminuição da secreção de glucagon, através do aumento da adenosina monofosfato cíclico (cAMP) [55]. Quando há uma ligação do agonista do recetor do GLP-1 aos recetores do GLP-1, ocorre a ativação da via cAMP-PKA. A ligação ao recetor vai promover a conversão ATP em cAMP. Por sua vez, o aumento de cAMP ativa a proteína quinase A (PKA), a qual despolariza a membrana ao fechar os canais de potássio dependentes de ATP e ao abrir os canais de cálcio dependentes de voltagem, levando ao influxo de cálcio e gerando um potencial de ação. Por outro lado, a PKA promove a libertação de cálcio pela via do trifosfato de inositol. O aumento da concentração de cálcio no interior da célula promove a síntese de ATP na mitocôndria, o que leva à libertação de insulina para a corrente sanguínea [63]. Outro mecanismo do dulaglutido é o atraso do esvaziamento gástrico [55].

No que diz respeito à sua ação na síndrome dos ovários poliquísticos, estudos realizados demonstraram que: o uso de dulaglutido em doses de 3 mg ou 4,5 mg, levou a uma redução de peso adicional em comparação com uma dose de 1,5 mg para o tratamento da DM2; o uso de dulaglutido levou a uma redução dos níveis de testosterona e a um aumento dos níveis de globulina ligada às hormonas sexuais [44].

Exenatido

O exenatido, por ser tratar de uma molécula que apresenta uma estrutura da exendina-4, apenas é parcialmente semelhante com o GLP-1 [56,57]. Para além do exenatido de libertação imediata, o qual apresenta uma curta duração de ação, com uma semivida de cerca de 2,4 horas [53], existe também o exenatido de libertação prolongada [53,57]. Para resistir à degradação pela DPP-4, no exenatido é incorporado um polímero sintético biodegradável, o Poli (D, L-Lactídeo co-glicolídeo), o qual permite que o exenatido seja libertado de forma mais lenta após a administração [53]. Esta modificação aumenta o tempo de semivida para 4 dias, permitindo a administração uma vez por semana, ao contrário do exenatido de libertação imediata, o qual é administrado duas vezes por dia [53,56,57]. Por outro lado, o exenatido de libertação prolongada torna-se mais eficaz na redução da hemoglobina glicada e os efeitos adversos gastrointestinais também são menores [53].

O mecanismo de ação do exenatido é semelhante ao dulaglutido, aumentando também a concentração de cAMP e o atraso do esvaziamento gástrico [56,57].

No que diz respeito à sua ação na síndrome dos ovários poliquísticos, vários estudos realizados demonstraram que: a combinação exenatido/dapagliflozina leva a uma maior redução do peso corporal e da gordura corporal com a combinação, em relação ao uso individual de cada um, ou até mesmo da combinação de dapagliflozina/metformina; o uso

de exenatido provoca uma diminuição de androstenediona [44]; em mulheres com obesidade e oligoovulação, a combinação exenatido/metformina provoca uma diminuição dos níveis de androgénios e testosterona livre, ciclos menstruais mais regulares, taxas de ovulação superiores [42,44]; o uso de exenatido diminui o número de folículos com quistos; o uso de exenatido provoca um aumento dos níveis de globulina ligada às hormonas sexuais; quando comparado com a metformina, o uso de exenatido aumenta o número de gravidezes espontâneas [44].

Liraglutido

Para além da indicação para o tratamento da DM2, o liraglutido é o único GLP-1, comercializado em Portugal, com indicação para a redução do peso corporal. Pode ser utilizado em adultos que apresentem um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² mas com comorbilidades associadas, tais como pré-diabetes ou DM2, dislipidemias, hipertensão ou apneia obstrutiva do sono e em adolescentes com idade ≥ 12 anos que apresentem um IMC equivalente a ≥ 30 kg/m² para os adultos (estes valores podem ser calculados através dos valores de referência da *Internacional Obesity Task Force* para a obesidade, os quais comparam o IMC por género, entre os 12-18 anos) e com peso corporal > 60 kg [58].

O liraglutido apresenta uma homologia de 97% com o GLP-1 humano [58,59]. Para impedir a degradação pela DPP-4, o liraglutido estabelece uma ligação com a albumina, o que lhe confere uma maior estabilidade contra a degradação [59]. Esta modificação permite o aumento do seu tempo de semivida para 13 horas [42,58,59], sendo administrado uma vez por dia [58,59].

Embora o seu mecanismo de ação na perda de peso ainda não esteja completamente descrito, o liraglutido reduz a sensação de fome e diminui a necessidade de aporte de energia através da ativação do GLP-1 em áreas específicas do cérebro, as quais estão envolvidas na regulação do apetite [59].

No que diz respeito à sua ação na síndrome dos ovários poliquísticos, vários estudos realizados demonstraram que: há uma maior redução do peso corporal com a administração de uma dose diária de 1,2 mg em comparação com uma dose de 1000 mg de metformina, duas vezes por dia [42]; em mulheres com a síndrome dos ovários poliquísticos e obesidade, o liraglutido reduziu não só o peso corporal, mas também a gordura visceral [42,44], os níveis de testosterona livre [42,44,50], a inflamação e o hiperandrogenismo [42]; o uso de liraglutido numa dose de 1,2 mg por dia como tratamento pré-concepcional, em combinação com a metformina, aumentou a taxa de gravidez através da fertilização *in*

vitro [42,44]; o uso de liraglutido durante 6 meses levou a uma redução do volume dos ovários [42,44,50]; o uso de liraglutido provocou um aumento dos níveis de globulina ligada às hormonas sexuais [42,44,50] e uma regulação dos ciclos menstruais [44].

Lixisenatido

O lixisenatido também apresenta uma estrutura da exendina-4 tal como o exenatido, sendo apenas parcialmente semelhante com o GLP-1 [53]. Apresenta um tempo de semivida de 3 horas [42], sendo administrado uma vez por dia [60]. Para que a molécula se torne resistente à degradação pela DPP-4, o seu terminal é modificado com seis resíduos de lisina [53].

O seu mecanismo de ação é também através do aumento do cAMP e do atraso do esvaziamento gástrico [60].

Semaglutido

Embora também esteja aprovado pela EMA para a redução do peso corporal, em Portugal, apenas está disponível uma apresentação, a qual tem indicação para o tratamento da DM2 [61].

O semaglutido apresenta uma homologia de 94% com o GLP-1 humano [61]. Apresenta um tempo de semivida de uma semana [42], sendo administrado uma vez por semana [61,62].

O seu mecanismo de ação deve-se à atuação, a nível de áreas específicas do cérebro, para reduzir a sensação de fome e diminuir a necessidade de aporte de energia através da ativação do GLP- e, a nível do pâncreas, através do aumento da secreção de insulina e da redução de glucagon [61,62].

No que diz respeito à sua ação na síndrome dos ovários poliquísticos, estudos realizados demonstraram que o uso de semaglutido em pessoas com sobrepeso ou obesidade levou a uma redução mais significativa do peso corporal e uma diminuição de gordura corporal [42,44], em comparação com o liraglutido [42], apesar de estar mais associado aos efeitos gastrointestinais [50].

Conclusão

A síndrome dos ovários poliquísticos é caracterizada por ser uma disfunção complexa [45], em que a sua fisiopatologia primária ainda é desconhecida [39], o que dificulta o seu tratamento. Os principais objetivos para o tratamento desta incluem,

primeiramente, a perda de peso em caso de pacientes com sobrepeso/obesidade, a diminuição da resistência à insulina, melhoria da função do sistema reprodutivo e tratamento dos sintomas associados à produção excessiva de androgénios.

Devido à existência de estudos que sugerem uma ligação entre a obesidade, o mecanismo do GLP-1 e a síndrome dos ovários poliquísticos [48] e ao facto de que os agonistas do recetor do GLP-1 são usados para o tratamento da DM2 e para a perda de peso, surge o uso *off-label* destes para o tratamento da síndrome dos ovários poliquísticos, uma vez que estes começam a demonstrar algum efeito nas disfunções metabólicas e reprodutivas nestes pacientes [39].

Apesar de quase todos os agonistas do recetor do GLP-1 apresentarem alguma vantagem no tratamento da síndrome dos ovários poliquísticos, o exenatido e o liraglutido são aqueles que têm sido mais estudados e que apresentam maior benefício no tratamento da síndrome dos ovários poliquísticos, uma vez que atuam a nível da diminuição do peso corporal, da diminuição de androgénio e dos níveis de testosterona livre, do aumento dos níveis de globulina ligada às hormonas sexuais, da regulação dos ciclos menstruais e até mesmo da morfologia do ovário [42,44,50].

Por fim, para entender melhor qual o papel dos agonistas do recetor do GLP-1 nesta complexa disfunção, são necessários mais estudos e ensaios clínicos de forma a descobrir possíveis novos mecanismos, a dose que apresenta maior benefício, bem como os tipos de doentes que poderão beneficiar deste tipo de terapia [50].

Tema 2 – Fármacos usados no tratamento da dependência alcoólica

Este tema surge também no âmbito de um atendimento durante o estágio em comunitária, no qual foi prescrito pela primeira vez ao utente o fármaco nalmefeno, num contexto de dependência alcoólica. Com todas as dúvidas que foram colocadas sobre o fármaco, pelo utente, achei pertinente a pesquisa dos fármacos usados no tratamento da dependência alcoólica.

O uso indevido de álcool trata-se de um problema de saúde pública global [65]. A dependência do álcool é um distúrbio crónico e recidivante [65,66], no qual há um envolvimento do álcool na modulação de vários neurotransmissores tal como da dopamina, do glutamato, do ácido γ -aminobutírico (GABA), da serotonina e dos opioides [67]. Por consequência destes neurotransmissores estarem envolvidos, estes são possíveis alvos para intervenção terapêutica [68]. Os indivíduos com este distúrbio apresentam mudanças no seu comportamento e compromisso da função cognitiva, as quais podem permanecer após a cessação do consumo de álcool, na síndrome de abstinência [67].

Os opioides endógenos, ao ativar os recetores opiáceos, vão modular o sistema dopaminérgico, estimulando a libertação de dopamina no cérebro. A libertação de endorfinas, opioides endógenos, vai aumentar com a ingestão de álcool, ativando no cérebro, de forma indireta, o sistema dopaminérgico de recompensa [68].

Para o tratamento da dependência alcoólica, as intervenções psicossociais são o ponto de partida e a farmacoterapia é usada como adjuvante a estas intervenções [66]. Os objetivos do tratamento farmacológico são a diminuição do consumo, o aumento do período sem ingestão e a manutenção da abstinência. Embora a abstinência seja o objetivo mais importante, não é fácil de alcançar e apenas cerca de 16% dos indivíduos que fazem o tratamento conseguem atingir esse objetivo [66,69].

Grande parte dos pacientes que estão numa situação de dependência, precisam de um período inicial no qual passam por um processo de desintoxicação. Neste período podem ser usadas benzodiazepinas para ajudar nos sintomas da abstinência [70].

Atualmente as estratégias para o tratamento da dependência de álcool são reduzidas e apenas estão aprovados pela EMA os seguintes fármacos: acamprosato, dissulfiram, naltrexona e nalmefeno [69], estando todos disponíveis em Portugal [71].

1. Acamprosato

Um dos principais sistemas inibitórios do cérebro é o sistema GABAérgico. Enquanto a ingestão aguda de álcool favorece o efeito do GABA nos recetores GABA_A e a diminuição da função dos recetores N-metil-D-Aspartato (NMDA), quando há um consumo crónico de álcool, há uma regulação negativa dos recetores GABA_A e uma regulação positiva dos recetores NMDA [68,74]. A dependência crónica de álcool pode relacionar-se com uma excitabilidade excessiva do recetor NMDA e uma diminuição da sensibilização dos recetores do GABA, o que tem como consequência uma estimulação hiper glutamatérgica [72].

Considerado como tratamento de primeira linha [73], o acamprosato está indicado para o tratamento de manutenção da abstinência de álcool, em adultos com idade entre os 18 e os 65 anos [74]. Este apenas está recomendado para pacientes que já se encontrem em abstinência e não para a redução do consumo de álcool ou prevenção de recaídas [69].

Propriedades farmacodinâmicas

O acamprosato, também conhecido como N-acetil-homotaurino de cálcio [72,74] e é um análogo de um aminoácido sintético com uma estrutura química semelhante ao GABA e à taurina, aminoácidos neuromediadores que diminuem o desejo da ingestão de álcool [65,66,74,75]. O facto de apresentar esta acetilação faz com que o fármaco seja capaz de atravessar a barreira hematoencefálica [74].

Embora o seu mecanismo de ação não esteja totalmente descrito [66,69,72,76], vários autores defendem que este promove um equilíbrio entre os neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, e os neurotransmissores inibitórios, como o GABA [66,72].

Com a administração do acamprosato há um agonismo dos recetores do GABA [75], através da modulação positiva do recetor do GABA tipo A [66,76], e um antagonismo parcial dos efeitos dos aminoácidos excitatórios, nomeadamente do glutamato [68,74], através da capacidade de modular o recetor NMDA [72,75,76]. Em casos de abstinência há uma hiperexcitabilidade de glutamato, a qual pode provocar excitotoxicidade [68,69,76], que é visto pelo paciente como um estado desfavorável de ansiedade, insónia e excitação [68]. Desta forma, o acamprosato reduz esta estimulação excessiva de glutamato, acabando por ter um papel de neuroproteção durante os períodos de abstinência [69,76].

O antagonismo nos recetores NMDA não aparenta ser feito pela competição nos locais de ligação, uma vez que o acamprosato apresenta baixa afinidade para estes locais, mas sim por uma interação alostérica [76]. Contudo, o acamprosato parece ter ligação a um

local específico no recetor NMDA, atuando por antagonismo do recetor metabotrópico glutamato subtipo 5 [67,72].

Alguns estudos sugerem que a farmacodinâmica do acamprosato também possa estar associada ao sal de cálcio presente no fármaco [66].

No que diz respeito ao mecanismo na diminuição do desejo da ingestão de álcool, este ainda não é conhecido [75].

Propriedades farmacocinéticas

O acamprosato apresenta uma absorção gastrointestinal lenta e prolongada [65,74,76], atuando como se tratasse de um medicamento de libertação modificada [76]. Possui elevada variabilidade interindividual [74] e tem uma biodisponibilidade oral de cerca de 11%, a qual poderá ser reduzida se administrado juntamente com alimentos [66,74]. O seu tempo de semivida é de 32 horas [76] e apenas após 5-7 dias do tratamento é que são atingidas as concentrações de equilíbrio [65,74]. Não sofre ligação às proteínas [74,76], estando no plasma totalmente dissociado [76]. Praticamente não é metabolizado e é excretado pela urina de forma quase inalterada [66,68,74,75,76]. Esta eliminação fica completa apenas após 4 dias da suspensão do medicamento [76].

Posologia e administração

A posologia recomendada pode variar entre 4 (1332 mg/dia) a 6 comprimidos (1998 mg/dia) por dia, no caso de a pessoa ter peso inferior a 60 kg ou superior a 60 kg, respetivamente. Estes devem ser repartidos em três tomas diárias e administrados entre as refeições devido à interação com os alimentos, por diminuição da biodisponibilidade oral. O tratamento deve ser iniciado assim que o doente parar o consumo de álcool, por exemplo, após a desintoxicação [66,74,76] e é recomendado que seja feito durante um ano [66,74]. Doses mais altas (3000 mg) foram testadas, mas sintomas, tal como o nervosismo, pareciam ser mais graves [76]. O tratamento pode ser continuado caso ocorra uma situação pontual de ingestão de álcool [74].

Contraindicações

Devido à existência de uma relação entre a gravidade da doença e o tempo de semivida de excreção do fármaco pela urina [74], o uso de acamprosato está contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave [66,74,76] com valores de creatinina sérica >120 $\mu\text{mol/L}$ [74] ou com uma *clearance* da creatinina ≤ 30 mL/minutos [66]. Em pacientes com insuficiência renal moderada, com uma *clearance* de creatinina entre os 30-50 mL/minutos,

pode ser iniciada uma dose de 999 mg/dia, dividida em três tomas [66]. Está também contraindicado na amamentação. Embora não existam informações sobre a excreção do acamprosato no leite humano, estudos feitos em animais descrevem que o mesmo é excretado no leite [74].

Dados de eficácia clínica e segurança

O acamprosato é usualmente bem tolerado pelos pacientes, apresenta baixa tendência para interações medicamentosas [66].

Vários estudos confirmaram que o uso de acamprosato aumentou em cerca de 5% a abstinência após desintoxicação [69,76], prolongou este período de abstinência [75,76] com manifestações clínicas menos graves e, em casos de recaídas, diminuiu o consumo excessivo de álcool. Demonstrou também ser eficaz nos distúrbios do sono nos períodos de abstinência, na redução da excitabilidade e da ansiedade, e na diminuição do desejo de ingestão de álcool [76]. Quando iniciado após período longo depois da desintoxicação, a sua eficácia reduz significativamente [74]

Na insuficiência hepática não está contraindicado, o que poderá ser explicado pela reduzida metabolização a nível do fígado [65,74,75] e a administração de acamprosato parece melhorar os testes de função hepática devido à diminuição da ingestão de álcool durante a terapia [75].

Ensaio clínico têm demonstrado que o uso concomitante de acamprosato com depressivos, ansiolíticos, analgésicos não opióides ou hipnóticos e sedativos é seguro [74] e que o tratamento com acamprosato juntamente com intervenções psicossociais apresentam resultados muito favoráveis em pacientes com dependência de álcool [66].

Segundo estudos realizados, foi demonstrado que o acamprosato não tem capacidade para provocar dependência [68,74], e segundo dados pré-clínicos, o aparecimento de toxicidade está relacionado de forma mais evidente à excessiva absorção de cálcio e não de acetil-homotaurina. Não apresenta efeitos mutagénicos, carcinogénicos e teratogénicos [74]. Dos fármacos aprovados para o tratamento da dependência de álcool, é o único que não sofre metabolização no fígado e que não é influenciado pelo uso concomitante de álcool, podendo ser usado em indivíduos com hepatite ou insuficiência hepática [65].

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns são a diarreia [74,76] (geralmente autolimitada [74]), flatulência, dor abdominal, diminuição da libido, disfunção erétil, dor de cabeça, fadiga, tonturas, insónias, parestesia, prurido e *rash* maculopapular [66,74,76]. Um dos

efeitos adversos que, embora seja raro, mas que é potencialmente fatal, é a ideia e o comportamento suicida [74,75]. Devido a este possível efeito e depressões, os pacientes devem ser monitorizados durante o tratamento [66].

2. Naltrexona

Considerada também como tratamento de primeira linha para a dependência alcoólica [73], a naltrexona, foi inicialmente apenas aprovada apenas para a dependência de uso de opióides, sendo aprovada posteriormente para a dependência do álcool [69]. Tem indicação na necessidade de redução da ingestão de álcool, quando o paciente está inserido num programa de tratamento global, tendo o objetivo de diminuir o desejo de consumo, manter a abstinência e diminuir a probabilidade de recidiva [77].

Propriedades farmacodinâmicas

A naltrexona é um antagonistas dos recetores opioides μ , mas que também apresenta afinidade para os recetores opioides κ e δ [66], que inibe os efeitos dos opioides e das β -endorfinas [67]. É um fármaco de síntese, derivado da naloxona, outro antagonista opioide. Os efeitos de recompensa do álcool são mediados pela dopamina. A sua ação é através de uma competição esteroespecífica no sistema nervoso central e periférica [77]. Ao atuar a nível do sistema dopaminérgico mesolímbico, vai diminuir a atividade opioide induzida pelo álcool [69]. Desta forma, vai reduzir a duração e frequência dos episódios de ingestão, diminuir os efeitos positivos da recompensa do álcool e o desejo de consumo [65,78,79].

Propriedades farmacocinéticas

A naltrexona é quase totalmente absorvida e de forma rápida quando administrada por via oral. Sofre efeito de primeira passagem [77,80], atingindo a circulação sistémica na sua forma inalterada apenas 5-20% [77]. É metabolizada no fígado, sendo convertida no seu metabolito principal, o 6- β -naltrexol [77,80]. Da dose que é absorvida, 21-18% vai ligar-se às proteínas plasmáticas. A sua semivida oral é de 4 horas [80] e sua excreção é feita principalmente pela urina, sob a sua forma conjugada [77].

Posologia e administração

Para o tratamento do alcoolismo, a dose recomendada é de um comprimido por dia, ou seja, 50 mg/dia. [77]. Para minimizar os efeitos adversos gastrointestinais, a administração pode ser feita durante as refeições ou após [80].

Existe também naltrexona injetável de libertação prolongada, contudo não se encontra disponível em Portugal [71]. Esta é administrada apenas uma vez por mês e apresenta vantagem para pacientes em que a adesão à terapêutica oral é reduzida ou então para casos em que há uma maior sensibilidade aos efeitos adversos [69].

O tratamento não é recomendado em pacientes que apresentem dependência de opiáceos, antes da desintoxicação, uma vez que podem levar ao aparecimento de sintomas da síndrome de abstinência [77].

Contraindicações

A naltrexona está contraindicada em pacientes com insuficiência hepática e com hepatite aguda, e deve ser ponderada de forma cuidada em pacientes com doença hepática aguda [69]. O tratamento também não é recomendado em pacientes que apresentem dependência de opiáceos, antes da desintoxicação, uma vez que podem levar ao aparecimento de sintomas da síndrome de abstinência, em pacientes que estejam a fazer agonistas opiáceos ou se forem detetados opioides nas análises à urina [77].

Dados de eficácia clínica e segurança

Estudos demonstraram que o tratamento com naltrexona reduziu os dias de consumo, as taxas de recaídas e o risco de retorno a um consumo excessivo de álcool, bem como os efeitos de recompensa do álcool e o desejo pelo mesmo [69,78]. A sua utilização evidenciou eficácia, como parte integrante da terapêutica, quando foi administrada uma dose de 50 mg/dia, durante 3 meses [77].

Segundo estudos realizados com animais, a informação sobre a carcinogenicidade é limitada. Nestes estudos houve também um aumento de falsas gravidezes, diminuição da fertilidade, contudo ainda não se conhece a sua importância na fertilidade humana [77].

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns são: náuseas, vômitos, dor abdominal, câibras, obstipação, dor de cabeça, tonturas, astenia, ansiedade, insónias, irritabilidade, dores musculares e articulares [77].

Embora a naltrexona seja eficaz no tratamento da dependência, os seus efeitos secundários considerados mais graves, nomeadamente os sintomas de abstinência, são mais desafiantes para superar [79].

3. Dissulfiram

O dissulfiram foi o primeiro medicamento a ser aprovado pela FDA para o tratamento da dependência alcoólica [68,69]. Tem indicação para o alcoolismo crônico, auxiliando na diminuição do desejo do consumo de álcool [81].

Propriedades farmacodinâmicas

Trata-se de um inibidor da aldeído desidrogenase (ALDH), o qual vai interferir na degradação do álcool [67,69,79]. Numa situação normal, o álcool é metabolizado no fígado a acetaldeído, pela enzima álcool desidrogenase (ADH), sendo posteriormente convertido a ácido acético, pela enzima acetaldeído desidrogenase [79]. Como demonstrado na Figura 2, o dissulfiram, ao bloquear a enzima aldeído desidrogenase de forma irreversível, provoca um aumento da concentração de acetaldeído, o metabolito tóxico do etanol. [68,69,79]. Este acetaldeído vai desencadear uma resposta repulsiva ao álcool através de sintomas como náuseas, vômitos, palpitações cardíacas, rubor e sudorese [69,79], os quais vão provocar um desconforto aquando da ingestão do álcool [65]. Se houver uma ingestão de álcool durante o tratamento com dissulfiram, a concentração de acetaldeído vai ser muito superior, podendo causar uma reação grave ao consumo de álcool [79].

Por outro lado, o principal metabolito do dissulfiram pode exercer a sua ação nos sistemas dopaminérgicos, bloqueando a enzima dopamina β -hidroxilase, a qual está envolvida na metabolização da dopamina em noradrenalina e associada a efeitos de abstinência. Desta forma, o dissulfiram consegue reduzir os níveis séricos da enzima dopamina β -hidroxilase [69].

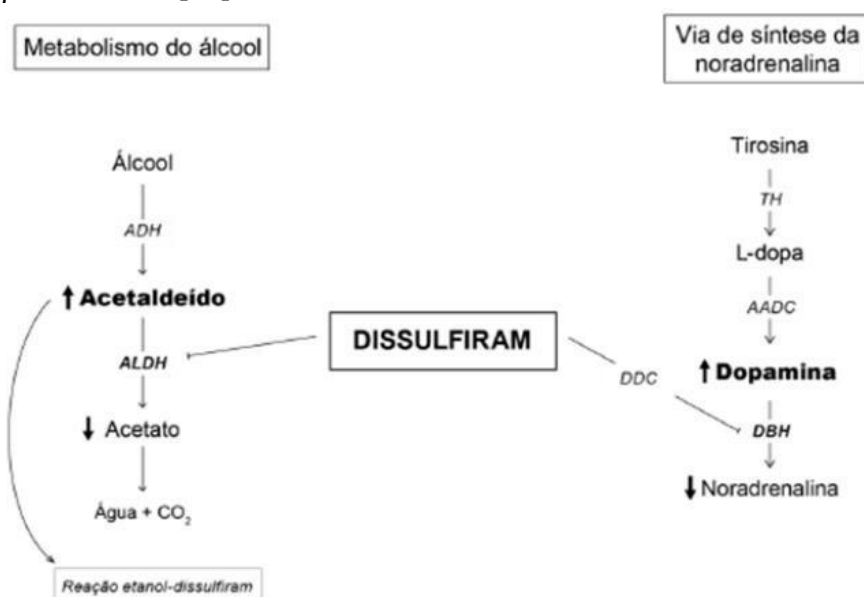


Figura 2. Mecanismo de ação do dissulfiram [82]

Propriedades Farmacocinéticas

O dissulfiram não é totalmente absorvido por via oral e o ao fim de 12 horas atinge a sua concentração máxima. Apresenta um tempo de semivida no plasma de cerca de 7 horas, contudo os seus metabolitos apresentam um tempo de semivida superior. Do dissulfiram que é absorvido, cerca de 20% é eliminado nas fezes na sua forma inalterada, cerca de 50% pode ser excretado pelo pulmão, na forma de sulfureto de carbono, e o restante é eliminado de forma lenta pela urina [81].

Posologia e administração

O tratamento deve ser iniciado com uma dose entre 1,25g e 0,25g, uma vez por dia, de preferência de manhã, uma vez que é menos provável que haja o consumo de álcool. Durante 6 a 12 dias, a sensibilidade relativa ao consumo ou à inalação de álcool poderá manter-se. De acordo com esta sensibilidade à dose inicial, a dose diária pode ser aumentada. O tratamento pode ser feito durante alguns meses e ser repetido sempre que necessário. Contudo é aconselhado que seja feita uma interrupção de uma semana, a cada 2 ou 3 meses. Nos idosos, a dose deve ser ajustada [81].

O dissulfiram não deve ser administrado em casos de ingestão de álcool há menos de 24 horas [81].

Contraindicações

Está contraindicado em doentes com insuficiência renal crónica, insuficiência hepática grave, diabetes, historial de epilepsia ou com distúrbios neuropsiquiátricos. O seu uso também está contraindicado na gravidez, ou em mulheres que estejam a planear engravidar, e na amamentação [81].

Dados de eficácia clínica e segurança

Como se trata de uma terapêutica de aversão, os efeitos mais desagradáveis promovem uma baixa taxa de adesão [69, 79]. Contudo, se a adesão for elevada, a terapêutica é bastante eficiente [65].

Quando há a administração isolada ou na ausência de álcool, o dissulfiram é bem tolerado. A interação entre o dissulfiram e o álcool pode ser grave, daí este tratamento estar recomendado na manutenção da abstinência e não na redução do consumo [81].

Efeitos adversos

Os efeitos secundários mais comuns são os distúrbios gastrointestinais, cefaleias,

alterações na memória, tonturas e sabor desagradável na boca [81]. Pode causar também neuropatia periférica [79].

4. Nalmefeno

O nalmefeno está indicado em pacientes adultos com dependência do álcool que apresentam um elevado risco de consumo de álcool (>60 g/dia nos homens e <40 g/dia nas mulheres [83,84]), que não apresentem sinais físicos de abstinência e que não seja necessária uma desintoxicação de imediato [84]. Não é utilizado com o objetivo de se conseguir uma abstinência imediata, mas sim a redução do consumo até se alcançar a abstinência [84].

Propriedades farmacodinâmicas

O nalmefeno apresenta uma estrutura semelhante à naltrexona, atuando também como antagonista dos recetores opioides μ e δ [67,69,83], mas também atua como agonista parcial dos recetores opioides κ [69,83], nomeadamente nos sistemas dopaminérgicos do núcleo accumbens. Desta forma reduz o desejo e o consumo de álcool na abstinência [69], através da sua atuação no sistema de recompensa mesolímbico [83].

Propriedades Farmacocinéticas

O nalmefeno é absorvido rapidamente após administração oral, sendo a sua biodisponibilidade de 41%. A administração concomitante de alimentos com alto teor de gordura aumenta a exposição total, prolongando a sua permanência no organismo. Este sofre uma ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 30% e uma rápida e extensa metabolização, podendo ser convertido: a 3-O-glucoronido, através das enzimas UGT2B7, UGT1A3 e UGT1A; a nalmefeno 3-O-sulfato, por sulfatação; e, por fim, a nornalmefeno, através do CYP3A4/5. A excreção é feita pela urina, sendo o metabolito que sofreu conjugação com glucoronido, o principal mecanismo de eliminação do nalmefeno [84].

Posologia e administração

Para que o tratamento possa ser iniciado, deve ser analisada a dependência do álcool, a quantidade consumida, bem como o estado clínico do doente. O paciente deve ser avaliado durante duas semanas, em simultâneo com intervenção psicossocial e só deve iniciar o tratamento com nalmefeno se durante estas duas semanas continuarem a ter um risco elevado de consumo de álcool. Após iniciado, deve ser administrado de acordo com as necessidades de o doente consumir álcool. Numa situação em que o doente prevê um risco

de consumo de álcool, este deve tomar um comprimido, de preferência 1 a 2 horas antes [84]. Caso tenha feito ingestão de álcool sem ter tomado o medicamento, deverá fazê-lo logo que possível. A dose máxima diária é de apenas um comprimido, ou seja, 18 mg [84].

Os doentes devem ser avaliados de forma regularmente (mensalmente, por exemplo) para que seja analisado o progresso na redução da ingestão de álcool, a adesão e os efeitos adversos [84].

Contraindicações

O uso de nalmefeno está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, compromisso renal grave (estimativa da taxa de filtração glomerular <30 mL/min/1,73 m²), com suspeita ou dependentes de opioides ou sinais de abstinência de opioides ou de álcool [84]. Está também contraindicado na gravidez e na amamentação, uma vez que existe secreção do nalmefeno ou dos seus metabolitos no leite de animais [84].

Dados de eficácia clínica e segurança

Estudos mostram que o nalmefeno diminui tanto a ingestão excessiva de álcool, como os dias de ingestão excessiva [69,83], podendo ser um bom tratamento para indivíduos que tenham como objetivo a redução do consumo e aqueles que não se sentem preparados para um tratamento em que seja necessário existir abstinência [69].

Não é aconselhado o tratamento por mais de 1 ano, uma vez que apenas estão disponíveis dados clínicos para um período de 6 a 12 meses [84].

Efeitos adversos

Está relacionado a vários efeitos secundários, tais como náuseas, vômitos, tonturas, dores de cabeça e insónias, diminuição do apetite, taquicardia, palpitações, fadiga, hiperidrose, entre outros, o que leva a desistências do tratamento. [69, 84]

Conclusão

Pesquisas feitas têm apontado que a combinação de terapia psicossocial com tratamento farmacológico apresenta melhorias nos sintomas dos pacientes [70].

A combinação entre o acamprosato e a naltrexona tem vindo a ser estudada e avaliações farmacocinéticas concluem que se trata de uma combinação segura. Uma vez que estes dois fármacos têm mecanismos diferentes de ação e em diferentes alvos, a combinação de ambos poderá ser favorável. Enquanto a naltrexona diminui a ingestão do álcool, o acamprosato estabiliza os sintomas da abstinência [68,79].

Outra estratégia que tem vindo a surgir é o reposicionamento de fármacos para o seu uso na dependência de álcool, tais como antagonistas dos recetores serotoninérgicos 5-HT₃, como o ondansetrom, e agonistas do GABA, como o topiramato [68].

Conclusão global

O estágio curricular é fundamental para um futuro farmacêutico, uma vez que é através deste que se coloca em prática todo o conhecimento e aprendizagem ao longo do curso e através deste que tem o primeiro contacto com o doente e com os medicamentos, o qual permite adquirir competências que serão essenciais para as mais variadas situações em que será exposto no futuro.

Durante o estágio percebi que o farmacêutico tem uma elevada responsabilidade, não só através da análise crítica e validação de uma prescrição médica ou da preparação de fármacos seguros para os doentes, como acontece no meio hospital, mas também na sociedade enquanto promotor da saúde. Deve ter a capacidade de saber comunicar e intervir junto do doente, perceber se o doente conhece a sua medicação, incentivar a adesão à terapêutica, se assim for necessário, e educar o doente para determinados problemas de saúde.

Para assumir esta responsabilidade, o farmacêutico deve estar em constante atualização e ter a capacidade de pesquisa em diversas referências bibliográficas, para que consiga aconselhar e analisar as diversas situações da forma mais crítica possível.

Bibliografia

- [1] SNS 24 [Internet]. Hipertensão arterial; [citado 5 abril 2023]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#existe-mais-do-que-um-tipo-de-hipertensao-arterial>
- [2] Sociedade Portuguesa de Hipertensão [Internet]. Sociedade Portuguesa de Hipertensão; [citado 6 abril 2023]. Disponível em: https://www.sphta.org.pt/pt/base8_detail/24/100
- [3] Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res.* Out 2017;124:116-25.
- [4] Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, Persu A, Mancia G, Kreutz R. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 12 mar;39(7):1293-302.
- [5] Águas, F, Silva, DP. Revisão dos Consensos em Infecções Vulvovaginais. Sociedade Portuguesa de Ginecologia [Internet]. 2012 [citado a 15 maio]. Disponível em: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/07/spg-revisao-dos-consensos-em-infeccoes-vulvovaginais-2012.pdf>
- [6] Mashburn J. Vaginal Infections Update. *J Midwifery Amp Womens Health.* 24 out 2012;57(6):629-34.
- [7] Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis—A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Amp Gynecol Reprod Biol.* Fev 2020; 245:143-8.
- [8] Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res.* 13 fev 2016;3(1).
- [9] Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect.* Jul 2007;13(7):657-64.
- [10] Ramírez-Marín H, Tosti A. Role of oral minoxidil in patterned hair loss. *Indian Dermatol Online J.* 2022;13(6):729.
- [11] IFC Skincare Portugal. Folcare 50 mg/ml Solução Cutânea: resumo das características do medicamento. Lisboa: IFC Skincare Portugal.
- [12] Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M, Bamimore MA. Minoxidil: a comprehensive review. *J Dermatol Treat.* 20 jul 2021: 1-11.
- [13] Jimenez-Cauhe J, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, Hermosa-Gelbard A, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D, Vaño-Galvan S. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* Ago 2019;81(2):648-9.
- [14] Ramos PM, Sinclair RD, Kasprzak M, Miot HA. Minoxidil 1 mg oral versus minoxidil

5% topical solution for the treatment of female-pattern hair loss: A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. Jan 2020;82(1):252-3.

[15] Villani A, Fabbrocini G, Ocampo-Candiani J, Ruggiero A, Ocampo-Garza SS. Review of oral minoxidil as treatment of hair disorders: in search of the perfect dose. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 23 mar 2021;35(7):1485-92.

[16] Wernli U, Dürr F, Jean-Petit-Matile S, Kobleder A, Meyer-Masseti C. Subcutaneous drugs and off-label use in hospice and palliative care: a scoping review. *J Pain Symptom Manag*. Jul 2022.

[17] Neto SG. Utilização da via subcutânea na prática clínica. *Rev Medicina Interna* [Internet]. 2008 [citado 28 out 2023];15(4):277-83. Disponível em: https://www.spmi.pt/revista/vol15/vol15_n4_2008_277_283.pdf

[18] Vacha ME, Huang W, Mando-Vandrick J. The Role of Subcutaneous Ketorolac for Pain Management. *Hosp Pharm* [Internet]. Fev 2015 [citado 5 nov 2023];50(2):108-12.

[19] Matoses Chirivella, C., Rodríguez Lucena, F. J., Sanz Tamargo, G., Murcia López, A. C., Morante Hernández, M., & Navarro Ruiz, A. Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos. *Farmacia hospitalaria*. 8 fev 2015;39(2): 71–79.

[20] Amanullah A, Upadhyay A, Dhiman R, Singh S, Kumar A, Ahirwar DK, Gutti RK, Mishra A. Development and Challenges of Diclofenac-Based Novel Therapeutics: Targeting Cancer and Complex Diseases. *Cancers*. 9 set 2022;14(18):4385.

[21] Kennett A, Hardy J, Shah S, A'Hern R. An open study of methotrimeprazine in the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 8 fev 2005;13(9):715-21.

[22] O'Neill J, Fountain A. Levomepromazine (methotrimeprazine) and the last 48 hours. *Hosp Med*. 11 ago 1999;60(8):564-7.

[23] Laboratórios Vitória, S.A (2017). Nozinan 25, 25 mg comprimidos revestidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 27-03-2017 pelo INFARMED). Portugal. Laboratórios Vitória, S.A

[24] Lazarou, E., Tsioufis, P., Vlachopoulos, C. et al. Acute Pericarditis: Update. *Curr Cardiol Rep*. 20 mai 2022; 24:905–913.

[25] Cacoub P, Marques C. Acute recurrent pericarditis: from pathophysiology towards new treatment strategy. *Heart*. 1 abr 2020;106(14):1046-51.

[26] Imazio M, Brucato A, Belli R, Forno D, Ferro S, Trincherio R, Adler Y. Colchicine for the prevention of pericarditis. *J Cardiovasc Med*. Dez 2014;15(12):840-6.

[27] Vecchié A, Del Buono MG, Chiabrando GJ, Dentali F, Abbate A, Bonaventura A. Interleukin-1 and the NLRP3 Inflammasome in Pericardial Disease. *Curr Cardiol Rep*. 1 out

2021;23(11).

[28] Pharmaselect International Beteiligungs GmbH. (2022). Colcamexx 0,5 mg comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 23-04-2022 pelo INFARMED). Áustria. Pharmaselect International Beteiligungs GmbH.

[29] Imazio M, Andreis A, Brucato A, Adler Y, De Ferrari GM. Colchicine for acute and chronic coronary syndromes. *Heart*. 1 jul 2020;106(20):1555-60.

[30] Duran M, Alsancak Y, Ziyrek M. Effects of oral colchicine administration as first-line adjunct therapy in myopericarditis. *Herz*. 10 jun 2021.

[31] da Silva JS, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, Cober MP, Evans DC, Greaves JR, Gura KM, Michalski A, Plogsted S, Sacks GS, Tucker AM, Worthington P, Walker RN, Ayers P. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract*. Abr 2020;35(2):178-95.

[32] Reber E, Friedli N, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z. Management of Refeeding Syndrome in Medical Inpatients. *J Clin Med*. 13 dez 2019;8(12):2202.

[33] Moreira HB. Síndrome de realimentação: revisão [master's thesis na Internet]. [Porto editor desconhecido]; 2018 [citado 24 out 2023].

[34] Fernández López MT, López Otero MJ, Álvarez Vázquez P, Arias Delgado J, Varela Correa JJ. Síndrome de realimentación. *Farm Hosp*. Jul 2009;33(4):183-93.

[35] Jahn HK, Barraclough S, Currell S, Tighe MP. Febrile neutropenia and refeeding syndrome. *Arch Dis Child Educ Amp Pract Ed*. 7 jul 2016;101(6):296-303.

[36] Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP, Lobo DN. Nutrition in clinical practice—the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr*. 15 ago 2007;62(6):687-94.

[37] Erratum: Joshua S. V. da Silva. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(2):178-195. *Nutr Clin Pract*. 15 abr 2020;35(3):584-5.

[38] Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo-Gonzalez JC, Pichard C, Preiser JC, Szczeklik W, van Zanten AR, Bischoff SC. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. Jul 2023.

[39] Herman R, Sikonja J, Jensterle M, Janez A, Dolzan V. Insulin Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome: Secretion, Signaling, and Clearance. *Int J Mol Sci*. 5 fev 2023;24(4):3140.

[40] Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol*. 2 ago 2021;1-6.

- [41] Calcaterra V, Verduci E, Cena H, Magenes VC, Todisco CF, Tenuta E, Gregorio C, De Giuseppe R, Bosetti A, Di Profio E, Zuccotti G. Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility. *Nutrients*. 28 maio 2021;13(6):1848.
- [42] Szczesnowicz A, Szeliga A, Niwczyk O, Bala G, Meczekalski B. Do GLP-1 Analogs Have a Place in the Treatment of PCOS? New Insights and Promising Therapies. *J Clin Med*. 12 set 2023;12(18):5915.
- [43] Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics*. 15 mar 2023;13(6):1113.
- [44] Papaetis G, Kyriacou A. GLP-1 receptor agonists, polycystic ovary syndrome and reproductive dysfunction: Current research and future horizons. *Adv Clin Exp Med*. 11 ago 2022; 31(11):0.
- [45] Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc*. 14 jun 2019; 3(8):1545-73.
- [46] Xu Y, Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *J Healthc Eng*. 21 mar 2022; 2022:1-13.
- [47] Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, Nikfar S, Tsatsakis A, Abdollahi M. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci*. 6 jan 2022;23(2):583.
- [48] Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Amp Metab*. 22 maio 2020;105(8):e2695-e2709.
- [49] Armanini D, Boscaro M, Bordin L, Sabbadin C. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *Int J Mol Sci*. 8 abr 2022;23(8):4110.
- [50] Bednarz K, Kowalczyk K, Cwynar M, Czapla D, Czarkowski W, Kmita D, Nowak A, Madej P. The Role of Glp-1 Receptor Agonists in Insulin Resistance with Concomitant Obesity Treatment in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 14 abr 2022; 23(8):4334.
- [51] Patel S, Homaei A, Raju AB, Meher BR. Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it. *Biomed Amp Pharmacother*. Jun 2018; 102:403-11.

- [52] Zhang J, Bao Y, Zhou X, Zheng L. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol*. 16 ago 2019;17(1).
- [53] Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(3):413.
- [54] Jensterle M, Herman R, Janež A. Therapeutic Potential of Glucagon-like Peptide-1 Agonists in Polycystic Ovary Syndrome: From Current Clinical Evidence to Future Perspectives. *Biomedicines*. 16 ago 2022;10(8):1989.
- [55] Eli Lilly Nederland B.V. Trulicity 0,75 mg solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento. Países Baixos: Eli Lilly Nederland B.V.
- [56] AstraZeneca AB. Byetta 5 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento. Suécia: AstraZeneca AB
- [57] AstraZeneca AB. Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada: resumo das características do medicamento. Suécia: AstraZeneca AB
- [58] Novo Nordisk A/S. Saxenda 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento. Dinamarca: Novo Nordisk A/S
- [59] Novo Nordisk A/S. Victoza 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento. Dinamarca: Novo Nordisk A/S
- [60] Sanofi Winthrop Industrie. Lyxumia 10 microgramas solução injetável: resumo das características do medicamento. França: Sanofi Winthrop Industrie
- [61] Novo Nordisk A/S. Ozempic 0,25mg, solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento. Dinamarca: Novo Nordisk A/S
- [62] Novo Nordisk A/S. Wegovy 0,25 mg solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento. Dinamarca: Novo Nordisk A/S
- [63] Xue H, Liu Y, Zhang Y. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol*. 23 ago 2021;12.
- [64] Formulário Nacional de Medicamentos [Internet]. Infarmed. [citado 9 ago 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/FNM>
- [65] Witkiewitz K, Saville, Hamreus. Acamprosate for treatment of alcohol dependence: mechanisms, efficacy, and clinical utility. *Ther Clin Risk Manag*. Fev 2012;45.
- [66] Plosker GL. Acamprosate: A Review of Its Use in Alcohol Dependence. *Drugs*. 18 jun 2015;75(11):1255-68.
- [67] Wang SC, Chen YC, Chen SJ, Lee CH, Cheng CM. Alcohol Addiction, Gut Microbiota, and Alcoholism Treatment: A Review. *Int J Mol Sci*. 3 set 2020;21(17):6413.
- [68] Jung YC, Namkoong K. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: Anticraving

Medications for Relapse Prevention. *Yonsei Med.* 2006;47(2):167.

[69] Burnette EM, Nieto SJ, Grodin EN, Meredith LR, Hurley B, Miotto K, Gillis AJ, Ray LA. Novel Agents for the Pharmacological Treatment of Alcohol Use Disorder. *Drugs.* Feb 2022;82(3):251-74.

[70] Sharma A, Kumar A, Bansal P, Bahetra M, Gill H, Kumar R. A comparative study on the safety and efficacy of naltrexone versus baclofen versus acamprosate in the management of alcohol dependence. *Indian J Psychiatry.* 2020;62(6):650.

[71] Formulário Nacional de Medicamentos [Internet]. Infarmed. [citado 30 set 2023].

Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/FNM>

[72] Choi BY, Lee SH, Choi HC, Lee SK, Yoon HS, Park JB, Chung WS, Suh SW. Alcohol dependence treating agent, acamprosate, prevents traumatic brain injury-induced neuron death through vesicular zinc depletion. *Transl Res.* Maio 2019;207:1-18.

[73] Bahji A, Bach P, Danilewitz M, Crockford D, Devoe DJ, el-Guebaly N, Saitz R. Pharmacotherapies for Adults With Alcohol Use Disorders: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Addict Med.* 2 jun 2022; Publish Ahead of Print.

[74] [74] Merck Santé s.a.s. (2018). Campral 333 mg comprimidos gastrorresistentes: resumo das características do medicamento (aprovado em 27-04-2018 pelo INFARMED). França. Merck Santé s.a.s.

[75] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Acamprosate. [Internet] 2012. [citado a 23 set 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548677/>

[76] Kalk NJ, Lingford-Hughes AR. The clinical pharmacology of acamprosate. *Br J Clin Pharmacol.* 22 jan 2014;77(2):315-23.

[77] Pentafarma–Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. (2009). DESTOXICAN 50 mg COMPRIMIDOS: resumo das características do medicamento (aprovado em 13-04-2009) pelo INFARMED). Sintra. Pentafarm–Sociedade Técnico-Medicinal, S.A

[78] Roos CR, Bold KW, Witkiewitz K, Leeman RF, DeMartini KS, Fucito LM, Corbin WR, Mann K, Kranzler HR, O'Malley SS. Reward drinking and naltrexone treatment response among young adult heavy drinkers. *Addiction.* 18 mar 2021;116(9):2360-71.

[79] Liang J, Olsen RW. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABAA receptors. *Acta Pharmacol Sin.* Ago 2014;35(8):981-93.

[80] Singh D, Saadabadi A. Naltrexone [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado a 30 set 2023]. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560688/>

[81] Caldeira & Metelo, LDA. (2018). Tetradin, 500mg comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 24-05-2018 pelo INFARMED). Portugal. Caldeira & Metelo, LDA.

[82] Fernando Luís da Costa [dissertação de mestrado na Internet]. Uberab: Universidade de Uberab; 2020 [citado 28 out 2023]. 21 p. Disponível em: <https://repositorio.uniube.br/bitstream/123456789/1579/1/FERNANDO%20LUÍS%20DA%20COSTA.pdf>

[83] Karl D, Bumb JM, Bach P, Dinter C, Koopmann A, Hermann D, Mann K, Kiefer F, Vollstädt-Klein S. Nalmefene attenuates neural alcohol cue-reactivity in the ventral striatum and subjective alcohol craving in patients with alcohol use disorder. *Psychopharmacology*. 12 abr 2021;238(8):2179-89.

[84] H. Lundbeck A/S. Selincro 18 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento. Dinamarca: H. Lundbeck A/S

Anexos

Anexo 1. Formações assistidas em farmácia comunitária

Formação	Organização promotora	Data/duração
Formação Especial de Inverno	Reckitt	Março de 2023 (1 hora)
Formação Marca do Mês - Vichy	Farmácia Avenida (formação interna)	Março de 2023 (3 horas)
Curso Hipertensão Arterial	Servier	Abril/Maio de 2023 (8 horas)
Suplementos BioActivo: Apoiados em Investigação Científica	Pharma Nord	Abril de 2023 (6 horas)
Formação Online: Contraceção de emergência - EllaOne	Perrigo	Abril de 2023 (1 hora)
Curso Uriage	Uriage	Abril de 2023 (8 horas)
Curso de Dispensa de MSRM: Uma abordagem prática	Ordem dos Farmacêuticos	Maio de 2023 (8 horas)

Anexo 2. Panfleto elaborado no âmbito da atividade, em farmácia comunitária

Sabia que...

A **Hipertensão Arterial (HTA)** é um dos principais fatores de **risco cardiovascular**?

Outros fatores ^[1,2]

Dieta inadequada	Diabetes
Tabagismo	Obesidade
Idade	Sedentarismo
Consumo excessivo de álcool	Stress
Colesterol elevado	História familiar



MAIO, MÊS DO CORAÇÃO

A Hipertensão Arterial é uma doença silenciosa, não subestime os seus sinais.

Faça o rastreio connosco!

Dia Mundial da Hipertensão

17 de Maio de 2023



Márcia Cardoso

"Sinto-me saudável, será que preciso mesmo de fazer um check-up?"

População na Europa... ^[1]

35-40% tem HTA

<50% População medicada corretamente

42,6% tem HTA

11,2% População com HTA controlada

...em PORTUGAL ^[1]

Pessoas com HTA têm **maior risco** de desenvolver certas **patologias**, tais como ^[1,2]:

- Insuficiência cardíaca
- Ataque cardíaco
- Acidente vascular cerebral (AVC)
- Enfarte do miocárdio
- Perda gradual da visão
- Insuficiência renal
- Entre outros

Se já está **diagnosticado(a)** e toma **medicação**:

- Tome a medicação corretamente
- Faça uma medição regular para verificar se está controlado
- Questione o seu médico ou farmacêutico em caso de dúvidas

Importância da avaliação de indicadores de saúde:

- Pressão arterial • Glicemia
- Colesterol • Tríglicerídeos • Peso
- Perímetro abdominal

Sintomas ^[1,2]

Embora possa **não provocar sintomas** numa **fase inicial**, estes são alguns dos sintomas associados à HTA:

- Dor de cabeça
- Tonturas
- Zumbidos
- Visão desfocada
- Dor no peito
- Falta de ar
- Aumento dos batimentos cardíacos

Medidas não farmacológicas para prevenir/ajudar a controlar a HTA ^[1,2]

- Pratique exercício físico
- Tenha uma dieta saudável e equilibrada
- Reduza o consumo de sal
- Deixe de fumar
- Modere o consumo de álcool
- Pratique atividades que ajudem a reduzir o stress



[1] SNS 24 Serviço Nacional de Saúde - Hipertensão Arterial. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/fo-que-e-a-hipertensao-arterial>

[2] Sociedade Portuguesa da Hipertensão - Conheça Melhor a Hipertensão Arterial. Disponível em: <https://www.sphta.org.pt/pl/base8/24>

Anexo 3. Formação interna no âmbito da atividade 2, em farmácia comunitária



INFEÇÕES VAGINAIS



Márcia Cardoso | Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

INFEÇÕES VAGINAIS ^[1]

A candidíase e a vaginose bacteriana são as **causas mais comuns** de corrimento anormal e de mau odor vaginal.

A anatomia **feminina** é mais propensa para desenvolver infeções fúngicas, contudo os homens também podem desenvolver caso tenham relações não protegidas com uma mulher com a infeção.

2

SINTOMAS ^[1-3]

	VAGINOSE BACTERIANA	CANDIDÍASE VULVOVAGINAL
MICROORGANISMOS ASSOCIADOS	↓ <i>Lactobacilos</i> vaginais e ↑ excessivo de <i>oportunistas</i>	↑ excessivo de fungos do género <i>Candida</i>
SINTOMAS	Odor desagradável e intenso (que piora após as relações sexuais e após a menstruação) e corrimento fino e homogéneo, esbranquiçado, amarelado ou acizentado	Prurido, dor, ardor e corrimento mais espesso esbranquiçado e inodoro
TRATAMENTO	Metronidazol, clindamicina ou cloreto de dequalíneo	Fluconazol (exceto na gravidez), itraconazol, econazol, clotrimazol, sertaconazol ou nistatina
PARCEIRO	Não é recomendado tratamento	É recomendado tratamento apenas se apresentar sintomas

3

GINO-CANESTEN [4]

☐ Candidíase vulvovaginal

- ☐ Atua diretamente na origem da infecção e alivia os sintomas

Todos igualmente eficazes: diferentes estilos de vida e preferência



4

CANDISET [5]

☐ Candidíase vulvovaginal

- ☐ Atua diretamente na origem da infecção e alivia os sintomas



5

GINO-CANESBALANCE [4]

- ☐ **Vaginose Bacteriana**
 - ☐ Neutraliza o **odor**
 - ☐ Reduz o **desconforto**
- ☐ Elimina o **corrimento** vaginal anormal
 - ☐ Regula o **pH** vaginal, restringe o **crescimento** das bactérias prejudiciais e promove o desenvolvimento de bactérias benéficas



6

Reposição da flora íntima



BACILPRO GYNO [6]

- ❑ **Candidíase** associada a antibióticos
 - ❑ **Vaginose** bacteriana
 - ❑ Equilíbrio da flora **vaginal**
- ❑ Equilíbrio da microbiota **intestinal**
 - ❑ Sistema **imunitário**
- ✓ **Lactobacillus acidophilus**
- ✓ **Lactobacillus rhamnosus**
- ✓ **Niacina** – sistema imunitário



Via oral: 1 cápsula por dia (pode ser aumentado para 2 cápsulas por dia)



8

BACIGINAL ORAL 5 [7]

- ❑ **Candidíase**
- ❑ **Vaginose** bacteriana
- ❑ Sistema **imunitário**
- ✓ **Lactobacillus gasseri**
- ✓ **Lactobacillus acidophilus**
- ✓ **Lactobacillus plantarum**
- ✓ **Lactobacillus rhamnosus**
- ✓ **Bifidobacterium lactis**
- ✓ **Ácido fólico, Vitamina D** – sistema imunitário



Via oral: 1 cápsula por dia (preferência após uma das refeições principais)



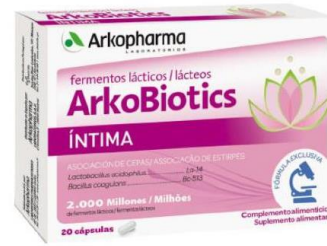
9

ARKOBIOTICS ÍNTIMA [8]

- ❑ *Lactobacillus acidophilus*
- ❑ *Bacillus coagulans*



Via oral: **1 cápsula por dia** (pode ser aumentado para 2 cápsulas por dia)



10

BACIGINAL RAPID PLUS+ [9]

- ❑ Infecções urogenitais **bacterianas e fúngicas**
- ❑ Ação **protetora e suavizante** na mucosa vaginal
- ❑ Ajuda a melhorar os sintomas da vaginite e vaginose, como o **ardor** e o **mau odor**
 - ✓ *Lactobacillus streptococcus*
 - ✓ *Lactobacillus casei*
 - ✓ Inulina - prébiótico



Cápsula vaginal: **1 cápsula ao deitar**, pelo menos 7 dias consecutivos



11

Medidas não farmacológicas



MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS^[1]

Higiene

Produtos com uma detergência suave, ou seja, que façam **pouca espuma**, para não remover em demasia a camada lipídica



- **Ácido láctico** - hidratante e regulador de pH
- **Alantoína, pantenol** - regenerador e protetor
- **Piroctona olamina** - antissético

Proteção

Não utilizar penso diário de forma contínua, recomenda-se o uso de **pensos respiráveis** ou recurso a **roupa interior extra**

Atividade Sexual

Em caso de irritação ou secura durante a atividade sexual, deve ser recomendado o uso de **lubrificantes** sem substâncias químicas

Hidratação

Especialmente após a menopausa, deve ser feita a hidratação com gel ou cremes de **base aquosa** e **pH ácido**

Vestuário

Não utilizar **roupa** muito **apertada**; fatos de banho molhados ou roupa após exercício físico devem ser trocadas o **mais rápido** possível

13

HIGIENE

Gino-Canesfresh Calm^[10]



Uriage Gyn-8^[12]



Saforelle Solução de lavagem^[14]



Eucerin Intim-Protect^[11]



Lactacyd - Probióticos^[19]



ISDIN Germisdin^[15]

14

HIDRATAÇÃO

ISDIN Woman Hidratante Vulvar^[16]



LETIfem Woman Care Sensitive^[18]



ClimaCare Gel Vaginal^[20]



Cumlaude Lab - Hidratante Interno^[17]



Cumlaude Lab - Hydra Spray^[19]

15

Referências

- [1] Águas, F, Silva, DP. Revisão dos Consensos em Infecções Vulvovaginais. Sociedade Portuguesa de Ginecologia [Internet]. 2012 [citado a 15 maio]. Disponível em: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/07/spg-revisao-dos-consensos-em-infeccoes-vulvovaginais-2012.pdf>
- [2] Mashburn J. Vaginal Infections Update. J Midwifery Amp Womens Health. 24 out 2012;57(6):629-34. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1542-2011.2012.00246.x>
- [3] Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis—A brief synopsis of the literature. Eur J Obstet Amp Gynecol Reprod Biol. Fev 2020;245:143-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>
- [4] Bayer [Internet]. Descubra os produtos Gino-Canesten para a saúde íntima feminina; [citado 17 maio 2023]. Disponível em: <https://www.antifungicos.bayer.pt/produtos>
- [5] Candiset [Internet]. Sintomas e Tratamento Candidíase Vaginal • Candiset 3 Dias*; [citado 17 maio 2023]. Disponível em: <https://candiset.pt/>.
- [6] Advancis [Internet]. Advancis Bacilpro Gyno - Cuidados Femininos | Advancis; [citado 17 maio 2023]. Disponível em: <https://www.advancispharma.com/pt/cuidados-femininos/bacilpro-gyno/>.
- [7] Cantabria Labs Portugal [Internet]. Baciginal® Oral 5 - Cantabria Labs Portugal; [citado 17 maio 2023]. Disponível em: <https://www.cantabrialabs.pt/produtos/ginecologia/baciginal-oral-5/>.
- [8] Arkopharma [Internet]. ArkoBiotics • Íntima | Arkopharma; [citado 17 maio 2023]. Disponível em: <https://www.arkopharma.com/pt-PT/arkobiotics-r-intima>
- [9] Cantabria Labs Portugal [Internet]. Baciginal® Rapid Plus + - Cantabria Labs Portugal; [citado 17 maio 2023]. Disponível em: <https://www.cantabrialabs.pt/produtos/dispositivos-medicos/baciginal-rapid-2/>.
- [10] Bayer [Internet]. Gino-Canesfresh Calm; [citado 17 maio 2023]. Disponível em: <https://www.antifungicos.bayer.pt/produtos/saude-intima-feminina/gino-canefresh-calm>

16

Referências

- [11] Eucerin, o cuidado clínico da pele | Eucerin [Internet]. Higiene Íntima | Eucerin; [citado 17 maio 2023]. Disponível em: <https://www.eucerin.pt/produtos/sensitive-skin/higiene-intima>
- [12] Laboratórios Dermatológicos da Uriage [Internet]. Gel apaziguante de limpeza GYN-8 | Uriage; [citado 17 maio 2023]. Disponível em: <https://www.uriage.pt/produtos/gyn-8>
- [13] Home page | lactacydpt [Internet]. Lactacyd® Pharma Prebiótico| Lactacyd®; [citado 17 maio 2023]. Disponível em: https://www.lactacyd.pt/product/lactacydr-pharma-com-prebioticos?gclid=EAlaQobChMI35itmKqcgMVDklBAh0nOgZEAAYASAAEgL3D_BwE&gclidsrc=aw.ds
- [14] Saforelle: Higiene íntima - Gama produtos cuidado íntimo [Internet]. Solução de lavagem; [citado 17 maio 2023]. Disponível em: <https://pt.saforelle.com/solucao-de-lavagem-v7696.html>
- [15] ISDIN - Site Oficial | ISDIN [Internet]. Germisdin Higiene Íntima; [citado 17 maio 2023]. Disponível em: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/germisdin/higiene-intima>
- [16] ISDIN - Site Oficial | ISDIN [Internet]. ISDIN WOMAN Hidratante Íntimo Vulvar; [citado 18 maio 2023]. Disponível em: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/woman-isdin/hidratante-vulvar>
- [17] Cumlaude Lab [Internet]. Gel-creme hidratante interno vaginal - Cumlaude Lab; [citado 18 maio 2023]. Disponível em: <https://www.cumlaudelab.com/pt-pt/produto/hidratante-interno/>.
- [18] Dermatology [Internet]. LETIfem Vulvar Cream Sensitive; [citado 18 maio 2023]. Disponível em: https://www.leti.com/dermatologia/en/woman-care/letifem-vulvar-cream-sensitive_115942
- [19] Cumlaude Lab [Internet]. Hydra Spray - Cumlaude Lab; [citado 18 maio 2023]. Disponível em: <https://www.cumlaudelab.com/pt-pt/produto/hydra-spray/>.
- [20] LifeWell Portugal [Internet]. ClimaCare Gel Vaginal – Acido hialuronico vaginal de alta concentração.; [citado 29 out 2023]. Disponível em: <https://lifewell.pt/secura-vaginal/>.

17

Anexo 4. Formação interna no âmbito da atividade 3, em farmácia hospitalar

PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA

UNIVERSIDADE DO PORTO

ULS

Mitochondria

Síndrome de Realimentação



Márcia Cardoso | Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas | 30 de Outubro 2023

Síndrome de Realimentação (SR)^[1-2]

Conjunto de alterações **metabólicas** e **eletrolíticas** que advêm da reintrodução ou do aumento de calorias após um período de **subnutrição**, o qual tem como consequência um aumento da glicose.

Oral

Entérica

Parentérica

↓

Complicações

- Neurológicas
- Pulmonares
- Hematológicas
- Neuromusculares
- Cardíacas

2

FISIOPATOLOGIA Subnutrição^[1, 3-4]

Condições normais: utilização da glicose para produção de energia (ATP)

Sobrevivência depende da capacidade do organismo utilizar e preservar as **reservas de glicogénio** (fígado e músculo) para a produção de energia

Starvation/malnutrition

Glycogenolysis, gluconeogenesis and protein catabolism

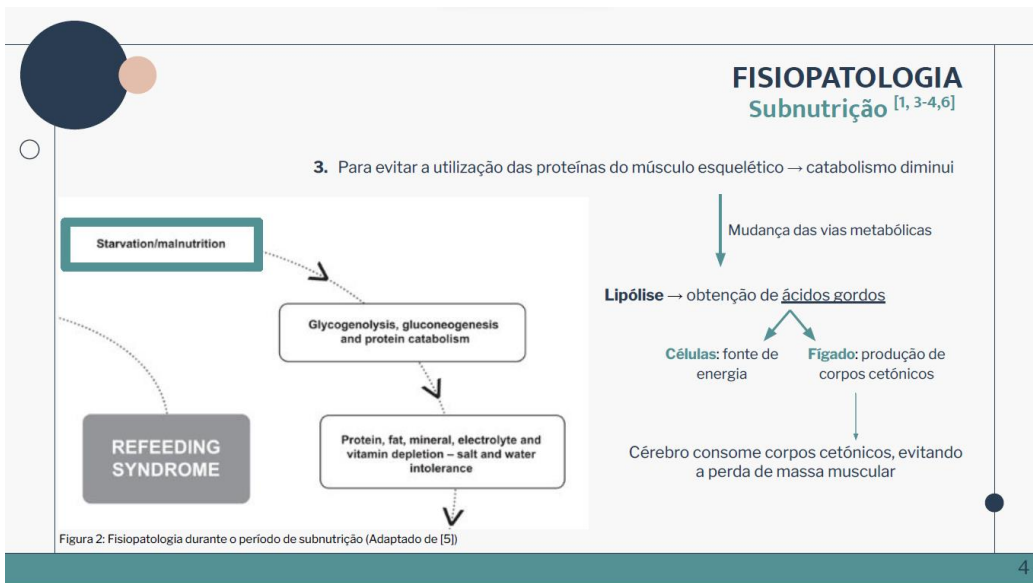
Protein, fat, mineral, electrolyte and vitamin depletion – salt and water intolerance

REFEEDING SYNDROME

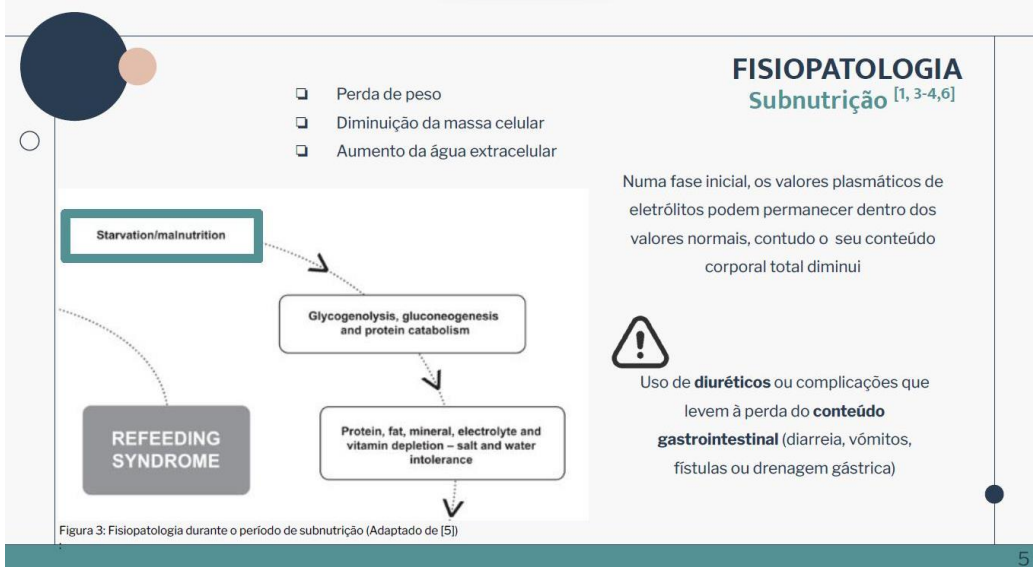
- Glicogenólise:** degradação do glicogénio a glicose
↓
Esgotam-se as reservas
- Gluconeogénese:** produção de glicose a partir de aminoácidos provenientes do catabolismo das proteínas

Figura 1: Fisiopatologia durante o período de subnutrição (Adaptado de [5])

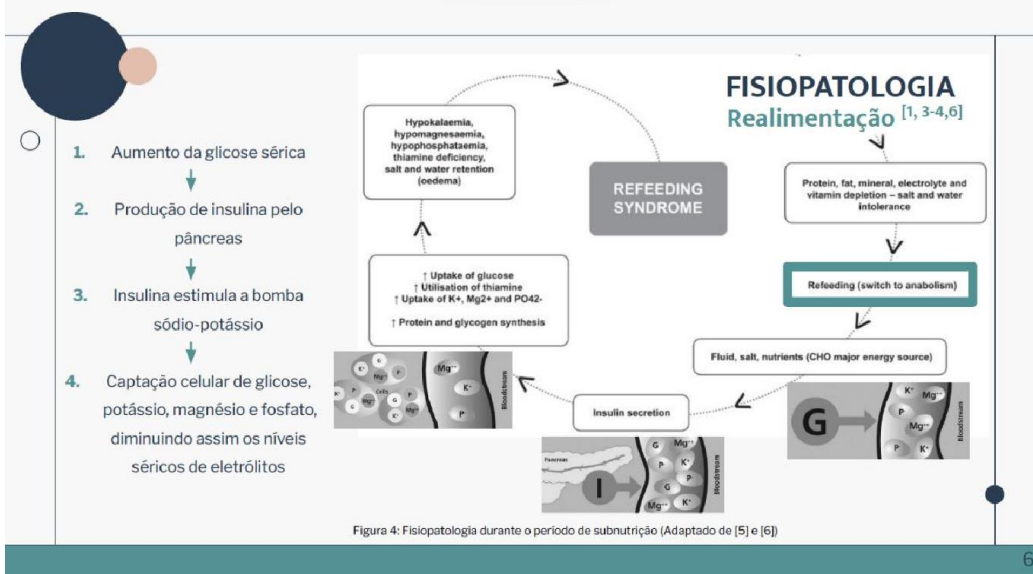
3



4



5



6

1

Aumento da **glicose** sérica

Manifestações clínicas ^[1-2, 7]

- ❑ Síntese de Adenosina Trifosfato (ATP)
 - Disfunção muscular respiratória → insuficiência respiratória
- ❑ Condução de impulsos nervosos
 - Arritmias cardíacas
- ❑ Produção de 2,3-difosfoglicerato
 - Aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio
→ redução da oxigenação dos tecidos → hipóxia tecidual, isquemia

A diminuição dos níveis de fosfato pode ser mascarados pela diminuição da excreção a nível renal ou pelo aumento da mobilização óssea

2

Fosfato

Hipofosfatemia

Leve: 2,0–2,5 mg/dL
Moderada: 1,0–2,0 mg/dL
Grave: <1,0 mg/dL

Normal: 2,5–4,5 mg/dL

7

3

Potássio

Hipocalemia

Leve a moderada: 2,5–3,5 mmol/L
Grave: <2,5 mmol/L

Normal: 3,6–5,2 mmol/L

Manifestações clínicas ^[1-2,4,8]

- ❑ Bomba de sódio-potássio
- ❑ Condução de impulsos nervosos
 - Arritmias cardíacas, disfunções neuromusculares como paralisia, rabdomiólise, fraqueza e insuficiência respiratória

4

Magnésio

Hipomagnesemia

Leve a moderada: 1,0–1,5 mg/dL
Grave: 1,0 mg/dL

Normal: 1,8–2,5 mg/dL

- ❑ Síntese de ATP
- ❑ Síntese de proteínas
 - Arritmias cardíacas, disfunções neuromusculares como paralisia, rabdomiólise, fraqueza e insuficiência respiratória

8

5

Tiamina
(vitamina B1)

Hipovitaminose B1

Leve: 2,0–2,5 mg/dL
Moderada: 1,0–2,0 mg/dL
Grave: <1,0 mg/dL

Manifestações clínicas ^[1-2,4,8]

- ❑ Cofator das vias metabólicas dependentes da glicose - glicólise e ciclo de Krebs - conversão da glicose em ATP

Sem tiamina: glicose → piruvato | glicose → lactato

- Acidose metabólica, distúrbios neurológicos (beribéri, encefalopatia de Wernicke e psicose de korsakoff)

- ❑ Diminuição de ATP nos miócitos cardíacos
 - Insuficiência cardíaca congestiva
- ❑ Diminuição de ATP nos tecidos cardíacos → liberação de adenosina no plasma
 - Vasodilatação periférica, aumento do débito cardíaco, diminuição da contratilidade cardíaca, arritmias e diminuição da pressão arterial diastólica

9

Manifestações clínicas [1-2, 4]

6

Desequilíbrio de líquidos e retenção de sódio

Bomba de sódio-potássio → Na^+ sai do espaço intracelular
 ↓
 Aumento da **retenção de Na^+** nos rins
 ↓
 Aumento da **retenção de água** devido ao aumento da $[\text{Na}^+]$
 ↓
 Diminuição da excreção renal
 ↓
 → Edema periférico, insuficiência cardíaca

10

American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)^[1]

Tendo em conta os **valores séricos de fosfato, potássio e magnésio**, a descida de um, ou mais, define a SR em três categorias:

Leve

Queda de 10-20%

Moderada

Queda de 20-30%

Grave

Queda >30%

OU

Disfunção de órgãos
devida à diminuição
destes eletrólitos ou
de tiamina

11

CrITÉRIOS para a identificação de adultos em risco^[9]

	Moderate Risk: 2 Risk Criteria Needed	Significant Risk: 1 Risk Criterion Needed
BMI	16-18.5 kg/m ²	<16 kg/m ²
Weight loss	5% in 1 month	7.5% in 3 months or >10% in 6 months
Caloric intake	None or negligible oral intake for 5-6 days OR <75% of estimated energy requirement for >7 days during an acute illness or injury OR <75% of estimated energy requirement for >1 month	None or negligible oral intake for >7 days OR <50% of estimated energy requirement for >5 days during an acute illness or injury OR <50% of estimated energy requirement for >1 month
Abnormal prefeeding potassium, phosphorus, or magnesium serum concentrations^a	Minimally low levels or normal current levels with recent low levels necessitating minimal or single-dose supplementation	Moderately/significantly low levels or minimally low/normal levels with recent low levels necessitating significant or multiple-dose supplementation
Loss of subcutaneous fat	Evidence of moderate loss	Evidence of severe loss
Loss of muscle mass	Evidence of mild or moderate loss	Evidence of severe loss
Higher-risk comorbidities (see Table 4)	Moderate disease	Severe disease

ASPEN, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; BMI, body mass index.

^aPlease note that electrolytes may be normal despite total-body deficiency, which is believed to increase risk of refeeding syndrome.

Figura 5: Critérios do consenso da ASPEN para identificação de pacientes adultos em risco SR (Adaptada de [9])

12

População potencialmente em risco ^[1,8]

Perda de peso não intencional, ingestão baixa de nutrientes, aumento da perda de nutrientes ou diminuição da absorção

- ❑ **Transtornos alimentares** → anorexia nervosa: restrição energética propositada
- ❑ **Jejum prolongado** → greves de fome, recrutas militares, atletas
- ❑ **Distúrbios na saúde mental** → autonegligência na alimentação, ansiedade social
- ❑ **Inseguranças alimentares, ausência de moradia** → moradores de rua, refugiados
- ❑ **Complicações neurológicas** → incapacidade de comunicar as necessidades
- ❑ **Transtorno por abuso de álcool ou outras substâncias** → geralmente associados a uma dieta deficiente em vitaminas e minerais, e alteração do estado de humor leva também a um maior risco de desnutrição
- ❑ **Vômito prolongado ou hiperêmese gravídica** → náuseas e vômitos na gravidez

13

População potencialmente em risco ^[1,8]

Perda de peso não intencional, ingestão baixa de nutrientes, aumento da perda de nutrientes ou diminuição da absorção

- ❑ **Abusos** → situações de abuso físico, sexual ou de negligência, nomeadamente em crianças
- ❑ **Cirurgia pós-bariátrica** → se há um aumento repentino de ingestão após a cirurgia, pode haver uma perda de eletrólitos
- ❑ **Estados de má absorção** → síndrome do intestino curto, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, pancreatite crônica, ressecção do intestino, fibrose cística, estenose pilórica, doença celíaca, etc.
- ❑ **Disfagia e transtornos de motilidade gástrica** → esofagite eosinofílica, acalasia, etc.
- ❑ **Síndrome da Imunodeficiência adquirida**
- ❑ **Câncer** → náuseas, vômitos, anorexia, diarreia devidos à quimioterapia
- ❑ **Pacientes com trauma, cirurgias sem nutrição por longo período, geriátricos e em hemodiálise**

14

Recomendações da ASPEN para o tratamento da SR^[1,4]

Tabela 1: Recomendações da ASPEN para o tratamento da SR (Adaptada de [1])

Eletrólitos	Medir níveis séricos antes de iniciar a nutrição, corrigir os desequilíbrios eletrolíticos e hídricos. Primeiros 3 dias: Monitorizar a cada 12 horas em pacientes de <u>risco elevado</u>. NOTAS: (1) os valores séricos de fosfato, magnésio e potássio podem não refletir as reservas reais totais do corpo, sendo útil a determinação na urina.
Calorias iniciais	24h iniciais: 100-150g/dia (dextrose) ou 10-20 kcal/kg A cada 1 ou 2 dias: avançar 33% do objetivo <u>Risco moderado a grave c/ baixos níveis de eletrólitos;</u> considerar suspensão do início ou do aumento de calorias até suplementação e estabilização dos mesmos. NOTAS: (2) se os valores séricos de fosfato, magnésio e potássio diminuem, considerar uma redução da ingestão em 50%

15

Recomendações da ASPEN para o tratamento da SR^[1,4]

Tabela 1: Recomendações da ASPEN para o tratamento da SR (Adaptada de [1])

Restrição de líquidos	Restringir de modo a manter uma função renal normal e repor as perdas, evitando o aumento de peso. NOTAS: (3) não deve haver um aumento superior a 0,5-1 kg/semana. Caso contrário, pode dever-se ao aumento da retenção de líquidos em 50%
Restrição de proteínas	Nenhuma recomendação
Restrição de sódio	< 1 mmol/kg/dia

16

Recomendações da ASPEN para o tratamento da SR^[1,4]

Tabela 1: Recomendações da ASPEN para o tratamento da SR (Adaptada de [1])

Tiamina	100 mg antes, pelo menos 30 minutos, do início da alimentação ou antes de iniciar IV com dextrose 100 mg/dia 5-7 dias (ou mais em casos de fome grave, alcoolismo crônico, elevada deficiência em tiamina) Um multivitamínico pode ser adicionado na via parenteral ou na oral/entérica durante 10 dias NOTAS: (3) medição dos valores de tiamina não é relevante
Vigilância e cuidados a longo prazo	- sinais vitais a cada 4 horas durante as primeiras 24 horas após o início da ingestão; - função cardiovascular em indivíduos com risco elevado; - metas nutricionais a curto e longo prazo diárias , até que o doente esteja estável (ex: sem suplementação eletrolítica durante 2 dias); -monitorizar peso diário, ingestão e excreção.

NOTA: Recomendações não testadas para populações especiais, tais como, doentes com insuficiência renal → devem ser adaptadas a cada paciente e/ou à instituição

17

Referências

- [1] da Silva JS, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, Cober MP, Evans DC, Greaves JR, Gura KM, Michalski A, Plogsted S, Sacks GS, Tucker AM, Worthington P, Walker RN, Ayers P. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. Nutr Clin Pract. Abr 2020;35(2):178-95. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ncp.10474>
- [2] Reber E, Friedli N, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z. Management of Refeeding Syndrome in Medical Inpatients. J Clin Med. 13 dez 2019;8(12):2202. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm8122202>
- [3] Moreira HB. Síndrome de realimentação: revisão [master's thesis na Internet]. [Porto editor desconhecido]; 2018 [citado 24 out 2023]. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/115489>
- [4] Fernández López MT, López Otero MJ, Álvarez Vázquez P, Arias Delgado J, Varela Correa JJ. Síndrome de realimentación. Farm Hosp. Jul 2009;33(4):183-93. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1130-6343\(09\)72163-4](https://doi.org/10.1016/s1130-6343(09)72163-4)
- [5] Malnutrition and Nutritional Care in the UK - BAPEN [Internet]. InTouch Newsletter; [citado 23 out 2023]. Disponível em: <https://www.bapen.org.uk/e-intouch/issue-86-August-2017/hot-topic.php>
- [6] Jahn HK, Barraclough S, Currell S, Tighe MP. Febrile neutropenia and refeeding syndrome. Arch Dis Child Educ Amp Pract Ed. 7 jul 2016;101(6):296-303. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308850>
- [7] García Martín A, Varsavsky M, Cortés Berdonces M, Ávila Rubio V, Alhambra Expósito MR, Novo Rodríguez C, Rozas Moreno P, Romero Muñoz M, Jódar Gimeno E, Rodríguez Ortega P, Muñoz Torres M. Phosphate disorders and the clinical management of hypophosphatemia and hyperphosphatemia. Endocrinol Diabetes Nutr (English Ed). Mar 2020;67(3):205-15. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.06.004>
- [8] Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP, Lobo DN. Nutrition in clinical practice—the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. Eur J Clin Nutr. 15 ago 2007;62(6):687-94. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sleicn1602854>
- [9] Erratum: Joshua S. V. da Silva. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. Nutr Clin Pract. 2020;35(2):178-195. Nutr Clin Pract. 15 abr 2020;35(3):584-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ncp.10491>

18

Anexo 5. Panfleto elaborado sobre o fármaco gilteritinib, no âmbito de farmácia hospitalar

+ Recomendações

Naúseas e Vômitos [2]

- Tomar o antiemético prescrito pelo médico.
- Beber líquidos (água) e fazer pequenas refeições.
- Evitar alimentos condimentados, fritos ou com cheiro forte.
- Reduzir a cafeína (por exemplo: café, chá); evitar o álcool.

Fadiga [2]

- Alimentação saudável
- Dormir bem

❖ Nunca pare o tratamento ou altere o mesmo sem aviso médico.

❖ Se parar o tratamento entregue a medicação não utilizada ao seu farmacêutico.

Contactos

Farmácia de Ambulatório de Oncologia
| 229 391 585
Hospital Pedro Hispano | 229 391 000
Serviço de Oncologia Médica | 229 391 739



Lave as mãos antes e após a toma da medicação. [2]

Não tomar [2]

-  Toranja, carambola, laranja de Sevilha, nem os seus sumos.
-  Erva de São João (chá de Hipericão).
-  Verifique junto do seu médico e farmacêutico, se todos os medicamentos, suplementos, chás (ou outros produtos naturais) que esteja a tomar, são compatíveis com o seu tratamento. Podem existir interações, que originam perda de eficácia do tratamento e/ou efeitos secundários.

Deve guardar a caixa da medicação à temperatura ambiente.

XOSPATA®

Gilteritinib

MEDICAMENTO SUJEITO A MONITORIZAÇÃO ADICIONAL



[1] Xospata: Resumo das Características do Medicamento
[2] Cancer Care Ontario. Gilteritinib drug formulary. Disponível em: <https://www.cancercareontario.ca/en/drug-formulary/drugs/gilteritinib>

Versão 1 (10-2023)

O que é? [1]

Gilteritinib é um medicamento usado no tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA).

Como deve ser tomado? [1]

 **3 comprimidos**, uma vez por dia à mesma hora todos os dias, com ou sem alimentos.

 Tomar o comprimido com um copo de água. Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido antes de o engolir.

 Se se esquecer de tomar a medicação, tome no mesmo dia, caso ainda falem 12 horas, ou mais, para a próxima dose.

 Se vomitar, não deve tomar uma dose adicional.

 Este medicamento pode provocar tonturas. Se apresentar estes sintomas não deve conduzir ou utilizar máquinas.

 Não é recomendado durante a gravidez e amamentação, fale com o seu médico para aconselhamento de medidas anticoncepcionais.

Possíveis efeitos secundários [1]

Durante o seu tratamento poderão ocorrer os seguintes sintomas:



- Tonturas
- Pressão arterial baixa
- Náuseas
- Diarreias
- Vômitos
- Obstipação
- Retenção de líquidos (inchaço)
- Falta de ar
- Tosse
- Dor nos membros, articulações e músculos
- Cansaço
- Perda de energia

Informe o seu médico se sentir:

- Febre
- Tosse, falta de ar
- Infecções
- Hemorragias
- Diarreia

+ Recomendações

Diarreia [2]

- Ao primeiro sinal de fezes moles, tomar o antidiarreico escrito pelo médico.
- Beber líquidos (água) e fazer pequenas refeições.
- Informar o seu médico (caso não passe em 24h com medicação antidiarreica).

Obstipação [2]

- Comer alimentos ricos em **fibra**s (frutas com casca, vegetais, cereais integrais).
- Beber líquidos.
- Informar o seu médico caso se agrave.

Reações cutâneas, secura, prurido [2]

- Proteger a pele do frio e do sol.
- Usar proteção solar.
- Lavar a pele com água morna e sabonete neutro.
- Evitar produtos perfumados ou que sequem a pele.
- Hidratação oral.

Anexo 6. Panfleto elaborado sobre o fármaco acalabrutinib, no âmbito de farmácia hospitalar

+ Recomendações

Naúseas e Vômitos ^[2]

- Tomar o antiemético prescrito pelo médico.
- Beber líquidos (água) e fazer pequenas refeições.
- Evitar alimentos condimentados, fritos ou com cheiro forte.
- Reduzir a cafeína (por exemplo: café, chá); evitar o álcool.

Fadiga ^[2]

- Alimentação saudável
- Dormir bem

❖ Nunca pare o tratamento ou altere o mesmo sem aviso médico.

❖ Se parar o tratamento entregue a medicação não utilizada ao seu farmacêutico.

Contactos

Farmácia de Ambulatório de Oncologia | 229 391 585
Hospital Pedro Hispano | 229 391 000
Serviço de Oncologia Médica | 229 391 739



Lave as mãos antes e após a toma da medicação. ^[2]

Não tomar ^[2]

-  Toranja, carambola, laranja de Sevilha, nem os seus sumos.
-  Erva de São João (chá de Hipericão).
-  Verifique junto do seu médico e farmacêutico, se todos os medicamentos, suplementos, chás (ou outros produtos naturais) que esteja a tomar, são compatíveis com o seu tratamento. Podem existir interações, que originam perda de eficácia do tratamento e/ou efeitos secundários.

Deve guardar a caixa da medicação à temperatura ambiente.

CALQUENCE®

Acalabrutinib

MEDICAMENTO SUJEITO A MONITORIZAÇÃO ADICIONAL



[1] Calquence: Resumo das Características do Medicamento
[2] Cancer Care Ontario. Acalabrutinib drug/formulary. Disponível em: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/acalabrutinib>

Versão 1 (10-2023)



O que é? ^[1]

Acalabrutinib é um medicamento usado no tratamento da leucemia linfocítica crónica (LLC).

Como deve ser tomado? ^[1]

-  **1 cápsula, duas vezes por dia (12 em 12 horas) com ou sem alimentos, sempre às mesmas horas.**
-  Tomar a cápsula com um copo de água. Não abrir, mastigar ou dissolver a cápsula antes de a engolir.
-  Se se esquecer de tomar a medicação, **não tome no mesmo dia, caso já se tenham passado mais de 3 horas.**
-  Se vomitar, não deve tomar uma dose adicional.
-  Este medicamento pode provocar fadiga e tonturas. Se apresentar estes sintomas não deve conduzir ou utilizar máquinas.
-  Não é recomendado durante a gravidez e amamentação, fale com o seu médico.

Possíveis efeitos secundários ^[1]

Durante o seu tratamento poderão ocorrer os seguintes sintomas:



- Cefaleias
- Tonturas
- Dor abdominal
- Náuseas
- Diarreias
- Vômitos
- Obstipação
- Tosse
- Erupções cutâneas
- Equimoses
- Cansaço
- Perda de energia
- Dor musculoesquelética

Informe o seu médico se sentir:

- Febre
- Tosse, falta de ar
- Infecções
- Hemorragias
- Diarreia

+ Recomendações

Diarreia ^[2]

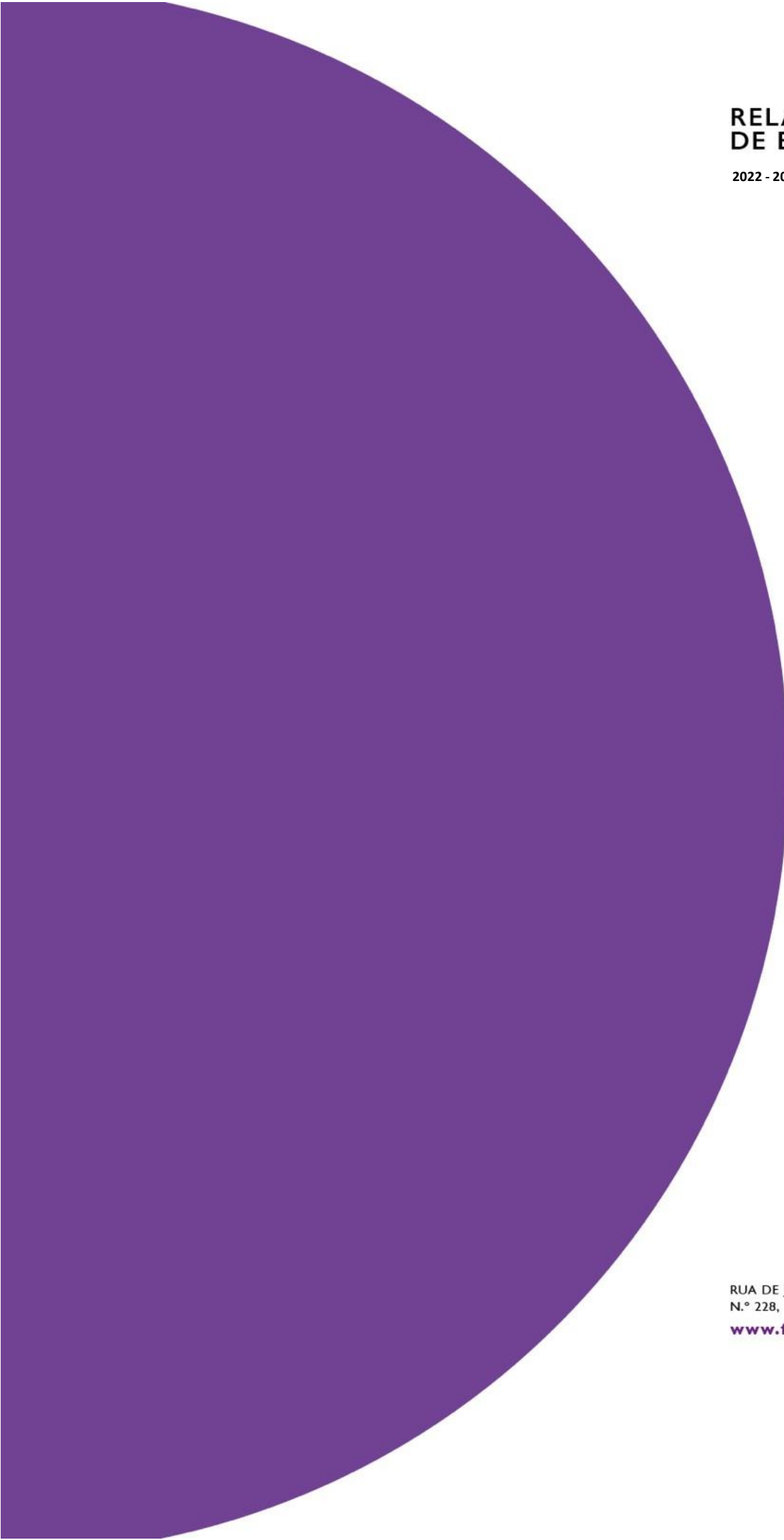
- Ao primeiro sinal de fezes moles, tomar o antidiarreico escrito pelo médico.
- Beber líquidos (água) e fazer pequenas refeições.
- Informar o seu médico (caso não passe em 24h com medicação antidiarreica).

Obstipação ^[2]

- Comer alimentos ricos em fibras (frutas com casca, vegetais, cereais integrais).
- Beber líquidos.
- Informar o seu médico caso se agrave.

Erupções cutâneas ^[2]

- Proteger a pele do frio e do sol.
- Usar proteção solar.
- Lavar a pele com água morna e sabonete neutro.
- Evitar produtos perfumados ou que sequem a pele.
- Hidratação oral.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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