



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Maria Helena de Quadros Flores e Santos

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Maria Helena de Quadros Flores e Santos

Hospital da Luz - Arrábida

setembro a outubro de 2023

Farmácia Falcão

novembro de 2023 a março de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Inês Leal

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Elisabete Caetano

Abril de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 19 de abril de 2024

Maria Helena de Quadros Flores e Santos

Resumo

O presente documento relata a minha experiência na última unidade curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, o estágio curricular. Esta unidade curricular com duração de seis meses, compreendeu um período de estágio de dois meses nos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Luz – Arrábida, e um estágio de quatro meses na Farmácia Falcão.

Nos primeiros meses, durante o estágio hospitalar, foi-me apresentado o papel do farmacêutico no ambiente hospitalar. O estudo aprofundado, o rigor em todos os procedimentos e o trabalho integrado com os vários profissionais de saúde, com a finalidade de prestar o melhor cuidado a cada doente, são algo que pretendi refletir nas atividades que destaco neste relatório. Em primeiro lugar, a produção de fichas de seguimento farmacêutico para a medicação oncológica dispensada em ambulatório, com objetivo de alertar cada doente para efeitos adversos específicos. Depois, a preparação de medicamentos citotóxicos, especificando a preparação de um intravítreo de aflibercept. A terceira e última atividade destaca a importância da monitorização da terapêutica, no caso específico da vancomicina. Durante o estágio em farmácia comunitária, verifiquei a importância do farmacêutico na comunidade, como figura próxima e disponível, e como a abordagem científica ao atendimento é uma mais valia. Neste âmbito, são destacadas atividades como o estudo da segurança e eficácia do uso concomitante de acetilcisteína e paracetamol. Focando a experiência no atendimento, destacam-se o tratamento sintomático de Larva Migrans Cutânea e também o uso da rifaximina como tratamento continuado. Numa vertente mais direcionada para a saúde pública e ambiental, é analisada a pertinência da sensibilização para a eliminação segura e ecológica de agulhas.

Este relatório inclui uma análise aprofundada sobre a pertinência da suplementação de vitamina D e o papel do farmacêutico no seu aconselhamento, considerando evidências recentes e normas clínicas. Por fim, é examinada a complexidade da dependência de benzodiazepinas, com foco específico no tratamento da insónia, explorando os desafios clínicos e terapêuticos associados a essa problemática.

Agradecimentos

Num percurso mais longo que o esperado, uma verdadeira epopeia que contou até com uma pandemia, tenho o privilégio de saber que uma página nunca será suficiente para os agradecimentos que merecem todos os que me rodearam durante estes anos, mas aqui fica uma tentativa.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, em especial à Professora Doutora Beatriz Quinaz pelo apoio e preocupação, pela exigência e proximidade.

Ao Hospital da Luz - Arrábida e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos e do Aprovisionamento pelo acolhimento desde o primeiro dia. Agradeço especialmente à Inês por me ter acompanhado e ensinado tanto, pelo seu exemplo de postura e dedicação, pela exigência e sobretudo pela amizade.

À Farmácia Falcão e à Dra. Elisabete por 4 meses de aprendizagem e de desafios, a presenciar o quotidiano do farmacêutico e o impacto que pode ter na vida de cada pessoa.

À Missão País por ter sido muito mais que uma semana, por ter sido acolhimento, transformação e envio. Por me ensinar desde 2020 o valor infinito de cada pessoa e a descer depressa ao encontro de todos. Por ter dado nova luz aos meus anos na faculdade, por todos os amigos e oportunidades que trouxe. Ao Manel por me ensinar a confiar.

Aos meus amigos, que me surpreendem todos os dias com o seu amor alegre e sincero.

Aos amigos da faculdade, que comigo suportaram o Complexo e o complexo. À Bia pelo caminho partilhado. À Isabel por ser sempre exigente. Ao Abel por saber escutar.

Às amigas de casa por partilharmos alegrias, tristezas, e principalmente grandes amizades.

À Bia por ser mais uma irmã.

Aos amigos de sempre que, perto ou longe, acompanham e vivem as minhas aventuras, desventuras e “florómenos”. À Equipa que viveu comigo cada tropeção e cada alegria.

À Maria: obrigada por tudo!

À minha família, especialmente aos meus pais, Teresa e Constantino, por serem tão normais e, até nisso, serem extraordinários.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos.....	v
Índice geral.....	vi
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas.....	viii
Índice de Anexos.....	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	2
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar.....	2
1. Contextualização do estágio curricular	2
2. Cronograma e sua explicação	3
Atividade 1: Produção de fichas de Seguimento Farmacêutico	5
Atividade 2: Medicamentos citotóxicos – Preparação de um intravítreo de aflibercept	7
Atividade 3: Monitorização Terapêutica da Vancomicina: intervenção farmacêutica.....	9
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária.....	12
1. Contextualização do estágio curricular	12
2. Cronograma e sua explicação	13
Atividade 1: Segurança e eficácia do uso concomitante de acetilcisteína e paracetamol	15
Atividade 2: Tratamento sintomático de Larva Migrans Cutânea.....	17
Atividade 3: Tratamento continuado com rifaximina	19
Atividade 4: Sensibilização para o uso responsável do Agulhão	21
Parte 2 – Temas de desenvolvimento.....	23
Tema 1 – Suplementação de vitamina D: papel do farmacêutico	23
1.1 Introdução	23
1.2 Vitamina D.....	23
1.2.1 Definição e metabolismo.....	23
1.2.2 Determinação sérica da vitamina D.....	24
1.2.3 Quem deve fazer determinação sérica de vitamina D	25
1.2.4 Valores padrão.....	26
1.3 Suplementação de vitamina D.....	27
1.3.1 Suplementação disponível.....	27
1.3.2 Excesso de vitamina D	29
1.3.3 Interações farmacológicas	29
1.3.4 Papel do farmacêutico	30

1.4 Conclusão	31
Tema 2 – Dependência de benzodiazepinas e abordagem do lorazepam como hipnótico.....	32
2.1 Introdução	32
2.2 Benzodiazepinas.....	32
2.2.1 Farmacocinética	33
2.2.2 Mecanismo de ação	34
2.2.3 Indicações terapêuticas.....	34
2.2.4 Efeitos adversos.....	35
2.2.5 Habituação e dependência.....	35
2.2.6 Interações farmacológicas	36
2.3 Tratamento de insónia	36
2.3.1 Benzodiazepinas como hipnóticos	37
2.3.2 Lorazepam.....	37
2.3.3 Tratamento não farmacológico da insónia	39
2.3.4 Alternativas farmacológicas para tratamento da insónia.....	40
2.3.5 Medicamentos não sujeitos a receita médica e suplementos alimentares	41
2.4 Conclusão.....	41
Conclusão global.....	43
Bibliografia	44
Anexos.....	50

Índice de Figuras

Figura 1 - Ação da acetilcisteína como antídoto em caso de intoxicação por paracetamol.	15
Figura 2 - Ciclo de vida dos parasitas causadores de Larva Migrans Cutânea	17
Figura 3 – Metabolismo e efeitos da vitamina D.	24
Figura 4 - Estruturas químicas do clordiazepóxido (A) e do alprazolam (B).....	32
Figura 5 - Estrutura química do lorazepam	38

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio hospitalar.....	3
Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária	13
Tabela 3 - Classificação de insuficiência/deficiência em 25(OH)D consoante concentração sérica	26
Tabela 4 - Suplementação diária de vitamina D segundo idade.....	27
Tabela 5 - Exemplos de formulações disponíveis de colecalciferol (MSRM)	28

Índice de Anexos

Anexo 1 - Folheto de informação relativo aos contentores Agulhão e VALORMED.....	50
Anexo 2 - Apresentação formação interna sobre suplementação de vitamina D	51

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

1,25(OH)₂D: 1,25- dihidroxicolecalciferol

25(OH)D: 25-hidroxicolecalciferol

AFP: Associação de Farmácias de Portugal

AUC: *Area Under the Curve*/Área Sob a Curva

COVID-19: *Coronavirus Disease 2019*/Doença por coronavírus 2019

CYP450: Citocromo P450

DCI: Denominação Comum Internacional

DGS: Direção Geral da Saúde

EMA: Agência Europeia do Medicamento

EPI: Equipamento de Proteção Individual

GABA: Ácido γ -aminobutírico

ICH: *International Council of Harmonization*

LC-MS/MS: *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*

MIC: *Minimum Inhibitory Concentration*/Concentração Mínima Inibitória

MRSA: *Meticillin Resistant Staphylococcus aureus*/Staphylococcus aureus resistente a Meticilina

MSRM: Medicamento Sujeito a Receita Médica

NAPQI: N-Acetil-p-benzeno-Quinona Imina

PAPA: Programa de Apoio à Prescrição Antibiótica

PIGF: *Placental Growth Factor*/Fator de Crescimento Placentar

PTH: Hormona Paratiroideia

RCM: Resumo das Características do Medicamento

RNA: Ácido Ribonucleico

SNC: Sistema Nervoso Central

TSDT: Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

UI: Unidades Internacionais

UPC: Unidade de Preparação de Citotóxicos

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*/Fator de Crescimento Endotelial Vascular

VEGFR: *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*/Recetor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar decorreu no Hospital da Luz Arrábida, em Vila Nova de Gaia, sob orientação da Dra. Inês Leal, durante os meses de setembro e outubro de 2023. O hospital da Luz Arrábida é uma unidade hospitalar de primeira linha que serve o Porto e a região norte de Portugal, trabalhando em articulação com as unidades Hospital da Luz do Norte - Póvoa de Varzim, Aveiro, Guimarães, Vila Real – e também com as clínicas Hospital da Luz. Entre os serviços disponibilizados, que incluem consultas de diferentes especialidades médicas e cirúrgicas, internamento, exames e análises clínicas, destacam-se a Maternidade, o Atendimento Urgente 24 horas e o Hospital de Dia Oncológico. ^[1]

Os Serviços Farmacêuticos localizam-se no piso 1 em conjunto com o Serviço de Aprovisionamento, com exceção da Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC), localizada no piso 4 e dos Armazéns de Inflamáveis e de Gases Medicinais, situados no exterior do hospital. No piso 1 encontra-se a sala de reembalagem de medicamentos, o laboratório de preparação de produtos não estéreis, a sala de ensaios clínicos, o armazém de segurança e a zona de armazenamento dos medicamentos organizada segundo Denominação Comum Internacional (DCI) e forma farmacêutica, tendo em conta doses e prazos de validade. Como estabelecido, os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes são armazenados numa zona separada, respeitando um circuito de dispensa separado do restante. Existe também uma área para a distribuição de medicação, contígua a um local para receção de encomendas.

Em termos informáticos são usados essencialmente 4 programas: *Medicine One*® para validação das prescrições, *xFarma*® para gestão da distribuição individualizada de dose unitária, *OncoFarma*® específico para doentes oncológicos e *DoseMe*® para monitorização terapêutica de antibióticos.

Os serviços farmacêuticos do hospital liderados pela Diretora do Serviço, Dra. Alexandra Madureira, têm uma equipa composta por 4 Farmacêuticos, 3 Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) e 1 Auxiliar de Farmácia.

2. Cronograma e sua explicação

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio hospitalar

Atividade \ Semana	setembro				outubro			
	1	2	3	4	5	6	7	8
Leitura de “Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar” e “Manual de Preparação de Citotóxicos”								
Distribuição Clássica de Medicação (método <i>kanban</i>)								
Distribuição Individualizada em Dose Unitária								
Observação e apoio na reembalagem de medicamentos								
Receção de encomendas, controlo de <i>stock</i> e validades								
Observação da validação e validação supervisionada de prescrições médicas								
Dispensa e controlo de <i>stock</i> de estupefacientes e psicotrópicos								
Observação e apoio na manipulação de medicamentos citotóxicos								
Observação da validação de protocolos de oncologia								
Preparação de produtos não estéreis								
Dispensa de medicamentos oncológicos em ambulatório								
Formação “ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2)”								
Formações internas sobre farmacocinética da vancomicina e de aminoglicosídeos								
Observação do papel do farmacêutico em ensaios clínicos								
Observação da monitorização da farmacocinética da vancomicina e ajuste de doses								

Na tabela 1 estão descritas as atividades principais desenvolvidas no dia a dia do estágio hospitalar. Grande parte do meu dia era passada a acompanhar os técnicos de farmácia: durante as manhãs, na distribuição clássica de medicação para os diferentes Serviços do hospital e, durante a tarde, na distribuição em dose unitária para os pisos de internamento. Acompanhei também o trabalho da Auxiliar de Farmácia sobretudo na receção de encomendas, verificação de temperatura dos diferentes espaços dos serviços farmacêuticos e gestão dos armazéns de inflamáveis e de gases medicinais. Considero que este contacto

com as várias profissões da área farmacêutica foi algo que enriqueceu muito o meu estágio, permitindo também entender a importância da articulação das diferentes tarefas nos serviços farmacêuticos. Sempre que possível, observei a Dra. Ana Seabra na validação de prescrições médicas, tendo tido oportunidade, numa fase posterior e sempre supervisionada, de fazer essa validação em primeira mão. A observação desta atividade inerentemente farmacêutica, a oportunidade de passar da observação à ação e sobretudo a discussão de casos com a Dra. Ana foram essenciais para compreender o papel do farmacêutico hospitalar. A validação de prescrições é efetuada através da plataforma *Medicine One*® que é utilizada por médicos, enfermeiros e farmacêuticos, estando assim disponíveis todos os dados sobre cada doente o que permite uma visão global, necessária ao processo de validação. Fui compreendendo o quotidiano de um farmacêutico hospitalar ao acompanhar a minha monitora, Dra. Inês Leal, nomeadamente na dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, na validação de protocolos oncológicos e na preparação de medicamentos citotóxicos. Desde a primeira semana, foi-me dada a oportunidade de auxiliar na preparação de medicamentos citotóxicos, tanto na sala de apoio, como na sala limpa. O apoio na preparação de citotóxicos na sala limpa, resumia-se na entrega de material e medicamentos, através da câmara de entrada de material, ao manipulador, mantendo a técnica asséptica, e do mesmo modo e sob supervisão, a entrega do medicamento etiquetado, através da câmara de saída de material, ao farmacêutico na sala de apoio, mantendo sempre o fluxo unidirecional de trabalho. Pude também assistir à dispensa de medicamentos oncológicos em hospital de dia, uma oportunidade rara de ter contacto direto com o paciente. A dispensa de medicamentos oncológicos conta com várias consultas, a primeira com foco na informação sobre o medicamento em causa, e posteriormente consultas de seguimento telefónicas e presenciais sempre que o doente necessite de renovar a medicação.

Durante o segundo mês de estágio assisti a formações internas de cerca de 2 horas direcionadas aos farmacêuticos e médicos do Programa de Apoio à Prescrição Antibiótica (PAPA), sobre a farmacocinética da vancomicina e de aminoglicosídeos. Além da parte teórica, existiu uma parte prática de apresentação da plataforma a ser usada pelos serviços farmacêuticos, para permitir a monitorização e ajuste de doses de antibióticos, de modo a assegurar que a sua concentração se encontre dentro da janela terapêutica. Posteriormente tive oportunidade de observar a utilidade desta ferramenta e o impacto que esta cooperação entre médicos e farmacêuticos pode ter em termos de resultados terapêuticos.

Atividade 1: Produção de fichas de Seguimento Farmacêutico

Durante o meu estágio, uma das componentes de trabalho dos serviços farmacêuticos que mais acompanhei foi o acompanhamento de tratamentos oncológicos. Tive oportunidade de assistir à dispensa de medicamentos oncológicos em hospital de dia, processo que conta com uma breve consulta de seguimento farmacêutico. A intervenção do farmacêutico faz parte de uma estratégia multidisciplinar para promover a adesão à terapêutica e a monitorização de sintomas.^[2,3] Existe, para cada medicamento, uma ficha detalhada que é usada como material de apoio por parte do farmacêutico para facilitar a comunicação com o doente. Na primeira consulta, além de explicar a posologia, o modo de administração e sensibilizar o doente para a importância de adesão ao tratamento, o farmacêutico deve alertar para possíveis efeitos adversos do medicamento, como agir e como evitar algumas situações. Posteriormente, é feito com regularidade um acompanhamento telefónico por parte dos serviços farmacêuticos, sendo um dos intuitos verificar a tolerância do doente a possíveis efeitos adversos.

De cada vez que há nova dispensa de medicação, é feita, como já referido, uma consulta presencial de seguimento farmacêutico para a qual existe uma ficha geral de seguimento. Esta ficha tem a desvantagem de ter listados apenas os efeitos adversos mais comuns da medicação oncológica (como náuseas, vômitos, diarreia, cefaleias, cansaço, anorexia, entre outros) e não os efeitos de cada medicamento específico, sendo a educação do doente para os efeitos adversos algo de grande importância para promover adesão à terapêutica. Assim, foi-me proposto pela Diretora dos serviços farmacêuticos que iniciasse o processo de produzir fichas de seguimento farmacêutico baseando-me em fontes como eviQ, BC Cancer e o Resumo das Características do Medicamento (RCM). Estas fichas de seguimento devem ser aprovadas para uso em toda a rede Hospital da Luz e assim, com a minha pesquisa, recolhi apenas o conteúdo para posterior aprovação. Ficaram em processo de aprovação, as fichas de seguimento para seguimento de tratamentos com enzalutamida, tamoxifeno, venetoclax, abiraterona, anagrelida e carbozantinib.

Destaco a ficha de seguimento da abiraterona, um fármaco de uso exclusivo hospitalar, indicado para o tratamento de cancro da próstata metastático resistente à castração. O seu mecanismo de ação resume-se na inibição da biossíntese de androgénios.^[4] A abiraterona, inibe seletivamente a enzima CYP17, expressa em tecido testicular, suprarrenal e tumoral prostático, sendo essencial para a biossíntese androgénica. Os níveis de testosterona após início de tratamento com abiraterona tornam-se residuais.^[2,3] Os efeitos adversos mais

frequentes incluem fadiga, diarreia, retenção de líquidos, alteração da função hepática e infecções urinárias.^[5,6,7]

Esta foi uma atividade que permitiu, não só o aprofundamento de conhecimentos sobre as substâncias ativas estudadas, mas também verificar a aplicação prática destes conhecimentos para produzir melhores resultados em saúde no hospital. Sendo um processo moroso, penso que seja uma mais valia para exercer uma prática clínica realmente personalizada, tendo em conta cada doente como pessoa com características e respostas específicas diferentes. A existência de uma equipa multidisciplinar para acompanhar doentes oncológicos tem grande utilidade para prestar os melhores cuidados a cada doente, sendo particularmente valiosa no acompanhamento de doentes a fazer medicação oncológica oral. Para promover a adesão à terapêutica será mais eficaz uma intervenção em várias fases, sendo importante o contacto pessoal e também o uso de tecnologia.^[2,3]

Atividade 2: Medicamentos citotóxicos – Preparação de um intravítreo de aflibercept

Ao longo de todo o meu estágio, foi-me permitido assistir e apoiar a preparação de medicamentos citotóxicos, não só na sala de apoio (zona negra) em que se dá a dupla verificação de protocolos e se prepara todo o material necessário à manipulação, mas também na sala de preparação de citotóxicos (zona branca). Esta é uma importante área de intervenção do farmacêutico hospitalar, tendo a sua prática um elevado risco inerente. Numa fase anterior à manipulação, é necessária a validação dos protocolos de tratamento por um farmacêutico.^[8]

Seguindo o Manual de Preparação de Citotóxicos elaborado pelo Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, eram sempre respeitadas as boas práticas, de maneira a garantir a eficácia e segurança destes medicamentos. Qualquer pessoa com acesso à UPC, deve estar desprovida de acessórios, envergar uma farda limpa e usar adicionalmente Equipamento de Proteção Individual (EPI) - bata, touca, protetores de sapatos, óculos e luvas - que cumpre requisitos específicos e é descartado no final.^[8]

Para a preparação de medicamentos para administração intravítrea existe um protocolo específico com vista a garantir a assépsia de todo o processo. Os colaboradores que manuseiam o medicamento vestem farda e EPI totalmente descartáveis e exclusivos para esta preparação. Durante o estágio pude observar a preparação de várias injeções de aflibercept, de modo a maximizar a utilização de cada frasco da solução de aflibercept. Esta prática permite reduzir os custos do medicamento, poupar tempo de preparação aquando da administração, e aumentar a segurança do doente, ao administrar rigorosamente a quantidade de fármaco prescrita.^[9]

O aflibercept está disponível em Portugal como solução injetável em seringa pré-cheia ou em frasco para injetáveis, devendo ser sempre administrado por um médico com experiência na administração de injeções intravítreas.^[10] O aflibercept é uma proteína recombinante que atua como inibidor ligando-se ao Fator de Crescimento Endotelial Vascular-A (VEGF-A) e ao Fator de Crescimento Placentar (PIGF), tendo maior afinidade para estes ligandos do que os recetores endógenos, os recetores VEGF (VEGFR). Estes ligandos pertencem à família VEGF de fatores angiogénicos, contribuindo para neovascularização patológica e permeabilidade excessiva. Ao ligar-se ao VEGF-A e ao PIGF, o aflibercept bloqueia a ligação dos mesmos aos VEGFR e assim, previne os efeitos mencionados acima.^[10,11,12]

O aflibercept está indicado para adultos no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular, tratamento da perda de visão devido a edema

macular secundário a oclusão da veia retiniana, tratamento da perda de visão devido a edema macular diabético ou devido a neovascularização coroideia associada à miopia patológica.^[10,11] Estas patologias têm natureza crónica, assim o tratamento não tem objetivo de cura, mas sim de travar o seu desenvolvimento. É necessária uma monitorização a longo prazo, geralmente com necessidade de administração mensal ou trimestral do medicamento.^[9] Há também indicação em recém-nascidos prematuros para tratamento de retinopatia da prematuridade.^[10,11]

A observação da manipulação deste e de outros medicamentos citotóxicos foi uma das experiências mais enriquecedoras do meu estágio. Sendo uma área com a qual não tinha tido ainda contacto durante o meu percurso académico, despertou-me muito interesse. Tive o privilégio de ser ensinada e receber as ferramentas necessárias desde o primeiro dia para que nenhuma dúvida ficasse por esclarecer. Impressionaram-me o conhecimento, o rigor e o profissionalismo de todos os que se cruzaram comigo e o facto de este ser um procedimento personalizado, uma vez que cada preparação tinha como finalidade cumprir um protocolo de tratamento específico para um doente determinado.

Atividade 3: Monitorização Terapêutica da Vancomicina: intervenção farmacêutica

Em outubro, como já foi referido, assisti a formações direcionadas a médicos e farmacêuticos do Programa de Apoio à Prescrição de Antibióticos (PAPA) sobre farmacocinética da vancomicina e aminoglicosídeos. O PAPA é um programa que tem como objetivo a “otimização da terapêutica antimicrobiana, evitando a prescrição desnecessária, o prolongamento inadequado ou o impacto ecológico desnecessariamente alargado”, usando metodologias educacionais, sendo também responsável por produzir métricas e indicadores de prescrição. Faz parte do papel do PAPA a avaliação e validação, até 72 horas após prescrição, de antibióticos como quinolonas, carbapenemes, ceftolozano/tazobactam, cefatazidima/avibactam, colistina, vancomicina, linezolid, daptomicina e outros. O PAPA é gerido pelo Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), um programa prioritário da Direção Geral da Saúde (DGS), cujo objetivo é diminuir a incidência de infeções associadas a cuidados de saúde, promover o uso responsável de antimicrobianos e reduzir a taxa de microorganismos com resistência adquirida. ^[13]

No âmbito do PAPA, foram promovidas pela diretora dos serviços farmacêuticos, estas formações de cerca de 2 horas sobre farmacocinética. Contaram com uma parte prática de apresentação da plataforma *DoseMe*® a implementar nos serviços farmacêuticos para prever a necessidade de ajustes de dose destes antibióticos e permitir assim a monitorização terapêutica. Após esta formação tive oportunidade de verificar a utilidade desta plataforma que segue o modelo *bayesiano*, baseando-se em modelos populacionais. Ao introduzir na plataforma os dados bioquímicos do doente - nomeadamente idade, peso e clearance da creatinina - e os valores de concentração do medicamento em pico e/ou vale é possível prever se será necessário ajustar a dose ou regularidade/horário de toma. Esta plataforma permite a criação de perfis para cada doente e assim é possível acompanhar a evolução do doente e ter previsões cada vez mais rigorosas. ^[14]

A vancomicina é um glicopéptido com ação contra bactérias Gram positivo, tendo ação bactericida, ao inibir a síntese da parede celular ao ligar-se ao terminal d-Alanil-d-Alanina. É usada para tratamento de infeções causadas por bactérias Gram positivo, o que inclui *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina (MRSA). Tem fraca absorção gastrointestinal, sendo a via oral usada apenas para casos de colite pseudomembranosa. Assim, habitualmente é administrada por via endovenosa sendo excretada sem grandes alterações pela urina através de filtração glomerular, uma vez que sofre reduzido metabolismo. A *clearance* da

vancomicina é menor em doentes com compromisso renal havendo necessidade de ajuste de dose, para diminuir risco de acumulação do fármaco.^[15, 16] A distribuição deste fármaco segue um modelo multicompartimental sendo particularmente importante que, na monitorização do tratamento, seja tido em conta o valor de peso real e não o peso ideal. Embora fatores como peso, idade e *clearance* renal sejam importantes, existe uma percentagem considerável de variabilidade numa mesma população. Assim, cálculos baseados apenas nesses fatores poderão resultar em doses sub ou sobreterapêuticas, podendo neste último caso resultar em nefrotoxicidade. Está indicada a monitorização terapêutica nos doentes a quem seja prescrito tratamento com vancomicina durante mais de 48 horas.^[17,18] A vancomicina manifesta atividade independente da concentração (ou dependente do tempo) e assim a previsão da sua eficácia é avaliada primariamente a partir da divisão da área sob a curva (AUC) pela Concentração Mínima Inibitória (MIC). Para verificar que a concentração do fármaco se encontra dentro da janela terapêutica é avaliado se o valor da AUC/MIC é superior a 400 mg/h/L e inferior a 600 mg/h/L.^[15,17,18] O cálculo destes dados implica que os valores de concentração em vale e em pico sejam conhecidos. Um dos fatores críticos para a monitorização do tratamento são os tempos de colheita. Tendo isso em conta, existiam nos serviços esquemas com os tempos corretos para colheita de amostras. Caso a administração de vancomicina seja por perfusão intermitente (convencional) e tendo em conta que a semivida do fármaco é de cerca de 4 horas, deve ser feita a colheita em pico, 1 a 2 horas após o final da administração e a colheita em vale, no máximo 30 minutos antes da administração seguinte. No caso da perfusão contínua poderá fazer-se a colheita no mínimo 24 horas após início do tratamento, sendo que nesse caso o objetivo será que o valor da concentração seja estável.^[17]

Após a implementação desta plataforma, tive oportunidade de verificar como a monitorização terapêutica da vancomicina, particularmente em doentes com compromisso renal, é uma prática importante. Ao incluir os diferentes profissionais do PAPA nesta formação e na implementação da monitorização terapêutica foi possível uma abordagem multidisciplinar desta questão. Assim, é possível descrever as diferentes fases do processo: o antibiótico é prescrito pelo médico, sendo o seu uso avaliado e aprovado nas 72 horas seguintes pelo PAPA, a farmácia envia o antibiótico, o enfermeiro administra o fármaco e colhe no tempo adequado as amostras que serão analisadas pelo laboratório, quanto à concentração sérica de vancomicina, o farmacêutico com o apoio da plataforma, e tendo em conta o doente a ser tratado, avalia esses resultados e comunica com o médico, caso identifique necessidade de alteração do plano de tratamento inicial. Durante o meu estágio

pude verificar vários casos em que a monitorização da terapêutica, foi uma mais valia, situações em que foi necessário omitir doses de modo a não atingir concentrações tóxicas, ou outras em que houve alteração de dose com manutenção da regularidade de toma, confirmando assim ser uma componente essencial da prática clínica, ao contribuir para a eficácia do tratamento e redução de efeitos adversos.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em Farmácia Comunitária decorreu na Farmácia Falcão entre novembro de 2023 e março de 2024, sob a orientação da Dra. Elisabete Caetano, Diretora Técnica da farmácia.

A Farmácia Falcão é associada da Associação de Farmácias de Portugal (AFP) e pertence ao grupo de Farmácias Cruz & Reis. Conta com uma equipa formada por 5 Farmacêuticos e 2 Técnicas de Farmácia, sendo o seu horário de funcionamento de segunda-feira a sábado das 9h às 22h e aos domingos e feriados das 10h às 22h.

Localizada na Praceta Professor Egas Moniz, anexa à Avenida da Boavista, na zona da Foz do Porto, a Farmácia Falcão encontra-se na proximidade de zonas residenciais, ginásios e uma quantidade considerável de clínicas de várias especialidades, nomeadamente clínicas dentárias e estéticas. Os clientes da farmácia correspondem maioritariamente a uma população habitual e fidelizada, com diferentes faixas etárias, contando também com clientes pontuais, como turistas. Contribui para esta fidelização a gama de serviços regulares disponibilizados pela farmácia como o serviço de vacinação, medição da tensão arterial, colocação de MAPA (Monitorização em Ambulatório da Pressão Arterial), consultas de podologia e de nutrição. Adicionalmente dispõe de serviços não regulares como rastreios auditivos ou aconselhamento dermatológico. Tendo exposta uma grande variedade de produtos cosméticos e uma equipa empenhada no seu aconselhamento, a Farmácia Falcão é procurada pelos seus clientes também para este tipo de serviço.

A área de atendimento ao público dispõe de 3 balcões de atendimento, rodeados por lineares onde estão expostos maioritariamente produtos de dermocosmética, produtos de cuidado capilar, higiene dentária e cuidado infantil. No interior da farmácia existe um gabinete de atendimento, uma zona de receção de encomendas e um espaço de armazenamento para medicamentos. O sistema informático utilizado para as várias tarefas, desde o atendimento à receção de encomendas é o *4DigitalCare®*.

2. Cronograma e sua explicação

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

Atividade \ Mês	nov	dez	jan	fev
Receção de encomendas e marcação de preços				
Armazenamento de produtos				
Controlo de <i>stock</i> e gestão de prazos de validade				
Devolução de produtos				
Medição de tensão arterial				
Observação de atendimentos				
Atendimento com supervisão				
Atendimento autónomo				
Aconselhamento e dispensa de produtos farmacêuticos				
Processamento de receituário e faturação				
Participação em formações				
Dispensa de medicação hospitalar				

Na tabela 2 estão descritas as principais atividades no meu tempo de estágio na Farmácia Falcão. Os primeiros meses foram passados essencialmente em tarefas de *back office*, como confirmação e receção de encomendas, marcação de preços e posterior organização dos produtos rececionados. Este tipo de tarefas permitiu uma crescente familiaridade com o programa da farmácia, com o seu espaço físico e sobretudo com os medicamentos e outros produtos existentes. Estas tarefas, inserindo-se no quotidiano da farmácia, fizeram parte de todo o meu estágio. O controlo de *stocks* e validades foi também uma tarefa transversal a todo o estágio e que permitiu, não só um melhor conhecimento dos diferentes produtos da farmácia, mas também perceber a importância da organização e gestão uniformes como uma boa prática.

No final do segundo mês de estágio tive oportunidade de assistir a atendimentos realizados pelos diferentes profissionais da Farmácia Falcão, tendo numa fase posterior começado a fazer atendimentos com supervisão e, entretanto, autonomamente. Depois da fase de observação, os atendimentos com supervisão foram uma mais valia para me adaptar às diferentes etapas, desde o primeiro momento do atendimento até à dispensa dos produtos,

englobando todos os passos do sistema informático e do atendimento em si. Este foi um período desafiante em que tive de reaprender a importância de escutar cada utente, sabendo que a farmácia não se limita a vender produtos, mas presta um serviço de saúde a cada pessoa. Assim, é importante saber ouvir e saber questionar adequadamente, de forma a prestar o melhor aconselhamento possível. Outra dificuldade na fase de transição para o atendimento autónomo, foi o aconselhamento de produtos de venda livre, particularmente de produtos de dermocosmética. Esta dificuldade foi sendo ultrapassada com as várias formações a que tive oportunidade de assistir, tanto na farmácia como fora da mesma, e sobretudo com a ajuda dos vários profissionais da Farmácia Falcão. Estas formações, que ocorreram ao longo de todo o estágio, trataram temas como dermocosmética, suplementos alimentares, produtos de higiene íntima, entre outros. O atendimento foi uma experiência muito rica em que pude verificar a diferença que um bom atendimento pode fazer na vida dos utentes. Confirmei também que o que faz um bom atendimento é, não só o conhecimento científico, mas também a humanidade e empatia.

Atividade 1: Segurança e eficácia do uso concomitante de acetilcisteína e paracetamol

No decorrer do meu estágio foi-me pedido que realizasse uma pesquisa sobre o uso concomitante de acetilcisteína e paracetamol e se o mesmo seria contraindicado. A acetilcisteína é usada como antídoto a nível hospitalar em casos de intoxicação por paracetamol. No entanto, é também usada de forma regular a nível comunitário por ter ação fluidificante, existindo sob forma de xaropes e comprimidos, que são extensamente recomendados para favorecer a eliminação da expetoração. Sendo habitual que alguém nesta situação necessite de tomar paracetamol pela sua ação analgésica e antipirética, surgiu na equipa, em ambiente informal, a dúvida sobre a segurança e eficácia do uso concomitante destas duas substâncias ativas.^[19]

Primeiramente, torna-se importante conhecer o mecanismo de toxicidade do paracetamol, que se encontra esquematizado na figura 1. O metabolismo do paracetamol ocorre essencialmente no fígado através de glucoronidação e sulfuração. Quando estas vias metabólicas ficam saturadas há metabolização do paracetamol pelo citocromo P450 (CYP450) originando-se N-acetil-p-benzeno-quinona imina (NAPQI). Este é um metabolito tóxico que é neutralizado pela glutathiona sendo as substâncias resultantes excretadas pelo rim.^[20,21]

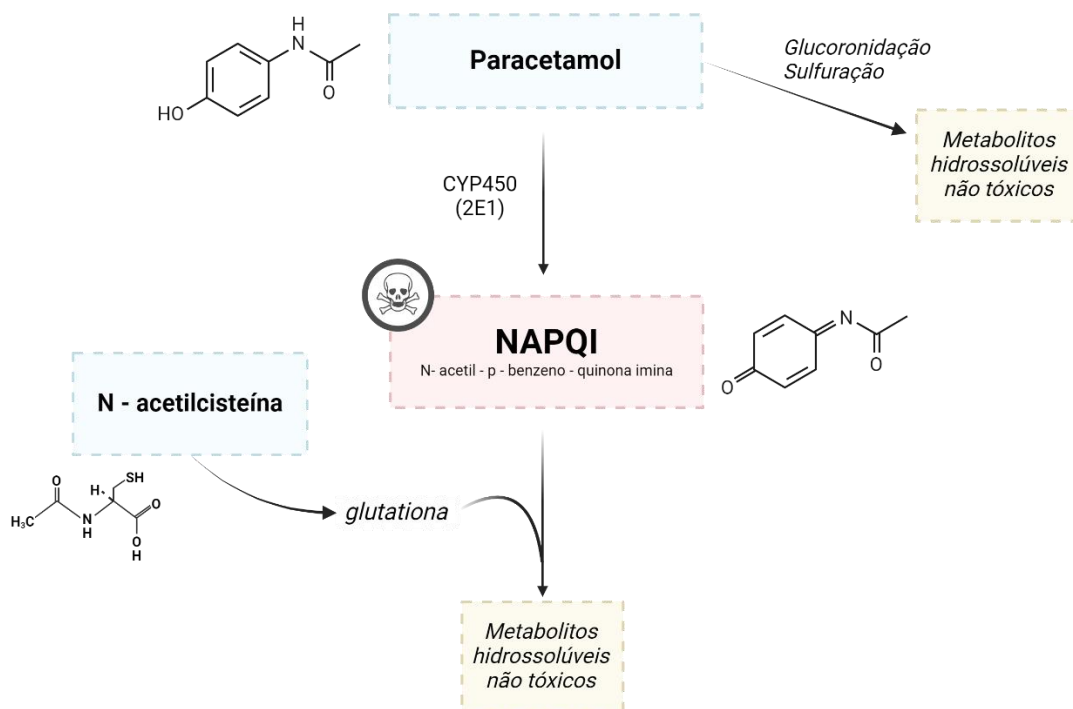


Figura 1 - Ação da acetilcisteína como antídoto em caso de intoxicação por paracetamol.

Criada com BioRender.com, adaptada de [22]

Em caso de intoxicação, há depleção dos níveis de glutathiona e consequente aumento dos níveis de NAPQI que, ligando-se às proteínas dos hepatócitos, pode levar a necrose hepática,

que é irreversível. Em termos de tratamento, a administração de N-acetilcisteína até 8 horas depois da ingestão de paracetamol consegue ter efeito hepatoprotetor. [22,23,24]

A N-acetilcisteína atua como dador de cisteína para produção de glutathione, permitindo a conjugação do NAPQI para originar metabolitos não tóxicos. Este mecanismo de desintoxicação por parte da glutathione só é ativado em casos de ingestão excessiva de paracetamol, ou seja, quando existe acumulação de NAPQI e consequentemente depleção dos níveis de glutathione. [20,22,24]

O mecanismo para ação mucolítica ainda não está completamente esclarecido, estando provavelmente relacionado com a dissolução das ligações dissulfureto da mucina. [23]

Em suma, a acetilcisteína é usada como antídoto em casos de intoxicação por paracetamol, por contribuir para um efeito hepatoprotetor, sem ter qualquer tipo de ação direta na molécula de paracetamol. Assim, e dado que em caso de intoxicação a ausência de efeito terapêutico se deve à dose sobreterapêutica, a acetilcisteína em nenhuma situação impedirá a ação do paracetamol. Tudo isto permite que se conclua que o uso concomitante de paracetamol e acetilcisteína não é contraindicado.

Esta atividade permitiu-me relembrear conceitos aprendidos durante o curso nomeadamente mecanismos de toxicologia, ficando evidenciada a constante necessidade de estudo e atualização do farmacêutico para poder servir melhor a comunidade.

Atividade 2: Tratamento sintomático de Larva Migrans Cutânea

Durante o meu estágio deparei-me com uma prescrição de albendazol para uma situação com diagnóstico de Larva Migrans Cutânea. Tratava-se de uma pessoa que viajou para uma zona tropical endêmica e que decidiu recorrer ao médico por ter dor e prurido na perna e, além disso, verificar que tinha essa zona empolada com uma espécie de "caminho". Assim, além de albendazol, recomendei (com supervisão) que tomasse também um anti-histamínico para um melhor controlo da sintomatologia.

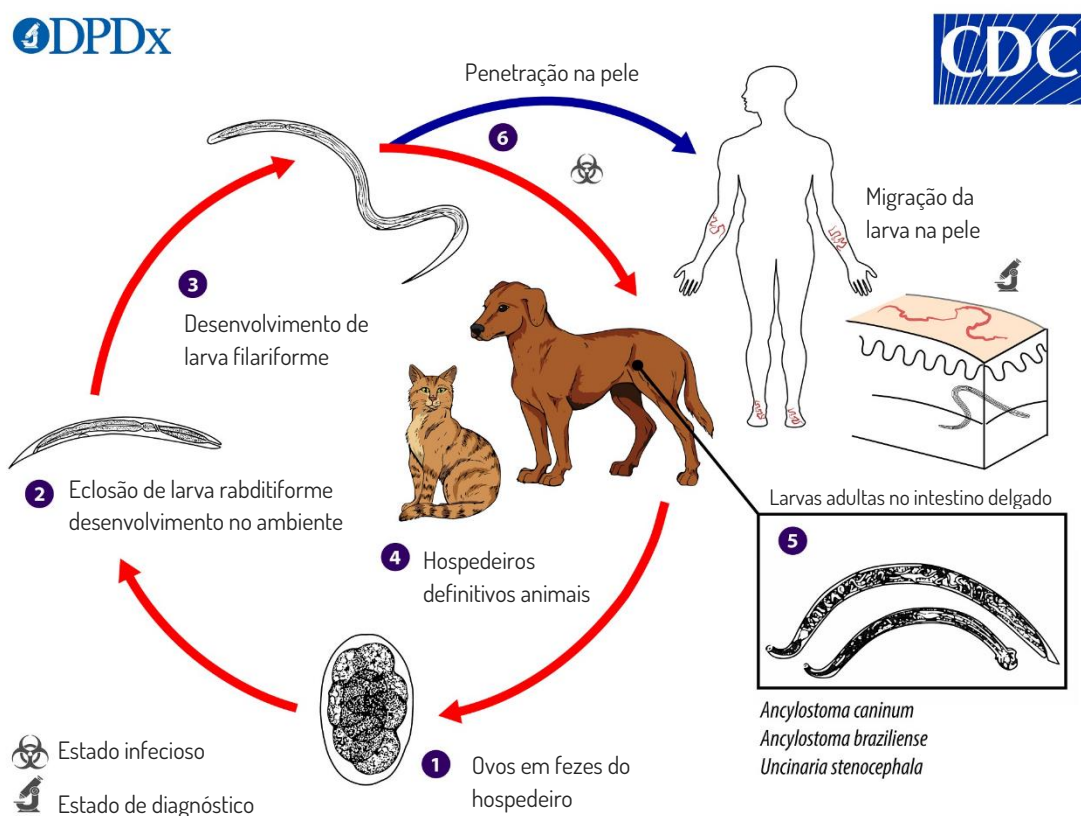


Figura 2 - Ciclo de vida dos parasitas causadores de Larva Migrans Cutânea. Adaptado de [25]

A Larva Migrans Cutânea é uma infecção zoonótica provocada por nemátodes, estando associado a espécies como *Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma braziliense* e *Uncinaria stenocephala*. Começa com a penetração do parasita adulto pela pele, habitualmente do pé, seguindo-se a migração do parasita pela epiderme que origina pápulas visíveis na pele, podendo a larva migrar vários centímetros por dia. Nesta infecção, o Homem não é o hospedeiro definitivo, sendo o ovo do parasita resultante de fezes de animais. Daí se originará o parasita em forma de larva, desenvolvendo-se no solo. Os hospedeiros definitivos são tipicamente animais domésticos como cães e gatos. Estes parasitas estão distribuídos mais amplamente em zonas tropicais e subtropicais, sendo as condições climáticas

propícias ao seu desenvolvimento. A Larva Migrans Cutânea é frequentemente diagnosticada em pessoas que viajaram recentemente para regiões tropicais e que estiveram expostas a areia/solo em zonas onde cães e gatos têm probabilidade de estar infestados com estes parasitas. ^[25, 26] O ciclo de vida dos parasitas causadores de Larva Migrans Cutânea está explanado na figura 2.

Habitualmente esta infecção é autolimitada, com resolução definitiva em 5 a 6 semanas. A migração das larvas provoca uma resposta inflamatória local, identificando-se o trajeto de migração através de lesões eritematosas serpiginosas e pruriginosas. Estas lesões por marcarem o trajeto de migração podem mudar de dia para dia, e os sintomas de prurido e dor poderão durar várias semanas, sendo que o parasita não sobrevive mais de 5 a 6 semanas em hospedeiro humano. O tratamento pode ajudar a controlar a sintomatologia e evitar infecções bacterianas secundárias, sendo comum a prescrição de tratamento antiparasitário, como o albendazol. ^[26, 27] O albendazol está indicado para tratamento de Larva Migrans Cutânea na dose de 400 mg por dia em toma única, durante 1 a 3 dias. O albendazol é um antiparasitário de largo espectro, amplamente utilizado para tratamento e profilaxia de infecções parasitárias. Causa alterações degenerativas no tegumento e células intestinais da larva, levando à imobilização e morte do parasita. O seu mecanismo prende-se essencialmente com a inibição da polimerização da tubulina, que causará interrupção do metabolismo, depleção de energia e consequentemente morte do parasita. ^[28,29,30]

Devido às queixas provocadas pelo prurido aconselhei a toma de um anti-histamínico. As opções de anti-histamínico oral, não sujeito a receita médica, podem ser por exemplo, fexofenadina, loratadina ou cetirizina, tendo sido a opção final, a cetirizina em comprimidos na dose 10 mg, 1 vez por dia. A cetirizina é um antagonista dos recetores H1, sendo altamente seletivo e com rápido início de ação. Sendo um anti-histamínico de segunda geração, não atravessa extensamente a barreira hematoencefálica e assim, tem efeito sedativo mínimo. ^[31,32,33]

Este caso mostrou mais uma vez a utilidade de conhecimentos lecionados durante o curso, mas sobretudo a diferença que saber ouvir e saber pôr as questões certas pode fazer para obter melhores resultados em saúde.

Atividade 3: Tratamento continuado com rifaximina

No decorrer do meu estágio deparei-me com uma prescrição de rifaximina 550 mg com posologia de 12 em 12 horas. Acabou por não ser uma simples dispensa de medicamentos, pois não só não estava em *stock* na farmácia, como não era possível a sua encomenda em qualquer um dos fornecedores da farmácia. Esta é uma situação recorrente com certos medicamentos, tendo sido necessário entrar em contacto direto com o laboratório, de maneira a ser possível disponibilizar este medicamento e garantir o acesso do doente ao mesmo durante todo o seu tratamento. Posteriormente fiz alguma pesquisa sobre este medicamento por esta ter sido uma situação fora do comum e por se tratar de um uso continuado de um antibiótico.

A rifaximina é um antibiótico de largo espectro derivado da rifamicina, com indicação para tratamento de diarreia aguda infecciosa causada por microrganismos sensíveis à rifaximina, tratamento sintomático da doença diverticular não complicada do cólon associado a terapêutica com fibras alimentares, e para redução da recorrência de episódios de encefalopatia hepática em adultos. Ao contrário do tratamento da diarreia aguda com rifaximina que deverá ser de curta duração, no caso da doença diverticular e da encefalopatia hepática, o tratamento com rifaximina deverá ser de longa duração. A prescrição neste caso específico poderia ser referente a este último tratamento, ou seja, diminuição de episódios de encefalopatia hepática.^[34,35] A rifaximina inibe a síntese de Ácido Ribonucleico (RNA) ligando-se à subunidade beta da RNA polimerase das bactérias e, assim, bloqueia a transcrição. A rifaximina é um antibacteriano de largo espectro com ação contra a maioria das bactérias, incluindo estirpes bacterianas Gram positivo, Gram negativo, aeróbias, anaeróbias e produtoras de amónia. No caso da encefalopatia hepática, a rifaximina tem um papel na redução dos efeitos da flora intestinal, podendo inibir a divisão de bactérias desaminadoras de ureia, contribuindo para a menor produção de ureia.^[34-38]

Atualmente em Portugal a rifaximina está disponível na forma de comprimidos revestidos por película, com o nome comercial Xifaxan® e Refero®, correspondentes à dose de 200 mg e 500 mg respetivamente. Estas apresentações da rifaximina, as únicas disponíveis em Portugal, tiveram o seu financiamento público aprovado em 2021 e 2019, respetivamente, assim são opções de tratamento relativamente recentes.^[36,39]

Esta situação ajudou-me a ter uma melhor perceção da grande variedade de antibióticos usados atualmente em diferentes situações. Compreendi também melhor o papel

determinante que as farmácias podem ter na vida dos seus clientes e como, tendo o melhor interesse do doente em mente, será sempre possível arranjar uma alternativa.

Atividade 4: Sensibilização para o uso responsável do Agulhão

Existe nas farmácias associadas da AFP a campanha “Seringas só no Agulhão”, que consiste na existência de um contentor para resíduos cortoperfurantes destinada à eliminação desses objetos, nomeadamente de agulhas usadas por pessoas com diabetes. Este foi um projeto piloto instituído em 2019 com a Stericycle, uma empresa de gestão de resíduos hospitalares.^[40] Durante o meu estágio, por decisão da AFP, a recolha deste contentor passou a ser trimestral e não mensal como até então. Pude verificar que, mesmo durante o período de recolha mensal, o contentor atingia a sua capacidade máxima antes do final do mês, obrigando os clientes a esperar por novo contentor para eliminarem as agulhas usadas. Embora este contentor fosse amplamente usado, verificámos que muitas vezes eram depositadas canetas/seringas sem agulha contribuindo desnecessariamente para o volume de resíduos, uma vez que este contentor se destina apenas a objetos cortoperfurantes. Assim, foi-me sugerida a elaboração de um folheto, disponível no Anexo 1, que explicasse como é possível otimizar a utilização do agulhão, ao descartar, sempre que possível, unicamente agulhas e outros objetos cortoperfurantes, tendo em conta que existe também um contentor VALORMED na farmácia.

A VALORMED, constituída em 1999, fruto da colaboração de diferentes entidades da área farmacêutica, tem a responsabilidade de gerir resíduos específicos associados ao medicamento, sendo tutelada pela Agência Portuguesa do Ambiente (APA) e Direção Geral das Atividades Económicas (DGAE). Os contentores VALORMED encontram-se disponíveis em farmácias e outras instituições, sendo este um sistema que se estende a todo o território português. No contentor VALORMED devem descartar-se medicamentos fora de prazo ou que já não se usam, assim como materiais de acondicionamento e acessórios como canetas e seringas, entre outros. Ao contrário do agulhão, o contentor VALORMED é recolhido sempre que atinge a sua capacidade máxima, estando sempre um novo contentor disponível. O conteúdo do contentor será posteriormente separado e reciclado ou submetido a incineração.^[41, 42]

No contentor agulhão só se devem descartar objetos cortoperfurantes como agulhas e lancetas, sistemas de colheita de sangue, lâminas e bisturis. Posteriormente o seu conteúdo é sujeito a incineração.^[43] De modo a conseguir um melhor controlo do conteúdo descartado, salvaguardando a segurança de todos os envolvidos, é sugerido aos clientes que entreguem as agulhas num recipiente imperfurável e de boca larga (como um frasco de vidro, por exemplo).

A eliminação segura e ecológica de agulhas e outros objetos corto perfurantes por cidadãos diabéticos ou que necessitem de outros medicamentos injetáveis continua a ser um problema com poucas soluções. Muitos optam por descartar as agulhas no lixo comum dentro de garrafas de plástico, aumentando o risco de picada acidental para quem manipula o lixo. Para além deste risco, em termos de saúde pública, existe também risco ambiental associado, uma vez que este tipo de resíduos deve ser incinerado para diminuir o impacto ecológico e, ao ser rejeitado com o lixo comum, não terá esse tipo de tratamento. ^[43,44]

Esta iniciativa da AFP, sendo já um passo importante, é insuficiente tendo em conta o número de pessoas que utilizam medicamentos injetáveis. Até à implementação deste projeto havia apenas o Programa Troca de Seringas disponível nas farmácias, para pessoas que utilizam drogas injetáveis. Esta iniciativa, da responsabilidade da DGS e implementada em 1993, foi um importante passo na saúde pública do país, tendo como objetivo a diminuição de infeções por partilha de agulhas e o abandono das mesmas na via pública. As seringas e agulhas recebidas na farmácia são trocadas por outras esterilizadas, sendo as primeiras posteriormente incineradas. ^[40,45] Seria necessária também uma cobertura global do agulhão, à semelhança deste programa e dos contentores VALORMED, de maneira a dar resposta à problemática da eliminação segura e ecológica de agulhas e seringas por todos os cidadãos. Embora não exista uma solução a nível nacional, existem alguns municípios como São João da Madeira e Torres Novas que criaram respostas para os seus cidadãos, disponibilizando contentores na Câmara Municipal e na rede de farmácias de todo o concelho, respetivamente. ^[46,47]

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Suplementação de vitamina D: papel do farmacêutico

1.1 Introdução

O tema da suplementação em vitamina D tem tido grande foco nas últimas décadas, aumentado nos últimos anos com um possível interesse na prevenção da COVID-19. Estima-se que exista grande prevalência de níveis séricos insuficientes de vitamina D na população geral, sendo esta atribuída à exposição solar insuficiente (estilo de vida mais sedentário, uso de protetor solar), aos regimes alimentares com pouco aporte de vitamina D (incluindo a redução do consumo de leite) e ao aumento da obesidade, entre outros. A vitamina D tem um importante papel clínico estando implicada na homeostase do cálcio e metabolismo ósseo. ^[48,49] Este estudo mais aprofundado sobre suplementação de vitamina D deu origem a uma formação interna cuja apresentação se encontra no anexo 2.

1.2 Vitamina D

1.2.1 Definição e metabolismo

O termo vitamina D é generalista e refere-se a um grupo de vários metabolitos quimicamente relacionados, sendo os mais relevantes o colecalciferol (Vitamina D₃), obtido a partir da pele ou da dieta, e o ergocalciferol (Vitamina D₂), que tem origem vegetal. De realçar que a síntese dérmica de vitamina D é a mais significativa. Ambos são derivados de esteróides e só diferem na cadeia lateral. Quimicamente são secoesteróides, com o anel B aberto, formado por clivagem da ligação entre os carbonos C9 e C10 da molécula precursora, 7-desidrocolesterol. Devido ao seu carácter lipofílico, estes metabolitos circulam ligados a Proteínas de ligação da Vitamina D, como a albumina e lipoproteínas. ^[50, 51,52]

As vitaminas D₂ e D₃, para atingirem a sua forma ativa necessitam de sofrer ação de hidroxilases. A primeira hidroxilação ocorre a nível hepático, formando-se 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D) ou calcifediol que, tendo atividade biológica residual, representa a forma mais abundante de vitamina D no sangue. A hidroxilação seguinte ocorre maioritariamente no rim, formando 1,25- dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂D) ou calcitriol, a forma mais ativa de vitamina D. Esta metabolização renal é regulada pelas concentrações séricas de hormona paratiroideia (PTH), cálcio e fósforo. ^[50 - 53]

Os efeitos de maior importância do $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ são o aumento da diferenciação de enterócitos e da absorção intestinal de cálcio, tendo também influência no aumento da absorção intestinal de fósforo, na supressão direta da hormona paratiroideia (PTH), na reabsorção óssea e na diferenciação de osteoblastos.^[50] O metabolismo da vitamina D e seus efeitos estão esquematizados na figura 3.

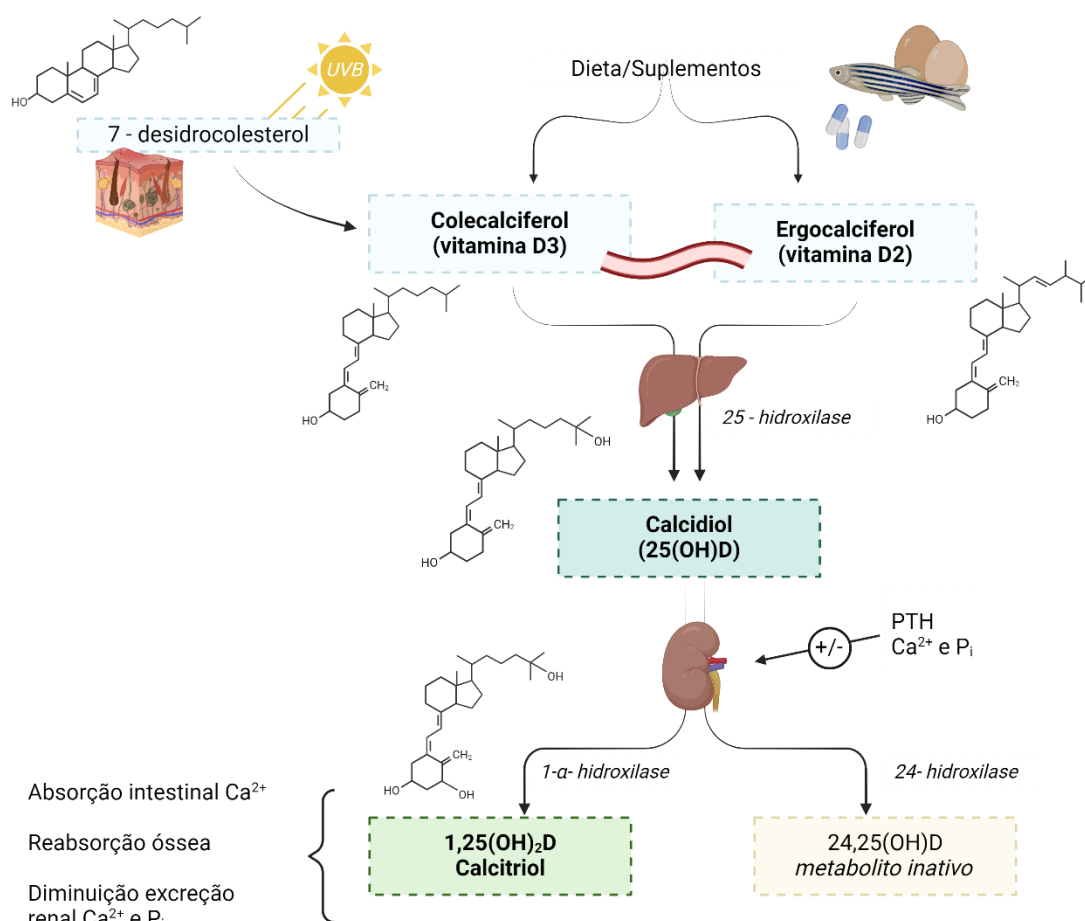


Figura 3 – Metabolismo e efeitos da vitamina D. Criada com Biorender.com e adaptada de [50]

1.2.2 Determinação sérica da vitamina D

Embora o $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seja a forma ativa da vitamina D, circula na corrente sanguínea em quantidades na ordem do pmol/L e tem uma semivida de 4 a 6 horas, o que faz com que não seja o metabólito mais indicado a medir. Assim, habitualmente o metabólito medido para avaliar os níveis de vitamina D é o $25(\text{OH})\text{D}$, refletindo a reserva de vitamina D disponível para metabolizar. Este metabólito circula em quantidades na ordem do nmol/L e tem uma semivida de aproximadamente 2 semanas, tornando-o mensurável. O método de referência para a medição de $25(\text{OH})\text{D}$ é a espectrometria de massa associada a cromatografia líquida

(LC-MS/MS), no entanto na rotina clínico-laboratorial é realizado habitualmente o doseamento total de 25(OH)D por imunoensaio quimioluminescente, não existindo consenso global quanto ao método preferencial. A concentração de 25(OH)D é influenciada por vários fatores, como a quantidade de proteínas ligantes, idade, gordura corporal e o uso de certos fármacos, algo necessário a ter em conta. Para além disso, verifica-se uma grande variabilidade entre diferentes metodologias e laboratórios, não havendo uniformidade nos valores padrão. Existem no mercado testes rápidos para determinação semiquantitativa de 25(OH)D no sangue, baseados em imunocromatografia. Tendo em conta tudo o que foi dito anteriormente e o que será ainda explorado sobre a necessidade da determinação dos níveis de vitamina D, não existe interesse na disponibilização destes testes rápidos à população.^[48,53]

1.2.3 Quem deve fazer determinação sérica de vitamina D

Focando a importância das medidas não farmacológicas na prevenção da deficiência de vitamina D, a DGS recomenda, na norma 004/2019, a ingestão de alimentos ricos neste nutriente, como ovos e peixes gordos, como a sardinha ou salmão, e a exposição solar moderada e responsável. Recomenda que se considere a determinação dos níveis de 25(OH)D em grupos restritos de pessoas, não devendo ser requerida como rastreio oportunístico. Assim, é recomendado que se considere a determinação dos níveis de 25(OH)D em pessoas com mais de 65 anos que residam por mais de 90 dias em unidades de internamento e que tenham limitada exposição solar, em pessoas com fatores de risco documentados para deficiência e insuficiência de vitamina D, nomeadamente exposição solar muito limitada, síndromes de má absorção intestinal, ou insuficiência renal crónica, também em pessoas com historial conhecido de deficiência de vitamina D e, finalmente, em pessoas com condições de saúde ou exames sugestivos de deficiência de vitamina D. Neste último grupo estão incluídos indivíduos com síndrome de má absorção, que tenham sido submetidos a cirurgia de *bypass* gástrico, com obesidade mórbida e doença metabólica e também pessoas com alterações do metabolismo do cálcio e vitamina D. Por outro lado, esta é também uma análise pertinente em casos de suspeita de hipervitaminose ou intoxicação por vitamina D.^[48]

Existem numerosas associações entre a deficiência em vitamina D e o aparecimento de doenças cardiovasculares ou oncológicas entre outras. No entanto, há ainda muitos fatores que não permitem clarificar se existirá uma relação causal. Baixo nível de vitamina D está também associado a pior estado imunitário, sendo importante a manutenção de níveis

normais de vitamina D para manter a função imunitária normal.^[48,50,51] Em relação ao raquitismo e osteomalacia - doenças relacionadas com alterações na mineralização e crescimento ósseo de crianças e adolescentes - é consensual que são causadas por deficiência de vitamina D e/ou reduzida ingestão/absorção de cálcio em crianças. Na mesma linha, a deficiência de vitamina D em adultos precipita ou acentua osteopenia/osteoporose e induz osteomalacia, aumentando o risco de quedas e fraturas. É assim claro que a vitamina D e o cálcio são cruciais para a saúde óssea, tendo a vitamina D um papel importante na prevenção e tratamento de doenças ósseas.^[48,50]

Poderá ser considerada a determinação sérica de 25(OH)D como rastreio oportunístico apenas em crianças com história familiar de esclerose múltipla e no adulto com esclerose múltipla, tendo em conta o potencial papel da vitamina D como modificador da doença e na redução de comorbilidades.^[48]

1.2.4 Valores padrão

Tendo em conta a concentração plasmática de 25(OH)D, segundo a DGS, pode considerar-se que há insuficiência ou deficiência conforme a tabela 3:

Tabela 3 - Classificação de insuficiência/deficiência em 25(OH)D consoante concentração sérica [48]

	Deficiência (25(OH)D)	Insuficiência (25(OH)D)
Crianças	< 12 ng/mL < 30 nmol/L	12 – 20 ng/mL 30 – 50 nmol/L
Adultos	< 20 ng/mL <50 nmol/L	20 – 30 ng/mL 50 – 75 nmol/L

Todos os bebés até 12 meses devem fazer suplementação oral de vitamina D, uma vez que além de não deverem ser expostos a luz solar direta, o consumo de leite materno não permitirá que atinjam o aporte recomendado de vitamina D. Aos 12 meses e até aos 10 anos é justificada prescrição em caso de raquitismo infantil por causa nutricional. A partir dos 10 anos a prescrição de suplementação de vitamina D é recomendada em situações em que há deficiência de vitamina D documentada, seguindo os valores guia da tabela 4.^[48]

Em caso de necessidade de suplementação de vitamina D, é necessário assegurar também as necessidades diárias de cálcio e verificar que a pessoa não toma outros suplementos que já tenham estes compostos na sua composição. Em pessoas com obesidade ou com síndromes de má absorção poderão ser consideradas doses maiores de suplementação do que as recomendadas, sendo que a dose máxima diária de vitamina D, para qualquer pessoa adulta, não deve ultrapassar 4000 Unidades Internacionais (UI) por dia, para evitar efeitos

secundários. Não é recomendado o uso diário de doses elevadas de vitamina D durante períodos prolongados por não haver evidência de interesse terapêutico. No entanto, para melhorar a adesão à terapêutica poder-se-á optar por esquemas terapêuticos com maiores doses, mais intervaladas. Esquemas terapêuticos diários ou semanais são igualmente eficazes e seguros, sendo importante esclarecer qual o melhor esquema e forma farmacêuticos para cada doente. ^[48,50]

Tabela 4 - Suplementação diária de vitamina D segundo idade [48]

Idade	Quem	Dose de vitamina D
Até aos 12 meses	<u>Todos</u>	400 UI (10 µg)/ dia
12 meses – 10 anos	Raquitismo infantil de causa nutricional	2000 UI (50 µg)/dia durante 3 meses
10 – 70 anos	Após confirmação clínica e/ou laboratorial de deficiência de vitamina D	600 UI/ dia
70 + anos	Após confirmação clínica e/ou laboratorial de deficiência de vitamina D	800 UI/ dia
Situações graves (fratura, osteoporose,...)	Após confirmação clínica e/ou laboratorial de deficiência de vitamina D	1000 – 2000 UI/ dia

Durante a suplementação com vitamina D, é importante vigiar possíveis efeitos adversos gastrointestinais, hipercalcemia e outros efeitos renais, sendo recomendada a monitorização sérica de vitamina D apenas nas pessoas com síndromes de má absorção intestinal ou em tratamento com fármacos que interfiram com a absorção/metabolismo da mesma. ^[48]

As mulheres grávidas têm maior risco de desenvolver deficiência de vitamina D, existindo associação entre risco acrescido de pré-eclampsia, e de doenças asmatiformes e cáries dentárias nos seus filhos. No entanto, a suplementação de vitamina D nas mulheres grávidas e lactantes segue as mesmas orientações acima mencionadas, sendo justificada apenas pelas suas próprias necessidades. ^[48, 50]

1.3 Suplementação de vitamina D

1.3.1 Suplementação disponível

A nível de suplementação, existe disponível vitamina D3 e vitamina D2, ambas com eficácia comprovada na correção da deficiência de vitamina D, mas diferentes perfis farmacocinéticos, tendo a vitamina D2 menor semivida. No entanto a vitamina D3 será mais eficaz a aumentar e manter níveis séricos de 25(OH)D. ^[48,50,54] Assim, a grande maioria da

suplementação de vitamina D disponível corresponde a vitamina D3, também denominada colecalciferol, existindo também formulações com 25(OH)D. Entre os MSRM existem formulações com colecalciferol isolado na forma de solução oral, comprimidos revestidos por película e cápsulas, com doses entre 20000 UI e 50000 UI, como detalha a tabela 5. [55-58]

Tabela 5 – Exemplos de formulações disponíveis de colecalciferol (MSRM) [55-58]

Nome comercial	Dose (colecalciferol)	Forma farmacêutica	População	Posologia habitual	Recomendações
Vigantol®	0,5 mg/mL 20 000 UI/mL	Solução oral	<u>Lactentes</u> , crianças e adultos	1 gota/dia	Administrar numa colher cheia de leite ou papa ou diretamente na boca
Egostar®	22 400 UI	Comprimido revestido por película	A partir dos 18 anos	1 comprimido a cada 28 dias	Tomar com uma refeição
Deltius®	25 000 UI/ 2,5 ml	Solução oral	A partir dos 18 anos	1 frasco/semana (2,5 mL/semana)	Tomar diretamente do frasco ou misturar com comida fria/morna
Vitamina D Alter (MG)	25 000 UI	Cápsula	A partir dos 18 anos	1 comprimido a cada 28 dias	Tomar com uma refeição
Vitamina D Alter (MG)	50 000 UI	Cápsula	A partir dos 18 anos	1 cápsula/semana (8 semanas) e depois 1 cápsula/2 semanas (6 anos)	Tomar com uma refeição

Também existem formulações em que o colecalciferol está associado a ácido alendrónico, ácido ibandronico ou carbonato de cálcio, estando estas indicadas para o tratamento da osteoporose. Nestas formulações, que existem na forma de comprimidos mastigáveis, orodispersíveis ou revestidos por película e também em granulado, o colecalciferol está disponível em doses que vão desde 400 UI a 5600 UI. Existem também medicamentos sujeitos a receita médica à base de 25(OH)D para tratamento de deficiência de vitamina D, disponíveis na forma de solução oral e de cápsulas moles, nas doses de 0,15 mg/mL e de 0,266 mg, respetivamente. [59]

Em termos de suplementos alimentares, o colecalciferol, existe na forma de solução oral, comprimidos e cápsulas, em doses desde 200 UI até 4000 UI. Tendo em conta que as

recomendações de ingestão diária de vitamina D para adultos são de 600 UI/dia não se deverá recomendar a toma diária de suplementos com doses superiores. A vitamina D está também presente numa grande variedade de multivitamínicos com concentrações desde 200 UI até 800 UI. Existem também alimentos enriquecidos artificialmente em vitamina D como leite, iogurtes e bebidas vegetais. Sendo estes produtos de venda livre, é importante saber fazer um bom aconselhamento em farmácia em relação ao seu uso racional e responsável, tendo sempre em conta que a fonte de vitamina D mais significativa é a exposição solar.^[60]

1.3.2 Excesso de vitamina D

Embora o reporte de casos de intoxicação por vitamina D seja raro, é importante ter em conta que não é uma impossibilidade. Níveis elevados de vitamina D (tipicamente valores superiores a 375 nmol/L (150 ng/mL)) resultam em hipercalcemia e hipercalcúria. A hipercalcemia é responsável por sintomas e sinais como náuseas, vômitos, fraqueza muscular, confusão, perda de apetite, desidratação, poliúria e cálculos renais. Em casos extremos poderá mesmo haver falência renal. Estes sinais e sintomas são pouco comuns se o aporte diário for menor que 10 000 UI, sendo a dose máxima recomendada de 4000 UI. No entanto, mesmo em doses menores poderão existir efeitos adversos ao longo do tempo, uma vez que, sendo lipossolúvel, quando a vitamina D é ingerida excessivamente fica armazenada no tecido adiposo, contribuindo para manter níveis tóxicos de 25(OH)D. Algumas causas de hipervitaminose ou intoxicação são erros no fabrico de suplementos, erros na prescrição ou dispensa, e o consumo de vários suplementos diferentes resultando numa quantidade global excessiva de vitamina D. Não existe risco de intoxicação por exposição prolongada ao sol devido à fotoconversão da vitamina D3 em metabolitos inativos.^[50,60,61]

O farmacêutico assume um papel crucial na prevenção deste tipo de situações, na educação do doente em relação à composição dos produtos que adquire de forma a alertar para este tipo de risco. É também importante a consciencialização para medidas não farmacológicas que, segundo a DGS, se devem privilegiar. Assim, deve-se recomendar alguns minutos diários de exposição solar e o consumo de uma dieta equilibrada e completa, com especial cuidado para ingerir com certa regularidade alimentos ricos em vitamina D como ovos, queijo e peixes gordos (salmão, sardinha,...).^[48,50,62,63]

1.3.3 Interações farmacológicas

Outro aspeto importante na prescrição e dispensa de suplementação de vitamina D são as possíveis interações farmacológicas com medicação que o doente já usa. O orlistato é um

fármaco indicado para a perda de peso e, acompanhado de dieta com reduzido consumo de gordura, pode diminuir a absorção de vitamina D. As estatinas podem interferir com a síntese endógena de vitamina D, uma vez que reduzem a síntese de colesterol e é a partir deste que se forma a vitamina D endógena. O aporte elevado de vitamina D pode até reduzir a potência de algumas estatinas, podendo haver competição metabólica. Os corticóides podem reduzir a absorção de cálcio tendo assim influência no metabolismo da vitamina D. Os diuréticos tiazídicos diminuem a excreção urinária de cálcio e, ao serem combinados com suplementação de vitamina D, podem levar a hipercalcemia, especialmente em idosos ou pessoas com problemas renais ou hiperparatireoidismo. Fármacos anticonvulsivantes como fenobarbital, fenitoína ou carbamazepina, podem reduzir o efeito da vitamina D3 por inativação metabólica.^[48, 60]

1.3.4 Papel do farmacêutico

O papel do farmacêutico será o de aconselhar e acompanhar os doentes que fizerem suplementação, quer seja, através de suplementos de venda livre ou sujeitos a receita médica. Tem um papel crucial na adesão à terapêutica, especialmente nos MSRM, tendo em conta que os esquemas posológicos habitualmente são semanais ou até mensais, aumentando a probabilidade de esquecimentos ou provocando estranheza no doente pela falta de frequência da toma. Assim, deve alertar o doente para a importância de tomar o medicamento quando indicado pelo médico, recomendando a sua toma com alguma refeição, uma vez que a ingestão de gordura poderá ajudar à absorção da vitamina D. Além disso deve também recomendar um estilo de vida propício ao aumento dos níveis de vitamina D, podendo sugerir uma caminhada diária de 10 minutos no exterior e também a ingestão de alimentos ricos em vitamina D, mantendo uma dieta equilibrada e ajustada às suas necessidades. Estes hábitos fazem parte de um estilo de vida saudável e terão um impacto na qualidade de vida global do doente.^[63]

É também importante saber ouvir e reconhecer queixas que poderão ser compatíveis com deficiência de vitamina D e referenciar esses casos para consulta médica. Tendo em conta que existem variadas apresentações de vitamina D disponíveis no mercado deve o farmacêutico aconselhar uma suplementação responsável e racional por parte do doente, de modo a evitar possíveis hipervitaminoses.^[48,61,63] O farmacêutico, ao dispensar os medicamentos, suplementos e outros produtos adquiridos na farmácia, tem acesso privilegiado a possíveis incorreções na forma de tomar a medicação e suplementação, a que

o médico, por exemplo, poderá não ter, quer porque o doente não ache importante referir ou porque deliberadamente não o faça.

1.4 Conclusão

Em suma, a suplementação de vitamina D, conforme orientação da Direção-Geral de Saúde, deve ser reservada para casos justificados, como casos com deficiência comprovada de vitamina D. Embora esta desempenhe um papel fundamental na saúde óssea e na prevenção de doenças, é crucial administrar a suplementação de forma criteriosa, seguindo as recomendações específicas para diferentes grupos populacionais e evitando doses excessivas que possam causar efeitos adversos. Além disso, é essencial educar a população sobre a importância da exposição solar adequada e da alimentação equilibrada que inclua fontes naturais de vitamina D, complementando assim a estratégia de suplementação quando necessário. Assim, de grande importância a formação dos profissionais de saúde nesta área, tendo o farmacêutico um papel fundamental ao acompanhar a dispensa de medicamentos e suplementos, garantindo uma abordagem segura e eficaz no uso da vitamina D.

Tema 2 – Dependência de benzodiazepinas e abordagem do lorazepam como hipnótico

2.1 Introdução

As benzodiazepinas são o grupo de medicamentos mais prescrito para tratamento da ansiedade e da perturbação do sono. Em 2016, Portugal foi um dos países com maior consumo documentado de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, nomeadamente de benzodiazepinas. Tendo sido introduzidas como uma alternativa mais segura e eficaz aos barbitúricos, as benzodiazepinas são amplamente utilizadas desde a sua introdução no mercado. No entanto, o desenvolvimento de habituação associada a possíveis défices cognitivos e alterações psicomotoras rapidamente se tornaram uma preocupação. Nos últimos anos tem havido um esforço transversal de várias instituições e autoridades de saúde para diminuir o uso destes medicamentos, sendo considerado globalmente que existe uma prescrição exagerada, tendo em conta as indicações clínicas aprovadas.^[64,65,66]

2.2 Benzodiazepinas

A primeira benzodiazepina introduzida no mercado foi o clordiazepóxido e, desde aí, são muitas as moléculas semelhantes que fazem parte da terapêutica atual. A estrutura nuclear da benzodiazepina consiste num anel aromático fundido com um anel diazepínico, que corresponde a um anel de 7 membros com 2 átomos de nitrogénio. É importante para a atividade, a presença de um grupo retirador de eletrões na posição 7.^[67,68] Na figura 4 estão representadas as estruturas do clordiazepóxido e do alprazolam, sendo o alprazolam uma das benzodiazepinas mais utilizadas atualmente.

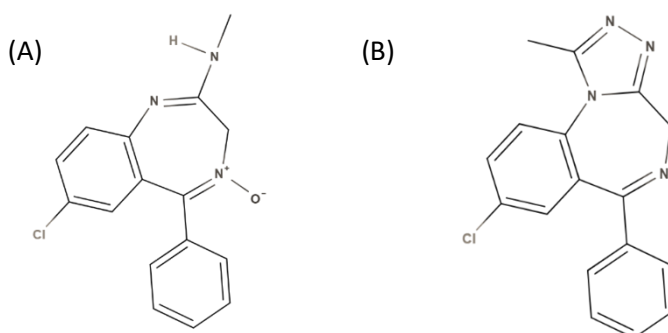


Figura 4 - Estruturas químicas do clordiazepóxido (A) e do alprazolam (B). Criadas com molview.org.

As benzodiazepinas têm ação depressora do Sistema Nervoso Central (SNC), atuando através da ligação aos recetores GABA (ácido γ -aminobutírico). Entre as várias

benzodiazepinas, existe variação na metabolização e na taxa da mesma e assim, tendo em conta o tempo de semivida, são classificadas segundo a sua duração de ação, conforme a tabela 6. As benzodiazepinas de ação curta serão mais úteis como sedativos/hipnóticos, enquanto as de ação longa terão mais interesse como ansiolíticos. No entanto, não existe uma divisão clara entre benzodiazepinas com ação ansiolítica e com ação hipnótica, já que no geral, variando as doses e a posologia, é possível que produzam um efeito ou o outro. A probabilidade de reações adversas é tanto maior quanto maior o tempo de semivida, a dose e a duração do tratamento.^[67,65]

Tabela 6 - Tempo de semivida e indicações de algumas benzodiazepinas^[66,69]

DCI	t _{1/2} (horas)	Indicação
Ação curta (< 8 horas)		
Midazolam	1,5 - 3	Hipnótico
Triazolam	2 - 3	Hipnótico
Ação intermédia (8 – 24 horas)		
Oxazepam	10 - 20	Ansiolítico
Bromazepam	8 - 20	Ansiolítico
Alprazolam	12 - 15	Ansiolítico
Lorazepam	10 - 20	Ansiolítico/Hipnótico
Estazolam	10 - 24	Hipnótico
Temazepam	10 - 40	Hipnótico
Ação longa (>24 horas)		
Flurazepam	40 - 100	Hipnótico
Clorazepato dipotássico (profármaco)	50 - 100	Ansiolítico
Clordiazepóxido	15 – 40	Ansiolítico
Diazepam	20 - 80	Ansiolítico

2.2.1 Farmacocinética

A maioria das benzodiazepinas têm alta lipofilia, o que, entre outros fatores, determinará a sua taxa de absorção e também a taxa de entrada e saída do SNC. Todos os sedativos-hipnóticos, além de atravessarem a barreira hematoencefálica, atravessam a barreira placentária, sendo também detetados no leite materno. Para permitir a *clearance* destes fármacos, é necessária metabolização, sendo que uma maior duração de ação, geralmente reflete a formação de metabolitos ativos.^[67,70]

As benzodiazepinas sofrem metabolização hepática, são oxidadas por ação da CYP3A4 (reações de fase I), sendo que alguns dos metabolitos resultantes têm ação farmacológica. Posteriormente, e ainda a nível hepático, existe conjugação para formar metabolitos que serão eliminados por excreção renal.^[66,70] As benzodiazepinas de ação curta habitualmente sofrem rápida metabolização por conjugação, sendo os seus metabolitos eliminados, o que se reflete em reduzido tempo de semivida. Como já foi referido, se o tempo de semivida for maior, haverá maior probabilidade de ocorrência de efeitos adversos, por efeito cumulativo de múltiplas doses. Quando o tempo de semivida é menor, estes efeitos serão mais residuais, intensificando-se, no entanto, a probabilidade de sintomas de abstinência até entre doses. Alterações da função hepática, resultantes de patologias ou de uso concomitante de outros xenobióticos, podem afetar a biodisponibilidade destes fármacos. Em pessoas idosas ou com patologias hepáticas graves o tempo de semivida das benzodiazepinas poderá ser significativamente maior, com maior risco de efeitos adversos, sendo necessário ajuste posológico.^[65,67,69]

2.2.2 Mecanismo de ação

As benzodiazepinas e outros fármacos sedativos-hipnóticos são moduladores alostéricos positivos, ligam-se ao recetor GABA_A expresso nas membranas neuronais do SNC, potenciando a ação inibitória, provocada pela ligação do GABA a este recetor. Este recetor está acoplado a um canal iónico e tem estrutura pentamérica, existindo múltiplas formas das 5 subunidades que o podem constituir, isto é, exhibe heterogeneidade molecular. O GABA é um neurotransmissor inibitório e, em condições fisiológicas, liga-se ao recetor GABA_A, provocando abertura do canal de cloro e subsequente hiperpolarização da membrana.^[66 – 71] Os fármacos ligam-se a diferentes zonas do recetor GABA_A, tendo as benzodiazepinas ação agonista. A sua ligação ao recetor potencia a ligação do GABA, intensificando a ação depressora do SNC. Outros exemplos de compostos com ação agonista são o etanol e os barbitúricos. Assim, o consumo de bebidas alcoólicas durante tratamento com benzodiazepinas é fortemente desaconselhado, uma vez que resultará num efeito sinérgico.^[66,67,71,72]

2.2.3 Indicações terapêuticas

As benzodiazepinas e fármacos análogos, como o zolpidem, segundo orientações da DGS, estão indicados para o tratamento de ansiedade e de insónia quando existem sintomas de carácter patológico, não sendo fármacos de primeira linha. Devem ser usadas em monoterapia

e com utilização limitada no tempo, estando recomendado tratamento com duração máxima de 12 semanas, no caso de ansiedade patológica, e de 4 semanas no tratamento de insónia, estando incluído o período de descontinuação.^[65] Quando há remissão de sintomas deve iniciar-se a descontinuação do tratamento, sempre de forma lenta e progressiva, de maneira a prevenir síndrome de privação. Algumas benzodiazepinas podem ser utilizadas também no tratamento sintomático de síndromes de abstinência a álcool ou a opióides, e como relaxantes musculares.^[65,66,67,72]

A prescrição de benzodiazepinas está contraindicada em situação de miastenia gravis, de insuficiência respiratória grave, de insuficiência hepática grave e de apneia do sono. O uso destes fármacos em pessoas idosas deve ser avaliado cuidadosamente, uma vez que, além de afetarem a capacidade cognitiva, condicionam a mobilidade, aumentando o risco de quedas e fraturas. É relevante ter em conta que o uso deste tipo de fármacos constitui uma das causas mais frequentes de estados confusionais reversíveis em pessoas idosas.^[65,67,73] O uso em mulheres grávidas deve ser evitado devido ao risco de teratogenia. É recomendado particular cuidado na prescrição destes fármacos em pessoas com antecedentes de dependência a álcool ou a outras drogas de abuso.^[65,67,74]

2.2.4 Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais significativos resultam da depressão do SNC, sendo que até pequenas doses podem resultar em sonolência, capacidade motora condicionada e dificuldade de raciocínio, que terão um impacto direto na capacidade de conduzir, nas relações pessoais e na performance académica e profissional. É também relativamente frequente a amnésia anterógrada, havendo dificuldade em apreender nova informação que envolva esforço cognitivo. Este efeito pode ser usado terapêuticamente, por vezes associado a anestesia, em procedimentos invasivos. Embora seja raro, o uso destes fármacos pode estar também associado a reações paradoxais, com intensificação dos sintomas originais.^[65,67,69,74] O uso de benzodiazepinas, e concretamente a interrupção da toma das mesmas, está associado a um maior risco de suicídio. Todos estes efeitos são particularmente preocupantes em pessoas idosas devido à sua predisposição para quedas, insónia e perda de memória.^[75]

2.2.5 Habituação e dependência

A habituação define-se como uma menor resposta ao longo do tempo face a uma mesma dose de fármaco, e é habitual no uso de sedativos-hipnóticos. Esta dependência fisiológica pode tornar necessário um aumento de dose, para manter a melhoria da sintomatologia, e

especificamente para induzir sono.^[48,67] É também reconhecido o fenómeno de tolerância cruzada parcial entre diferentes fármacos desta classe e, entre estes e o etanol.^[67] O uso continuado destes fármacos pode dar origem a dependência psicológica e fisiológica, com sintomas característicos de síndrome de abstinência ou privação. Estes sintomas surgem devido a processos neuroadaptativos, com dessensibilização dos recetores GABA_A do SNC à ação inibitória do GABA.^[75] Estes sintomas, que podem aparecer até 3 semanas após interrupção de uma benzodiazepina de semivida longa, ou em poucas horas no caso das de semivida curta, são variáveis para cada indivíduo e diferem consoante o fármaco e a dose. É especialmente importante o valor da última dose antes da cessação, pois uma maior dose significará uma cessação mais abrupta e piores sintomas. A cessação do tratamento diminui a concentração de benzodiazepinas no sangue e nos tecidos e, assim pode dar origem a sintomas opostos aos efeitos terapêuticos destes fármacos, com possibilidade de surgir a sintomatologia patológica inicial agravada. Pode instalar-se um quadro confusional, de ansiedade crescente e insónia, com perda de apetite, tremor e sudção, entre outros. Por tudo isto, é crucial que o tempo de tratamento inclua um período de descontinuação lento e progressivo.^[65,66,67,73,74]

A dependência destes fármacos pode concretizar-se também numa marcada relutância dos doentes em interromper o tratamento por receio em lidar com os sintomas de abstinência, sendo necessário um trabalho extenso de consciencialização do doente.^[65,74]

2.2.6 Interações farmacológicas

As interações farmacológicas mais habituais envolvem outros fármacos que também têm ação depressora do SNC, dando origem a efeitos aditivos. Assim, está incluída a ingestão de etanol, o uso de analgésicos opióides, de anticonvulsivantes, de fenotiazinas, de alguns antihistamínicos, antihipertensores e antidepressivos, da classe dos tricíclicos. São também importantes interações com fármacos que alterem a função hepática e que inibem/induzem as enzimas CYP450.^[66,67]

2.3 Tratamento de insónia

A insónia define-se como uma perturbação do padrão habitual de sono, com dificuldade em iniciar e/ou manter o sono. A capacidade de adormecer e manter o sono depende de um frágil equilíbrio e é influenciada por inúmeros fatores. Deve ser identificada a origem da insónia e trabalhar para a correção de fatores de desequilíbrio antes de iniciar abordagens comportamentais ou farmacológicas.^[76,77] A insónia pode ser aguda ou crónica, sendo que

a insónia aguda é muitas vezes resultante de stress fisiológico ou psicológico. A insónia aguda costumar durar menos de um mês e é comum que os doentes sejam capazes de identificar o fator precipitante. A insónia crónica tem maior duração e está associada ao aparecimento de sintomas durante o dia, apesar de oportunidades e circunstâncias para um sono de qualidade.^[76]

2.3.1 Benzodiazepinas como hipnóticos

As benzodiazepinas são usadas para o tratamento da insónia, tendo efeitos positivos quando usadas até um máximo de 4 semanas. Como já foi discutido, o uso a longo prazo destas substâncias está associado ao desenvolvimento de efeitos adversos, com maior risco de acidentes de viação e de quedas, e geração de habituação e dependência. Mesmo durante um período mínimo de tratamento poderá ser possível identificar alguns efeitos adversos, como dificuldades na aprendizagem, devendo por isso a prescrição de benzodiazepinas ser muito criteriosa. O prolongamento do uso de benzodiazepinas deverá ser estudado caso a caso, sabendo que utilizadores crónicos de benzodiazepinas terão alto risco de se tornarem dependentes destes fármacos.^[75,78]

Habitualmente para esta indicação são prescritas benzodiazepinas de ação curta ou intermédia, uma vez que se pretende um tempo de ação limitado ao período noturno. As benzodiazepinas de ação curta terão um risco mais significativo de dependência e de efeitos adversos em caso de cessação abrupta. Ainda assim, continuam a ser uma escolha popular por terem um início de ação bastante rápido quando comparadas com outras alternativas.^[75]

As pessoas idosas têm uma predisposição natural da idade para a insónia, com sono pouco reparador e períodos de sono mais curtos, o que poderá resultar num uso crónico de benzodiazepinas. Paralelamente, as pessoas idosas são mais suscetíveis à dependência e aos demais efeitos adversos das benzodiazepinas, por motivos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. O uso de benzodiazepinas está associado a maior risco de demência, estando ainda em estudo essa associação. É assim um grupo de fármacos em que é necessário um cuidado particular na prescrição e posterior descontinuação.^[73,76]

2.3.2 Lorazepam

O lorazepam é uma benzodiazepina de ação intermédia, com indicação para tratamento de ansiedade sintomática e de insónia associada a ansiedade. É também usado como pré-medicação de anestesia, atuando na diminuição da ansiedade associada ao procedimento e no aumento da sedação.^[79] Em Portugal está disponível na forma de comprimidos de 1 mg,

2,5 mg e 5 mg e também como solução injetável com concentração de 4mg/mL.^[80,81] Embora não tenha indicação formal, o lorazepam também é usado como antiemético, sendo nestes casos a sua administração sublingual, cerca de meia hora antes de tratamentos. O lorazepam torna-se assim útil devido ao seu efeito, não só sedativo e ansiolítico, mas também amnésico.^[82]

A estrutura química do lorazepam, representada na figura 5, obedece à estrutura geral das benzodiazepinas, contendo um anel aromático ligado a um anel diazepínico. Em termos farmacocinéticos, o lorazepam é bem absorvido oralmente, tendo pico de concentração sérica em aproximadamente 2 horas e biodisponibilidade de 90%. Quando administrado por via sublingual atinge pico sérico em cerca de 60 minutos. Atravessa a barreira hematoencefálica e a barreira placentar. O volume de distribuição é de 1,3 L/kg e circula associado a proteínas maioritariamente. Não é metabolizado através do CYP450, sofrendo glucoronidação hepática, cujo resultado é um metabolito farmacologicamente inativo. É excretado renalmente, tendo um tempo de semivida de 14 ± 5 horas. Quando administrado por via intravenosa o seu início de ação demora 1 a 3 minutos. O lorazepam liga-se aos recetores GABA_A do SNC, potenciando a ação inibidora provocada pela ligação do GABA a estes recetores.^[79,83,84]

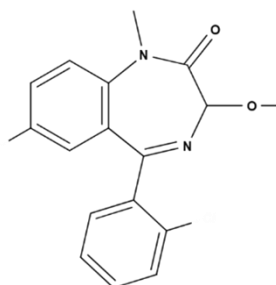


Figura 5 - Estrutura química do lorazepam. Criada com Molview.org

Os efeitos adversos do lorazepam incluem fraqueza, sedação excessiva, fadiga, amnésia, entre outros. É comum o desenvolvimento de dependência. Não se deve administrar lorazepam concomitantemente com fármacos que também causem depressão do SNC, como sedativos, opióides, antiepilepticos ou relaxantes musculares. É contraindicada a ingestão de álcool durante o tratamento com benzodiazepinas.^[79]

Esta benzodiazepina é ainda hoje amplamente usada, nomeadamente para tratamento de insónia, resultando em numerosos casos de uso crónico. A descontinuação deste tratamento só é possível com colaboração do doente, sendo necessário um grande trabalho de consciencialização. Ao definir uma estratégia de descontinuação, poderá optar-se por recorrer à descontinuação através da substituição por diazepam. O diazepam é uma

benzodiazepina de ação longa, que poderá auxiliar na redução progressiva da dose de lorazepam ou outra benzodiazepina de ação curta, existindo orientações para o estabelecimento deste regime.^[69]

2.3.3 Tratamento não farmacológico da insónia

As insónias são prevalentes em adolescentes e adultos, sendo que é habitual espelharem hábitos de sono pouco saudáveis, ansiedade em relação ao momento de adormecer e expectativas irrealistas relativamente ao sono. Assim, antes de considerar tratamento farmacológico, um primeiro passo importante passa por rever estes fatores e corrigi-los se necessário.^[65,76,78]

Um passo inicial passa por planear uma rotina consistente para deitar e acordar, determinando o tempo total de sono. Esta rotina, e particularmente a consistência na hora de acordar, é essencial, podendo ser sugerido ao doente que registe estes tempos num “diário do sono”. Devem evitar-se as sestas durante o dia e, à medida que se aproxima a hora de deitar, deverá promover-se um ambiente propício a um sono tranquilo, diminuindo ruídos, iluminação e o uso de aparelhos eletrónicos. É também importante evitar uso de substâncias que interferem com o sono, como a cafeína e o álcool. Estes hábitos fazem parte da higiene do sono, sendo ferramentas úteis para aumentar a qualidade do sono e descanso de qualquer pessoa. É importante educar o doente quanto às suas expectativas de sono, verificando se estas estão realistas em relação à idade. Caso se identifique um nível de ansiedade excessiva relativamente ao sono poderá ser implementada terapia cognitiva comportamental, sendo esta a primeira linha de tratamento para insónia crónica.^[76,77]

A terapia cognitiva comportamental para insónia é uma abordagem mais aprofundada de acompanhamento e correção de comportamentos e pensamentos, que requer tempo e profissionais disponíveis, estando demonstrado que esta terapia isolada, ou associada a medicação, terá melhores resultados do que terapia farmacológica isolada. Esta abordagem que é aplicada em 4 a 8 sessões, individualmente ou em grupo, tem a vantagem de dar um conjunto de ferramentas que serão úteis para o doente durante toda a sua vida. No entanto, o seu resultado acaba por não ser previsível, dependendo da dedicação das duas partes, mas sobretudo do esforço do doente e da sua motivação para cumprir o plano de tratamento. Alguns pontos importantes na abordagem comportamental são o estabelecimento de um padrão consistente e regular de horas de sono para os sete dias da semana, limitar o tempo na cama apenas para dormir ou para relações sexuais, e privilegiar a higiene do sono. A abordagem cognitiva aborda pensamentos ansiosos e catastróficos que a pessoa possa ter

associados à insónia, com ênfase em dar expectativas realistas em relação ao sono e à sua qualidade, sendo também importante instruir o doente com técnicas de relaxamento. [65,76,77] De notar que atualmente existem aplicações para o telemóvel baseadas em evidência científica que, não substituindo o contacto com profissionais, podem ser adjuvantes deste tipo de tratamento. [77]

2.3.4 Alternativas farmacológicas para tratamento da insónia

O objetivo da terapia farmacológica na insónia aguda é reduzir o stress físico e psicológico adicionais que são produzidos pela falta de descanso, permitindo diminuir também o aparecimento de outros problemas, como o desenvolvimento de insónia crónica. A terapia farmacológica deverá ser sempre acompanhada do reforço da higiene do sono. A insónia pode ser decorrente de uma patologia já instalada, podendo o tratamento da patologia inicial ser a chave para o tratamento da insónia. [76]

A escolha de terapia farmacológica deverá ser sempre individualizada, tendo em conta vários fatores como a idade e comorbilidades, o tipo de insónia e os resultados esperados. É importante ter em conta aspetos como as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, a rapidez do início de ação, a duração da ação, a eficácia e segurança dos fármacos. Os fármacos usados para tratamento de insónia pertencem a diferentes classes, sendo os mais comuns as benzodiazepinas e seus análogos, antidepressivos com efeito sedativo, anti-histamínicos, antipsicóticos e melatonina. [76,77]

As benzodiazepinas e análogos, tendo eficácia comprovada, deverão ser usadas apenas para tratamentos até 4 semanas, como já foi referido, devido ao risco de dependência e habituação. Os antidepressivos com ação sedativa não têm indicação para tratamento de insónia na ausência de depressão associada, mas são frequentemente utilizados em doses menores para este efeito. Alguns exemplos de antidepressivos usados nestes casos são a trazodona e amitriptilina, ambos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. O uso de antipsicóticos para tratamento de insónia, associada ou não a comorbilidade, não está ainda estudado com profundidade, não sendo recomendado o seu uso nestes casos. Não está recomendado o uso de anti-histamínicos como hipnóticos, devido a falta de evidência em relação ao tratamento de insónia e possível desenvolvimento de habituação. [76,77,78] O uso de anti-histamínicos para tratamento de insónia, baseia-se no uso terapêutico do efeito adverso de sedação, típico dos anti-histamínicos de primeira geração. É por vezes usado em mulheres grávidas, dado que são também usados como antiemético e para controlo de sintomatologia alérgica. [85] Só está recomendada a prescrição de melatonina se existirem

fatores circadianos envolvidos, estando ainda a ser estudada a sua eficácia para tratamento de insónia.^[77]

Existe uma classe relativamente recente de fármacos para tratamento da insónia, os antagonistas duplos de recetor da orexina. Ao contrário da maioria dos hipnóticos que aumentam a sedação, estes fármacos bloqueiam a ação da orexina, uma substância que promove o estado de vigília. O daridorexant é um antagonista duplo do recetor da orexina, com autorização da Agência Europeia do Medicamento (EMA), não sendo comercializado em Portugal. O seu uso está indicado para o tratamento de insónia que dure há mais de 3 meses e que tenha impacto relevante no quotidiano. As vantagens deste fármaco face às outras opções existentes está ainda em validação através da experiência empírica da aplicação na prática clínica.^[86]

2.3.5 Medicamentos não sujeitos a receita médica e suplementos alimentares

O uso de medicamentos não sujeitos a receita médica ou de suplementos alimentares à base de valeriana, camomila e melatonina é comum. A eficácia destas substâncias não é consensual, no entanto associadas à implementação de hábitos saudáveis de sono, e tendo em conta um possível efeito placebo poderá ser benéfico para tratamento de insónias pouco graves.^[87]

2.4 Conclusão

As benzodiazepinas são uma classe de medicamentos amplamente prescrita para tratamento de ansiedade e insónia patológicas. No entanto, o seu uso traz associado risco de dependência e de uma série de efeitos adversos, incluindo sonolência diurna, comprometimento cognitivo, problemas de memória e também risco aumentado de quedas e fraturas em idosos. Devido ao seu início de ação rápido continuam a ser extensamente utilizadas para tratamento de insónia, sendo sempre recomendado o seu uso a curto prazo. As benzodiazepinas de ação curta têm associado maior risco de dependência e é comum que o próprio doente sinta relutância em deixar o medicamento, por receio de voltar à sintomatologia inicial.

O tratamento de primeira linha para tratamento de insónia é a terapia cognitiva comportamental, fomentando hábitos saudáveis de sono e a desconstrução de pensamentos ansiosos. Poderá também associar-se terapia farmacológica à terapia cognitiva comportamental.

O papel do farmacêutico é crucial na prestação de aconselhamento e orientação aos pacientes que estão em tratamento com benzodiazepinas, especialmente na consciencialização do

doente para a importância da adesão terapêutica e, posteriormente, para os benefícios que a redução gradual da dose ou descontinuação do medicamento terão na qualidade de vida da pessoa. Este aconselhamento passará também por educar os doentes na higiene do sono e outras ferramentas úteis. O farmacêutico tem também uma posição privilegiada para identificar sinais de dependência de benzodiazepinas e encaminhar os pacientes para consulta médica, serviços de apoio psicológico ou grupos de apoio.

Em resumo, embora as benzodiazepinas sejam uma opção eficaz de tratamento para a insónia, é importante reconhecer os riscos associados ao seu uso a longo prazo e considerar alternativas mais seguras sempre que possível. Os farmacêuticos desempenham um papel fundamental na orientação dos pacientes sobre o uso adequado de medicamentos, na promoção de hábitos de sono saudáveis.

Conclusão global

Os estágios curriculares realizados em dois ambientes farmacêuticos diferentes proporcionaram uma experiência rica e diversa, espelhando a amplitude do papel do farmacêutico na saúde pública. Desde a Farmácia Hospitalar, onde a ênfase na monitorização terapêutica e na produção de preparações especializadas ressalta a importância da precisão e da atenção aos detalhes, até à Farmácia Comunitária, onde a interação direta com os doentes destaca a necessidade de comunicação eficaz e a capacidade de fornecer orientação personalizada, ficou claro que o farmacêutico desempenha um papel fundamental em todas as etapas dos cuidados de saúde.

Os dois temas desenvolvidos espelham a minha experiência, destacando a necessidade de uma abordagem holística, integrada e com suporte científico para a prática farmacêutica de qualidade. É de realçar o papel do farmacêutico no reforço da importância da adesão à terapêutica, trabalhando em consonância com outros profissionais de saúde que acompanhem o doente. A vitamina D deve ser suplementada de forma criteriosa, seguindo as recomendações para diferentes grupos e evitando possíveis hipervitaminoses, sendo especialmente importante fomentar medidas não farmacológicas, como a exposição solar adequada e a alimentação equilibrada que inclua fontes naturais de vitamina D. Já em relação ao tratamento da insónia e uso de benzodiazepinas, faz parte do trabalho do farmacêutico identificar casos de dependência de benzodiazepinas e em casos de descontinuação do tratamento reforçar a importância deste passo do tratamento, enfatizando sempre a relevância da higiene do sono.

Neste contexto, torna-se evidente que o farmacêutico contribui ativamente para a segurança, eficácia e qualidade dos cuidados de saúde. À medida que os desafios e as complexidades do sistema de saúde evoluem, o papel do farmacêutico atualiza-se de forma a contribuir para uma sociedade mais justa e saudável.

Bibliografia

- [1] Hospital da Luz. Hospital da Luz Arrábida: Sobre. (s.d.) [Online] Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/arrabida/pt/sobre/hospital-da-luz-arrabida> (acedido a 23/10/2023)
- [2] Colombo, L. R. P. et al. The effects of pharmacist interventions on adult outpatients with cancer: A systematic review. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2017. 42(4), pp. 414–424.
- [3] Dang, T. H., et al. Investigation of Intervention Solutions to Enhance Adherence to Oral Anticancer Medicines in Adults: Overview of Reviews. *JMIR cancer*. 2022. 8(2), e34833
- [4] INFARMED, Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar: Abiraterona. 2019
- [5] BC Cancer. Abiraterone Monograph. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. Vancouver, British Columbia: BC Cancer Agency. 2017
- [6] eviQ. Prostate metastatic castration-sensitive abiraterone and prednisolone. 2019 [Online] Disponível em: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/urogenital/prostate/3580-prostate-metastatic-castration-sensitive-abir#clinical-information> (acedido a 16/10/2023)
- [7] Janssen-Cilag International NV, Resumo das Caraterísticas do Medicamento: ZYTIGA 250 mg comprimidos. 2016
- [8] Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Preparação de Citotóxicos. Ordem dos Farmacêuticos. 2013. pp 36-39.
- [9] Lode, H. E., et al. A new method for pharmaceutical compounding and storage of anti-VEGF biologics for intravitreal use in silicone oil-free prefilled plastic syringes. *Scientific reports*. 2019. 9(1), 18021. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54226-7>
- [10] Bayer, A.G., Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Eylea 40 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia. 2021.
- [11] Medscape. Aflibercept intravitreal (Rx) – pharmacology. 2024. [Online] Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/eylea-eylea-hd-aflibercept-intravitreal-999705#10> (acedido a 23/10/2023)
- [12] Khuo, C. J., Overview of angiogenesis inhibitors. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. 2023 [Online] (acedido a 12/11/2023)
- [13] Despacho n.º 10901/2022, de 8 de setembro. 2022. *Diário da República*, 2.ª série, n.º 174, p. 97.
- [14] McLeay, Robert. Individualized Dosing (TDM) – Bayesian Dosing. 2023. The Dosing Institute. Disponível em <https://dosinginstitute.com/science/> (acedido a 14/12/2023)
- [15] Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A., Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Vancomicina Hikma, 500 mg, pó para concentrado para solução para perfusão. 2023

- [16] Katzung, Bertram G.. Basic & clinical pharmacology (13th). New York: McGraw-Hill. 2015. pp. 781-782
- [17] Reuter, S. E., et al. Optimal Practice for Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring: Position Statement From the Anti-infectives Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Therapeutic Drug Monitoring. 2022. p. 121-132. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000944>
- [18] Surmelioglu, N. & Berber, M. Evaluation Of Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in Intensive Care Units of a University Hospital. Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences. 2023. 6(2), 300–303.
- [19] Katzung, Bertram G.. Basic & clinical pharmacology (13th). New York: McGraw-Hill. 2015. p. 634
- [20] Agrawal, S., Khazaeni, B. Acetaminophen Toxicity. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/> (acedido a 20/01/2024)
- [21] Farrell, S. E. Acetaminophen Toxicity: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. s.d.. [Online] Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/820200-overview?form=fpf> (acedido a 20/01/2024)
- [22] Medscape. Acetylcysteine (Antidote) (Rx). 2024 [Online] Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/acetadote-legubeti-antidote-acetylcysteine-antidote-343740#10> (acedido a 20/01/2024)
- [23] Medscape. Acetylcysteine (Rx). 2024 [Online] Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/acetylcysteine-343425#10> (acedido a 20/01/2024)
- [24] Waring W. S. Novel acetylcysteine regimens for treatment of paracetamol overdose. Therapeutic advances in drug safety. 2012.3(6), 305–315. <https://doi.org/10.1177/2042098612464265>
- [25] CDC – DPDx. Zoonotic Hookworm – Parasite Biology. 2019 [Online] Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/zoonotichookworm/index.html> (acedido a 25/02/2024)
- [26] CDC – DPDx. Zoonotic Hookworm – Disease. 2019 [Online] Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/zoonotichookworm/disease.html> (acedido a 25/02/2024)
- [27] Ferreira, C., Machado, S., Selores, M. Larva migrans cutânea em idade pediátrica: a propósito de um caso clínico. Nacer e Crescer 2003, 12 (4): 261-264
- [28] Katzung, Bertram G.. Basic & clinical pharmacology (13th). New York: McGraw-Hill. 2015. p. 908-910

- [29] Perrigo Portugal, Lda. Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Zentel 400 mg comprimidos. 2022
- [30] Medscape. Albendazole (Rx). 2024 [Online] Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/albenza-albendazole-342648#10> (acedido a 10/03/2024)
- [31] UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda. Resumo das Características do Medicamento: Zyrtec 10 mg comprimidos revestidos por película. 2023
- [32] Katzung, Bertram G.. Basic & clinical pharmacology (13th). New York: McGraw-Hill. 2015. p. 275-277
- [33] Naqvi, A., Gerriets, V. Cetirizine. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549776/> (acedido a 30/03/2024)
- [34] Alfasigma Portugal, Lda., Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Refero 550 mg comprimidos revestidos por película. 2021
- [35] UpToDate, Inc.. Rifaximin: Drug Information. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. 2023 [Online] (acedido a 30/03/2024)
- [36] INFARMED, Relatório Público de Avaliação do Pedido de Comparticipação do Medicamento: Refero (rifaximina). 2019
- [37] Kogawa, A. C., & Salgado, H. R. N. Status of Rifaximin: A Review of Characteristics, Uses and Analytical Methods. Critical Reviews in Analytical Chemistry. 2018. 48(6), 459–466.
- [38] Hudson, M., & Schuchmann, M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2019. 31(4), 434–450. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001311>
- [39] INFARMED I.P., Relatório Público de Avaliação do Pedido de Comparticipação do Medicamento: Xifaxan (rifaximina). 2021
- [40] AFP. Agulhão recolhe mais de 300 mil seringas usadas. 2024. [Online] Disponível em: <https://afp.com.pt/agulhao-recolhe-mais-de-300-mil-seringas-usadas/> (acedido a 02/02/2024)
- [41] VALORMED. VALORMED - Quem Somos. 2024. [Online] Disponível em: <https://valormed.pt/quem-somos/> (acedido a 02/02/2024)
- [42] VALORMED. Cidadão e Comunidade – Como Participar. 2024. [Online] Disponível em: <https://valormed.pt/como-participar/cidadao-e-comunidade/> (acedido a 02/02/2024)

- [43] Stericycle. Farmácias – Resíduos Corto-perfurantes. s.d. [Online] Disponível em: <https://www.stericycle.pt/pt-pt/sectores/farmacias#tabs-1a92a8eb2a-item-2a81cd6070-tab> (acedido a 02/02/2024)
- [44] Gold, K. Analysis: The Impact of Needle, Syringe, and Lancet Disposal on the Community. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2011;5(4):848-850. doi:10.1177/193229681100500404
- [45] SPMS. Programa Troca de Seringas assinala 30 anos. s.d. [Online] Disponível em: <https://www.spms.min-saude.pt/2023/09/programa-troca-de-seringas-assinala-30-anos/> (acedido a 01/04/2024)
- [46] CM SJM. Recolha de Agulhas Usadas em S. João da Madeira. s.d. [Online] Disponível em: <https://www.cm-sjm.pt/pt/noticias/10-ambiente/815-recolha-de-agulhas-usadas-em-s-joao-da-madeira> (acedido a 01/04/2024)
- [47] OP Torres Vedras. “Agulhões” continuarão a ser disponibilizados no Concelho. s.d. [Online] Disponível em <https://op.cm-tvedras.pt/11/noticias/item/item-1-7038> (acedido a 01/04/2024)
- [48] Direção Geral de Saúde, Norma nº 004/2019, de 14/08/2019. Prevenção Tratamento da Deficiência de Vitamina D.
- [49] Silva, M. C., et al. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutrition reviews*. 2018. 76(1), 60–76. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux034>
- [50] Pazirandeh, S., Burns, D. L. Overview of vitamin D. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. 2024 [Online] (acedido a 07/04/2024)
- [51] Alkundi, A., et al. Vitamin D intoxication and severe hypercalcaemia complicating nutritional supplements misuse. *BMJ Case Reports CP*. 2022;15:e250553.
- [52] Bilezikian, J.P., et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all?. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021. 22, 1201–1218
- [53] Herrmann, M. Assessing vitamin D metabolism – four decades of experience. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (2023), 61(5), 880-894.
- [54] Tripkovic, L., et. al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2012. 95(6), 1357–1364. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>
- [55] P&G Health Germany GmbH. Resumo das Características do Medicamento: Vigantol 0,5 mg/ml solução oral. 2023
- [56] Jaba Recordati, S. A. Egostar 22.400 U.I., comprimidos revestidos por película. 2023

- [57] ITF Medivida, Produtos Farmacêuticos, Lda. Deltius 25 000 UI/2.5 ml solução oral. 2018
- [58] ALTER, S.A. Vitamina D Alter 25.000/50.000 UI cápsulas Vitamina D Alter. 2023
- [59] INFARMED. Prontuário Terapêutico Online (2016)
- [60] National Institute of Health. Vitamin D – Fact Sheet for Health Professionals. 2023
- [Online] Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> (acedido a 06/01/2024)
- [61] Alkundi, A., et al., Vitamin D intoxication and severe hypercalcaemia complicating nutritional supplements misuse. *BMJ Case Reports CP*. 2022;15:e250553.
- [62] Pludowski, P., et. al. Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018. 175, 125–135.
- [63] Lopez-Carmona, F., et al. Community pharmacy is the key to improving vitamin D levels. *Exploratory research in clinical and social pharmacy*. 2023. 9, 100224.
- [64] Gomes, S., et al. Prescrição de Benzodiazepinas e outros Sedativos na Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo de 2013 a 2020: Um Estudo Retrospectivo. *Acta Médica Portuguesa*. 2023. 36(4), 264–274.
- [65] Direção Geral de Saúde, Norma nº 055/2011, de 27/10/2011 atualizada a 21/01/2015. Tratamento Sintomático da Ansiedade e Insónia com Benzodiazepinas e Fármacos Análogos.
- [66] Greller, H., Gupta, A. Benzodiazepine poisoning. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. 2024 [Online] (acedido a 10/04/2024)
- [67] Katzung, B., Trevor, A. Sedative-Hypnotic Drugs. Em *Basic & Clinical pharmacology* (ed. 13). New York: McGraw-Hill. 2015. p. 369-383
- [68] Tolu-Bolaji, O., et al. A review on the chemistry and pharmacological properties of benzodiazepine motifs in drug design. *Arab Journal of Basic and Applied Sciences*. 2022. 29(1), 287–306.
- [69] Faria Vaz, A., et al. Utilização de Benzodiazepinas: Um grave problema de saúde pública. *Boletim Terapêutico - ARS LVT*. 2017. 1:1–6.
- [70] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Benzodiazepines drug profile. 2024 [Online] Disponível em https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepines_en (acedido em 10/04/2024)
- [71] Sigel, E., Ernst, M. The Benzodiazepine Binding Sites of GABAA Receptors. *Trends in pharmacological sciences*. 2018. 39(7), 659–671.

- [72] Walsh, C., Schwartz-Bloom, R. Levine's Pharmacology Drug Actions and Reactions (7^a ed.) Londres: CRC Press. pp. 529-531
- [73] Picton, J.D., et al. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Health Syst Pharm*. 2018. 75(1):e6-e12.
- [74] Kang, A. M. Benzodiazepine withdrawal. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. 2024 [Online] (acedido a 10/04/2024)
- [75] Markota, M., et al. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clinic proceedings*. 2016. 91(11), 1632–1639.
- [76] Winkelman, J. N. Overview of the treatment of insomnia in adults. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. 2024 [Online] (acedido a 10/04/2024)
- [77] Riemann, D., et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *Journal of sleep research*. 2023. 32(6)
- [78] Neubauer, D. N. Pharmacotherapy for insomnia in adults. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. 2024 [Online] (acedido a 10/04/2024)
- [79] Ghiasi, N., et al. Lorazepam (2023) In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532890/> (acedido a 18/04/2024)
- [80] Medochemie Iberia, S.A., Temelor 4 mg/ml solução injetável. 2021
- [81] PROSPA - Laboratórios Farmacêuticos, S.A., Lorsedal 1 mg comprimidos, Lorsedal 2,5 mg comprimidos. 2022
- [82] Gaspar, A., et. al. Medicamentos frequentemente sujeitos a prescrição off-label. *Boletim de centro de informação do medicamento*. 2020; 1-3
- [83] Griffin, C. E., et al. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner Journal*. 2013. 13(2), 214–223.
- [84] Pacifici, Gian. Clinical pharmacology of lorazepam in infants and children. *Journal of Clinical Case Reports and Studies*. 2022. 3. 01-07
- [85] Okun, M. L., et al. A review of sleep-promoting medications used in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015. 212(4), 428–441
- [86] EMA. Quviviq – daridorexant. 2022 [Online] Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quviviq> (acedido a 14/04/2024)
- [87] Chan, V. et al. Efficacy of dietary supplements on improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis, *Postgraduate Medical Journal*. 2022. 98 (1158). pp. 285–293

Anexos

Anexo 1. Folheto de informação relativo aos contentores Agulhão e VALORMED

CONTENTOR AGULHÃO

O QUE ENTREGAR

- **Agulhas e Lancetas**
- Sistemas de colheita de sangue
- Lâminas e bisturis

O QUE ACONTECE DEPOIS

O contentor é recolhido trimestralmente sendo o seu conteúdo descartado e sujeito a incineração



COMO FACILITAR O USO RESPONSÁVEL E SEGURO DO AGULHÃO

- Verifique se é possível entregar apenas as agulhas
- Entregue as agulhas num recipiente impermeável e de boca larga (um frasco de vidro p.ex.) para que os nossos colaboradores possam descartar o seu conteúdo de forma segura

Sempre que possível separe a agulha da seringa/caneta e descarte esta última no contentor VALORMED, poupando espaço no agulhão

CONTENTOR VALORMED



O QUE ENTREGAR

- **Medicamentos que não utiliza**
- **Medicamentos fora de prazo**
- **Materiais do acondicionamento e embalagem** (caixas vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, ampolas, bisnagas, etc.)
- **Acessórios utilizados** (colheres, copos, seringas doseadoras, conta gotas, cânulas, etc.)

O QUE ACONTECE DEPOIS

O contentor é recolhido sempre que atinge a sua capacidade máxima sendo o seu conteúdo separado para posterior reciclagem ou incineração

Anexo 2. Apresentação formação interna sobre suplementação de vitamina D

Suplementação de Vitamina D

O papel do farmacêutico



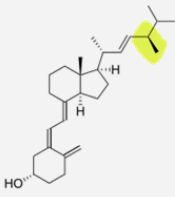


Maria Helena Flores | Estágio curricular em Farmácia Comunitária

Vitamina D

Grupo de secoesteroides com anel B aberto

- Caráter lipofílico
- 2 OH até forma ativa



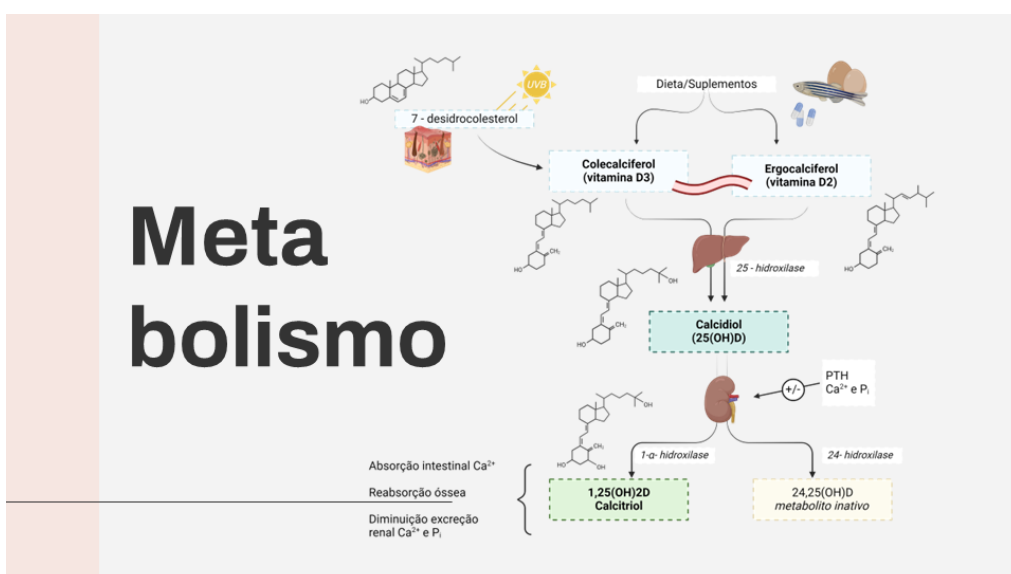
Ergocalciferol (Vitamin D2)

Origem: Alimentos



Cholecalciferol (Vitamin D3)

Fonte predominante: Pele e luz solar



Determinação sérica de 25(OH)D

1,25(OH)₂D

- Atividade biológica
- Concentração: pmol/L
- Semivida: 4 a 6 horas

25(OH)D

- Atividade biológica residual
- Concentração: nmol/L
- Semivida: 2 semanas



Concentração de 25(OH)D é influenciada por: quantidade de proteínas ligantes, idade, gordura corporal e o uso de certos fármacos, entre outros

Gold standard: LC-MS/MS

Rotina clínico-lab: imuno ensaio quimioluminescente

Teste rápido cromatográfico semiquantitativo - sem interesse para população geral

Quem deve fazer determinação sérica

DGS - norma 004/2019

- Pessoas com **mais de 65 anos** que residam por mais de 90 dias em unidades de internamento que tenham **limitada exposição solar**
- Pessoas com **fatores de risco documentados** para deficiência e insuficiência de vitamina (exposição solar muito limitada, síndromes de má absorção intestinal, ou insuficiência renal crônica)
- Pessoas com **historial** conhecido de deficiência de vitamina D
- Pessoas com **condições de saúde ou exames sugestivos** de deficiência de vitamina D

Síndrome de má absorção,
Pós-cirurgia de *bypass* gástrico
Obesidade mórbida
Doença metabólica
Alterações do metabolismo de cálcio e vitamina D

Hipervitaminose ou
intoxicação por vitamina D

Não rastreio
oportunistico

Valores padrão

	Deficiência(25(OH)D)	Insuficiência(25(OH)D)
Crianças	< 12 ng/mL	12 - 20 ng/mL
	< 30 nmol/L	30 - 50 nmol/L
Adultos	< 20 ng/mL	20 - 30 ng/mL
	<50 nmol/L	50 - 75 nmol/L

Raquitismo
Osteomalacia, Osteopenia, Osteoporose
Quedas e Fraturas



Valores padrão

Idade	Quem	Dose de vitamina D
Até aos 12 meses	<u>Todos</u>	400 UI (10 µg)/ dia
12 meses – 10 anos	Raquitismo infantil de causa nutricional	2000 UI (50 µg)/dia durante 3 meses
10 – 70 anos	Após confirmação clínica e/ou laboratorial de deficiência de vitamina D	600 UI/ dia
70 + anos	Após confirmação clínica e/ou laboratorial de deficiência de vitamina D	800 UI/ dia
Situações graves (fratura, osteoporose,...)	Após confirmação clínica e/ou laboratorial de deficiência de vitamina D	1000 – 2000 UI/ dia

Norma nº 004/2019, DSS



Suplementação

Idade	Quem	Dose de vitamina D
Até aos 12 meses	<u>Todos</u>	400 UI (10 µg)/ dia
12 meses – 10 anos	Raquitismo infantil de causa nutricional	2000 UI (50 µg)/dia durante 3 meses
10 – 70 anos 	Após confirmação clínica e/ou laboratorial de deficiência de vit D	600 UI/ dia
70 + anos	Após confirmação clínica e/ou laboratorial de deficiência de vit D	800 UI/ dia
Situações graves (fratura, osteoporose,...)	Após confirmação clínica e/ou laboratorial de deficiência de vit D	1000 – 2000 UI/ dia

Norma nº 004/2019, DSS

Obesidade ou síndromes de má absorção – doses maiores

Dose máxima diária (adulto)
= **4000 UI**

Maiores doses mais intervaladas – adesão à terapêutica

Vigiar efeitos adversos
gastrointestinais, hipercalemia e outros efeitos renais



- Assegurar necessárias diárias de cálcio
- Verificar toma outros suplementos com estes compostos

Medidas não farmacológicas



Exposição solar diária



Dieta equilibrada e com alimentos ricos em vitamina D

Ovos, peixes gordos (atum, salmão)

Suplementação - MSRM

Nome comercial	Dose (coleciferol)	Forma farmacêutica	População	Posologia habitual	Recomendações
Vigantol®	0,3 mg/mL 20 000 UI/mL	Solução oral	Lactentes, crianças e adultos	1 gota/dia	Administrar numa colher cheia de leite ou papa
Egostar®	22 400 UI	Comprimido revestido por película	A partir dos 18 anos	1 comprimido a cada 28 dias	Tomar com alguma refeição principal
Deltius®	25 000 UI/2,5 ml	Solução oral	A partir dos 18 anos	1 frasco (2,5 mL) /semana	Tomar diretamente do frasco ou misturar com comida/fruta/leite
Vitamina D Ailer (M)	25 000 UI	Cápsula	A partir dos 18 anos	1 comprimido a cada 28 dias	Tomar com alguma refeição principal
Vitamina D Ailer (M)	50 000 UI	Cápsula	A partir dos 18 anos	1 cápsula/semana durante 9 semanas e depois 1 cápsula/2 semanas durante 6 anos	Tomar com alguma refeição principal

Colecalciferol = vitamina D3
Vitamina D2
25(OH)D



Colecalciferol + α c, alendronico/ α c, ibandronico/carb, cálcio – tratamento de osteoporose (400 – 5600 UI)

25(OH)D – solução oral (0,15 mg/mL) e cápsulas (0,266 mg)

Suplementação - suplementos

De 200 UI a 4000 UI

Colecalciferol = vitamina D3
Vitamina D2



Excesso de vitamina D

- Hipercalcemia
- Hipercalcúria

náuseas, vômitos, fraqueza muscular, confusão, perda de apetite, desidratação, poliúria e cálculos renais

Aporte diário > 10 000 UI

Vitamina D lipossolúvel – armazenada no tecido adiposo – mantém contração de 25(OH)D

Causas:

- Erros no fabrico de suplementos
- Erros na prescrição ou dispensa
- Consumo de vários suplementos** diferentes resultando numa quantidade global excessiva de vitamina D



Interações farmacológicas

Orlistato (perda de peso) – diminuição da absorção de vitamina D

Estatinas (redução de colesterol) – diminui produção de vitamina D

Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) – redução do efeito da vitamina D3 por inativação metabólica

Corticóides – redução da absorção de cálcio, influencia metabolismo da vit D

Diuréticos tiazídicos – diminuição excreção urinária de cálcio
Se suplementação de vitamina D – hipercalemia
(especialmente idosos ou pessoas com problemas renais ou hiperparatireoidismo)



Conclusão



**Medidas não
farmacológicas**



**Suplementação
justificada**



**Educação da
população**

Bibliografia

- Direção Geral de Saúde, Norma nº 004/2019, de 14/08/2019. Prevenção Tratamento da Deficiência de Vitamina D.
- Silva, M. C., et. al. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutrition reviews*. 2018. 76(1). 60–76. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux034>
- Pazirandeh, S., Burns, D. L. Overview of vitamin D. In: UpToDate, Connor RF (Ed). Wolters Kluwer. 2024 [Online] (acedido a 07/04/2024)
- Alkundi, A., et al. Vitamin D intoxication and severe hypercalcaemia complicating nutritional supplements misuse. *BMJ Case Reports CP*. 2022;15:e250553.
- Bilezikian, J.P., et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021. 22, 1201–1218 <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09693-7>
- Herrmann, M. Assessing vitamin D metabolism – four decades of experience. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (2023). 61(5), 880–894. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1267>
- Tripkovic, L., et. al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2012. 95(6), 1357–1364. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>
- P&G Health Germany GmbH. Resumo das Características do Medicamento: Vigantol 0,5 mg/ml solução oral. 2023
- Jaba Recordati, S. A. Egostar 22.400 U.I., comprimidos revestidos por película. 2023
- ITF Medivida, Produtos Farmacêuticos, Lda. Deltius 25 000 UI/2.5 ml solução oral. 2018
- ALTER, S.A. Vitamina D Alter 25.000/50.000 UI cápsulas Vitamina D Alter. 2023
- INFARMED. Prontuário Terapêutico Online (2016)
- National Institute of Health. Vitamin D – Fact Sheet for Health Professionals. 2023 [Online] Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> (acedido a 06/01/2024)
- Alkundi, A., et al., Vitamin D intoxication and severe hypercalcaemia complicating nutritional supplements misuse. *BMJ Case Reports CP*. 2022;15:e250553.
- Pludowski, P., et. al. Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018. 175, 125–135. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
- Lopez-Carmona, F., et al. Community pharmacy is the key to improving vitamin D levels. *Exploratory research in clinical and social pharmacy*. 2023. 9, 100224. <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2023.100224>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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