



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Fátima Patrícia Santos Ponte Nova

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Fátima Patrícia Santos Ponte Nova

Hospital Trofa Saúde Braga Centro

setembro de 2023 a outubro de 2023



Farmácia Cunha

novembro de 2023 a março de 2024



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

Orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Patrícia André Simões de Moura

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a. Elsa Maria Miranda Cunha

Julho 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, 17 de julho de 2024

Fátima Patrícia Santos Ponte Nova

Agradecimentos

Após anos de empenho, dedicação e aprendizagem constantes, objetivos e sonhos alcançados, e muitas, imensas memórias, termino este ciclo, para que um novo se inicie. Resta-me, somemente, manifestar a minha gratidão a todos cujo meu percurso marcaram. Ainda que sem perceber, contribuíram para o meu crescimento pessoal mas, principalmente, para o meu crescimento enquanto farmacêutica.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todo o pessoal docente e não docente. Por tudo quanto aprendi, pelos valores, pelas competências que me transmitiram e me tornaram mais capaz.

Ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Afonso. Pela orientação e diligência durante o estágio curricular. Mas, sobretudo, pela inspiração ao longo do meu percurso académico.

Ao Hospital Privado de Braga Centro, em especial à Dr^a Margarida Costa. Por me ter acolhido como semelhante. Por todo o conhecimento passado. Pela dileção, simpatia e dedicação.

À Farmácia Cunha e todos os colaboradores. Pelo profissionalismo e companheirismo que foram - e são - uma constante. Dr.^a Elsa Cunha, Dr.^a Ana Coelho, Adriano, Lopes, Helena, Cláudia, Renato e Maribel, convosco aprendi o valor e a responsabilidade desta profissão tão nobre.

Às minhas Paboas, Marina, Neiva, Inês e Bea. Por serem porto d'abrigo, casa. Pela imensidão de memórias, risos e choros. Pelos nossos Ap 89 e 21. Por me mostrarem o significado de "amigos p'ra vida".

À Marisa e à Juliana. Pela fraternidade. Por serem exemplo de coragem e determinação.

Ao João Pedro. Pelo apoio incondicional. Por ser mais do que alguma vez imaginei. Por fazer das minhas, as suas conquistas.

Aos meus pais e ao meu irmão. Por tudo. Por acreditarem em mim, quando eu mesma duvidei. Pelo amor e compreensão. Por serem certeza na indecisão. Devo-vos as minhas vitórias.

E por fim ao Porto e aos que comigo viveram a Invicta.

A todos os que me permitiram voar,
Obrigada.

Resumo

O presente relatório assume-se como o resultado final do estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Correspondente à última etapa do curso, o estágio curricular proporciona o contacto direto com a prática profissional, permitindo que os estudantes apliquem o conhecimento adquirido no decorrer da formação académica e explorem as diferentes vertentes da profissão farmacêutica, a farmácia comunitária e a farmácia hospitalar.

Neste relatório constam as atividades e os temas desenvolvidos ao longo dos seis meses de estágio, destacando a importância dos mesmos no exercício da profissão. Estruturalmente, o documento encontra-se dividido em duas partes principais, sendo que a parte 1, subdividida nas secções A e B, é referente às atividades realizadas ao longo do período de estágio e a parte 2 compreende o desenvolvimento de dois temas científicos.

Tanto na secção A, relativa ao período de estágio na farmácia hospitalar, como na secção B, referente ao período de estágio na farmácia comunitária, consta uma breve contextualização do local de estágio, um cronograma de funções realizadas e a respetiva descrição, assim como as atividades desenvolvidas, que possuem um carácter científico e surgiram em resposta às necessidades cotidianas dos locais de estágio. A secção A compreende três atividades, “Intervenção farmacêutica em situação de cetoacidose diabética”, “Pedido AUE – fludrocortisona” e “Alternativas terapêuticas à triamcinolona”, e na secção B são abordadas quatro atividades, “Formação interna sobre RAMs neuropsiquiátricas do montelucaste”, Formação às empresas parceiras sobre o tratamento de lesões no local de trabalho”, “Aconselhamento na doença hemorroidária” e “ «Dia do saco»: esclarecimento sobre RAMs”.

A segunda parte do relatório é destinada ao desenvolvimento de dois temas de rigor científico, pertinentes e relevantes, no contexto do estágio na farmácia comunitária. O primeiro tema aborda o impacto da exposição pré-natal a medicamentos contendo valproatos. Nomeadamente, do impacto na saúde reprodutiva dos pacientes e das repercussões no desenvolvimento fetal, cognitivo e comportamental dos filhos dos mesmos. O segundo tema versa o uso da ciproterona como alternativa terapêutica no carcinoma inoperável da próstata, abordando a eficácia, segurança, e o papel, atualmente limitado, desta substância no tratamento desta patologia.

Índice Geral

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma de atividades.....	2
3. Atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 1: Intervenção farmacêutica em situação de cetoacidose diabética	4
Atividade 2: Pedido AUE - fludrocortisona	7
Atividade 3: Alternativas terapêuticas à triamcinolona	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	10
1. Contextualização do estágio curricular	10
2. Cronograma e sua explicação	11
3. Atividades desenvolvidas em contexto de Farmácia Comunitária.....	13
Atividade 1: Formação interna sobre RAMs neuropsiquiátricas do montelucaste.....	13
Atividade 2: Formação às empresas parceiras sobre o tratamento de lesões no local de trabalho.....	14
Atividade 3: Aconselhamento na doença hemorroidária.....	17
Atividade 4: “Dia do saco”: esclarecimento sobre RAMs	19
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	21
1. Exposição pré-natal a medicamentos contendo “valproato”: alto risco de malformações e problemas de desenvolvimento	21
1. Introdução	21
2. “Valproato”: da molécula à ação.....	21
3. Impacto na saúde reprodutiva.....	25
4. Desenvolvimento fetal	26
5. Impacto cognitivo e comportamental na descendência	27
6. Mecanismos que conduzem à teratogenicidade	29
7. Conclusão	30
Tema 2. Ciproterona: Tratamento antiandrogénico no carcinoma inoperável da próstata	31

1. Introdução	31
2. O papel dos androgénios no desenvolvimento do cancro hormono-dependente 31	
3. A ciproterona.....	32
4. Farmacocinética e Farmacodinâmica.....	33
5. Dose e administração.....	34
6. Eficácia Clínica.....	34
7. Segurança e Reações Adversas Medicamentosas.....	35
8. O papel da ciproterona nos dias de hoje.....	36
9. Conclusão	37
Conclusão global	38
Bibliografia.....	39
Anexos	50

Índice de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática da fisiopatologia da CAD	5
Figura 2 - Estrutura molecular do ácido valpróico	21
Figura 3 - Características faciais típicas da síndrome fetal do valproato.	27
Figura 4- Estrutura molecular da ciproterona	33

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas em Farmácia Hospitalar	2
Tabela 2 - Cronograma de atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária	11

Índice de Anexos

Anexo 1 – Registo do levantamento de medicação	50
Anexo 2 - Registo de fracionamento de comprimidos	51
Anexo 3 - Formação interna sobre RAMs neuropsiquiátricas do montelucaste.....	51
Anexo 4 - Formação às empresas parceiras sobre o tratamento de lesões no local de trabalho.....	60

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico;
CAD	Cetoacidose diabética;
DCV	Doença cardiovascular;
DH	Doença hemorroidária;
DHT	Di-hidrotestosterona;
DIDDU	Distribuição individual diária em dose unitária;
GABA	Ácido γ -aminobutírico;
GAD	Descarboxilase do ácido glutâmico;
GnRH	Hormona libertadora de gonadotrofinas;
GSH	Glutathiona;
GTS	Grupo Trofa Saúde;
HDAC	Histonas esacetilases;
HPBC	Hospital Privado de Braga Centro;
IIA	Injeções intra-articulares;
LH	Hormona luteinizante;
LTs	Leucotrienos;
NMDA	N-metil-D-aspartato;
PEA	Perturbações do espectro do autismo;
PIM	Preparação individualizada da medicação;
RAMs	Reações adversas medicamentosas;
SAM	S-adenosilmetionina;
SFV	Síndrome fetal do valproato;
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares;
SOP	Síndrome do ovário policístico;
VPA	“Valproato”

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

No âmbito da Unidade Curricular “Estágio”, para conclusão do ciclo de estudos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizei estágio durante os dias 4 de setembro a 31 de outubro de 2023 em farmácia hospitalar, no Hospital Privado de Braga Centro (HPBC), sob monitorização da Dr^a. Ana Margarida Costa e orientação da Dr^a. Patrícia Simões de Moura.

A unidade hospitalar situa-se na Rua do Raio, nº 165, no centro de Braga e integra a rede de hospitais privados do Grupo Trofa Saúde (GTS), que é constituído por 19 hospitais. O HPBC é um dos 9 hospitais da rede GTS que possui serviços farmacêuticos hospitalares, todos eles coordenados a partir da Farmácia Central, pela Dr^a. Patrícia Simões de Moura. A Farmácia Central apresenta um papel fundamental na gestão de todo o grupo, visto que é responsável pelas encomendas aos laboratórios, bem como a preparação de manipulados e quimioterápicos, que serão depois distribuídos aos restantes hospitais.

O HPBC, em funcionamento desde 2015, conta com 41 especialidades na área da saúde. Tal possibilita a oferta de diversos serviços aos seus utentes, dos quais destaco, visto que foram com os quais mais contactei, os Serviços Farmacêuticos, Serviço de Urgências, Bloco Operatório, Consulta Externa e Internamento. Este último é assegurado, na maioria dos casos, devido aos acordos estabelecidos com entidades como subsistemas de saúde pública, por exemplo, Instituto de Proteção e Assistência na Doença (ADSE), Assistência na Doença aos Militares (ADM), SAMS NORTE, ou então através de seguros de saúde privados, nomeadamente Multicare, Plano Trofa Saúde +, e muitos outros.

Relativamente aos Serviços Farmacêuticos, estes operam todos os dias úteis, no horário das nove horas às dezoito horas, respondendo às necessidades de um reduzido número de doentes internados, de modos que toda a gestão do mesmo passa única e exclusivamente pelas mãos da farmacêutica, e também diretora técnica dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), Dr^a. Ana Margarida Costa.

2. Cronograma de atividades

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas em Farmácia Hospitalar

ATIVIDADES	MÊS	
	SETEMBRO	OUTUBRO
Verificação do “Registo de Levantamento de Medicação” e débito.		
Avaliação e validação das prescrições médicas.		
Preparação da DIDDU.		
Fracionamento e reembalamento de comprimidos.		
Satisfação de pedidos de outros serviços / SFH do GTS.		
Gestão do circuito de medicamentos sujeito a controlo especial – gases medicinais, BEPs e hemoderivados.		
Reposição e controlo dos prazos de validade do <i>stock</i> da Urgência.		
Monitorização e registo da temperatura e humidade.		
Realização e receção do pedido mensal de medicamentos à Farmácia Central.		
Receção e validação dos citotóxicos.		
Pedido de manipulados à Farmácia Central.		
Inventário e controlo dos prazos de validade do <i>stock</i> do SFH.		
Inventário e controlo dos prazos de validade do <i>stock</i> da Urgência.		

Os SFH do HPBC funcionam de forma organizada e sistematizada, tendo por base um cronograma de tarefas estipulado pelo GTS que é adaptado à realidade de cada hospital.

A verificação do “Registo de Levantamento de Medicação” e débito, a avaliação e validação das prescrições médicas e a preparação da DIDDU são tarefas executadas diariamente que requerem especial atenção e espírito crítico. Estas tarefas eram realizadas de forma sequencial, sendo a primeira tarefa do dia verificar qual a medicação levantada fora do horário de funcionamento dos SFH e proceder ao débito da mesma. Os medicamentos eram debitados na conta do utente ou transferidos para o *stock* do serviço que os requisitou, conforme estava registado no documento “Registo de Levantamento de Medicação” (Anexo 1), previamente preenchido pelo profissional de saúde que os levantou.

A avaliação e validação das prescrições médicas são, sem dúvida, o principal papel do farmacêutico clínico, e por isso eram realizadas de forma ponderada, recorrendo à

informação disponível de cada utente no sistema informático Thom®, garantido que a terapêutica era segura e adequada para o utente. Se fossem verificadas inconformidades, contactávamos o médico prescriptor para que a situação fosse devidamente esclarecida. Após a validação das prescrições era gerado o mapa da unidose com o regime terapêutico diário. As malas da unidose eram preparadas de manhã segundo o mapa da unidose, para serem entregues no Internamento por volta das 14 horas. Cada gaveta continha medicação para um período de 24 horas, ou seja, das 14:59 horas do próprio dia até às 14:59 horas do dia seguinte, separadas em 3 compartimentos (manhã, tarde e noite) e devidamente identificadas com os dados dos utentes. Uma prática comum no HPBC era a dupla verificação da DIDDU, por parte da Dr^a. Margarida, com o intuito de correção de possíveis erros aquando a preparação da mesma. Antes de entregar a DIDDU, era gerado um novo mapa com as alterações à prescrição e efetuadas as devidas correções, bem como o débito da medicação a cada utente. Por fim, verificávamos a medicação devolvida correspondente ao dia anterior, para corrigirmos os débitos e o *stock* informático da farmácia. Por vezes, durante a preparação da unidose, era necessário fracionar e reembalar comprimidos e proceder ao registo no documento apresentado no Anexo 2, segundo as normas do GTS.

Outra atividade de inteira responsabilidade dos SFH era a verificação e reposição do *stock* da Urgência, que compreende a sala e o carrinho de Emergência e a sala de Pequena Cirurgia. Esta tarefa era realizada todas segundas e sextas - feiras e, assim como na farmácia, seguia a regra de *First Expire First Out*. Nos outros serviços, a reposição ficava ao encargo dos mesmos, sendo que o responsável de cada serviço, seja Internamento, Bloco Operatório, Consulta Externa, etc, inseria um pedido no sistema informático e depois este era verificado e preparado na farmácia. Além disto, também era frequente satisfazer pedidos entre outros SFH do grupo.

Todas as segundas - feiras ocorrem tratamentos oncológicos no HPBC, segundo um agendamento mensal prévio, ao qual a Dr^a. Margarida tinha acesso. Era da nossa responsabilidade verificar o esquema de tratamentos, inserir o pedido à Farmácia Central e rececionar os citotóxicos, para que não falhasse tratamento a nenhum doente, uma vez que estes fármacos não integram o *stock* da farmácia.

Relativamente à gestão de benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos: a sua dispensa e reposição para os outros serviços era efetuada mediante apresentação do Anexo X corretamente preenchido.

À semelhança dos BEPs, também os gases medicinais seguiam uma gestão e um circuito especial. Sempre que a manutenção trocava a rampa dos gases, procedíamos ao registo e arquivo das guias, segundo as normas do grupo, possibilitando o rastreamento dos lotes.

Todas as semanas, às segundas - feiras, eram-nos enviados os relatórios semanais para monitorização das temperaturas e humidades das salas e frigoríficos onde eram armazenados os produtos farmacêuticos e os medicamentos. A temperatura ambiente deve ser $\leq 25^{\circ}\text{C}$ e a dos frigoríficos entre os 2 e os 8°C . Estes relatórios eram depois impressos e arquivados, de forma a facilitar o acesso ao histórico.

Adicionalmente participei na realização de inventários, quer nos SFH, quer nas Urgências, estipulados pelo GTS. Esta atividade permite, não só comparar efetivamente o *stock* físico com o informático, mas, principalmente, selecionar os fármacos com prazo de validade ≤ 6 meses para que possam ser escoados em primeiro lugar.

3. Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Intervenção farmacêutica em situação de cetoacidose diabética

Durante o meu estágio hospitalar, aquando a validação das prescrições médicas, deparamo-nos com uma prescrição de solução de bicarbonato de sódio 8,4% de 100 mL para perfusão. Esta prescrição suscitou alguma curiosidade, uma vez que não era algo habitual. Este era um doente renal crónico com Diabetes Mellitus tipo II, associada a retinopatia, neuropatia e nefropatia. Para controlo da DM tipo II fazia liraglutida, insulina detemir, insulina glulisina, dapaglifozina e linagliptina. Após leitura do diário clínico do doente, e comparando as anotações dos profissionais de saúde com os dados das análises que realizou na sua admissão hospitalar, constatamos que se tratava de uma situação de cetoacidose diabética.

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação aguda e grave da Diabetes Mellitus, sendo uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em doentes diabéticos. A fisiopatologia da CAD caracteriza-se por uma desregulação multifatorial associada a cetose, hiperglicemia, desidratação e desregulação eletrolítica (3, 4).

A deficiência em insulina desencadeia uma cascata de respostas numa tentativa de adaptação por parte do organismo: ocorre ativação da lipase sensível a hormonas que cataliza a quebra dos triglicerídeos, libertando ácidos gordos livres. Estes são transportados para as mitocôndrias hepáticas, nas quais sofrem beta-oxidação e originam Acetil CoA. Em situações ditas normais a Acetil CoA integra o ciclo do ácido tricarboxílico, no entanto, na ausência de insulina, esta é usada para formar corpos cetónicos que irão funcionar como substrato energético alternativo, uma vez que a captação de glucose celular mediada pela insulina é reduzida. Estes corpos cetónicos passam para a circulação

maioritariamente na forma de ácido acetoacético e β -hidroxibutirato, despoletando uma situação de cetoacidose metabólica (3, 5, 6).

Em compensação, ocorre hiperglicemia devido ao aumento de hormonas contrarregulatórias, nomeadamente glucagon, catecolaminas, hormona de crescimento e cortisol, uma vez que há um aumento da gliconeogénese e da glicogenólise hepáticas. Ou seja, o aumento de catecolaminas e cortisol conduz ao aumento do catabolismo protéico, originando aminoácidos precursores da gliconeogénese, e o glucagon, por sua vez, estimula a glicogenólise. Este aumento progressivo hiperglicémico conduz a glicosúria que leva à depleção de volume e perda de eletrólitos, por diurese osmótica. Como consequência advém desidratação significativa, levando a má perfusão dos tecidos periféricos (3, 5, 6).

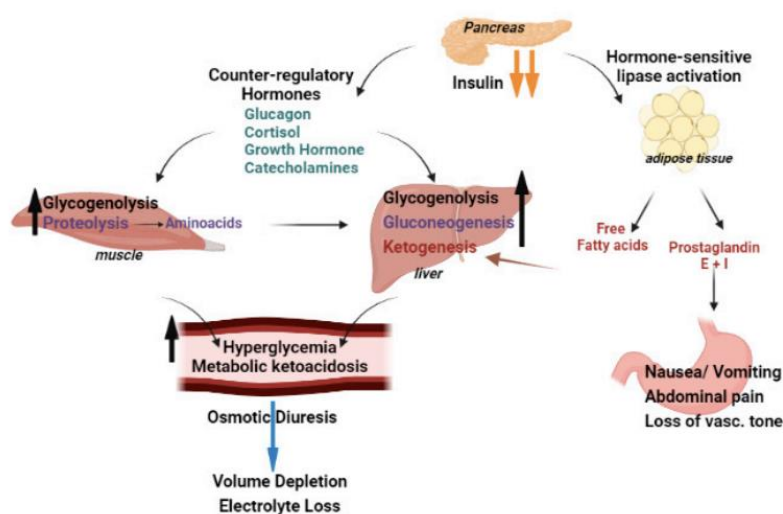


Figura 1 - Representação esquemática da fisiopatologia da CAD. Retirado de (6).

As recomendações atuais para tratamento e gestão da CAD passam por reposição do volume circulatório, correção da hiperglicemia e cetoacidose e do desequilíbrio eletrolítico, com constante monitorização dos sinais e sintomas clínicos e resultados laboratoriais. Assim, os valores alvo do tratamento a atingir são: redução dos valores de cetonemia para 0,5 mmol/L/hora e da glicemia para 3,0 mmol/L/hora, aumento do bicarbonato venoso para 3,0 mmol/L/hora e manutenção dos valores de concentração de potássio entre 4,0 a 5,0 mmol/L (5-7).

O primeiro passo para a resolução da CAD é a reposição de fluidos. Geralmente inicia-se o tratamento com uma solução isotónica (NaCl 0,9%) a 20 mL/Kg/hora e, se os níveis de sódio sanguíneos se mantiverem normais, segue-se para uma solução salina hipotónica (NaCl 0,45%) a uma taxa de 4 a 14 mL/Kg/hora. Assim que a glicemia atinga valores inferiores a 200 a 250 mg/dL, procede-se à substituição para uma solução que

contenha 5 a 10 % de dextrose, permitindo a administração contínua de insulina, evitando uma crise hipoglicêmica (5-7).

Concomitantemente, inicia-se a insulinoterapia com o propósito da resolução da hiperglicemia e cetoacidose. Desta forma, as recomendações sugerem que se administre um bólus de insulina humana (0,1 unidades/Kg) seguida de perfusão a 0,1 unidades/Kg/hora, ou iniciar com uma dose ligeiramente superior (0,14 unidades/Kg/hora) não sendo necessária a administração do bólus (5, 6).

Para além disto, é imperativo uma monitorização apertada dos valores de eletrólitos, principalmente de sódio e potássio. Em situação de hipocaliemia, a restauração das concentrações de potássio deve começar com reposição de fluidos, geralmente adiciona-se 20 a 30 mEq à solução de NaCl até que estas atinjam o intervalo de 4 a 5 mmol/L (5, 6).

No entanto, dado que se trata de um doente renal crónico, as *guidelines* não recomendam a reposição de potássio, priorizando assim a correção da acidose. Neste sentido, a correção da mesma passa pela administração de insulina de forma a cessar a produção de corpos cetónicos, estando contraindicado a administração de bicarbonato de sódio, devido ao risco elevado de hipernatremia, expansão do volume e aumento da pressão osmótica (5).

Após verificarmos o RCM do bicarbonato de sódio 8,4%, percebemos que o mesmo estava contraindicado em doentes com insuficiência renal crónica, pelo que alertamos de imediato o prescritor e o mesmo não foi administrado ao doente (4). Desta forma, o plano terapêutico cingiu-se a reposição volémica e insulinoterapia, com monitorização regular dos parâmetros supracitados.

Este caso realça a importância do farmacêutico como parte integrante da equipa de saúde, com um papel que vai para além da dispensa de medicamentos. Neste contexto de cetoacidose diabética, contribuímos ativamente para a decisão terapêutica, assegurando que o plano de tratamento seguido fosse o mais adequado e seguro para o doente.

Além disso, esta intervenção também evidencia a importância da formação contínua e do conhecimento das características farmacológicas dos medicamentos por parte do farmacêutico hospitalar. A capacidade de reconhecer contraindicações, interações medicamentosas e ajustar terapias em situações específicas como a insuficiência renal crónica é crucial para garantir a segurança e eficácia dos tratamentos.

Atividade 2: Pedido AUE - fludrocortisona

Na última semana de estágio no HPBC, tive a oportunidade de observar e aprender como são realizados os pedidos de autorizações de utilização excecional (AUE). A solicitação veio de um prescritor que procurava uma alternativa terapêutica à aldosterona para tratar uma utente com Doença de Addison.

A insuficiência supra-renal, também conhecida como Doença de Addison, pode ter várias causas, sendo a mais comum a adrenalite autoimune. A adrenalite autoimune resulta da destruição do córtex adrenal, levando à deficiência na produção de glucocorticóides, mineralocorticóides e androgénios (8). Assim, doentes com insuficiência supra-renal são sujeitos a adotar uma terapia hormonal de substituição para o resto da sua vida. Esta terapêutica de substituição de manutenção tem como objetivo proporcionar a reposição dos níveis endógenos de glucocorticóides e mineralocorticóides (8, 9). Para tal, e segundo o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, na insuficiência supra-renal deve usar-se hidrocortisona em associação com fludrocortisona. Ambas as moléculas são corticosteróides sintéticos, no entanto, a hidrocortisona apresenta efeitos glucocorticóides, ao passo que a fludrocortisona mimetiza os mineralocorticóides endógenos (9).

A fludrocortisona é uma substância ativa cuja sua comercialização em Portugal não se encontra autorizada. Para ser adquirida, segundo o Despacho nº 16206/2013 de 03/12/2013, os hospitais devem seguir um procedimento de aquisição centralizada, através de autorizações de utilização excecional (AUE) (10).

Neste sentido, procedemos ao preenchimento do formulário “Pedido de AUE de benefício clínico bem reconhecido”, disponível para *download* na página do INFARMED, com a informação relativa à instituição de saúde adquirente – neste caso o grupo GTS -, a informação acerca do medicamento, nomeadamente dose (0.1mg) e a quantidade necessária para um determinado período de tempo, e da cadeia de importação do mesmo e a devida justificação clínica para utilização da fludrocortisona. Após submissão do pedido através do endereço de *email* uss@infarmed.pt, a aprovação da AUE foi-nos notificada também via *email*.

Apesar de burocrática, esta atividade alertou-me para as adversidades com que os farmacêuticos se deparam aquando a prática da sua arte. Garantir que não carecem medicamentos aos utentes, para que possam iniciar ou não interromper os seus tratamentos em tempo útil, tem tanto de desafiante quanto limitador. Felizmente, este foi um caso de sucesso, no qual foi-nos possível garantir a terapia à utente.

Atividade 3: Alternativas terapêuticas à triamcinolona

Face à rutura de *stock* de um medicamento, os serviços farmacêuticos foram consultados para propor uma alternativa terapêutica ao mesmo. O medicamento em questão era um injetável de acetonido de triamcinolona usado na especialidade de Ortopedia para infiltrações do joelho, com vista o tratamento sintomático de doenças inflamatórias das articulações.

As injeções intra-articulares (IIA) com corticosteróides são uma prática bastante comum no tratamento de doenças articulares crônicas. Neste tipo de patologias é essencial reduzir a inflamação local que está na causa da dor e da destruição contínua da articulação e melhorar a mobilidade e outras funções motoras (11). Os corticosteróides são divididos em dois grupos: os mineralocorticóides, que apresentam a capacidade de regular o equilíbrio eletrolítico, e os glucocorticóides, que apresentam efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios – os que são importantes aqui discutir (12). O mecanismo de ação dos glucocorticóides é complexo, na medida em que estes se ligam a recetores citoplasmáticos, presentes num complexo multiprotéico, e apresentam a capacidade de ativar ou suprimir a transcrição de vários genes, interrompendo a cascata inflamatória em diferentes níveis (13). Estimulam a síntese do inibidor da fosfolípase A2 – a anexina A1 – e, portanto, inibem a síntese de prostaciclina, prostaglandinas e leucotrienos. Além disso, regulam a proliferação e maturação celular, impedem a transcrição de inúmeras citocinas pro-inflamatórias, das quais a IL-1 β , IL-6 e o TNF- α , e promovem a diminuição da permeabilidade vascular (12, 13). Por conseguinte, suprimem a cascata inflamatória de forma significativa e aumentam a viscosidade do líquido sinovial (11).

As IIAs fornecem uma concentração adequada e imediata de substância ativa no local da inflamação, evitando os efeitos sistémicos (14). No entanto, são várias as formulações com corticosteróides aprovadas para IIA e é importante distinguir e compreender as propriedades químicas dos mesmos, visto que estas irão influenciar também a farmacocinética dos fármacos (15). De um modo geral, os corticosteróides para IIA são caracterizados pela sua solubilidade em água como solúveis e insolúveis. As formulações de fosfato de sódio são consideradas “não éster” e solúveis em água, uma vez que não formam partículas em contacto com a mesma. São preparações que, por ficarem prontamente disponíveis para absorção após infiltração, têm um início de ação mais rápido e uma duração de ação mais curta (12, 13). Alguns exemplos de corticosteróides “não-éster” são o fosfato sódico de dexametasona e o fosfato sódico de betametasona. Contrariamente, existem formulações contendo grupos ésteres (acetato/acetonido) que formam partículas microcristalinas em contacto com a água e, portanto, são considerados insolúveis. Exemplos de corticosteróides insolúveis são o

acetato de metilprednisolona, o hexacetonido de triamcinolona, o acetonido de triamcinolona e o acetato de betametasona. Uma vez que este grupo de fármacos necessita de hidrólise prévia para exercer a sua ação, apresenta um início de ação mais lento e uma duração de ação mais elevada (13). Consequentemente, são os mais usados na terapêutica, principalmente o acetato de metilprednisolona, o hexacetonido de triamcinolona e o acetonido de triamcinolona (14, 15).

Comparativamente ao acetato de metilprednisolona e ao acetonido de triamcinolona, o hexacetonido de triamcinolona é o fármaco que apresenta maior duração de ação, uma vez que é o mais insolúvel (11, 14-16). Isto permite que seja absorvido mais lentamente, mantendo os níveis sinoviais durante mais tempo e evitando picos sistêmicos de corticosteróides. Além disso, demonstrou elevada eficácia como fármaco modificador da doença e um baixo perfil de toxicidade (17). Considerando isto, e observando as semelhanças estruturais entre hexacetonido e acetonido de triamcinolona, o hexacetonido de triamcinolona foi o fármaco eleito como terapêutica alternativa (17).

O papel do farmacêutico na escolha de um fármaco, especialmente em situações de rutura de *stock* ou necessidade de encontrar alternativas terapêuticas, é de extrema importância para garantir a eficácia e segurança do tratamento dos pacientes. No caso específico da escolha entre diferentes corticosteróides para IIA, o farmacêutico desempenha um papel fundamental ao considerar as propriedades químicas, a farmacocinética e a eficácia de cada opção disponível. Assim, desempenha um papel crucial na seleção do fármaco mais adequado, garantindo não apenas a continuidade do tratamento, mas também a eficácia, a segurança e a qualidade de vida do paciente. Como detentores de grande conhecimento sobre os medicamentos somos essenciais para tomar decisões informadas e proporcionar o melhor cuidado possível.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

Ao longo de 4 meses, nomeadamente entre os dias 3 de novembro de 2023 a 1 de março de 2024, tive a oportunidade de realizar o meu estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia Cunha, que se localiza na Rua Dr. Sebastião de Matos n.º 98, na freguesia Vila Frescaíinha de São Martinho, em Barcelos.

A farmácia encontra-se rodeada de grandes superfícies comerciais, uma escola de ensino primário, da USF BarcelSaúde e de estabelecimentos da Santa Casa da Misericórdia de Barcelos. Dada a sua localização central, serve uma ampla gama de utentes abrangendo diversas faixas etárias e contextos sociais, no entanto, ressalva-se que a maioria dos clientes fidelizados são idosos polimedicados.

A farmácia encontra-se sob direção técnica da Dr^a. Elsa Cunha, também proprietária da mesma, e conta com uma equipa constituída por 4 farmacêuticos e 4 técnicos de farmácia. Opera das 8:30h às 20h de segunda a sexta-feira, e das 9h às 20h aos sábados. Além disso, oferece serviço de turno 24h a cada 10 dias.

A Farmácia Cunha disponibiliza inúmeros serviços, tais como medição da pressão arterial, determinação de parâmetros bioquímicos (como glicemia capilar, colesterol total e triglicéridos), determinação do IMC e avaliação antropométrica. Além disso, realiza a administração de vacinas e medicamentos injetáveis, testes rápidos de deteção de *Helicobacter pylori*, *Streptococcus A* e antigénio COVID-19, consultas de nutrição, preparação individualizada da medicação (PIM), furação de orelhas, dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade e entrega ao domicílio de produtos farmacêuticos.

Relativamente às instalações, estas são divididas em grosso modo em duas áreas: o *backoffice* e o *frontoffice*. No *backoffice*, onde se realiza a receção de encomendas e estão armazenados os medicamentos e produtos farmacêuticos, também se encontram o laboratório, a biblioteca, a zona de copa e instalações sanitárias. Já no *frontoffice* é onde se encontram os cinco balcões de atendimento, vários lineares e expositores, assim como o gabinete onde são realizadas as medições e determinações dos parâmetros bioquímicos e as consultas de nutrição.

2. Cronograma e sua explicação

Tabela 2 - Cronograma de atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária

ATIVIDADES	MÊS				
	NOVEMBRO	DEZEMBRO	JANEIRO	FEVEREIRO	MARÇO
Conferência, recepção e armazenamento de encomendas					
Gestão dos prazos de validade do <i>stock</i>					
Recolha de medicamentos para o VALORMED					
Realização de encomendas instantâneas e reservas					
Observação de atendimentos					
Realização de atendimentos supervisionados					
Realização de atendimentos autônomos e aconselhamento farmacêutico					
Determinação de parâmetros bioquímicos e medição da pressão arterial					
Formações					
Dispensa de medicamentos hospitalares					
Preparação Individualizada da Medicação (PIM)					
Gestão do receituário					
Conhecimento sobre gestão farmacêutica					

Durante o meu estágio curricular na Farmácia Cunha, tive a oportunidade de adquirir diversas competências fundamentais à prática da farmácia comunitária. A farmácia utiliza o *software* Sifarma® da Glintt, composto pelo Sifarma 2000® e o Módulo de Atendimento, que são ferramentas essenciais para a gestão de encomendas e o atendimento ao público. Durante o meu estágio utilizei principalmente o Módulo de Atendimento.

Numa fase inicial, as minhas atividades estavam maioritariamente orientadas para o *backoffice*, envolvendo a conferência, receção e armazenamento de encomendas, reposição do gavetário e verificação do stock da farmácia, bem como a reposição de expositores. Estas atividades foram fundamentais para me familiarizar não apenas com o sistema informático, mas também com toda a logística interna da farmácia, o que facilitou os atendimentos posteriores e permitiu que fluíssem de forma mais eficiente.

Com o passar do tempo, fui observando atendimentos e gradualmente comecei a realizar atendimentos sob supervisão. Simultaneamente, aprendi a efetuar encomendas instantâneas e via verde e reservas, algo que se mostrou como uma mais valia especialmente em casos de medicamentos esgotados e rateados, exigindo uma gestão cuidadosa para garantir a terapia a todos os utentes.

A meio do estágio, comecei a realizar atendimentos de forma autónoma e a colocar em prática o conhecimento adquirido durante o meu percurso académico. Isso incluiu a medição de parâmetros bioquímicos e de pressão arterial, inicialmente com supervisão e acompanhamento de outro farmacêutico. Além disso, participei na dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade e no acompanhamento dos utentes nesse processo.

Um dos pontos que destaco na Farmácia Cunha é o investimento no conhecimento contínuo. Ao longo do estágio, as formações foram uma constante, proporcionando-me a oportunidade de aprender sobre diversos produtos relacionados à saúde e bem-estar, incluindo cosméticos, suplementos alimentares e medicamentos de venda livre. Saliento especialmente uma formação dedicada ao atendimento de excelência, onde adquiri competências para melhor compreender e satisfazer as necessidades dos utentes. Tive, ainda, a oportunidade de ver como se realiza a preparação individualizada de medicamentos (PIM), a gestão do receituário e como são realizadas as encomendas diárias e toda a logística envolvente.

Durante o estágio, adquiri conhecimentos sobre a gestão farmacêutica e explorei a utilidade de ferramentas como a plataforma Sifarmagest®. Esta plataforma desempenha um papel crucial na análise de dados, facilitando a tomada de decisões fundamentadas, o

que permite otimizar os resultados da farmácia, garantindo um alinhamento eficaz com as necessidades dos utentes.

3. Atividades desenvolvidas em contexto de Farmácia Comunitária

Atividade 1: Formação interna sobre RAMs neuropsiquiátricas do montelucaste.

Durante o meu estágio em farmácia comunitária fui interpelada por uma farmacêutica da equipa acerca das reações adversas medicamentosas (RAMs) neuropsiquiátricas associadas ao montelucaste. Assim surgiu a ideia de realizar uma formação à equipa da farmácia, não só para alertar sobre estas RAMs, mas também para compreender e explicar como ocorrem (ANEXO 3).

O montelucaste é um antagonista dos recetores dos leucotrienos e por isso está indicado como terapia adjuvante no tratamento da asma persistente ligeira a moderada, como alternativa terapêutica na asma persistente ligeira sem historial de crises de asma graves e como profilaxia da asma quando a componente predominante é broncoconstrição induzida pelo exercício (18, 19).

Há já alguns anos que o tratamento com montelucaste tem sido associado a reações neuropsiquiátricas. Em 2008, a FDA alertou para esses riscos (20). No entanto, em 2020, a FDA reiterou a existência desses riscos e a falta de conscientização por parte dos profissionais de saúde, assim como a inadequada transmissão de informações aos utentes e cuidadores (21). No seguimento do comunicado da FDA, foram incluídas "caixas pretas" em todos os Resumos das Características do Medicamento (RCMs) de fármacos contendo esta substância ativa, especificando quais as reações adversas e com que frequência ocorrem (18, 21, 22). Em suma, as reações adversas neuropsiquiátricas do montelucaste incluem (18, 22):

- Pouco frequentes: Perturbações do sono (insónias, pesadelos, sonambulismo), ansiedade, agitação, comportamento agressivo ou hostilidade, hiperatividade psicomotora (irritabilidade, inquietação, tremores);
- Raras: Disfunção da memória, perturbações da atenção, tiques;
- Muito raras: Ideias suicidas, sintomas obsessivo-compulsivos, disfemia, alucinações, desorientação.

Acredita-se que as reações adversas medicamentosas neuropsiquiátricas do montelucaste advêm da ação de seus metabolitos, tanto a nível metabólico quanto proteómico. Um recente estudo identificou metabolitos do montelucaste até então desconhecidos (23). Um deles, um conjugado com glutatona (GSH), mostrou especial

interesse, uma vez que a depleção de GSH pode estar na causa das RAMs. Isso porque a GSH desempenha um papel preponderante na proteção das células contra o *stress* oxidativo, particularmente a nível cerebral, e sua diminuição pode comprometer as vias de detoxificação do cérebro. Além disso, a degradação da GSH promove o aumento do glutamato, o que pode afetar a progressão de determinados distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade e *stress*.

Por outro lado, resultados do estudo mencionado acima revelaram que a terapia com montelucaste pode induzir uma hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, devido ao aumento de corticosteróides e à desregulação das vias neurotransmissoras, por alteração dos níveis de neurotransmissores como serotonina, histamina, glutamato, dopamina e GABA (23). Além disso, também foram observadas alterações ao nível das proteínas associadas à regulação do ciclo sono/vigília, bem como proteínas envolvidas na manutenção do potencial oxidação-redução, como a tioredoxina. Estes resultados também mostraram que os efeitos são dependentes da dose e que, devido à imaturidade neuronal e maior plasticidade cerebral, as crianças são mais susceptíveis aos mesmos (22, 23).

É da responsabilidade do farmacêutico informar o utente/cuidador sobre o risco das reações neuropsiquiátricas, além de aconselhar que o utente deve interromper a terapia com montelucaste e informar o médico imediatamente caso observe alterações comportamentais, novos sintomas neuropsiquiátricos, bem como pensamentos ou comportamentos suicidas. Também é importante que o farmacêutico acompanhe todos os doentes em terapia com montelucaste quanto a sintomas neuropsiquiátricos (21). Adicionalmente, deve reportar as reações adversas medicamentosas no Portal RAM do Sistema Nacional de Farmacovigilância.

Esta atividade mostrou-se de particular interesse dado que me permitiu desenvolver o meu espírito crítico e o pensamento científico na procura de respostas, bem como melhorar as minhas capacidades de comunicação com outros profissionais de saúde.

Atividade 2: Formação às empresas parceiras sobre o tratamento de lesões no local de trabalho.

Uma das particularidades da Farmácia Cunha é a colaboração com indústrias e outras instituições, como IPSSs e os Bombeiros Voluntários de Barcelinhos. Como parte destas parcerias, presta formações que visam o aumento da literacia em saúde, abordando temas pertinentes a essas entidades. Neste sentido, fui solicitada a desenvolver uma

formação para uma indústria têxtil sobre o tratamento de lesões no local de trabalho, sob a perspetiva de um farmacêutico comunitário.

Dados de 2020 mostram que, em Portugal, houve um total de 86462 acidentes de trabalho registados pela Autoridade para as Condições do Trabalho (ACT). Os setores com maior incidência são os serviços, seguidos da indústria e da construção, sendo que as lesões mais comuns são as quedas, contusões, cortes e queimaduras (24).

Com base nestes dados, a formação foi adaptada para atender às necessidades específicas da indústria em questão. Neste sentido, abordei algumas das lesões mais comuns em indústria têxtil, nomeadamente contusões, queimaduras, feridas e dermatites de contacto. Durante a formação, foram, também, discutidas as ações a serem tomadas perante cada tipo de acidente de trabalho, juntamente com o tratamento farmacológico disponível para cada situação. De forma a auxiliar a compreensão e memorização do conteúdo, elaborei um PowerPoint® de apoio à formação, apresentado no Anexo 4.

Inicialmente, apresentei uma explicação abrangente sobre as contusões, frisando a distinção entre hematomas e equimoses com base na presença ou ausência de edema e dor, respectivamente. Destaquei, ainda, que em certas circunstâncias, como persistência de dor por mais de três dias após uma lesão leve, histórico familiar relevante ou sinais de distúrbio hemorrágico, é crucial procurar ajuda médica. Além disso, mencionei que medidas deve o trabalhador adotar nestas situações, nomeadamente elevar a área afetada e aplicar gelo ou compressas frias durante cerca de 20 minutos, repetindo conforme necessário para reduzir o edema, tendo sempre em atenção que o gelo não deve ser aplicado diretamente na lesão para evitar queimaduras. No caso de um hematoma, também mencionei a utilidade da aplicação de uma ligadura elástica, com a ressalva de não exercer pressão excessiva (25). Por último, falei do tratamento farmacológico. Recomendei a aplicação de formulações tópicas à base de arnica ou polissulfato sódico de pentosano para reduzir a contusão e a toma de analgésicos orais, caso a dor o justifique (26).

Relativamente às queimaduras, expliquei as diferentes causas, que englobam causas térmicas, solares, elétricas e químicas, e a sua classificação quando à profundidade do dano, podendo ser de 1º, 2º ou 3º grau (27). Adicionalmente, mostrei como distinguir os diferentes graus de queimaduras com base no seu aspeto e referi que se deve procurar cuidados médicos quando se tratam de queimaduras de 2º grau profundas ou de 3º grau, ou caso apresente sintomas como febre, tonturas, confusão, edema grave ou sinais de infeção (28). Alerttei, ainda, os formandos sobre medidas a serem tomadas após uma queimadura. Sugeri a remoção de roupas ou acessórios em contacto com a área lesada e enfatizei a importância de arrefecer a queimadura o mais rapidamente possível, com água corrente à temperatura ambiente ou por submersão. Instruí-os à limpeza da queimadura seja com compressas secas, na eventualidade de uma queimadura química, ou com água

ou soro fisiológico, podendo ser necessário o uso de sabão suave em caso de contaminação ou sujidade (28, 29). Além disso, desencorajei o uso de antissépticos, “mesinhas”, como pasta de dentes e manteiga, e produtos contendo álcool. Quanto ao tratamento, referi que há várias alternativas no mercado, conforme as necessidades individuais. Isto é, para o controlo de dor, aconselha-se o uso de analgésicos orais, anti-inflamatórios não esteróides e anestésicos tópicos; para o prurido podem ser utilizados anti-histamínicos orais ou tópicos ou corticosteróides tópicos, formulações de aveia ou produtos hidratantes; para profilaxia e controlo de infeções são aconselhados antibióticos tópicos; para proteção, são recomendados apósitos, por exemplo hidrocolóides ou película adesiva transparente de poliuretano e, para a cicatrização, existem produtos emolientes ou hidratantes que irão proteger a queimadura, prevenir a desidratação cutânea e promover a regeneração da pele (28).

Seguidamente, abordei as feridas, que podem ser de dois tipos: escoriações ou incisões (30). Destaquei que, quando se trata de uma ferida aberta, surgem duas preocupações principais: controlar a hemorragia e prevenir infeções. O controlo da hemorragia consegue-se através de métodos apropriados, e a prevenção de infeções resume-se a 3 princípios: limpeza, com soro fisiológico ou água e sabão suave; desinfeção, com iodopovidona; e proteção, aplicando um penso para proteger a ferida, controlar hemorragias e prevenir a entrada de microorganismos (31, 32). Neste tipo de lesões, são aconselhados antibióticos tópicos, como a bacitracina ou ácido fusídico, e formulações tópicas com produtos emolientes ou hidratantes para promover a cicatrização.

Por fim, expliquei o conceito de dermatite de contacto e as diferentes etiologias, realçando que as mais comuns numa indústria têxtil são as dermatites de contacto irritativas, devido à exposição a substâncias como detergentes ou solventes (33). Destaquei a importância da limpeza adequada da área afetada para remover a substância irritante e das medidas preventivas para evitar o contato com essas substâncias (34, 35). Quanto ao tratamento, aconselhei o uso de corticosteroides tópicos para controlar a inflamação e anti-histamínicos orais ou tópicos para aliviar o prurido. Se necessário, também podem ser recomendados antibióticos tópicos (33, 36). Além disso, destaquei a importância de hidratar e nutrir adequadamente a pele para prevenir crises de atopia. Para isso, indiquei o uso de produtos relipidantes, como óleos, cremes e águas termais, que fortalecem a barreira cutânea e mantêm um nível adequado de hidratação.

Oferecer formação adequada às empresas sobre o tratamento de lesões no local de trabalho não só promove um ambiente de trabalho mais seguro, mas também pode beneficiar a saúde e o bem-estar dos funcionários, reduzindo o número de acidentes e melhorando a resposta em caso de emergência. Além disso, esta iniciativa representa uma

oportunidade única para aplicar e partilhar os conhecimentos que fui adquirindo, contribuindo de forma significativa em prol da comunidade local.

Atividade 3: Aconselhamento na doença hemorroidária

A Doença Hemorroidária (DH) é uma patologia comum, facilmente diagnosticada na prática clínica. Ainda assim, a sua prevalência real é desconhecida, visto que os doentes tendencialmente automedicam-se ou procuram aconselhamento farmacêutico, em alternativa ao diagnóstico médico correto (37). Esta procura por parte dos utentes exige, cada vez mais, que os farmacêuticos comunitários estejam aptos a fornecer aconselhamento especializado na área. Foi neste contexto que, ao longo do estágio, prestei aconselhamento farmacêutico a vários utentes que procuravam, principalmente, o alívio dos sintomas associados à DH.

As hemorroidas são aglomerados de tecido conjuntivo e fibras musculares lisas ramificados por um conjunto de vasos sanguíneos, denominados de plexos hemorroidários, que se localizam ao longo do canal anal. A sua função é a manutenção da pressão anal em repouso, permitindo o encerramento completo do canal anal – são como “almofadas” que ajudam a manter a continência. Embora sejam estruturas anatómicas normais, o termo é utilizado para designar a patologia (37, 38).

A DH é caracterizada por uma reação inflamatória associada a hiperplasia vascular, resultado de uma anormal dilatação e distorção do canal vascular (39, 40). As hemorroidas podem ser classificadas como internas e externas, dependendo da sua posição acima ou abaixo da linha pectínea, respetivamente (37, 38). As hemorroidas externas são enervadas por nervos somáticos, podendo ser extremamente dolorosas quando ocorre trombose das mesmas (38).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de DH incluem condições que aumentem a pressão intra-abdominal e a congestão venosa, nomeadamente o esforço a evacuar, a gravidez, permanecer longos períodos na posição sentada e o levantamento de objetos pesados (41). Adicionalmente, também parecem contribuir para o desenvolvimento da patologia: obstipação, esvaziamento intestinal incompleto, dieta pobre em fibras, obesidade, sedentarismo, e, em contrapartida, diarreia, devido ao enfraquecimento do canal anal (40, 41).

O tratamento da DH depende da frequência e severidade dos sintomas e da quantidade de tecido hemorroidário prolapsado (41). A primeira linha de tratamento inclui medidas não farmacológicas, como alterações nos hábitos alimentares e no estilo de vida, nomeadamente o aumento do aporte de fibras solúveis e da ingestão de água, a prática

regular de exercício físico, evitar esforços durante a evacuação, melhorar a higiene anal e evitar medicamentos ou alimentos que causem obstipação ou diarreia (37, 42). O tratamento farmacológico tem como objetivo aliviar os sintomas agudos, em detrimento do tratamento e restauração das alterações estruturais crônicas (43). Neste sentido, os antiinflamatórios não esteróides e os analgésicos não opióides são usados para controlo da dor. A aplicação de preparações tópicas contendo analgésicos, corticosteróides, emolientes e desinfetantes tem como objetivo a diminuição do inchaço e o tratamento da dermatite local e os agentes antiespasmódicos são utilizados para controlar os espasmos do esfíncter. Adicionalmente, são dispensados agentes venotrópicos com vista a redução das hemorragias associadas à DH, uma vez que melhoram o tónus venoso, estabilizam a permeabilidade capilar e aumentam a drenagem linfática (43-45).

Indubitavelmente, a escolha do tratamento é altamente personalizada, tendo em consideração as necessidades individuais do utente e as suas preferências, priorizando sempre o bem-estar do mesmo. Nesse sentido, é importante considerar uma abordagem global que possa maximizar a melhoria dos sintomas. Uma estratégia interessante é a dispensa de mais de um fármaco com diferentes atividades. Por exemplo, pode ser benéfico combinar o uso de preparações tópicas para o alívio imediato da dor e inflamação com venotrópicos para ajudar a reduzir as hemorragias associadas às hemorroidas. Esta abordagem combinada pode proporcionar um alívio mais abrangente dos sintomas e melhorar a qualidade de vida do utente. No entanto, é crucial orientá-lo sobre como usá-los corretamente. Por exemplo, relativamente à aplicação de pomadas tópicas retais, é importante aconselhar determinadas medidas para o utente implementar: a lavagem de mãos antes e após a sua utilização; se possível, evacuar antes da utilização; lavar e secar corretamente a área anorretal; utilizar o aplicador anexo, lubrificando-o com o produto antes de colocar; higienizar sempre o aplicador após o uso, garantindo uma limpeza adequada para futuras aplicações (46, 47).

O aconselhamento farmacêutico deve, ainda, realçar a importância das medidas não farmacológicas como parte integrante do tratamento. Assim, cabe ao farmacêutico incentivar à implementação de estratégias como aumentar a ingestão de fibras, garantir uma hidratação adequada, praticar exercício físico e evitar o esforço excessivo durante a evacuação.

Esta atividade reforça o papel fundamental do farmacêutico no atendimento personalizado aos utentes, garantindo uma abordagem terapêutica completa e eficaz para o tratamento das hemorroidas. Através do aconselhamento farmacêutico especializado, é possível proporcionar não apenas alívio sintomático, mas também promover medidas preventivas e hábitos saudáveis para melhorar a qualidade de vida dos utentes.

Atividade 4: “Dia do saco”: esclarecimento sobre RAMs

Aquando a medição da pressão arterial a uma utente, surgiu a oportunidade de realizar a revisão da medicação. Isto porque, durante a nossa conversa, a utente expressou desconforto em relação à medicação prescrita, embora não conseguisse identificar qual o medicamento específico que lhe estava a causar esse desconforto. Adicionalmente, revelou ter histórico de doença cardiovascular e que, inclusive, tinha sido recentemente submetida a uma cirurgia devido a um acidente aterotrombótico. Assim, sugeri que realizássemos o “dia do saco”, isto é, que trouxesse consigo todos os medicamentos que estava a tomar para que pudéssemos investigar e identificar a possível causa do desconforto.

A utente fazia medicação crónica para controlo da hipertensão e da hipercolesterolemia e, após a intervenção cirúrgica, o médico prescreveu-lhe rivaroxabano em substituição do ácido acetilsalicílico. Durante a entrevista, percebi que a utente sabia a indicação de cada medicamento e como os tomar corretamente. Além disso, não identifiquei interações clinicamente relevantes entre os medicamentos prescritos ou com o estilo de vida da utente, duplicações na medicação ou até mesmo erros de posologia (48, 49). As queixas de mal-estar começaram pouco depois de ter iniciado a nova terapêutica anticoagulante, pelo que decidi aprofundar essa situação, focando-me especialmente no rivaroxabano.

A doença cardiovascular (DCV) engloba um conjunto de doenças associadas ao coração e aos vasos sanguíneos, sendo a principal causa de morte globalmente (50). A aterosclerose é um processo fisiopatológico multifatorial associado à DCV, sendo a principal causa dos eventos isquémicos cardiovasculares (51). A progressão da doença aterosclerótica conduz ao aumento da agregação plaquetária, hipercoagulabilidade e inflamação, envolvendo processos de disfunção endotelial, acumulação de lípidos na parede arterial, proliferação celular e remodelação da matriz, culminando na formação de uma placa aterosclerótica (50, 51).

O rivaroxabano é um anticoagulante oral que atua por inibição direta do Fator Xa da cascata de coagulação, apresentando uma inibição rápida e reversível. A formação de um coágulo é um processo extremamente rápido, levando menos de 5 minutos desde a ativação até à formação do trombo. Portanto, é crucial que um anticoagulante seja capaz de agir igualmente rápido para que seja eficaz (52). Além disso, inibe um ponto crítico da cascata de coagulação, o Fator Xa. Este tem a capacidade de catalisar a formação de trombina e é o fator determinante na formação do complexo “protrombinase” que cliva a protrombina em trombina (51, 53, 54). A inibição desta via é uma estratégia segura e eficaz,

uma vez que é uma via amplamente estudada e compreendida, resultando numa redução sustentada da atividade pró-coagulante associada ao trombo (52).

Não obstante, como qualquer medicamento, o rivaroxabano pode causar reações adversas mais ou menos graves, sendo de extrema importância estar atento às mesmas e reportar ao médico. As reações adversas mais comuns associadas ao rivaroxabano compreendem: sintomas gastrointestinais, como dores gastrointestinais, dispepsia, náuseas, obstipação, diarreia e vômitos; tonturas e cefaleias; febre, edema, diminuição da força e energia de um modo geral; prurido, exantema cutâneo e equimose. O uso do rivaroxabano pode, ainda, estar associado a um risco aumentado de hemorragias, principalmente ao nível das mucosas e, dependendo da gravidade, pode originar uma anemia (55).

As queixas de mal-estar geral da utente incluíam: fadiga e astenia, prurido, dores de cabeça e sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos e desconforto abdominal. Perante estes sintomas, foi possível identificar facilmente a causa do problema como sendo associada ao uso do rivaroxabano. Dado o histórico cardiovascular da utente, salientei a necessidade de continuar a terapêutica com rivaroxabano para prevenir possíveis eventos aterotrombóticos. Sugeri, também, que a utente permanecesse atenta a outros sintomas que possam surgir, especialmente hemorragias, e que partilhasse essa informação com o médico na próxima consulta. Assim, a terapêutica poderá ser avaliada e ajustada, se necessário.

Esta situação exemplifica a importância da revisão da medicação e da atenção aos sintomas e efeitos adversos dos medicamentos. Como futura farmacêutica, é parte do meu papel auxiliar os utentes na gestão dos seus medicamentos e na identificação de possíveis problemas relacionados com a terapêutica. Este "dia do saco" foi, na minha perspectiva, fundamental para esclarecer e tranquilizar esta utente, fornecendo-lhe informações e orientações para melhorar o seu bem-estar. Esta abordagem reforça a necessidade de transparência entre profissionais de saúde e pacientes para alcançar resultados terapêuticos ótimos.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

1. Exposição pré-natal a medicamentos contendo “valproato”: alto risco de malformações e problemas de desenvolvimento

1. Introdução

Nos últimos anos, têm sido amplamente documentados os efeitos adversos de medicamentos contendo sais sódicos do ácido valpróico nos filhos de mulheres tratadas com estes fármacos durante a gravidez. Desde 2014, têm sido emitidas comunicações dirigidas aos profissionais de saúde sobre o uso destes medicamentos durante a gestação (56, 57). Mais recentemente, em agosto de 2023, o INFARMED emitiu uma circular informativa alertando para o potencial risco de perturbações do neurodesenvolvimento em crianças concebidas por homens que utilizam medicamentos contendo “valproato” (58). Esta crescente preocupação em relação à teratogenicidade do “valproato” não se limita apenas à mãe, mas também se estende ao pai. Perante este contexto, surge o interesse em aprofundar o conhecimento sobre o impacto do “valproato” na saúde reprodutiva e no desenvolvimento fetal. Esta pesquisa procura fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre esse tema, objetivando contribuir para uma prática clínica mais informada e para a proteção da saúde das futuras gerações.

2. “Valproato”: da molécula à ação

Há mais de cinco décadas no mercado, o ácido valpróico, cujo nome IUPAC é ácido 2-propilpentanóico, é um dos fármacos antiepiléticos mais amplamente prescritos em todo o mundo. Reconhecido como um pilar fundamental na terapia antiepilética, destaca-se pelo seu amplo espectro de eficácia no tratamento de diversas convulsões e síndromes epiléticas. De facto, vários estudos indicam que o ácido valpróico possui um espectro de ação anticonvulsivante mais abrangente em comparação com outros medicamentos antiepiléticos disponíveis atualmente (59, 60).

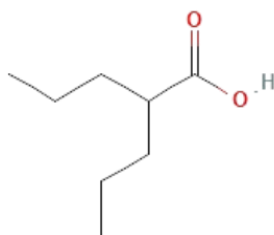


Figura 2 - Estrutura molecular do ácido valpróico. Retirado de (1)

Esta substância é trivialmente denominada de ácido valpróico, nome que deriva da inversão da designação mais descritiva: ácido 2-**propilvalérico**. Sintetizado pela primeira vez por B. S. Burton em 1882 como um análogo do ácido valérico, o ácido valpróico é um ácido gordo de cadeia ramificada curta, originalmente destinado a ser um solvente orgânico (61). Foi apenas em 1962, por serendipismo, que Pierre Eymard reconheceu o potencial anticonvulsivante do ácido valpróico enquanto o utilizava como solvente para compostos testados como potenciais medicamentos antiepiléticos (62). Em 1967, foi comercializado pela primeira vez como fármaco antiepilético, em França (59, 63).

Esta substância ativa é amplamente utilizada em neurologia para tratar epilepsias generalizadas, parciais e secundárias, para além de estar indicada em casos de privação de sono, distúrbios comportamentais associados à epilepsia e convulsões febris. Além disso, é uma opção comumente prescrita para a profilaxia da enxaqueca, cefaleia crónica diária e cefaleia em salvas. Na psiquiatria, desempenha um papel crucial no tratamento de episódios maníacos na doença bipolar (60, 63-65).

Em Portugal, os sais sódicos do ácido valpróico encontram-se comercializados em diferentes formas farmacêuticas, incluindo ácido valpróico injetável e comprimidos gastrorresistentes de valproato semissódico (64, 66). Independentemente da forma farmacêutica administrada, este apresenta rápida absorção e biodisponibilidade absoluta de 96 a 100% da dose (67). Quando administrado por via oral, devido à sua natureza lipofílica, a absorção do ácido valpróico pode ser aumentada pela ingestão de alimentos ricos em gorduras (68). Além de melhorar a tolerabilidade gastrointestinal, esta abordagem contribui para manter os níveis plasmáticos estáveis, otimizando a sua eficácia terapêutica.

Embora seja objeto de vários estudos, o VPA permanece um medicamento cujos mecanismos de ação ainda não foram completamente elucidados. Alguns dos alvos de ação sugeridos são:

2.1. Canais iónicos:

A capacidade do VPA de modificar a excitabilidade neuronal levou a investigações sobre o seu impacto nos canais iónicos. Vários estudos revelaram que o VPA diminui os disparos repetitivos de alta frequência, em concentrações muito inferiores àsquelas necessárias para suprimir a atividade normal das células neuronais. Este efeito, crucial para compreender a sua ação anticonvulsivante, está associado à capacidade de modular os canais de sódio, cálcio e potássio (60).

O VPA inibe seletivamente os canais de sódio dependentes da voltagem, inibindo, principalmente, as correntes persistentes de sódio, o que resulta na redução da condutância máxima de Na^+ e no atraso da recuperação dos canais de sódio dependentes da voltagem. Isto conduz à diminuição da excitabilidade neuronal e da taxa de disparo,

prevenindo a geração e propagação de impulsos elétricos anormais responsáveis por desencadear convulsões. A seletividade deste mecanismo confere ao VPA a capacidade de proteger contra convulsões com interferência mínima na atividade neuronal normal (60, 63, 69).

O VPA apresenta, ainda, a capacidade de modular a atividade de vários tipos de canais de cálcio, incluindo os canais tipo T, tipo L e tipo N, que desempenham papéis essenciais na sinalização neuronal, na liberação de neurotransmissores, na expressão gênica e na sobrevivência celular. Os efeitos do VPA sobre os canais de cálcio são complexos e dependentes de diversos fatores, como o subtipo de canal e a sua localização, o estado e a coexpressão com outras proteínas. A nível dos neurónios ganglionares periféricos, esta substância demonstrou bloquear a atividade dos canais de cálcio tipo T de baixo limiar, os quais têm sido implicados em crises de ausência e em oscilações tálamo-corticais, atuando em níveis pré e pós-sinápticos. Além disso, estudos demonstraram que o VPA pode aumentar a atividade dos canais de cálcio tipo L, que estão relacionados com a plasticidade neuronal e a neuroproteção, e também pode afetar os canais de cálcio tipo N, associados à dor neuropática e à enxaqueca (60, 63, 70).

Adicionalmente, embora apenas em concentrações elevadas, o VPA aumenta a amplitude das correntes tardias de efluxo de potássio, e, conseqüentemente, o limiar convulsivo (59, 60, 70).

2.2. Ácido γ -aminobutírico (GABA):

Um dos mecanismo de ação propostos para a atividade anticonvulsivante do VPA é o aumento dos níveis do neurotransmissor ácido γ -aminobutírico (GABA), o neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central predominante no cérebro. Partindo do pressuposto de que a inibição da sinalização GABAérgica desencadeia convulsões, então a potenciação dessa sinalização previne tais eventos. O aumento da atividade inibitória do GABA relaciona-se com a modulação pré e pós-sináptica da transmissão GABAérgica. Ou seja, este fármaco aumenta a disponibilidade deste neurotransmissor na fenda sináptica e facilita a resposta mediada pelo mesmo (63, 69).

O aumento dos níveis sinápticos do GABA resulta da inibição das enzimas GABA transaminase e succinato semialdeído desidrogenase, que são responsáveis pela degradação deste neurotransmissor. Isto é, no ciclo do ácido tricarboxílico, o GABA é metabolizado em succinato semialdeído e succinato, pelas enzimas GABA transaminase e succinato semialdeído desidrogenase, respetivamente. A acumulação de succinato semialdeído leva ao aumento dos níveis de GABA, seja revertendo-o em GABA ou impedindo a sua degradação, por inibição da reação direta da GABA transaminase. Conseqüentemente, a ação destas enzimas resulta na ampliação da inibição neuronal e

na diminuição da propensão a convulsões (59, 60). Paralelamente, o VPA estimula a síntese de GABA, devido ao aumento da expressão e da atividade da descarboxilase do ácido glutâmico (GAD). Esta enzima é responsável por converter o glutamato, o principal neurotransmissor excitatório no cérebro, em GABA, contribuindo, assim, para o aumento dos níveis e da atividade do GABA (63, 69, 71, 72).

Adicionalmente, esta substância ativa apresenta a capacidade de atuar diretamente nos recetores GABA, particularmente nas subunidades A e B, intensificando as respostas provocadas por estímulos e prolongando o potencial inibitório pós-sináptico, por ativação dos recetores GABA_A. A inibição mediada por estes recetores também parece prevenir a inflamação neurogénica, melhorando os casos de dor neuropática (60).

2.3. Glutamato:

Embora seja paradoxal, visto que é indicado para o tratamento de patologias associadas ao aumento da neurotransmissão excitatória, o VPA também é capaz de modular a neurotransmissão de aminoácidos excitatórios, como é o caso do glutamato (60). A curto prazo, o tratamento com este fármaco estimula a libertação de glutamato e potencia a atividade de cálcio intracelular desencadeada pelo glutamato. Não obstante, o uso de VPA de forma crónica pode alterar a expressão ou a função dos recetores de glutamato, nomeadamente os recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) e ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (69). Este aumenta a expressão das subunidades NR2A e NR2B do recetor NMDA, que auxilia a recaptção e remoção de glutamato na fenda sináptica, compensando os efeitos agudos do fármaco. Assim, o VPA reduz a despolarização induzida por NMDA e diminui a atividade convulsiva induzida pela atividade agonista AMPA. Além disso, controla a excitotoxicidade e a apoptose e reequilibra a razão NR2A/2B, promovendo a neuroplasticidade e a redução das convulsões (60, 70).

2.4. Inibição de histonas desacetilases (HDAC):

Os efeitos duradouros do VPA, que persistem após a descontinuação da terapia, são atribuídos aos seus efeitos epigenéticos, os quais estão relacionados com a regulação da expressão génica (60). O principal mecanismo epigenético do VPA envolve a inibição das histonas desacetilases (HDAC), que desempenham um papel crucial na metilação do DNA e na acetilação das histonas, proteínas que envolvem o DNA, modificando a estrutura da cromatina e o nucleossoma (63, 69). A metilação do DNA resulta na inibição da transcrição génica, em contrapartida a inibição das HDACs promove a descondensação da cromatina, facilitando a transcrição génica. Desta forma, o VPA é capaz de regular indiretamente a expressão génica e promover a transcrição e modulação de vários fatores transcricionais, incluindo aqueles relacionados com a neuroplasticidade, transmissão sináptica,

neuroproteção e inflamação. Este mecanismo de ação pode explicar, em parte, os efeitos prolongados do VPA no humor, cognição, neurodesenvolvimento e apoptose (71).

3. Impacto na saúde reprodutiva

Apesar da sua eficácia terapêutica, o uso de VPA tem sido associado a diversas reações adversas medicamentosas, incluindo as que afetam a saúde reprodutiva de homens e mulheres. Estas são particularmente preocupantes devido à prevalência do uso de VPA em indivíduos em idade reprodutiva e às implicações a longo prazo para a fertilidade e a saúde endócrina.

De facto, vários são os estudos que indicam que o VPA é um disruptor endócrino, estando o seu uso associado ao aumento da incidência de alterações menstruais, relacionadas com hiperandrogenismo e ovários policísticos (73, 74). As mulheres em tratamento com VPA apresentam um risco significativamente maior de desenvolver síndrome do ovário policístico (SOP), principalmente se o tratamento for iniciado antes dos 20 anos de idade, visto que o ovário jovem é mais suscetível aos efeitos do VPA. O efeito disruptor do VPA está relacionado com sua ação direta na esteroidogénese. Acredita-se que o VPA influencia diretamente a atividade da aromatase, enzima responsável pela conversão de testosterona em estradiol, resultando no aumento da secreção de testosterona e diminuição da secreção de estradiol. Além disso, o VPA atua como inibidor da enzima epóxido hidrolase microssomal, presente nos ovários, cuja inibição suprime a conversão de testosterona em estrogénio. Estas alterações culminam num ambiente ovariano dominado por androgénios, levando eventualmente a alterações policísticas (74, 75). O VPA apresenta ainda efeitos epigenéticos, afetando a expressão de vários genes, incluindo aqueles que codificam para enzimas envolvidas na esteroidogénese. Especificamente, o VPA influencia os genes CYP17 e CYP11A, responsáveis pela mudança fenotípica de células da teca ovarianas normais para um perfil associado à SOP. Posto isto, o VPA pode comprometer a fertilidade e aumentar os riscos de complicações metabólicas na mulher (76).

À semelhança do que foi descrito para as mulheres, o VPA também afeta a fertilidade masculina, uma vez que os testículos são um alvo da sua toxicidade. A toxicidade do VPA resulta em túbulos seminíferos atroficos e perda total do epitélio germinativo (77). O tratamento crónico com VPA está associado à redução da concentração, contagem e motilidade dos espermatozoides, ao aumento da contagem anormal de espermatozoides e à redução do volume testicular, resultando na diminuição fertilidade e aumentando o tempo necessário para a conceção. Estudos sugerem que a qualidade do sémen é afetada por vários mecanismos, incluindo a ação central na modulação GABAérgica no hipotálamo,

a ação direta no tecido endócrino e a carência de carnitina associada ao uso de VPA (75, 78). Sabe-se que a carnitina desempenha um papel crucial no metabolismo, maturação e motilidade do esperma, e níveis reduzidos deste aminoácido conduzem à diminuição da produção de ATP e à redução da motilidade do esperma (78).

Não obstante, as condições médicas que frequentemente requerem tratamento com VPA, como epilepsia, transtorno bipolar e cefaleia, podem, por si só, influenciar negativamente a saúde sexual e a fertilidade, devido a alterações hormonais e disfunções sexuais. Consequentemente, o efeito sinérgico da doença subjacente e do tratamento com VPA pode exacerbar os problemas de fertilidade e saúde endócrina.

4. Desenvolvimento fetal

A teratogenicidade do VPA tem sido amplamente estudada ao longo dos anos. De facto, os primeiros estudos que constataram um conjunto de malformações congénitas associadas à exposição uterina ao VPA surgiram nos anos 80 (79, 80). Estes estudos iniciais identificaram uma correlação entre o uso de VPA durante a gravidez e uma variedade de malformações congénitas, estabelecendo uma base crucial para pesquisas subsequentes sobre os mecanismos teratogénicos deste medicamento.

Devido à extensa informação, foram desenvolvidas várias meta-análises e revisões sistemáticas, no sentido de uniformizar essa informação. Consonantemente, afirmam que crianças expostas intrauterinamente ao VPA apresentam um maior risco de malformações, incluindo defeitos do tubo neural, cardíacos e renais, fissuras craniofaciais, hipospádias e malformações esqueléticas e dos membros (81-84). Estima-se que a prevalência de malformações graves após a exposição ao VPA no útero seja de 10,93%. As crianças expostas ao valproato apresentam um risco significativamente maior de nascer com malformações em comparação com os filhos de mulheres sem epilepsia (aproximadamente 8% maior) e com os filhos de mulheres com epilepsia não tratada (cerca de 6% maior) (85). A incidência dessas malformações é dose-dependente, sendo que doses mais elevadas de VPA estão associadas a um maior risco de anomalias. Além disso, os dados mostram que, para mulheres tratadas com VPA, a presença de malformações congénitas graves num dos filhos está associada a um aumento acentuado do risco de malformações para os irmãos (81).

Para além das malformações congénitas, também foi observado um conjunto específico de características dismórficas faciais em crianças expostas ao VPA, condição conhecida como síndrome fetal do valproato (SFV). As características dismórficas faciais incluem lábio superior longo e fino, sulco nasolabial largo e raso, epicanto, hipoplasia facial média com ponte nasal plana e larga, nariz pequeno e arrebitado, ângulos da boca voltados

para baixo, pavilhão auricular destacado e orelhas de implantação baixa. Adicionalmente, verifica-se uma forte relação entre a presença de características faciais dismórficas que constituem a SFV e o comprometimento do desenvolvimento neurológico e cognitivo (86, 87).

Paralelamente, alguns estudos sugerem que a utilização de fármacos antiepiléticos durante a gravidez pode estar relacionada com o aumento do risco de aborto espontâneo e restrição do crescimento fetal. Estes resultados são controversos devido à dificuldade em quantificar a taxa de aborto espontâneo, já que nem sempre esses casos são reportados, e estes eventos podem ser consequência de complicações da própria patologia, como no caso da epilepsia (88). Contudo, o uso de VPA não foi associado ao aumento do risco de aborto espontâneo e restrição do crescimento fetal (89). Curiosamente, um estudo revelou que o topiramato, fármaco antiepilético cujos efeitos secundários em adultos incluem anorexia e perda de peso, levou ao aumento do risco de microcefalia e baixo peso ao nascer. Contrariamente, o uso de VPA, cujos efeitos secundários incluem aumento de peso, não resultou em restrições do crescimento fetal (90).

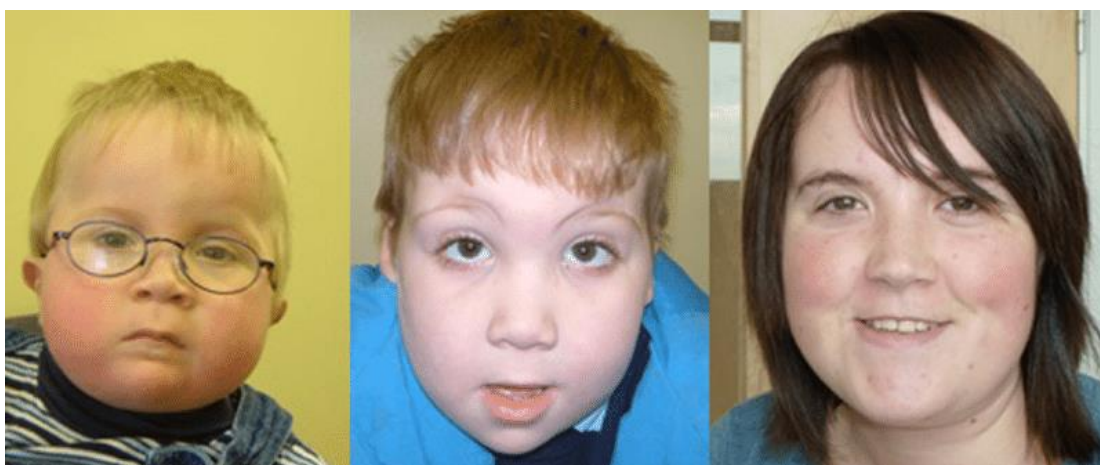


Figura 3 - Características faciais típicas da síndrome fetal do valproato. Retirado de (91).

5. Impacto cognitivo e comportamental na descendência

Diversos estudos prospetivos e retrospectivos documentam que a exposição pré-natal ao VPA conduz a problemas significativos no neurodesenvolvimento dessas crianças. Estes estudos indicam que a exposição ao VPA durante a gravidez está associada ao aumento de problemas cognitivos e comportamentais, incluindo atrasos nas funções motoras e cognitivas, comprometimento da linguagem e transtornos específicos do neurodesenvolvimento (92).

A nível cognitivo, crianças expostas ao VPA frequentemente apresentam um QI mais baixo, com uma redução média de 8 a 10 pontos, quando comparadas com crianças não expostas. Os atrasos no desenvolvimento são observados desde a infância e persistem até, pelo menos, os anos de idade escolar (93). Efetivamente, há evidência de que a elevada excitabilidade dos neonatos, devido às elevadas concentrações séricas de VPA ao nascer, se relaciona, mais tarde, com a disfunção neurológica dessas crianças aos seis anos de idade (94). Verifica-se, também, que crianças expostas ao VPA apresentam atrasos no desenvolvimento da fala, normalmente associados a uma redução no QI verbal, e problemas de aprendizagem, necessitando de apoio educacional complementar (95-98). Apresentam, ainda, menores capacidades adaptativas e de aprendizagem, especialmente dificuldades nas funções auditivas, verbais e visuais não-verbais, numa relação dependente da dose. Além disso, são comuns dificuldades de linguagem e memória: um estudo demonstrou que crianças expostas ao VPA têm, em média, menos 9 a 14 pontos no General Memory Index da Children's Memory Scale (CMS), que é a medida global de aprendizagem/memória (99).

As implicações comportamentais são igualmente preocupantes, com uma incidência aumentada de problemas de comportamento, como hiperatividade, impulsividade e dificuldades de socialização. Vários estudos indicam que a exposição pré-natal ao VPA está associada ao aumento significativo de Perturbações do Espectro do Autismo (PEA), autismo infantil e Perturbação de Hiperatividade com Déficit de Atenção (PHDA) (100-103).

Embora historicamente a atenção se concentrasse principalmente na exposição materna ao VPA durante a gravidez, estudos emergentes destacam a relevância da exposição paterna também. De acordo com o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), esta nova perspectiva ainda está a ser avaliada. No entanto, os resultados preliminares do estudo observacional retrospectivo a decorrer com informações de várias bases de dados de três países nórdicos indicam que 5 em cada 100 filhos de pais tratados com VPA em monoterapia nos 3 meses anteriores à concepção foram diagnosticados com um distúrbio do neurodesenvolvimento. Em comparação, apenas 3 em 100 filhos de pais tratados com lamotrigina ou levetiracetam em monoterapia apresentaram perturbações do neurodesenvolvimento. Os resultados sugerem, ainda que discretamente, um aumento do risco de perturbações do neurodesenvolvimento em crianças concebidas por homens tratados com VPA durante os três meses anteriores à concepção (104, 105).

Essa hipótese é corroborada por evidências provenientes de estudos em modelos animais. De facto, um estudo com ratinhos revelou que o tratamento paterno crónico com VPA, na dose de 100 mg/kg, afeta de forma significativa os comportamentos cognitivos e emocionais da descendência. Os resultados sugerem que o uso crónico do VPA afeta as

células germinativas, o que resulta em determinados fenótipos comportamentais nos filhos (106). Esta relação é dose-dependente, indicando que a exposição paterna ao VPA em doses mais elevadas pode conduzir a repercussões mais pronunciadas no neurodesenvolvimento dos filhos.

6. Mecanismos que conduzem à teratogenicidade

Apesar da extensa investigação realizada sobre o VPA e os mecanismos que conduzem às malformações fetais e ao impacto no desenvolvimento neurológico, estes não estão totalmente elucidados. No entanto, com base na evidência científica, várias vias biológicas foram propostas para explicar como o VPA causa malformações congénitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico.

Um dos principais mecanismos teratogénicos do VPA está relacionado com metabolismo do folato, crucial para o desenvolvimento embrionário. O VPA interfere no ciclo do metabolismo de um carbono (one-carbon metabolism, OCM), essencial para a síntese de nucleotídeos e metilação do DNA (107). O VPA diminui as concentrações endógenas de folato, inibe a absorção intestinal e o transporte de folato, além de inibir a diidrofolato redutase e outras enzimas envolvidas nos ciclos do folato e da S-adenosilmetionina (SAM) (108). Essa inibição interfere com a metilação e a síntese de vários compostos essenciais, levando à produção de moléculas anormais e comprometendo a proliferação celular e a formação adequada dos tecidos embrionários (109, 110).

Além disso, o VPA altera o ciclo da SAM, cofator enzimático envolvido na transferência de grupos metilo. A SAM doa seu grupo metilo aos ácidos nucleicos, proteínas e outras moléculas, sendo vista como um precursor de neurotransmissores monoaminérgicos e de glutatona (111, 112). O VPA é responsável pela diminuição dos níveis de SAM, conduzindo a metilação aberrante e alterações da expressão génica (113). Isto leva à diminuição do número de células no hipocampo e à diminuição do volume do tronco encefálico, resultando em alterações de memória e aprendizagem (114).

Outro mecanismo chave é a inibição das histonas desacetilases (HDACs). Estas enzimas regulam a estrutura da cromatina e a transcrição génica. A inibição das HDACs pelo VPA pode levar a mudanças na expressão génica crítica para o desenvolvimento adequado dos órgãos e sistemas durante a embriogénese (115). Além disso, a inibição das HDACs leva à interrupção do crescimento celular e da apoptose, processos vitais para o desenvolvimento e diferenciação celular normais (116).

Além dos efeitos nos processos epigenéticos, o VPA aumenta o *stress* oxidativo no embrião em desenvolvimento, resultando em danos celulares e teciduais que podem

manifestar-se como malformações congénitas (117). O aumento do *stress* oxidativo ocorre através do aumento de espécies reativas, como o malondialdeído (MDA), óxido nítrico e produtos avançados de oxidação de proteínas, e pela depleção de espécies antioxidantes, como a glutathione (GSH) e a superóxido dismutase (118, 119).

A disfunção mitocondrial é outra consequência do tratamento crónico com VPA, que afeta a produção de energia nas células (111). O VPA conduz a alterações na conformação da membrana interna mitocondrial e nas proteínas da cadeia respiratória, resultando na depleção de ATP e no aumento das espécies reativas de oxigénio (120). Isto resulta em alterações na plasticidade sináptica e na neurogénese, comprometendo a sobrevivência e o desenvolvimento adequado das células e tecidos durante a embriogénese (121).

Por fim, o VPA depleta os níveis de inositol, um componente essencial dos fosfolipídios da membrana celular. O inositol é fundamental na formação e rearranjo celular, e é importante nas vias de sinalização (122, 123). A redução de inositol pode interferir com os processos de desenvolvimento celular e morfogénese durante a gravidez (124).

De forma geral, os efeitos teratogénicos do VPA são diversos e complexos, envolvendo remodelação da cromatina, interrupção de vias de sinalização críticas, *stress* oxidativo e perturbações no desenvolvimento neurológico.

7. Conclusão

É evidente que a preocupação com os efeitos adversos do VPA na saúde reprodutiva e no desenvolvimento fetal não deve ser subestimada. Desde há muito tempo que se conhecem os efeitos nefastos do VPA na fertilidade, afetando tanto homens quanto mulheres, e aumentando o risco de malformações congénitas, problemas do neurodesenvolvimento e comportamentais na descência. Os mecanismos subjacentes à sua teratogenicidade são vários, incluindo a inibição das histonas desacetilases e interferência no metabolismo do folato.

A circular do INFARMED, que destaca a necessidade de evitar a exposição paterna a medicamentos contendo sais sódicos do ácido valpróico, reflete um reconhecimento crescente destes riscos. Considerando que existem atualmente alternativas terapêuticas menos teratogénicas, é fundamental que os profissionais de saúde estejam bem informados para aconselhar os pacientes em idade reprodutiva sobre opções de tratamento mais seguras.

Além disso, é imperativo que sejam realizados mais estudos, especialmente direcionados para os efeitos do VPA nos homens, onde a evidência científica é limitada. Essa pesquisa é essencial para proteger a saúde das futuras gerações e promover práticas clínicas baseadas em dados sólidos e atualizados.

Tema 2. Ciproterona: Tratamento antiandrogénico no carcinoma inoperável da próstata

1. Introdução

O interesse pelo uso da ciproterona no tratamento antiandrogénico do carcinoma inoperável da próstata surgiu no decorrer do meu estágio na Farmácia Cunha. Durante esse período, realizei a dispensa deste medicamento, o que me levou a aprofundar o meu conhecimento sobre as suas aplicações terapêuticas. Até ao momento, considerava este fármaco apenas como uma alternativa no tratamento do hiperandrogenismo em mulheres e como um componente de anticoncecionais hormonais quando combinado com outras substâncias ativas. No entanto, a sua utilização no contexto do carcinoma da próstata representa um campo de estudo fascinante e crucial para a uma prática farmacêutica responsável e consciente.

Em virtude da curiosidade que este contacto inicial despoletou, propus-me a explorar mais profundamente a eficácia, o mecanismo de ação e as implicações clínicas da ciproterona no tratamento do carcinoma inoperável da próstata. Posto isto, esta revisão contribuirá para uma compreensão mais abrangente e informada sobre a ciproterona neste contexto clínico.

2. O papel dos androgénios no desenvolvimento do cancro hormono-dependente

O cancro da próstata é, atualmente, um dos tumores mais frequentes no homem, sendo considerada a quinta causa de morte oncológica mais comum (125). Estima-se que afete cerca de 1,4 milhões de homens todos os anos, representando um transtorno tanto para os pacientes, como para os sistemas de saúde (126). Em Portugal, são diagnosticados cerca de 6000 novos casos anuais, com uma incidência crescente devido ao envelhecimento da população e à melhoria dos programas de rastreio (127). Embora a mortalidade esteja a diminuir devido aos avanços no diagnóstico e tratamento, o cancro da próstata continua a ser uma preocupação significativa de saúde pública.

Os androgénios, como a testosterona e a di-hidrotestosterona (DHT), são cruciais para o desenvolvimento e manutenção da próstata. A testosterona é produzida a nível testicular e é transportada até aos tecidos alvo onde, por ação da enzima 5 α -redutase, é convertida no seu metabolito biologicamente mais potente - a DHT -, uma vez que apresenta maior afinidade para o recetor (128). A atividade androgénica resulta da ligação destes aos recetores androgénicos, o que desencadeia a ativação de genes que controlam a

proliferação celular e a sobrevivência, promovendo o crescimento das células prostáticas e prevenindo a apoptose (129).

O cancro da próstata pode ser classificado como sendo sensível ou insensível à ação dos androgénios, isto é, se a sua evolução depende ou não da ativação da via de sinalização dos recetores androgénicos (130). Estima-se que cerca de 80 a 90% dos casos de cancro prostático sejam androgéno-dependentes no momento de diagnóstico inicial, indicando que a depleção androgénica seja a 1^o linha de tratamento (125). Neste sentido, a ciproterona é, teoricamente, uma alternativa promissora ao tratamento de cancros sensíveis à ação dos androgénios, dado a sua atividade antiandrogénica.

No cancro da próstata sensível aos androgénios, há uma sobreexpressão desta via de sinalização, associada à ativação contínua do recetor de androgénios, o que conduz ao crescimento descontrolado das células tumorais (129). Tal acontece devido à ação fisiológica dos androgénios: são responsáveis pela estimulação crónica da taxa de proliferação celular, inibindo, simultaneamente, a taxa de morte celular programada, permitindo que as células anormais sobrevivam e acumulem mutações. (131). No decurso natural da doença, é comum que as células malignas se tornem resistentes à terapia hormonal, especialmente nos casos em que o tratamento antiandrogénico é realizado. Os mecanismos de sobrevivência do tumor incluem a superexpressão dos recetores androgénicos, a síntese intratumoral de androgénios, a indução da expressão de co-reguladores do recetor e uma via de ativação alternativa do recetor através de citocinas e fatores de crescimento (132). Estes mecanismos permitem o crescimento contínuo do tumor, mesmo com níveis baixos de androgénios.

3. A ciproterona

A ciproterona, cujo nome IUPAC é (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*,11*R*,12*S*,15*R*,16*S*)-15-acetil-9-cloro-15-hidroxi-2,16-dimetilpentaciclo[9.7.0.0^{2,8}.0^{3,5}.0^{12,16}]octadeca-7,9-dien-6-ona, apresenta a fórmula molecular C₂₂H₂₇ClO₃, como ilustrado na figura 3. Quimicamente, é um esteróide clorado, cuja estrutura química é composta por um núcleo pregnano, um derivado do núcleo ciclopentanoperidrofenantreno característico dos esteróides (2). Comercializada na forma de acetato de ciproterona, trata-se de um esteróide sintético que possui propriedades antiandrogénicas e progestagénicas. A sua estrutura permite a ligação específica aos recetores de androgénios, prevenindo assim a ativação do recetor induzida por andrógenos em tecidos alvo e inibindo o crescimento de células tumorais sensíveis à testosterona.

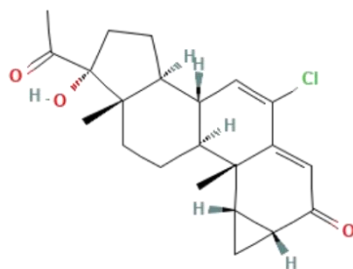


Figura 4- Estrutura molecular da ciproterona. Retirado de (2) .

4. Farmacocinética e Farmacodinâmica

A ciproterona, quando administrada *per os*, é completamente absorvida pelo trato gastrointestinal, apresentando biodisponibilidade absoluta de 88% da dose, o que indica a ausência de efeito de primeira passagem significativo. Após a administração de uma dose de 100mg, são atingidas concentrações máximas de cerca de $255 \pm 110 \mu\text{L}$ num intervalo de cerca de 2,9 a 3,8 horas (133).

Após absorção, distribui-se ampla e rapidamente pelo organismo, ligando-se extensivamente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, sendo que apenas cerca de 3,5 a 4 % dos níveis totais de ciproterona permanecem livres. Esta ligação permite a manutenção de concentrações terapêuticas constantes nos tecidos alvo, como é o caso da próstata (134).

A ciproterona é metabolizada predominantemente no fígado, com biotransformação no metabolito 15 β -hidroxi-ciproterona, através de reações de fase I e fase II. As reações de fase I são realizadas principalmente pela enzima CYP3A4 do citocromo P450. Este metabolito é biologicamente ativo, contribuindo para os efeitos terapêuticos do fármaco (134, 135).

A eliminação da ciproterona e dos seus metabolitos ocorre maioritariamente pela via biliar, com cerca de 70% sendo excretados nas fezes e os 30% restantes pela urina. A semi-vida de eliminação da ciproterona é de aproximadamente 30 a 40 horas, com o *steady state* a ser alcançado após 8 a 10 dias de administração regular, o que permite uma manutenção constante dos níveis do medicamento nos órgãos alvo (136).

Relativamente à farmacodinâmica, a ciproterona atua como um potente antiandrogénico, apresentando também propriedades antigonadotróficas, devido aos seus efeitos progestagénicos. A nível central, a ciproterona inibe o *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, diminuindo a libertação de LH e, consequentemente, diminuindo a produção de testosterona pelos testículos. Esta inibição contribui para a redução dos níveis plasmáticos de androgénios (137).

Periféricamente, a nível celular, a ciproterona apresenta a capacidade de se ligar aos recetores de androgénios, impedindo a sua ativação por ligação aos androgénios endógenos, como a testosterona e a di-hidrotestosterona. A inibição da ativação dos recetores de androgénios resulta na prevenção da estimulação androgénica nos tecidos alvo, como a próstata, levando à inibição do crescimento de células tumorais sensíveis à testosterona (136, 138).

Os efeitos combinados do antagonismo dos recetores de androgénios e da inibição central da produção de testosterona fazem deste fármaco um tratamento eficaz para patologias exacerbadas pelos androgénios, como o carcinoma inoperável da próstata, contribuindo para a melhoria dos sintomas associados ao excesso de androgénios (138).

5. Dose e administração

A dose recomendada de ciproterona no tratamento do cancro da próstata é um aspeto crucial para garantir a eficácia terapêutica e minimizar os riscos para os pacientes. Porém, e apesar de se tratar do primeiro antiandrogénio patenteado, a dose mais eficaz de ciproterona como monoterapia ainda não é conhecida. Assim, a escolha da dose específica irá depender de vários fatores, incluindo o estágio e a gravidade do tumor, a resposta individual do paciente ao tratamento e a presença de condições médicas pré-existentes.

Numa tentativa de se alcançar a dose ideal a ser administrada, foram realizados vários estudos usando fatores de conversão baseados nas superfícies corporais de animais e humanos. A partir destes, extrapolaram que a dose diária recomendada para monoterapia deve ser, aproximadamente, 4 mg/kg (137). No entanto, na prática clínica as doses comumente variam de 200 a 300 mg por dia, sendo estabelecida uma dose máxima diária de 300 mg (134). A ciproterona também pode ser utilizada em combinação com agonistas GnRH para diminuir o aumento inicial de androgénios. Nestes casos, recomenda-se iniciar o tratamento com ciproterona 5 a 7 dias antes do início do tratamento com o agonista GnRH, num esquema posológico de 100 mg duas vezes por dia. O esquema deve ser mantido durante 3 a 4 semanas concomitantemente com a terapia agonista (138). Para reduzir os sintomas de afrontamentos em situações de castração química ou física, as doses recomendadas de ciproterona variam de 50 a 150 mg por dia (133, 134).

6. Eficácia Clínica

A eficácia da ciproterona no tratamento do cancro da próstata é um tema complexo e controverso dentro da prática clínica oncológica.

Os resultados de estudos não comparativos sugerem que o uso da ciproterona em regime monoterápico demonstrou efeitos benéficos. Até 80% dos pacientes revelaram

melhorias relativas à dor óssea, micção, retenção urinária e volume urinário residual. Além disso, observou-se uma diminuição do tamanho prostático, normalização dos níveis séricos de fosfatase ácida e redução da dor em 50% dos pacientes (138, 139).

No entanto, quando comparada com outras alternativas terapêuticas, a eficácia da ciproterona apresenta algumas limitações. Estudos comparativos mostraram que, em relação ao dietilestilbestrol, a ciproterona não apresentou diferenças significativas no tempo de progressão ou na taxa de sobrevivência, embora os efeitos secundários fossem menos pronunciados com a ciproterona (137). Comparada à goserrelina, a ciproterona demonstrou uma sobrevida média significativamente menor, o que levanta questões sobre a sua eficácia relativa como tratamento isolado (140).

O uso concomitante da ciproterona com a castração ou agonistas GnRH não demonstrou diferenças relevantes nas taxas de progressão, mortalidade ou sobrevivência quando comparada à castração ou à monoterapia com agonistas GnRH. Estes dados sugerem que a ciproterona não oferece um benefício adicional significativo quando utilizada em combinação com outras terapias de depleção androgénica (137).

Apesar dessas limitações, a ciproterona mostrou ser capaz de mitigar a exacerbação clínica e bioquímica observada durante a fase inicial do tratamento com agonistas GnRH, decorrente do aumento nos níveis de testosterona. Neste sentido, esta molécula torna-se vantajosa para controlar os sintomas iniciais associados a este tratamento, prevenindo os afrontamentos, devido ao seu efeito progestagénico (136).

Em síntese, embora a ciproterona tenha demonstrado eficácia clínica no alívio sintomático e controlo da doença em estudos não comparativos, a sua eficácia relativa em comparação com outras terapias padrão é questionável. Não obstante, esta pode ser uma alternativa terapêutica adequada em contextos específicos, considerando o perfil de cada paciente e a natureza do seu tumor. A decisão sobre o uso da ciproterona deve ser cuidadosamente ponderada, tendo em conta os potenciais benefícios paliativos e os resultados de sobrevivência em comparação com outras opções terapêuticas.

7. Segurança e Reações Adversas Medicamentosas

A segurança e as reações adversas medicamentosas associadas ao uso da ciproterona no tratamento do cancro da próstata são pontos críticos a serem considerados na prática clínica. Embora a ciproterona tenha demonstrado eficácia em mitigar sintomas e controlar o crescimento tumoral em alguns pacientes, o seu perfil de segurança levanta sérias preocupações.

O uso prolongado de ciproterona pode conduzir a desequilíbrios endócrinos, incluindo a supressão da produção de testosterona e consequente hipogonadismo. Tal frequentemente resulta em perda de libido e impotência, afetando significativamente a

qualidade de vida dos pacientes. A ginecomastia e a mastalgia são outros efeitos adversos endócrinos que podem ocorrer e representam um impacto psicológico considerável, devido às alterações físicas e ao desconforto associado (140).

A ciproterona está associada a um aumento do risco de eventos cardiovasculares, como cardiomiopatia isquêmica, trombose venosa profunda e enfarte agudo do miocárdio, exigindo atenção especial em pacientes com fatores de risco pré-existentes para essas condições (138). Além disso, também foram observadas alterações no metabolismo lipídico, com estudos a demonstrarem uma diminuição significativa nos níveis de HDL e um aumento dos níveis de VLDL (141).

A hepatotoxicidade é uma das reações adversas mais graves associadas ao uso da ciproterona (142). Distúrbios hepáticos, como hepatite e disfunção hepática, são frequentemente observados e podem variar em gravidade. Em casos graves, podem ocorrer hepatite aguda, insuficiência hepática fulminante fatal e até carcinoma hepatocelular (143).

Adicionalmente, dispneia, enxaqueca e distúrbios gastrointestinais são outros efeitos adversos que pode surgir durante o tratamento com esta substância (136).

Pacientes com condições médicas pré-existentes, como doença hepática ou cardiovascular, podem estar em maior risco de complicações relacionadas ao uso da ciproterona e requerem monitorização mais restrita.

8. O papel da ciproterona nos dias de hoje

Com o avançar dos anos e do conhecimento desta patologia, foram desenvolvidos novos fármacos para o tratamento do cancro da próstata. Segundo as *guidelines* de 2024 da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da European Association of Urology (EAU), o uso da ciproterona como tratamento hormonal do cancro da próstata metastizado é bastante limitado e não consta como tratamento de primeira linha (144, 145).

Em detrimento, as *guidelines* recomendam a terapia de privação androgénica, médica ou cirúrgica, em regime de monoterapia ou em combinação com antiandrogénicos não esteróides ou quimioterápicos como primeira linha de tratamento neste tipo de tumores. Estas abordagens têm demonstrado maior eficácia e melhores resultados clínicos para diversos pacientes (145, 146).

Embora a ciproterona ainda seja reconhecida como uma opção de tratamento hormonal para o cancro da próstata metastizado, atualmente é mais utilizada pela sua vertente paliativa. Especificamente, pela sua capacidade de prevenir e mitigar a exacerbação dos sintomas, como os afrontamentos, causados por outras terapias hormonais, nomeadamente o tratamento com agonistas GnRH (145).

9. Conclusão

A ciproterona, patenteada como o primeiro antiandrogénico, foi desenvolvida com base na estrutura da progesterona. Esta molécula possui uma potente ação antiandrogénica e progestagénica, conferindo-lhe um mecanismo de ação duplo: bloqueio dos recetores de androgénios e supressão da secreção de gonadotrofinas. Este mecanismo de ação contribui para a redução dos níveis de testosterona, essencial no tratamento do cancro da próstata hormono-dependente.

Apesar das suas propriedades farmacocinéticas favoráveis e eficácia moderada no tratamento inicial do cancro da próstata inoperável, a ciproterona tornou-se uma terapia obsoleta devido às reações adversas medicamentosas graves. Problemas como hepatotoxicidade e um risco aumentado de tromboembolismo levaram a uma reavaliação do seu uso clínico. Atualmente, são utilizadas novas terapias mais seguras e eficazes, que oferecem benefícios semelhantes com um menor risco associado.

Posto isto, o farmacêutico, enquanto profissional de saúde mais próximo e acessível da comunidade, desempenha um papel crucial na gestão do tratamento com ciproterona ou um outro anticancerígeno. Não apenas numa perspetiva de orientar e garantir que o tratamento é bem executado, mas numa vertente mais pessoal e empática, tranquilizando os pacientes e ajudando-os a lidar com os desafios do tratamento.

Conclusão global

Findada a última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, posso afirmar que o estágio expandiu os meus horizontes profissionais e pessoais, revelando a complexidade e gratificação que é ser-se farmacêutico. Este relatório sintetiza uma jornada de seis meses de imensa aprendizagem e valor, na qual coloquei em prática os conhecimentos que me foram transmitidos durante a minha formação académica e explorei duas realidades distintas da profissão farmacêutica.

O estágio no Hospital Trofa Saúde permitiu-me o contacto com uma realidade díspar, na qual aprendi a necessidade de um conhecimento abrangente sobre as diversas áreas da saúde e da importância da cooperação com equipas multidisciplinares, de forma a garantir o melhor resultado para os utentes. De igual modo, inferi o papel preponderante do farmacêutico hospitalar na garantia de segurança e qualidade dos medicamentos, na sua preparação e distribuição pelos diferentes serviços e na gestão do acesso à terapêutica.

Por outro lado, na Farmácia Cunha percebi o papel imperativo do farmacêutico na sociedade. A farmácia comunitária, devido à sua proximidade com a população, destaca-se como a porta de entrada para os cuidados de saúde, servindo como um elo de confiança entre o sistema de saúde e os utentes. Como especialista do medicamento, o farmacêutico reúne o conhecimento e as competências necessárias para promover o uso racional do medicamento e otimizar a farmacoterapia, sendo capaz de solucionar e prevenir problemas relacionados com os medicamentos, garantindo a segurança e a eficácia dos mesmos.

Durante este período, também testemunhei a importância da prestação de serviços na farmácia comunitária que transcendem a dispensa de medicamentos, como rastreios, medições de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, administração de vacinas e realização de campanhas de educação para a saúde. Essas iniciativas não só melhoram a qualidade de vida dos utentes, mas também contribuem significativamente para aliviar a sobrecarga nos hospitais e centros de saúde, oferecendo um cuidado mais acessível e integrado à comunidade.

Terminados estes seis meses, é-me claro o impacto do farmacêutico, papel a que me propus, na promoção de cuidados de saúde humanizados, nos quais a empatia, comunicação e dedicação são essenciais.

Bibliografia

1. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3121, Valproic acid. [Internet] National Library of Medicine (US); 2024 [Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3121>].
 2. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5284537, Cyproterone. [Internet] National Library of Medicine; 2024 [Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284537>].
 3. Dhatariya KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;155:107797.
 4. B. Braun Medical UL. Bicarbonato de Sódio 8,4% Braun. Resumo das características do medicamento: aprovado em 26-11-2021 pelo INFARMED. Queluz de Baixo: B. Braun Medical UL.
 5. Calimag APP, Chlebek S, Lerma EV, Chaiban JT. Diabetic ketoacidosis. *Dis Mon.* 2023;69(3):101418.
 6. El-Remessy AB. Diabetic Ketoacidosis Management: Updates and Challenges for Specific Patient Population. *Endocrines.* 2022;3(4):801-12.
 7. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med (Lond).* 2019;19(5):396-8.
 8. Michels A, Michels N. Addison disease: early detection and treatment principles. *Am Fam Physician.* 2014;89(7):563-8.
 9. Munir S, Quintanilla Rodriguez BS, Waseem M. Addison Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
10. Circular conjunta INFARMED /SPMS/ACSS - Despacho nº 16206/2013 de 03/12/2013 - AUE, (2013).
 11. Caldwell JR. Intra-articular corticosteroids. Guide to selection and indications for use. *Drugs.* 1996;52(4):507-14.
 12. Freire V, Bureau NJ. Injectable Corticosteroids: Take Precautions and Use Caution. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016;20(5):401-8.
 13. Derwich M, Mitus-Kenig M, Pawlowska E. Mechanisms of Action and Efficacy of Hyaluronic Acid, Corticosteroids and Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14).
 14. Garg N, Perry L, Deodhar A. Intra-articular and soft tissue injections, a systematic review of relative efficacy of various corticosteroids. *Clin Rheumatol.* 2014;33(12):1695-706.

15. Østergaard M, Halberg P. Intra-Articular Corticosteroids in Arthritic Disease. *BioDrugs*. 1998;9(2):95-103.
16. Harhay R, Jeelani W, Agbor BTA, Hennon T, Wrotniak BH, Abdul-Aziz R. Response to treatment with intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligo articular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):36.
17. Scherer J, Rainsford KD, Kean CA, Kean WF. Pharmacology of intra-articular triamcinolone. *Inflammopharmacology*. 2014;22(4):201-17.
18. Organon Portugal SU, Lda. Singulair 10 mg comprimidos revestidos por película: Resumo das características do medicamento (aprovado em 28-05-2023 pelo INFARMED). Rua Alexandre Herculano, 50 – Piso 9 1250-011 Lisboa, Portugal 2023.
19. Wermuth HR, Badri T, Takov V. Montelukast. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

20. (FDA) USFaDA. Early Communication About an Ongoing Safety Review of Montelukast (Singulair). 23-03-2008.
21. (FDA) USFaDA. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. Risks may include suicidal thoughts or actions03/04/2020.
22. Lo CWH, Pathadka S, Qin SX, Fung LWY, Yan VKC, Yiu HHE, et al. Neuropsychiatric events associated with montelukast in patients with asthma: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2023;32(169).
23. Marques CF, Marques MM, Justino GC. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects - new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sci*. 2022;310:121056.
24. Trabalho ApaCd. Relatório Anual da ACT sobre Acidentes de Trabalho - 2020 2020 [Available from: https://www.act.gov.pt/SiteCollectionDocuments/Relatorio_Acidentes_Trabalho_2020.pdf.
25. Mayo Clinic. Bruise: First Aid. [Internet]; Mayo Clinic; 2024 [Available from: <https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-bruise/basics/art-20056663>.
26. Hirudoid. Como tratar os hematomas. [Internet]; Hirudoid; 2020 [Available from: <https://www.hirudoid.pt/blog/item/8-como-tratar-os-hematomas.html>.
27. Greenhalgh DG. Management of Burns. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2349-59.
28. Mendes AP. Queimaduras cutâneas menores2023 18-03-2024. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023/ www/e_pub/cim_e_publicacoes_q ueimaduras cutaneas menores final.pdf.

29. INEM. Queimaduras: Instituto Nacional de Emergência Médica; 2017 [Available from: <https://www.inem.pt/2017/05/29/queimaduras/>].

30. Shrestha R, Krishan K, Ishaq H, Kanchan T. Abrasion. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

31. Mayo Clinic. Cuts and scrapes: First aid. [Internet]; Mayo Clinic; 2023 [Available from: <https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-cuts/basics/art-20056711>].

32. Mayo Clinic. Cuts: First Aid. [Internet]; Mayo Clinic; 2023 [Available from: <https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-cuts/basics/art-20056711>].

33. Li Y, Li L. Contact Dermatitis: Classifications and Management. Clin Rev Allergy Immunol. 2021;61(3):245-81.

34. Mayo Clinic. Contact Dermatitis. [Internet]; Mayo Clinic; 2023 [Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/contact-dermatitis/symptoms-causes/syc-20352742>].

35. Ludmann P. Contact dermatitis: Tips. : American Academy of Dermatology; 2021 [Available from: <https://www.aad.org/contact-dermatitis-tips>].

36. Ludmann P. Contact dermatitis: Diagnosis and treatment: American Academy of Dermatology Association; 2020 [Available from: <https://www.aad.org/public/diseases/eczema/types/contact-dermatitis/treatment>].

37. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. World J Gastroenterol. 2012;18(17):2009-17.

38. Sandler RS, Peery AF. Rethinking What We Know About Hemorrhoids. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(1):8-15.

39. Mott T, Latimer K, Edwards C. Hemorrhoids: Diagnosis and Treatment Options. Am Fam Physician. 2018;97(3):172-9.

40. Lohsiriwat V, Sheikh P, Bandolon R, Ren DL, Roslani AC, Schaible K, et al. Recurrence Rates and Pharmacological Treatment for Hemorrhoidal Disease: A Systematic Review. Adv Ther. 2023;40(1):117-32.

41. De Marco S, Tiso D. Lifestyle and Risk Factors in Hemorrhoidal Disease. Front Surg. 2021;8:729166.

42. Ray-Offor E, Amadi S. Hemorrhoidal disease: Predilection sites, pattern of presentation, and treatment. Ann Afr Med. 2019;18(1):12-6.

43. Salgueiro P, Caetano AC, Oliveira AM, Rosa B, Mascarenhas-Saraiva M, Ministro P, et al. Portuguese Society of Gastroenterology Consensus on the Diagnosis and Management of Hemorrhoidal Disease. GE Port J Gastroenterol. 2020;27(2):90-102.

44. van Tol RR, Kleijnen J, Watson AJM, Jongen J, Altomare DF, Qvist N, et al. European Society of ColoProctology: guideline for haemorrhoidal disease. *Colorectal Dis.* 2020;22(6):650-62.
45. Godeberge P, Sheikh P, Lohsiriwat V, Jalife A, Shelygin Y. Micronized purified flavonoid fraction in the treatment of hemorrhoidal disease. *J Comp Eff Res.* 2021;10(10):801-13.
46. Takeda – Farmacêuticos Portugal L. Faktu, 50 mg/g + 10 mg/g, pomada retal: resumo das características do medicamento (aprovado em 28-06-2023 pelo INFARMED). Rua dos Malhões, nº 5, Edifício Q56, D. Pedro I, Piso 3, 2770-071 Paço de Arcos, Portugal.
47. Jaba Recordati SA. Procto-Glyvenol 50 mg/g + 20 mg/g Creme rectal: resumo das características do medicamento (aprovado em 30-06-2023 pelo INFARMED). Av. Jacques Delors, Ed. Inovação 1.2, Piso 0 - Taguspark, 2740-122 Porto Salvo, Portugal
48. Farmacêuticos DNdOd. Orientações para a Revisão da Medicação. 2021.
49. Drugs.com. Rivaroxabano Interaction Checker. [Internet]; Drugs.com; 2024 [Available from: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=393-0,4249-0,3332-0].
50. Scott LJ. Rivaroxaban: A Review for Secondary CV Prevention in CAD and PAD. *Drugs.* 2020;80(14):1465-75.
51. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med.* 2014;276(6):618-32.
52. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor--compared with other anticoagulants. *Thromb Res.* 2011;127(6):497-504.
53. Green D. Coagulation cascade. *Hemodial Int.* 2006;10 Suppl 2:S2-4.
54. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359(9):938-49.
55. AG B. Xarelto 2,5 mg comprimidos revestidos por película. Resumo das características do medicamento: aprovado a 22/05/2018 pelo INFARMED. Alemanha.
56. Infarmed. Medicamentos contendo valproato: Novas restrições de utilização; programa de prevenção da gravidez a implementar. Comunicação dirigida aos profissionais de saúde. 2018.
57. Infarmed. Medicamentos contendo valproato: riscos decorrentes da exposição durante a gravidez. Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde. 2014.
58. Medicamentos contendo valproato: revisão pela EMA dos dados sobre a exposição paterna. Circular informativa Infarmed. Nº 084/CD/550.20.001, de 17/08/2023.
59. Löscher W. Basic Pharmacology of Valproate. *CNS Drugs.* 2002;16(10):669-94.

60. Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verrotti A, et al. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Curr Neuroparmacol*. 2019;17(10):926-46.
61. Kostrouchová M, Kostrouch Z, Kostrouchová M. Valproic acid, a molecular lead to multiple regulatory pathways. *Folia Biol (Praha)*. 2007;53(2):37-49.
62. Löscher W. The discovery of valproate. In: Löscher W, editor. *Valproate*. Basel: Birkhäuser Basel; 1999. p. 1-3.
63. Rahman M, Awosika AO, Nguyen H. Valproic Acid. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

64. Tecnifar - Indústria Técnica Farmacêutica SA. Diplexil-R 500 mg comprimidos gastrorresistentes. Resumo das características do medicamento: aprovado em 30-06-2023 pelo INFARMED. Lisboa, Tecnifar - Indústria Técnica Farmacêutica SA. 2023.
65. Bolaños JP, Medina JM. Effect of valproate on the metabolism of the central nervous system. *Life Sci*. 1997;60(22):1933-42.
66. Tecnifar - Indústria Técnica Farmacêutica SA. Diplexil 100 mg/ml Solução Injetável. Resumo das características do medicamento: aprovado em 15-01-2024 pelo INFARMED. Lisboa, Tecnifar - Indústria Técnica Farmacêutica SA. 2024.
67. Bruni J, Wilder BJ. Valproic acid. Review of a new antiepileptic drug. *Arch Neurol*. 1979;36(7):393-8.
68. Delage C, Palayer M, Etain B, Hagenimana M, Blaise N, Smati J, et al. Valproate, divalproex, valpromide: Are the differences in indications justified? *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;158:114051.
69. Lagace DC, Timothy O'Brien W, Gurvich N, Nachtigal MW, Klein PS. Valproic acid: how it works. Or not. *Clinical Neuroscience Research*. 2004;4(3):215-25.
70. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev*. 2003;9(2):199-216.
71. Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(16):2090-103.
72. Löscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol*. 1999;58(1):31-59.
73. Verrotti A, Greco R, Latini G, Chiarelli F. Endocrine and metabolic changes in epileptic patients receiving valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(5):423-30.
74. Isojärvi JI, Taubøll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs*. 2005;19(3):207-23.

75. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure*. 2015;28:12-7.
76. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF, 3rd, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology*. 2004;145(2):799-808.
77. Watkins LV, Angus-Leppan H. Valproate, sexual health, and men: A narrative review. *Epilepsy Behav*. 2020;103(Pt A):106835.
78. Hamed SA, Moussa EM, Tohamy AM, Mohamed KO, Mohamad ME, Sherif TM, et al. Seminal fluid analysis and testicular volume in adults with epilepsy receiving valproate. *J Clin Neurosci*. 2015;22(3):508-12.
79. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet*. 1984;19(3):473-81.
80. Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet*. 1988;29(1):171-85.
81. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):609-17.
82. Kaplan YC, Demir O. Use of Phenytoin, Phenobarbital Carbamazepine, Levetiracetam Lamotrigine and Valproate in Pregnancy and Breastfeeding: Risk of Major Malformations, Dose-dependency, Monotherapy vs Polytherapy, Pharmacokinetics and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(11):1805-24.
83. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Medicine*. 2017;15(1):95.
84. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(2):246-52.
85. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):Cd010224.
86. Mutlu-Albayrak H, Bulut C, Çaksen H. Fetal Valproate Syndrome. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(2):158-64.
87. Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet*. 2001;98(2):168-75.

88. Richards N, Reith D, Stitely M, Smith A. Antiepileptic drug exposure in pregnancy and pregnancy outcome from national drug usage data. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;18(1):84.
89. Bech BH, Kjaersgaard MIS, Pedersen HS, Howards PP, Sørensen MJ, Olsen J, et al. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ : British Medical Journal*. 2014;349:g5159.
90. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014;261(3):579-88.
91. Clayton-Smith J, Bromley R, Dean J, Journal H, Odent S, Wood A, et al. Diagnosis and management of individuals with Fetal Valproate Spectrum Disorder; A consensus statement from the European Reference Network for Congenital Malformations and Intellectual Disability. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14.
92. Ornoy A, Echefu B, Becker M. Valproic Acid in Pregnancy Revisited: Neurobehavioral, Biochemical and Molecular Changes Affecting the Embryo and Fetus in Humans and in Animals: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1).
93. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10):Cd010236.
94. Koch S, Jäger-Roman E, Lösche G, Nau H, Rating D, Helge H. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr*. 1996;85(6):739-46.
95. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(1):15-21.
96. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1575-83.
97. Dean JC, Moore SJ, Turnpenny PD. Developing diagnostic criteria for the fetal anticonvulsant syndromes. *Seizure*. 2000;9(3):233-4.
98. Viinikainen K, Eriksson K, Mönkkönen A, Aikiä M, Nieminen P, Heinonen S, et al. The effects of valproate exposure in utero on behavior and the need for educational support in school-aged children. *Epilepsy Behav*. 2006;9(4):636-40.
99. Cohen MJ, Meador KJ, May R, Loblein H, Conrad T, Baker GA, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study. *Epilepsy Behav*. 2019;92:154-64.

100. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *Jama*. 2013;309(16):1696-703.
101. Wiggs KK, Rickert ME, Sujan AC, Quinn PD, Larsson H, Lichtenstein P, et al. Antiepileptic medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology*. 2020;95(24):e3232-e40.
102. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*. 2015;56(7):1047-55.
103. Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, Moore SJ, Turnpenny PD, Lloyd DJ, et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(8):551-5.
104. Wise J. Valproate: Men planning a family should seek advice in light of neurodevelopmental disorders risk in children, says regulator. *BMJ*. 2024;384:q122.
105. EMA. A post-authorization safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders as well as congenital abnormalities in offspring - a population-based retrospective study Internet: HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies; 2024 [Available from: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3611/administrative-details>].
106. Ibi D, Fujiki Y, Koide N, Nakasai G, Takaba R, Hiramatsu M. Paternal valproic acid exposure in mice triggers behavioral alterations in offspring. *Neurotoxicology and Teratology*. 2019;76:106837.
107. Wegner C, Nau H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology*. 1992;42(4 Suppl 5):17-24.
108. Reynolds EH. Antiepileptic drugs, folate and one carbon metabolism revisited. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107336.
109. Ehlers K, Elmazar MM, Nau H. Methionine reduces the valproic acid-induced spina bifida rate in mice without altering valproic acid kinetics. *J Nutr*. 1996;126(1):67-75.
110. Hansen DK, Grafton TF, Dial SL, Gehring TA, Siitonen PH. Effect of supplemental folic acid on valproic acid-induced embryotoxicity and tissue zinc levels in vivo. *Teratology*. 1995;52(5):277-85.
111. Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. S-Adenosine Methionine (SAME) and Valproic Acid (VPA) as Epigenetic Modulators: Special Emphasis on their Interactions Affecting Nervous Tissue during Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10).

112. Akimova D, Wlodarczyk BJ, Lin Y, Ross ME, Finnell RH, Chen Q, et al. Metabolite profiling of whole murine embryos reveals metabolic perturbations associated with maternal valproate-induced neural tube closure defects. *Birth Defects Res.* 2017;109(2):106-19.
113. Ubeda N, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Acute valproate administration impairs methionine metabolism in rats. *J Nutr.* 2002;132(9):2737-42.
114. Semmler A, Frisch C, Bleul C, Smith D, Bigler L, Prost JC, et al. Intrauterine valproate exposure is associated with alterations in hippocampal cell numbers and folate metabolism in a rat model of valproate teratogenicity. *Seizure.* 2017;46:7-12.
115. Menegola E, Broccia ML, Nau H, Prati M, Ricolfi R, Giavini E. Teratogenic effects of sodium valproate in mice and rats at midgestation and at term. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1996;16(2):97-108.
116. Zhang J, Zhong Q. Histone deacetylase inhibitors and cell death. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(20):3885-901.
117. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol.* 2009;28(1):1-10.
118. Al-Amin MM, Rahman MM, Khan FR, Zaman F, Mahmud Reza H. Astaxanthin improves behavioral disorder and oxidative stress in prenatal valproic acid-induced mice model of autism. *Behav Brain Res.* 2015;286:112-21.
119. Hansen JM, Lucas SM, Ramos CD, Green EJ, Nuttall DJ, Clark DS, et al. Valproic acid promotes SOD2 acetylation: a potential mechanism of valproic acid-induced oxidative stress in developing systems. *Free Radic Res.* 2021;55(11-12):1130-44.
120. Finsterer J. Toxicity of Antiepileptic Drugs to Mitochondria. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;240:473-88.
121. Salimi A, Alyan N, Akbari N, Jamali Z, Pourahmad J. Selenium and L-carnitine protects from valproic acid-Induced oxidative stress and mitochondrial damages in rat cortical neurons. *Drug Chem Toxicol.* 2022;45(3):1150-7.
122. Cauvin C, Echard A. Phosphoinositides: Lipids with informative heads and mastermind functions in cell division. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(6):832-43.
123. Tsujita K, Itoh T. Phosphoinositides in the regulation of actin cortex and cell migration. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(6):824-31.
124. Greene ND, Leung KY, Copp AJ. Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects. *Birth Defects Res.* 2017;109(2):68-80.
125. Aurilio G, Cimadamore A, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Verri E, Scarpelli M, et al. Androgen Receptor Signaling Pathway in Prostate Cancer: From Genetics to Clinical Applications. *Cells.* 2020;9(12).

126. Menges D, Yebyo HG, Sivec-Muniz S, Haile SR, Barbier MC, Tomonaga Y, et al. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(6):605-16.
127. Cancro LPCo. Novembro Azul. Internet: Liga Portuguesa Contra o Cancro; [Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/novembroazul/>].
128. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev*. 2004;25(2):276-308.
129. Dehm SM, Tindall DJ. Molecular regulation of androgen action in prostate cancer. *J Cell Biochem*. 2006;99(2):333-44.
130. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules*. 2022;27(17).
131. Isaacs JT. The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am*. 1999;26(2):263-73.
132. Takayama KI. Splicing Factors Have an Essential Role in Prostate Cancer Progression and Androgen Receptor Signaling. *Biomolecules*. 2019;9(4).
133. Huber J, Zeillinger R, Schmidt J, Täuber U, Kuhn W, Spona J. Pharmacokinetics of cyproterone acetate and its main metabolite 15 beta-hydroxy-cyproterone acetate in young healthy women. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1988;26(11):555-61.
134. Bayer Portugal L. Androcur 100 mg comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 18/11/2022 pelo INFARMED) Carnaxide: INFARMED; 2022 [Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>].
135. Kuhn W, Kulmann H, Fuhrmeister A. Investigation into the age-dependence of the pharmacokinetics of cyproterone acetate in healthy male volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;53(1):75-80.
136. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(5):405-17.
137. Schröder FH. Cyproterone acetate--mechanism of action and clinical effectiveness in prostate cancer treatment. *Cancer*. 1993;72(12 Suppl):3810-5.
138. Barradell LB, Faulds D. Cyproterone. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs Aging*. 1994;5(1):59-80.
139. Jacobi GH, Altwein JE, Kurth KH, Basting R, Hohenfellner R. Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral cyproterone acetate: a phase III randomised trial. *Br J Urol*. 1980;52(3):208-15.
140. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2003;91(5):455-61.

141. Paisey RB, Kadow C, Bolton C, Hartog M, Gingell JC. Effects of cyproterone acetate and a long-acting LHRH analogue on serum lipoproteins in patients with carcinoma of the prostate. *J R Soc Med.* 1986;79(4):210-1.
142. Savidou I, Deutsch M, Soultati AS, Koudouras D, Kafiri G, Dourakis SP. Hepatotoxicity induced by cyproterone acetate: a report of three cases. *World J Gastroenterol.* 2006;12(46):7551-5.
143. Giordano N, Nardi P, Santacroce C, Geraci S, Gennari C. Acute hepatitis induced by cyproterone acetate. *Ann Pharmacother.* 2001;35(9):1053-5.
144. (NCCN) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer. 2024.
145. European Association of Urology (EAU) EAoNME, European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), European Society of Urogenital Radiology (ESUR), International Society of Urological Pathology (ISUP), International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Guidelines on Prostate Cancer 2024. European Association of Urology; 2024.
146. C. Parker EC, K. Fizazi, A. Heidenreich, P. Ost, G. Procopio, B. Tombal & S. Gillessen. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology (ESMO); 2020.

Anexos

Anexo 1 – Registo do levantamento de medicação



REGISTO DE LEVANTAMENTO DE MEDICAÇÃO

(DEPOIS DAS 19H E FIM DE SEMANA)

Medicamento	Quantidade	Identificação do doente (colante)	Assinatura e de quem levanta	Nº MEC	Assinatura do acompanhante	Nº MEC	Data	Hora

Anexo 2 - Registo de fracionamento de comprimidos



REGISTO DE FRACCIONAMENTO DE COMPRIMIDOS

DATA	MEDICAMENTO (DCI, LABORATÓRIO DOSE, FF)	VALIDADE INICIAL	LOTE	QUANTIDADE FRACCIONADA	VALIDADE FINAL ATRIBUIDA	CÓPIA RÓTULO/ETIQUETA	OPERADOR NOME/Nº MEC.	VALIDAÇÃO NOME/Nº MEC.
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			
__/__/__		__/__/__			__/__/__			

Anexo 3 - Formação interna sobre RAMs neuropsiquiátricas do montelucaste



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO



MONTELUCASTE

REAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

Estágio Curricular em farmácia comunitária - Farmácia Cunha
Fátima Ponte Nova | Janeiro 2024



01
CLASSIFICAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

04
MECANISMO DE AÇÃO

02
INDICAÇÃO TERAPÊUTICA

05
METABOLISMO

03
**REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS
NEUROPSIQUIÁTRICAS**

06
O PAPEL DO FARMACÊUTICO

2



01
**CLASSIFICAÇÃO
FARMACOTERAPÊUTICA**

3

Grupo 5 - Aparelho respiratório

- 5.1 - Antiasmáticos e broncodilatadores:
 - 5.1.1 - Agonistas adrenérgicos beta;
 - 5.1.2 - Antagonistas colinérgicos;
 - 5.1.3 - Anti-inflamatórios:
 - 5.1.3.1 - Glucocorticoides;
 - 5.1.3.2 - Antagonistas dos leucotrienos;
 - 5.1.3.3 - Outros anti-inflamatórios;
 - 5.1.4 - Xantinas;
 - 5.1.5 - Antiasmáticos de ação profilática;
 - 5.1.6 - Outros antiasmáticos e broncodilatadores.
- 5.2 - Antitússicos e expetorantes:
 - 5.2.1 - Antitússicos;
 - 5.2.2 - Expetorantes;
 - 5.2.3 - Associações e medicamentos descongestionantes.
- 5.3 - Tensioativos (surfactantes) pulmonares.

Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março. "Legislação Farmacéutica Compilada"

4



02

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA

5



4 MG

2 aos 5 anos.



5 MG

6 aos 14 anos.



10 MG

≥ 15 anos.

→ Terapêutica adjuvante no tratamento da asma persistente ligeira a moderada;

→ Alternativa terapêutica na asma persistente ligeira sem historial de crises de asma grave;

→ Profilaxia da asma quando a componente predominante é a broncoconstrição induzida pelo exercício.

RCM "SINGULAIR 4MG"; RCM "SINGULAIR 5MG"; RCM "SINGULAIR 10MG";

6



03

**REAÇÕES ADVERSAS
MEDICAMENTOSAS
NEUROPSIQUIÁTRICAS**

7

Pouco frequentes

- Perturbações do sono, incluindo insónias, pesadelos e sonambulismo;
- Ansiedade;
- Agitação;
- Comportamento agressivo ou hostilidade;
- Hiperatividade psicomotora, incluindo irritabilidade, inquietação e tremores.

Raras

- Disfunção da memória;
- Perturbações da atenção;
- Tiques.

Muito raras

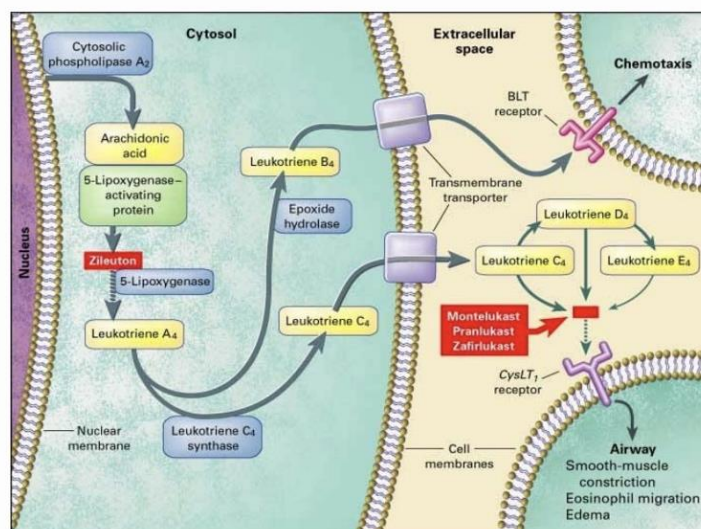
- Ideias suicidas;
- Sintomas obsessivo-compulsivos;
- Disfemia;
- Alucinações;
- Desorientação.

Seara.com. O montelucaste pode estar associado a reações adversas neuropsiquiátricas? [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 9 Março, 2024]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-montelucaste-pode-estar-associado-a-reacoes-adversas-neuropsiquiaticas/>

8

**04****MECANISMO DE AÇÃO**

9



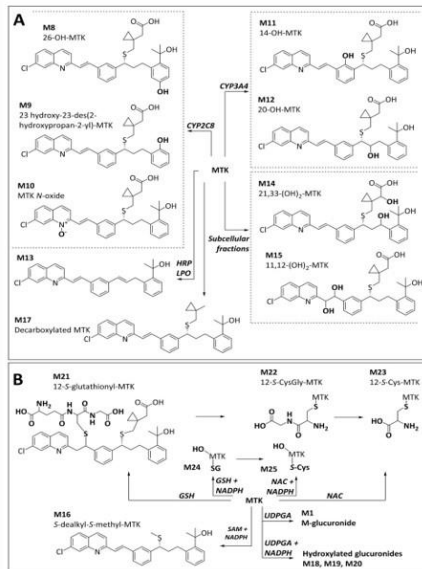
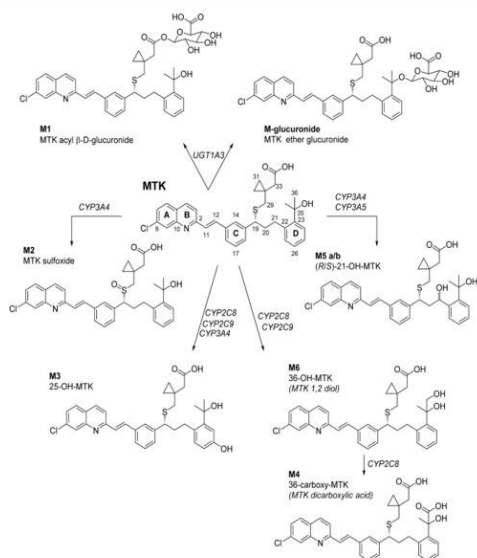
Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med*. 1999;340(3):197-206

10



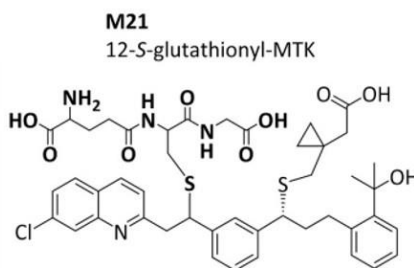
05 METABOLISMO

11



Marques CF, Marques MM, Justino GC. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects - new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sci*. 2022;310:121056. doi:10.1016/j.lfs.2022.121056

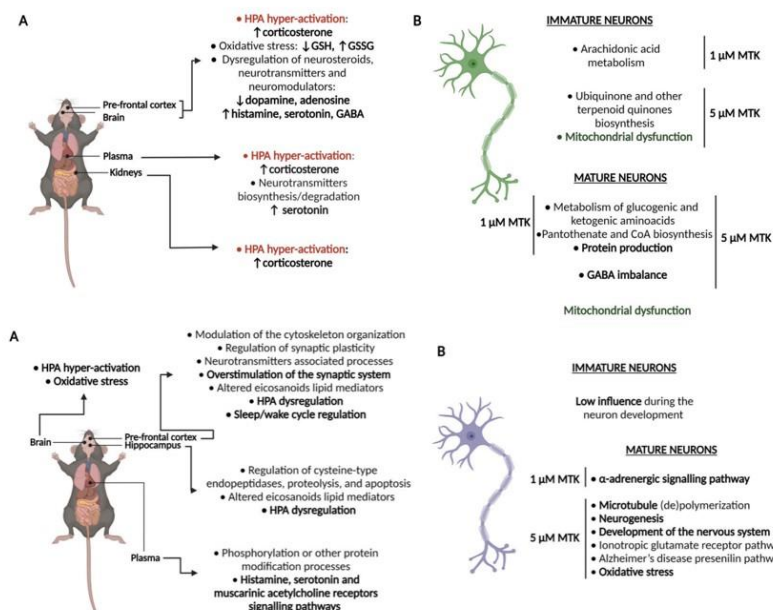
12



Metabolito formado quando o montelucaste reage com a glutathione

Marques CF, Marques MM, Justino GC. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects - new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sci*. 2022;310:121056. doi:10.1016/j.lfs.2022.121056

13



Marques CF, Marques MM, Justino GC. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects - new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sciences*. 2021; Dec 1:110121056. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320522007561>



Informar o utente/ cuidador sobre o risco das reações neuropsiquiátricas.



Aconselhar o utente/cuidador de que o utente deve **parar a terapêutica** com montelucaste e informar o médico de imediato caso verifique **alterações comportamentais**, novos **sintomas neuropsiquiátricos**, assim como **pensamentos** ou **comportamentos suicidas**.



Monitorizar todos os doentes que fazem montelucaste quanto a sintomas neuropsiquiátricos.



Reportar as RAMs no Portal RAM do Infarmed.

Commissioner O of the Singulair (montelukast) and All Montelukast Generics: Strengthened Boxed Warning - Due to Restricting Use for Allergic Rhinitis. FDA (Internet). 2020 Sep 9. Disponível em: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/singulair-montelukast-and-all-montelukast-generics-strengthened-boxed-warning-due-restricting-use>

CONCLUSÃO

- Ação dos metabolitos do montelucaste, com destaque para o conjugado com glutatona (GSH);
- Depleção de GSH pode estar ligada às RAMs devido ao seu papel na proteção contra o *stress* oxidativo e na detoxificação cerebral;
 - Hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal devido ao aumento de corticosteróides;
 - Desregulação das vias neurotransmissoras (serotonina, histamina, glutamato, dopamina, GABA);
 - Alterações em proteínas associadas ao ciclo sono/vigília e à manutenção potencial oxidação-redução..

16

GRATA
pela atenção!



17

Anexo 4 - Formação às empresas parceiras sobre o tratamento de lesões no local de trabalho



Ação sobre a sua saúde

Tratamento de lesões do trabalho

Estágio Curricular em farmácia comunitária – Farmácia Cunha
Fátima Ponte Nova | Dezembro de 2023

Acidentes no trabalho

86 462

Acidentes de trabalho
reportados em Portugal, em
2020

Serviços, Indústria e
Construção

Setores com maior
incidência

Quedas, Contusões,
Cortes e
Queimaduras

Tipos de acidentes mais
comuns

Autoridade para as Condições do Trabalho. Relatório Anual da ACT sobre Acidentes de Trabalho - 2020 [Internet]. Autoridade para as Condições do Trabalho; 2020 [acedido a 18 de março de 2024]. Disponível em: https://www.act.gov.pt/site/CollectionDocuments/Relatorio_Acidentes_Trabalho_2020.pdf

2



3



Contusões

Ocorrem após o **embate** do corpo contra determinada superfície, provocando a **ruptura** de **vasos sanguíneos** na zona em que se deu o impacto.



Hemorragia sem rutura da pele.

Mayo Clinic. Bruise: First Aid. Mayo Clinic. [<https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-bruise/basics/art-20056663>] Acedido em 18 de março de 2024.
Hirudoid. Como tratar os hematomas. Hirudoid. [<https://www.hirudoid.pt/blog/item/8-como-tratar-os-hematomas.html>]. Publicado em 07 de fevereiro de 2020. Acedido em 18 de março de 2024.

4



Equimose

Ocorre quando o sangue vaza para as camadas superiores da pele. Caracteriza-se pelo aparecimento de **coloração roxa** na pele, e não se desenvolve edema.

≠



Hematoma

Corresponde ao derrame e acumulação de sangue sob a pele, devido à rutura dos vasos sanguíneos. Geralmente, há presença de **edema** associado a **dor**.

Mayo Clinic. Bruise: First Aid. Mayo Clinic. [https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-bruise/basics/art-20056663]. Acedido em 18 de março de 2024.
Hirudoid. Como tratar os hematomas. Hirudoid. [https://www.hirudoid.pt/blog/item/8-como-tratar-os-hematomas.html]. Publicado em 07 de fevereiro de 2020. Acedido em 18 de março de 2024.

5

O que fazer?



Atuação primária

- Se possível, **eleva**r a área inchada para ajudar a reduzir o edema;
- Aplicar **gelo** na região afetada, durante cerca de 20 minutos, repetindo as vezes necessárias. Ter atenção para não colocar o gelo diretamente na lesão;
- Em situação de hematoma, pode ser útil colocar uma **ligadura elástica** à volta do mesmo. Ter em atenção para que não fique a exercer muita pressão;

Mayo Clinic. Bruise: First Aid. Mayo Clinic. [https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-bruise/basics/art-20056663]. Acedido em 18 de março de 2024.
Hirudoid. Como tratar os hematomas. Hirudoid. [https://www.hirudoid.pt/blog/item/8-como-tratar-os-hematomas.html]. Publicado em 07 de fevereiro de 2020. Acedido em 18 de março de 2024.

6

Tratamento

Dor

Tratamento de curta duração com **analgésico** oral, se a dor o justificar.



Reduzir a contusão

Aplicar formulações à base de **arnica** ou **polissulfato sódico de pentosano**.



Mayo Clinic. Bruise: First Aid. Mayo Clinic. [<https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-bruise/basics/art-20056663>]. Acedido em 18 de março de 2024.
Hirudoid. Como tratar os hematomas. Hirudoid. [<https://www.hirudoid.pt/blog/item/8-como-tratar-os-hematomas.html>]. Publicado em 07 de fevereiro de 2020. Acedido em 18 de março de 2024.

7



Queimaduras

As queimaduras são lesões das estruturas da pele que podem resultar de diferentes mecanismos:

- **Térmicas:** contacto direto com uma fonte **calor** ou **frio** extremos;
- **Solares:** ocorrem por exposição excessiva à radiação;
- **Elétricas:** ocorrem devido ao fluxo de eletricidade através do corpo;
- **Químicas:** resultado da exposição a substâncias corrosivas ou reativas, como **ácidos** ou **bases**.

Ordem dos Farmacêuticos. Queimaduras Cutâneas Menores: Aconselhamento Farmacêutico [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2023 [acesso em 18 de março de 2024]. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023/_www/le_pub/ctm_e_publicacoes_queimaduras_cutaneas_menores_final.pdf

8



1º Grau

São superficiais, afetando apenas a epiderme. São dolorosas, eritematosas, secas, branqueiam com a pressão e não originam a formação de bolhas. Curam em 3-6 dias, sem formação de cicatriz.

2º Grau

Afetam a epiderme e a derme. Podem ser subclassificadas como superficiais ou profundas.

Superficiais: dolorosas, exsudativas, eritematosas, branqueiam com a pressão. Podem formar bolhas. Curam entre 1-3 semanas. Geralmente não causam cicatriz, mas podem causar alterações da pigmentação.

Profundas: mais secas e não branqueiam com a pressão. São pouco dolorosas, geralmente demoram mais de 3 semanas a curar e conduzem à formação de cicatriz.

3º Grau

Destroem toda a estrutura cutânea. Têm uma superfície seca e dura. A pele fica acastanhada, negra ou branca. São indolores. O processo de cura é moroso e podem ser necessários enxertos cutâneos.

Ordem dos Farmacêuticos. Queimaduras Cutâneas Menores: Aconselhamento Farmacêutico [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2023 [acesso em 18 de março de 2024]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023/_www/le_pub/olm_e_publicacoes_queimaduras_cutaneas_menores_final.pdf

9

O que fazer?



Atuação primária

Afastar rapidamente a vítima da causa da queimadura. Se possível, retirar a roupa, jóias ou acessórios.



Limpeza

Idealmente com **água** ou **soro fisiológico**. Evitar desinfetantes, pois podem inibir o processo de cicatrização. Em caso de queimaduras **químicas**, limpar com **compressas secas**, antes de iniciar a lavagem. Em caso de risco de contaminação ou sujidade visível, limpar com água e sabão suave, sem friccionar.



Arrefecimento

Aplicação de água fresca, ou à temperatura ambiente, idealmente submersão, para que a pressão da água não afete a pele danificada. O processo deve ser iniciado o mais rapidamente possível e continuar até diminuição da dor. Recomenda-se um período de 20-30 minutos. Evitar a utilização de gelo ou água gelada.

Ordem dos Farmacêuticos. Queimaduras Cutâneas Menores: Aconselhamento Farmacêutico [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2023 [acesso em 18 de março de 2024]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023/_www/le_pub/olm_e_publicacoes_queimaduras_cutaneas_menores_final.pdf

10

Tratamento

Apósitos

Proporcionam um meio húmido que **evitam** a **desidratação** da lesão, promovem a **proliferação celular** e a cura, e previnem infeções secundárias.

Queimaduras de 2º grau beneficiam da sua utilização.



Ordem dos Farmacêuticos. Queimaduras Cutâneas Menores: Aconselhamento Farmacêutico [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2023 [acesso em 18 de março de 2024]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023/_www/le_pub/ctm_e_publicacoes_queimaduras_cutaneas_menores_final.pdf

11

Tratamento

Dor

Tratamento de curta duração, com **analgésicos** orais, **antiinflamatórios não esteróides** e **anestésicos** tópicos.



Ordem dos Farmacêuticos. Queimaduras Cutâneas Menores: Aconselhamento Farmacêutico [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2023 [acesso em 18 de março de 2024]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023/_www/le_pub/ctm_e_publicacoes_queimaduras_cutaneas_menores_final.pdf

Prurido

Tratamento com **anti-histaminicos** orais ou tópicos e **corticosteróides** tópicos. Produtos hidratantes, panos frios e formulações de aveia também ajudam no alívio do prurido.



12

Tratamento

Proteção e cicatrização

Produtos **emolientes** ou **hidratantes** que irão proteger a área lesada e prevenir a desidratação cutânea, contribuindo para a cura, o alívio da dor e a **prevenção** da **formação** de **cicatrizes**.



Ordem dos Farmacêuticos. Queimaduras Cutâneas Menores: Aconselhamento Farmacêutico [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2023 [acesso em 18 de março de 2024]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023_wwwle_pub/cim_e_publicacoes_queimaduras_cutaneas_menores_final.pdf

13

Tratamento

Antibióticos tópicos

São usados como **profilaxia** e **controlo** de **infecções**.

Queimaduras de maior profundidade podem beneficiar da sua aplicação.



Ordem dos Farmacêuticos. Queimaduras Cutâneas Menores: Aconselhamento Farmacêutico [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2023 [acesso em 18 de março de 2024]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023_wwwle_pub/cim_e_publicacoes_queimaduras_cutaneas_menores_final.pdf

14



Mayo Clinic. Cuts: First Aid. Mayo Clinic. [https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-cuts/basics/art-20056711]. Acedido a 18 de março de 2024.

Feridas

As feridas são **lesões** na pele que podem variar em profundidade e extensão. As **escoriações** e as **incisões** são os tipos mais comuns de feridas.

15



Escoriações

As escoriações são feridas superficiais que resultam do **atrito** da pele contra uma **superfície áspera**. São rasgos superficiais na pele que geralmente não causam sangramento intenso. Podem ser dolorosas, mas geralmente curam-se rapidamente.

≠

Incisões

As incisões são feridas causadas por um **objeto cortante**, resultando em **bordas limpas e regulares**. Podem variar em profundidade e extensão, podendo ser superficiais ou mais profundas, atingindo músculos e órgãos internos. O sangramento pode ser mais intenso.

Mayo Clinic. Cuts: First Aid. Mayo Clinic. [https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-cuts/basics/art-20056711]. Acedido a 18 de março de 2024.
Mayo Clinic. Cuts: First Aid. Mayo Clinic. [https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-cuts/basics/art-20056711]. Acedido a 18 de março de 2024.

16

O que fazer?

Escoriações

1. Limpeza cuidadosa com soro fisiológico e sabão neutro; Desinfecção com iodopovidona;
2. Cobertura com um curativo estéril ou gaze.
3. Evitar coçar ou puxar a crosta.

Incisões

1. Aplicação de pressão direta para estancar o sangramento.
2. Limpeza cuidadosa com soro fisiológico e sabão neutro; Desinfecção com iodopovidona;
3. Cobertura com um curativo estéril ou gaze.
4. Procurar assistência médica se a incisão for profunda ou extensa.

Mayo Clinic. Cuts: First Aid. Mayo Clinic. [https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-cuts/basics/art-20056711]. Acedido a 18 de março de 2024.
Mayo Clinic. Cuts: First Aid. [https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-cuts/basics/art-20056711]. Acedido a 18 de março de 2024.

17

Tratamento

Dor

Tratamento de curta duração com **analgésico** oral, se a dor o justificar.



Antibióticos tópicos

São usados como **profilaxia** e **controlo** de **infecções**.



Cicatrização

Produtos **emolientes** ou **hidratantes** que irão proteger a área lesada e prevenir a desidratação cutânea, contribuindo para a cura, o alívio da dor e a **prevenção** da **formação** de **cicatrizes**.



Mayo Clinic. Cuts: First Aid. Mayo Clinic. [https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-cuts/basics/art-20056711]. Acedido a 18 de março de 2024.
Mayo Clinic. Cuts: First Aid. [https://www.mayoclinic.org/first-aid/first-aid-cuts/basics/art-20056711]. Acedido a 18 de março de 2024.

18



Mayo Clinic. Contact Dermatitis [Internet]. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/contact-dermatitis/symptoms-causes/syc-20352742>. Acesso a 18 de março de 2024.
American Academy of Dermatology Association. Contact dermatitis: Diagnosis and treatment [Internet]. Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/eczema/contact-dermatitis#treatment>. Acesso a 18 de março de 2024.
American Academy of Dermatology. Contact dermatitis: Tips. American Academy of Dermatology. <https://www.aad.org/contact-dermatitis-tips#treatment>. Acesso a 18 de março de 2024.

19

Dermatites

As dermatites de contato são **inflamações** na pele causadas pelo **contato** com **substâncias irritantes** ou **alergénicas**. Podem ser classificadas em dois tipos principais: dermatite de contato irritativa e dermatite de contato alérgica.

Tipos de dermatite de contacto

- **Dermatite de contato irritativa** ocorre quando a pele entra em contato com substâncias irritantes, como **detergentes**, **solventes** ou **ácidos**. Pode aparecer após uma **exposição única** ou **repetida** à substância irritante.
- **A dermatite de contato alérgica** é uma reação alérgica da pele a uma substância específica (ex: níquel). Geralmente, a reação alérgica não ocorre após o primeiro contato com a substância, mas sim após **exposição repetida**.



Mayo Clinic. Contact Dermatitis [Internet]. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/contact-dermatitis/symptoms-causes/syc-20352742>. Acesso a 18 de março de 2024.
American Academy of Dermatology Association. Contact dermatitis: Diagnosis and treatment [Internet]. Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/eczema/contact-dermatitis#treatment>. Acesso a 18 de março de 2024.
American Academy of Dermatology. Contact dermatitis: Tips. American Academy of Dermatology. <https://www.aad.org/contact-dermatitis-tips#treatment>. Acesso a 18 de março de 2024.

20

O que fazer?



Limpeza

Lavar a área afetada com água e sabão neutro para remover a substância irritante.



Aliviar o prurido

Aplicar compressas frias para aliviar o prurido e a inflamação



Evitar o contacto

Evitar o contacto com a substância irritante ou alergénica no futuro:

- Utilizar luvas e roupa protetora;
- Utilizar cremes de barreira.

Mayo Clinic. Contact Dermatitis [Internet]. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/contact-dermatitis/symptoms-causes/syc-20352742>. Acedido a 18 de março de 2024.
American Academy of Dermatology Association. Contact dermatitis: Diagnosis and treatment [Internet]. Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/eczema/contact-dermatitis#treatment>. Acedido a 18 de março de 2024.

21

Tratamento

Prurido

Tratamento com **anti-histamínicos** orais ou tópicos e **corticosteróides** tópicos. Produtos hidratantes, panos frios e formulações de aveia também ajudam no alívio do prurido.



Antibióticos tópicos

São usados como **profilaxia** e **controlo** de **infecções**.



Mayo Clinic. Contact Dermatitis [Internet]. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/contact-dermatitis/symptoms-causes/syc-20352742>. Acedido a 18 de março de 2024.
American Academy of Dermatology Association. Contact dermatitis: Diagnosis and treatment [Internet]. Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/eczema/contact-dermatitis#treatment>. Acedido a 18 de março de 2024.
American Academy of Dermatology. Contact dermatitis: Tips. American Academy of Dermatology. <https://www.aad.org/contact-dermatitis-tips#treatment>. Acedido a 18 de março de 2024.

22

Tratamento

Hidratação

Produtos **emolientes** ou **hidratantes** que irão proteger a área lesada e prevenir a desidratação cutânea, contribuindo para o alívio do prurido.



Mayo Clinic. Contact Dermatitis [Internet]. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/contact-dermatitis/symptoms-causes/syc-20352742>. Acedido a 18 de março de 2024.
American Academy of Dermatology Association. Contact dermatitis: Diagnosis and treatment [Internet]. Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/eczema/contact-dermatitis#treatment>. Acedido a 18 de março de 2024.
American Academy of Dermatology. Contact dermatitis: Tips. American Academy of Dermatology. <https://www.aad.org/contact-dermatitis-tips#treatment>. Acedido a 18 de março de 2024.

23

Obrigada pela
atenção,
a vossa Farmácia!



253 884 180



[instagram.com/farmaciacunha/](https://www.instagram.com/farmaciacunha/)



https://www.facebook.com/farmaciaeisacunha/?locale=pt_PT





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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