



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Isabel Ferreira da Silva

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Isabel Ferreira da Silva

**Azienda Ospedaliera di Cosenza
Ospedale Civile dell'Annunziata**
Fevereiro de 2024 a Maio de 2024

Farmácia Central de Sobreira
Maio de 2024 a Setembro de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Susana Isabel Pereira Casal Vicente

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Giuseppe De Marco

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Teresa Susana Dias

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 10 de Outubro de 2024

Ana Isabel Ferreira da Silva

Resumo

O presente relatório de estágio baseia-se na experiência adquirida durante sete meses de estágio curricular, dividido em estágio hospitalar e estágio numa farmácia comunitária.

Os primeiros três meses foram realizados no Hospital *Annunziata*, pertencente à *Azienda Ospedaliera Di Cosenza*, em Itália, no âmbito do Programa ERASMUS+, enquanto os quatro meses subsequentes ocorreram na Farmácia Central Oliveira Dias, na Sobreira.

A primeira parte, a secção A, aborda o estágio hospitalar. Nesta secção, apresenta-se uma contextualização do local de estágio, bem como todas as atividades realizadas. São destacadas três atividades que exemplificam o papel do farmacêutico hospitalar em Itália: “O Farmacêutico como pilar essencial da Nutrição Parentérica Neonatal”, “O papel multifacetado do farmacêutico na preparação de fármacos quimioterápicos” e “Preparação galénica de uma solução de Lugol Forte”. Na secção B, é abordado o estágio em farmácia comunitária. Esta parte inclui uma contextualização da farmácia, o respetivo cronograma e as atividades efetuadas: “Realização de um panfleto informativo sobre picadas de insetos”, “Intervenção farmacêutica na doença hemorroidária” e “Notificação de reação adversa de um medicamento ao Infarmed”.

Na segunda parte, são desenvolvidos dois temas científicos, cujo conteúdo se tornou relevante durante o estágio na Farmácia Central Oliveira Dias. O primeiro, “Fibromialgia: Pode a suplementação com Vitamina D melhorar os sintomas?” teve como objetivo o aprofundamento dos conhecimentos sobre a Fibromialgia, uma vez que foi perceptível as lacunas de conhecimento dos doentes e profissionais de saúde acerca desta patologia. Sendo uma doença ainda sem cura, procurou-se investigar se a suplementação com Vitamina D poderia ter algum efeito benéfico nestes doentes. O segundo tema, “Contracetivos orais e risco de depressão: Existe uma relação causal?” surgiu decorrente dos atendimentos, em que, devido à toma simultânea de contracetivos orais e medicamentos antidepressivos ser frequente e a queixas dos utentes, investigou-se a possibilidade de haver uma relação causal entre a toma de contracetivos orais e o risco aumentado de depressão, culminando numa formação interna para os profissionais da farmácia.

Durante o estágio, ficou claro o papel do farmacêutico em diferentes contextos, tanto no ambiente hospitalar quanto no comunitário, e a importância de um conhecimento científico contínuo e atualizado para lidar com os desafios emergentes na área da saúde.

Agradecimentos

Ao terminar esta importante etapa da minha vida, levo comigo não só as competências adquiridas, mas também as memórias inesquecíveis dos momentos vividos ao longo destes cinco anos.

Em primeiro lugar, agradeço à minha família, cujo apoio incansável me acompanhou em cada fase deste percurso. Um agradecimento especial à minha mãe, por ser sempre o meu porto seguro e ao meu irmão, por ser o melhor irmão e amigo que eu poderia desejar. À minha melhor amiga, que é como família, também deixo um sincero obrigado.

À Faculdade de Farmácia do Porto, agradeço todo o contributo que ofereceu na minha formação académica, que foi essencial para a instrução de uma futura profissional competente. Em especial, quero expressar a minha gratidão à minha orientadora desta fase final, Professora Doutora Susana Casal, pela sua prontidão e disponibilidade durante todo o processo de orientação.

O meu reconhecimento também à Universidade do Porto que, através do programa ERASMUS+, me proporcionou a oportunidade de realizar um estágio internacional, uma experiência que me enriqueceu não só como pessoa, mas também contribuiu de forma significativa para o meu desenvolvimento profissional. A toda a equipa da Farmácia do Hospital *Annunziata*, deixo um sincero agradecimento pela calorosa receção e disponibilidade.

Não poderia deixar de expressar a minha profunda gratidão à equipa da Farmácia Central Oliveira Dias, que me acolheu com tanta generosidade e que prontamente partilhou os seus conhecimentos e experiências. Um agradecimento especial à Dra. Susana, a minha monitora, que respeitou o meu ritmo de aprendizagem, ao Dr. Miguel, por tudo o que me ensinou, e à Dra. Helena, que sempre acalmou as minhas dúvidas e soube relativizar os meus erros.

Por fim, agradeço pelos momentos vividos ao longo destes cinco anos, que se tornaram inesquecíveis graças às amigas que a faculdade me deu. Juntas partilhámos alegrias, mas também receios e ansiedades, formando laços que levo para a vida.

A todos aqueles que fizeram parte desta jornada, o meu mais sincero
agradecimento.

**“Trabalhar por um propósito, não por um aplauso. Viver para inspirar, não
para impressionar.”**

Índice

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualização do estágio curricular.....	1
2. Cronograma e sua explicação	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: O Farmacêutico como pilar essencial da Nutrição Parentérica Neonatal .	4
Atividade 2: O papel do farmacêutico na preparação de fármacos quimioterápicos	6
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	10
1. Contextualização do estágio curricular.....	10
2. Cronograma e sua explicação	11
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	13
Atividade 1: Realização de um panfleto informativo sobre picadas de insetos	13
Atividade 2: Intervenção farmacêutica na doença hemorroidária	15
Atividade 3: Notificação de reação adversa de um medicamento ao Infarmed	17
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	19
Tema 1 – Fibromialgia: Pode a suplementação com Vitamina D melhorar os sintomas?	19
1. Enquadramento do tema em Farmácia Comunitária	19
2. A Fibromialgia.....	19
2.1 Introdução	19
2.2 Características clínicas da doença e diagnóstico	20
2.3 Fisiopatologia da doença	21
2.4 Abordagens da gestão da doença.....	23
2.4.1 Intervenções farmacológicas	24
2.4.1.1 Antidepressivos	24
2.4.1.2 Antiepiléticos.....	25
2.4.1.3 Outros	25
2.4.2 Intervenções não farmacológicas.....	26
3. Suplementação de vitamina D na fibromialgia.....	26
3.1 A vitamina D	27
3.2 O papel da vitamina D na modulação da dor.....	27
3.3 Limitações	28
4. Conclusão	29
Tema 2 – Contracetivos orais e risco de depressão: Existe uma relação causal?	30
1. Enquadramento do tema em Farmácia Comunitária	30
2. Os contracetivos orais.....	30

2.1	Mecanismo de ação	31
3.	Contracetivos orais e risco de desenvolver depressão	32
3.1	Contracetivos orais combinados versus minipílula	33
3.2	Mecanismos de ação propostos	34
3.2.1	Diminuição de esteroides neuroativos	34
3.2.2	Ácido quinurénico reduzido	34
3.2.3	Ligação cerebral do recetor de serotonina marcadamente menor	35
3.3	Influência da idade e da predisposição individual	36
3.4	Estudos discordantes.....	37
4.	Conclusão	38
Conclusão global		39
Bibliografia		40
Anexos.....		46

Índice de Figuras

Figura 1: Mecanismos de sensibilização periférica na dor crónica, com recurso a [65] e adaptado de [48]	23
Figura 2: Possíveis mecanismos subjacentes à eficácia da suplementação com vitamina D no tratamento da fibromialgia, com recurso a [65] e adaptado de [58]	28
Figura 3: Efeitos dos estrogénios e dos progestagénios presentes nos contraceptivos orais, com recurso a [65]	31
Figura 4: Razão de risco (HR) a curto prazo e ao longo da vida do início da toma de contraceptivos orais e a depressão, retirado de [74]	32
Figura 5: Via da quinurenina, com recurso a [65]	35

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar	2
Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária	11
Tabela 3: Resumo dos sintomas dos pacientes com Fibromialgia [44-47]	20

Índice de Anexos

Anexo 1 - Exemplo de uma composição de um saco parentérico para a nutrição neonatal	47
Anexo 2 - Exemplo de uma terapia oncológica prescrita pelo médico	48
Anexo 3 - Panfleto informativo sobre picadas de insetos	49
Anexo 4 - Apresentação realizada à equipa da farmácia no âmbito do tema 2	50

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

1,25-di-hidroxitamina D: 1,25(OH)₂D

DEET: N, N-dietil-m-toluamida

EULAR: European League Against Rheumatism

FDA: Food and Drug Administration

GABA: Ácido Gama-aminobutírico

GnRH: Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

MNSRM-EF: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

MNSRM: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

NMDA: N-metil-D-aspartato

PIM: Preparação Individualizada da Medicação

UFA: Unità di Farmaci Antiblastici

Vitamina D: 25(OH)D

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

Ao abrigo do Programa ERASMUS+, o estágio curricular em Farmácia Hospitalar foi desenvolvido em Itália, na Região de Calábria, na *Azienda Ospedaliera Di Cosenza*, no hospital *Annunziata*, durante um período de três meses. Esta unidade é constituída por mais dois hospitais: *Ospedale Mariano Santo* e *Ospedale Santa Barbara*. A *Unità Farmaci Antiblastici (UFA)* está integrada no *Ospedale Mariano Santo* [1].

O Serviço Nacional de Saúde em Itália é descentralizado, ou seja, cada região é responsável pela organização e prestação de serviços de saúde à população [2].

A 1 de janeiro de 2022, a população em Cosenza era de 674 543 habitantes, representada por uma pirâmide decrescente, o que reflete a baixa taxa de natalidade e o envelhecimento da população desta província. A idade média da população é de 46 anos, tendo se verificado que aumentou ao longo dos anos. As doenças do sistema circulatório, os tumores, as doenças do sistema respiratório e as doenças endócrinas nutricionais e metabólicas constituem as quatro causas mais significativas de mortalidade da região. A Itália tem uma das taxas de mortalidade infantil mais baixas do mundo. Apesar disso, o sul, onde se situa a província de Cosenza, apresenta valores superiores comparativamente com o centro e o norte [3].

A Farmácia Hospitalar tem inúmeros serviços, entre os quais, a distribuição de medicamentos e dispositivos médicos, o fornecimento direto dos medicamentos do primeiro ciclo terapêutico aos doentes, a farmacovigilância e o controlo de dispositivos médicos, a gestão de medicamentos em ensaios clínicos e a participação no Comitê de Ética, o acompanhamento de consumos, custos e adequação prescritiva, o monitoramento de antibióticos, a atividade galénica tradicional, clínica e estéril e o apoio técnico-científico na escolha e fornecimento de radiofármacos [4].

A farmácia é constituída por 7 farmacêuticos, 3 técnicos de farmácia e 9 assistentes administrativos. A esta equipa, juntam-se 5 enfermeiros que atuam na UFA. O Dr. Giuseppe

De Marco foi o monitor principal do estágio e foi o responsável pela planificação de todas as tarefas realizadas. Para além disso, houve um acompanhamento por parte de todos os farmacêuticos do hospital, que compartilham o seu conhecimento especializado.

2. Cronograma e sua explicação

Na tabela 1 estão descritas de forma detalhada as principais atividades desenvolvidas.

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar

Departamento	Fevereiro	Março	Abril
Distribuição de Medicamentos e Dispositivos Médicos			
Supervisão Prescritiva			
Gestão e reposição do <i>Stock</i>			
Nutrição Parentérica			
Farmácia Galénica Clínica			
Farmácia Galénica Magistral			
Farmacoeconomia			

Durante todo o estágio foi realizada a distribuição dos medicamentos e dispositivos médicos às unidades operativas do hospital, bem como o fornecimento direto dos medicamentos do primeiro ciclo terapêutico aquando da alta hospitalar ou da consulta médica.

No primeiro mês de estágio, foi feito o acompanhamento de prescrições de medicamentos. Em concreto, a supervisão prescritiva de antibióticos foi cumprida recorrendo a um programa denominado LOG80, no qual a sua prescrição era validada individualmente, após evidências da pertinência da sua utilização. Para além disso, realizou-se a verificação dos prazos de validade dos medicamentos e posterior eliminação em recipientes adequados.

No mês de março, para além das atividades anteriormente abordadas, houve a oportunidade de um estágio de duas semanas na *Unità Farmaci Antiblastici (UFA)* integrada no *Ospedale Mariano Santo* e a possibilidade da observação das preparações galénicas clínicas de medicamentos anticancerígenos. Adicionalmente, realizou-se a dispensa de medicamentos quimioterápicos, bem como a respetiva terapia de suporte. Posteriormente, foi proporcionado uma visita à unidade neonatal do hospital *Annunziata* e a observação de

todo o processo da preparação de bolsas de Nutrição Parentérica para pacientes neonatais, aprofundando-se o conhecimento sobre a intervenção do farmacêutico nesta unidade, assim como todos os protocolos a seguir para que haja a máxima esterilidade. Foi realizado ainda um inventário de todos os fármacos do hospital e a sua disposição por classes terapêuticas nas respectivas secções, o que possibilitou uma melhor organização da farmácia e uma otimização da eficiência laboral.

No mês de abril foi elaborado um documento de *Stock* Mínimo, em Excel, recorrendo à ajuda da plataforma utilizada pelo hospital, denominada SEC-SISR. Nesta plataforma, recolheu-se os dados dos pedidos de fármacos pelo hospital, as quantidades solicitadas e os tempos de entrega e, com isso, calculou-se as quantidades mínimas diárias para garantir a disponibilidade adequada para atender à demanda. Além disso, foi utilizada esta plataforma para realizar encomendas dos medicamentos com baixo *stock*.

No hospital *Annunziata*, a maioria das preparações galénicas são realizadas nas instalações de uma farmácia próxima do hospital. Assim, no último mês de estágio, houve a possibilidade de uma visita à referida farmácia, que realiza uma média de quarenta manipulados por dia, para a preparação de formulações galénicas. Com esta experiência, foi vivenciado todo o processo que envolve a dispensa de um medicamento manipulado.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: O Farmacêutico como pilar essencial da Nutrição Parentérica Neonatal

Contextualização: De acordo com os dados referentes ao período de 2016 a 2022 do *Istituto Nazionale di Statistica* (ISTAT) de Itália, a mortalidade infantil, definida pelo número de mortes no primeiro ano de vida do total de nados vivos, é superior na província de Cosenza em relação à média nacional, chegando a ser, em alguns anos, mais do dobro. Além disso, a maioria destes óbitos ocorre no primeiro mês de vida [3]. Na instituição hospitalar desta área, procura-se reverter as estatísticas desfavoráveis e, por isso, a equipa é composta por médicos, enfermeiros e farmacêuticos que trabalham de forma interdisciplinar para esse fim. Durante o estágio, tornou-se evidente a contribuição do farmacêutico, o que destaca a importância da sua atuação neste contexto.

Desenvolvimento: A prematuridade é o nascimento antes da 37ª semana de gestação e representa a principal causa de morte de crianças com menos de 5 anos [5]. Deste modo, é necessário garantir uma nutrição adequada, uma vez que esta é essencial para que haja uma resposta imunológica saudável e um desenvolvimento metabólico, cognitivo e neurológico correto [6][7].

A nutrição parentérica é uma técnica de nutrição artificial que possibilita a infusão de nutrientes diretamente à corrente sanguínea através, na maioria das vezes, de um cateter venoso central (CVC) e, por essa razão, tem um papel preponderante neste contexto, uma vez que assegura o crescimento e desenvolvimento dos recém-nascidos que não conseguem tolerar a nutrição enteral [8][9]. A via umbilical também pode ser usada como via de administração por um período máximo de 10 dias após o nascimento desde que a osmolaridade da mistura seja inferior a 300 mOsm/l. Adicionalmente, a via periférica só deve ser utilizada por um período curto, dado que não é capaz de fornecer as calorias necessárias em quantidades satisfatórias [10].

Os neonatos devem iniciar a nutrição por via intravenosa quando nascem com menos de 31 semanas de gestação ou têm um peso inferior a 1,25 kg. Além disso, algumas doenças, tais como defeitos gastrointestinais congénitos ou adquiridos e insuficiências intestinais podem levar à necessidade desta abordagem em recém-nascidos não prematuros. No entanto, é importante assegurar pelo menos uma nutrição enteral mínima desde o primeiro dia de vida, uma vez que somente assim se promove um desenvolvimento adequado do sistema

gastrointestinal [6][7]. No hospital *Annunziata* são seguidas as diretrizes da Europa, que são publicadas por um conjunto de quatro sociedades, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), a Sociedade de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN), a Sociedade Europeia de Pesquisa Pediátrica (ESPR) e a Sociedade Chinesa de Nutrição Parenteral e Enteral (CSPEN), uma vez que, apesar dos benefícios inegáveis, a base de evidências científicas pode ser limitada e existe um risco aumentado de mortalidade e morbidade associado, por exemplo, ao perigo de infecções, a complicações relacionadas com o cateter e a distúrbios eletrolíticos [7].

As soluções parentéricas podem ser padronizadas, sendo soluções comerciais, ou individualizadas e, como tal, realizadas na unidade de neonatologia deste hospital, em que são preparadas para um neonato específico. Embora uma alimentação padronizada seja preferível devido à sua maior segurança, a alimentação individualizada é necessária em neonatos metabolicamente instáveis e com necessidades nutricionais específicas [7].

No hospital *Annunziata* as bolsas parentéricas para os recém-nascidos são preparadas na unidade de neonatologia, após prescrição do médico e revisão pelo farmacêutico. A preparação das soluções nutricionais é realizada não somente por farmacêuticos, mas também por enfermeiros, em virtude da carência de pessoal disponível. Para mitigar os riscos associados, toda a preparação é realizada em ambiente assético, numa câmara de fluxo laminar. Além disso, são adotados todos os cuidados necessários para garantir a esterilidade, incluindo o uso de touca, bata, máscara e luvas estéreis. No final da preparação da solução nutricional, há a rotulagem do saco.

No anexo 1 encontra-se um exemplo de uma composição de um saco parentérico após a determinação do cálculo de nutrição parentérica a partir de uma prescrição médica, utilizando a plataforma ParEnt. O farmacêutico responsável utiliza esta plataforma para realizar o cálculo e informatizar a informação dada pelo médico. Para além disso, é responsável por auxiliar na redução de erros de prescrição e garantir a compatibilidade química.

Conclusão: A necessidade de uma abordagem integrada e cuidadosa na nutrição parentérica neonatal torna-se evidente, visando melhorar a realidade enfrentada neste hospital. Nesse sentido, o farmacêutico representa um pilar essencial, uma vez que a sua participação ativa para discutir a validação, a adequação clínica e os aspetos tecnológicos da preparação, permite que haja uma maior taxa de sucesso da alimentação parentérica, o que significa uma maior taxa de sobrevivência dos recém-nascidos.

Atividade 2: O papel do farmacêutico na preparação de fármacos quimioterápicos

Contextualização: Em Itália, à semelhança do resto da Europa, as doenças oncológicas representam a maior causa da perda de anos de vida saudável [11]. Neste sentido, tornou-se importante a criação de locais dedicados à preparação de fármacos quimioterápicos, conhecidos como *Unità di Farmaci Antiblastici* (UFA), que foram estabelecidos pelo Regulamento nº 236 de 5 de agosto de 1999 [12]. Na província de Cosenza, a UFA é composta por uma equipa de farmacêuticos, técnicos e enfermeiros responsáveis, respetivamente, pelo controlo da qualidade, distribuição e preparação dos fármacos infusionais. A visita à UFA do *Ospedale Mariano Santo*, durante o estágio, permitiu uma compreensão abrangente do papel do farmacêutico neste contexto. Para além disso, proporcionou uma oportunidade de observar e compreender, por meio de um exemplo de um tratamento para o carcinoma mamário triplo negativo, todo o processo envolvido na administração de fármacos quimioterápicos.

Desenvolvimento: Na primeira etapa do processo de administração de um medicamento quimioterápico, o farmacêutico recebe uma prescrição médica em formato digital e verifica a adequação da terapia, bem como as quantidades prescritas. No anexo 2 encontra-se um exemplo de uma prescrição para o tratamento de um carcinoma mamário triplo negativo.

Em 2023 o cancro mais frequentemente diagnosticado foi o carcinoma mamário e a tendência para os próximos anos é de um aumento do número de casos [11]. O cancro da mama triplo negativo representa sensivelmente 15% de todos os casos de carcinomas mamários [13] e é o mais agressivo uma vez que, cresce e espalha-se mais rapidamente, tem menos opções de tratamento e tem um pior prognóstico. O termo "triplo negativo" é usado quando as células cancerígenas não expressam os recetores de estrogénio e progesterona e também não apresentam o gene HER2 ou expressam-no em quantidades mínimas [14].

No anexo apresentado, a terapia prescrita pelo médico é o anticorpo Sacituzumab govitecan. Este anticorpo é participado pelo Serviço Nacional de Saúde de Itália desde 2022 e é prescrito para o tratamento de adultos com carcinoma mamário triplo negativo metastático ou irresssecável, desde que tenham recebido pelo menos duas terapias sistémicas anteriormente, em que pelo menos numa se tratava de doença em estado avançado [15]. Para além disso, também é indicado no caso de cancro da mama positivo para o recetor de estrogénio e progesterona e negativo para o recetor HER2, metastático e não ressecável, cujo

tratamento anterior foi com terapia hormonal e que recebeu, pelo menos, outros dois tratamentos sistêmicos em contexto avançado [16].

Para prevenir as náuseas e vômitos, é aconselhado um tratamento antiemético preventivo com dois ou mais fármacos, como a combinação de dexametasona e ondansetrom. O cloreto de sódio tem como função reintegrar o fármaco e diluí-lo até atingir o volume necessário [16].

Na segunda etapa, o técnico recolhe os fármacos, remove as embalagens secundárias e coloca-os num compartimento para que sejam posteriormente recolhidas pelo enfermeiro.

Numa terceira fase, o enfermeiro é o responsável pela preparação dos fármacos antitumorais infusíveis. Segundo a legislação, a elaboração de terapias oncológicas deve ser feita em ambientes específicos que tenham a função de reduzir significativamente o risco de contaminação química e biológica. As recomendações da SIFO (*Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie*) descrevem que devem ser usadas medidas para proteger o operador e as preparações, tais como o uso de proteção individual completa e a realização das preparações dentro de uma câmara de fluxo laminar que permite a filtração do ar e garante a máxima esterilidade. Para além disso, todo o material usado deve ser estéril e ser descartado apropriadamente em contentores adequados [12].

O farmacêutico, para além de zelar pela qualidade da preparação, garantindo o cumprimento das Normas de Boa Preparação (NBP) e as Boas Práticas de Fabrico (BPF), também é responsável pela segurança do operante. Para isso, precisa de garantir que o mesmo tem instruções de operação, equipamentos instrumentais, dispositivos médicos e de proteção individual adequados e de realizar controlos de qualidade com regularidade [12]. Por fim, há a etiquetagem correta das preparações e uma nova verificação da dose e da qualidade da preparação, que é distribuída para a área de administração.

Conclusão: Num cenário em que o cancro é uma das principais doenças do mundo desenvolvido, o tratamento adequado pode ser crucial para salvar vidas. Neste contexto, o farmacêutico desempenha um papel multifacetado e essencial. Para além de garantir a segurança, eficácia e qualidade dos tratamentos oncológicos, também desempenha um papel ativo na gestão dos efeitos secundários dos medicamentos e na prevenção de interações medicamentosas.

Atividade 3: Preparação galénica de uma solução de Lugol Forte

Contextualização: Os medicamentos manipulados têm uma grande importância no contexto da atividade farmacêutica, uma vez que conseguem dar resposta às necessidades específicas dos pacientes [17].

No hospital *Annunziata*, a maioria das preparações galénicas são realizadas no laboratório de uma farmácia situada perto do hospital. No decorrer do último mês de estágio, houve a oportunidade da visualização e posterior participação na preparação de formulações tanto na referida farmácia, como no laboratório da farmácia do hospital. Um dos exemplos de uma formulação realizada foi a solução de Lugol Forte que, pela sua rapidez e facilidade de preparação, foi preparada no laboratório das instalações hospitalares.

Desenvolvimento: As preparações galénicas dividem-se em Fórmulas Magistrais, quando preparadas a partir de uma prescrição médica e destinadas a um paciente específico e Preparados Oficiais, quando são medicamentos preparados de acordo com as indicações compendiais de uma farmacopeia ou formulário [17][18]. A solução de Lugol, sendo uma Fórmula Magistral, foi preparada após o pedido de preparação pelo médico através de um documento que contém os dados pessoais do paciente, o nome da solução, a posologia e a indicação terapêutica.

Dado que o iodo é uma substância potencialmente tóxica [19], é muito importante seguir cuidadosamente a dose prescrita pelo médico. Por este mesmo motivo, o prescriptor deve conter no seu pedido de preparação a dose de iodo escrita por extenso e não de forma numérica. Existem 2 tipos de soluções: a solução Lugol Fraco e a solução Lugol Forte. Em ambas as soluções, as matérias-primas são o iodo, o cloreto de potássio e a água esterilizada. A distinção entre elas reside na concentração do iodo e do iodeto de potássio. Em particular, no caso da solução de Lugol Forte, há uma concentração mais elevada destes dois componentes [20].

A solução de Lugol é uma preparação galénica preparada com iodo solubilizado em água. Uma vez que o iodo é uma substância hidrofóbica, não tem afinidade para substâncias hidrofílicas, como o caso da água. Assim, é necessária a utilização do iodeto de potássio, que permite esta solubilização. A dissolução ocorre quando os iões iodeto, derivados do iodeto de potássio, juntam-se às moléculas de iodo, formando os iões triiodeto (I_3^-). Dado que estes possuem uma carga negativa, tornam-se polares e ligam-se às moléculas de água [19].

No contexto hospitalar, na maioria das vezes, a solução de Lugol Forte é utilizada no pré-operatório, antes de uma tireoidectomia em adultos com doença de Graves, uma vez que ocorre uma redução da vascularização da glândula da tireoide com a utilização desta solução, diminuindo assim o sangramento durante a operação [19-21]. Outra utilização é no tratamento da tireotoxicose grave, em que há um hipertiroidismo severo e, conseqüentemente, um excesso da produção de triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4) pela glândula da tireoide. O iodo impede a produção e a conversão da T4 em T3, a forma biologicamente ativa [21]. Pode também ser utilizado no tratamento do Hipertiroidismo Congênito Autoimune no recém-nascido, para evitar a contaminação por iodo radioativo, na deficiência em iodo e, em alguns casos, também é utilizada para destacar os locais que vão ser sujeitos a biópsias [20][21]. Para além destes exemplos, é muitas vezes usada como um reagente em ginecologia, numa coposcopia. Neste exame, aplica-se no colo do útero uma solução de ácido acético de 3 a 5% e a solução de Lugol, que funciona como um corante, o que permite evidenciar anomalias [22]. Devido ao seu efeito antisséptico, também pode ser utilizada para uso tópico. Porém, por ser uma solução com toxicidade, são mais utilizadas soluções alternativas menos irritantes e que não tenham tantos problemas de instabilidade química e baixa solubilidade em água [19].

Após a preparação da solução e o preenchimento de um *Foglio di Lavorazione* (Anexo 3), há o acondicionamento e a impressão de um rótulo do produto que contém o local e a data de preparação, a posologia da solução, a quantidade, as condições de preservação e a data de validade, que no caso da solução de Lugol Forte é de 30 dias. Pela toxicidade inerente à toma desta solução, realiza-se uma impressão de uma folha com indicações para o seu uso correto que é fornecida ao utente junto com o manipulado. Neste contexto, na dispensa deste produto manipulado, o farmacêutico deve advertir o doente para o especial cuidado na toma desta solução.

Conclusão: Embora a produção na escala industrial atenda às necessidades da população em geral, a personalização da terapêutica torna-se essencial em casos específicos. O acompanhamento de todo o processo envolvido numa prescrição galénica no contexto hospitalar, destacou a importância do papel do farmacêutico, uma vez que para além de assegurar a qualidade, segurança e eficácia do produto, é um profissional de saúde que também tem o conhecimento para orientar o doente sobre os cuidados necessários no uso do medicamento preparado.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

Entre os meses de Maio e Setembro de 2024, foi realizada a segunda parte do estágio curricular, que foi desenvolvido na Farmácia Central Oliveira Dias, sob a supervisão da diretora-técnica Dra. Teresa Susana Dias. Esta farmácia comunitária situa-se na freguesia da Sobreira, pertencente ao município de Paredes, distrito do Porto.

A farmácia está localizada na proximidade da Unidade de Saúde Nova Era e de uma clínica médica, o que torna a sua localização privilegiada.

De acordo com os Censos do ano de 2021, a população é de 4 122 habitantes, sendo que a faixa etária com maior expressão está entre os 25 e os 64 anos [23].

Como se trata de uma zona rural, a maioria dos utentes já são conhecidos pelos profissionais da farmácia, resultando daí uma relação de familiaridade e de confiança que facilita a intervenção a nível da comunicação, do aconselhamento e do acompanhamento dos utentes. Considerando este perfil da população, os profissionais têm um discurso apropriado aos utentes que frequentam a farmácia para que este seja integralmente compreendido pelos mesmos.

A farmácia dispõe de vários serviços, entre os quais, a dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), dispositivos médicos e produtos cosméticos, a Preparação Individualizada da Medicação (PIM) e a medição de parâmetros bioquímicos (pressão arterial, colesterol e glicemia). Para além disso, também realiza a administração de vacinas, que são administradas por duas farmacêuticas habilitadas.

A equipa é constituída por 4 farmacêuticos e 3 técnicos de farmácia. Durante todo o período de estágio, todos os profissionais proporcionaram um acompanhamento muito significativo e compartilharam o seu conhecimento.

2. Cronograma e sua explicação

Durante o estágio em farmácia comunitária, foram realizadas diversas atividades conforme o cronograma da Tabela 2, que descreve as tarefas ao longo dos quatro meses.

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

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Receção e gestão de encomendas					
Armazenamento e reposição de <i>stocks</i>					
Controlo de prazos de validade					
Gestão de devolução de medicamentos					
Gestão de reservas					
Apresentação sobre Higiene Oral no Centro Escolar da Sobreira					
Realização de PIM					
Dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico com supervisão					
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos					
Dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico					
Realização de um panfleto e publicação nas redes sociais sobre picadas de insetos					
Processamento do receituário					

Nos primeiros 15 dias de estágio, as atividades concentraram-se principalmente em tarefas de receção e gestão de encomendas, armazenamento e reposição de *stocks* e controlo de prazos de validade. Estas atividades fazem parte do *backoffice* e apresentam uma considerável importância para o correto funcionamento da farmácia. Os medicamentos estão organizados pelo método FEFO (*First Expired First Out*) e por ordem alfabética, o que garante que, por um lado, haja uma melhor gestão dos mesmos, garantindo a segurança e evitando o desperdício e, por outro, que haja uma maior brevidade no atendimento ao utente.

Em junho, para além das atividades anteriormente abordadas, também foi realizada a gestão de devolução de medicamentos e a gestão de reservas. Neste mês, houve a oportunidade de participar numa apresentação sobre higiene oral a uma turma do quarto ano do centro escolar da Sobreira. A apresentação foi disponibilizada pela ELGYDIUM e realizada em conjunto com uma farmacêutica da farmácia. Esta atividade demonstrou a versatilidade do farmacêutico enquanto profissional de saúde, uma vez que é um profissional com capacidade de atuação na promoção da saúde em diversos contextos. Para além disso,

foi iniciada a experiência prática na dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico sob a supervisão de um farmacêutico, o que permitiu o primeiro contacto com o público. Neste contexto, o programa utilizado pela farmácia é o Sifarma. A realização da PIM também foi experienciada neste mês. Esta atividade é realizada com a proteção apropriada, o que impõe o uso de luvas e máscara, enquanto garante as condições de higiene e segurança para o utente e, por isso, é realizada no laboratório da farmácia com a zona de trabalho limpa e desocupada.

O terceiro mês do estágio foi marcado pelo atendimento ao público de forma autónoma, bem como a medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, o que proporcionou um maior sentido de responsabilidade, autonomia e resiliência. Durante este período, também foi desenvolvido um panfleto educativo sobre picadas de insetos, abordando uma questão sazonal relevante para a saúde pública. Adicionalmente, houve a observação e a compreensão do processo do processamento do receituário, que envolve a organização de toda a documentação faturada e que, posteriormente é encaminhada para diversos organismos.

Nos últimos dois meses de estágio, houve uma consolidação das atividades realizadas, com um maior aprofundamento nos processos e uma adaptação crescente face às rotinas de trabalho. Este período permitiu uma aplicação mais eficaz dos conhecimentos adquiridos e uma familiarização mais consistente com os desafios e exigências da prática profissional.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Realização de um panfleto informativo sobre picadas de insetos

Contextualização: A probabilidade de sofrer picadas de insetos aumenta consideravelmente durante os meses mais quentes. Durante o período de estágio, que ocorreu neste período, observou-se um aumento notório no número de utentes que iam à farmácia à procura de orientação sobre métodos de prevenção e aconselhamento pós-picada. Considerando que o local de estágio se encontra situado numa zona rural e dado o volume de pessoas que se deslocavam à farmácia por esta razão, tornou-se relevante a criação de um folheto informativo, bem como uma publicação nas redes sociais da farmácia sobre este tema, com o objetivo de educar e informar os utentes. No anexo 4 encontra-se o panfleto realizado neste âmbito.

Desenvolvimento: As lesões provocadas por insetos, como, por exemplo, mosquitos, moscas, abelhas, vespas, pulgas, piolhos e formigas são, geralmente, situações clínicas ligeiras, ou seja, podem ser diagnosticadas e tratadas pelo próprio indivíduo, com ou sem a orientação de um profissional de saúde. Apesar disso, muitas das vezes, a primeira escolha dos utentes é o aconselhamento numa farmácia, dada a proximidade e a disponibilidade prestada. A intervenção farmacêutica envolve o aconselhamento não farmacológico, a dispensa de MNSRM e MNSRM-EF ou a recomendação de uma consulta médica, conforme a necessidade do utente. Neste sentido, recentemente, foi anunciada a intenção de implementar um projeto de intervenções terapêuticas em situações clínicas ligeiras por farmacêuticos nas farmácias comunitárias, visando padronizar a abordagem e a resposta a estas situações [24].

Na maioria dos casos, as picadas ou mordeduras de insetos provocam reações alérgicas que se manifestam localmente com eritema, algum edema, prurido, aumento da temperatura e dor. No entanto, existem situações em que os sinais e sintomas podem se estender para além da área da picada, com manifestações sistémicas com erupções cutâneas disseminadas e também originar sintomas respiratórios, como tosse, dificuldade em respirar e sensação de aperto na garganta [25][26]. Deste modo, o farmacêutico deve ser capaz de avaliar cuidadosamente cada caso, uma vez que as reações sistémicas podem ser potencialmente fatais.

As vespas, abelhas e formigas fazem parte da ordem dos himenópteros e, na europa, a prevalência de alergia ao veneno destes insetos é aproximadamente de 20%. Neste contexto, em Portugal, ocorrem entre 1 a 5 mortes em cada ano [26].

No tratamento das reações locais, a aplicação de frio no local da picada ajuda a aliviar os sintomas. Para controlar uma reação alérgica mais prolongada, pode aconselhar-se a toma ou a aplicação de um anti-histamínico, creme com calamina ou, se necessário, uma pomada com cortisona. No caso das reações sistémicas e no risco de anafilaxia, o utente deve ser imediatamente direcionado para o hospital, uma vez que o tratamento consiste na administração de adrenalina intramuscular e não deve ser atrasado porque a gravidade da reação aumenta com o tempo [25][26].

Durante os meses de verão, os insetos tornam-se mais agressivos e picam quando se sentem ameaçados ou na presença de aromas fortes ou perfumes acentuados. Deste modo, deve-se aconselhar o utente a utilizar roupas que protejam as zonas do corpo mais expostas, evitar usar perfumes fortes quando for para áreas de risco e utilizar sempre repelentes [26][27].

O *N, N-diethyl-m-toluamida* (DEET) é o composto ativo na maioria dos repelentes e é considerado seguro para o uso a partir dos 2 meses de idade. A duração da proteção fornecida pelo repelente depende da concentração de DEET presente na formulação. Apesar da sua eficácia, é importante salientar que o uso de repelentes de insetos pode reduzir o fator de proteção solar (FPS) e, por este motivo, há a necessidade da reaplicação frequente do protetor solar e a utilização de produtos com FPS mais elevado. Por esta razão, é desaconselhado o uso de produtos que combinem repelente de insetos e protetor solar, uma vez que, estes dois produtos devem ser aplicados em separado [27][28].

Os repelentes naturais são geralmente seguros, mas a sua eficácia é inferior à dos repelentes que contêm DEET. Um exemplo concreto é a citronela, que confere proteção contra mosquitos durante menos de 1 hora. Adicionalmente, deve-se ter o conhecimento de que o óleo de eucalipto-limão, outro repelente natural, apesar da sua eficácia ser maior, capaz de proteger cerca de 6 horas, não é aconselhado para crianças menores de 3 anos [28].

Conclusão: As picadas de insetos podem provocar desde uma irritação local ligeira até reações alérgicas graves e potencialmente fatais, além de transmitir doenças. Neste contexto, ao fornecer orientação sobre prevenção e tratamento, o farmacêutico atua como um agente de saúde pública.

Atividade 2: Intervenção farmacêutica na doença hemorroidária

Contextualização: Ao longo dos quatro meses de estágio, uma razão pela qual levava os utentes a procurar aconselhamento farmacêutico relacionava-se com casos de doença hemorroidária. O farmacêutico, é muitas das vezes o primeiro ponto de contacto para pacientes em busca de alívio sintomático. Neste contexto, a intervenção farmacêutica assume um papel fundamental na gestão da doença, especialmente nas suas fases iniciais e moderadas. Assim, foi importante um aprofundamento sobre o tema, de forma a garantir um aconselhamento eficaz e abrangente.

Desenvolvimento: As hemorroidas são formações vasculares naturais localizadas na camada submucosa da porção inferior do reto. São compostas por um tecido conjuntivo e fibras musculares lisas, responsáveis por fornecer suporte estrutural ao organismo, além de um conjunto de vasos sanguíneos chamados de plexos hemorroidários. Este tecido hemorroidário tem um papel fundamental na preservação da pressão anal em repouso, uma vez que facilita a oclusão completa do canal anal. Durante o aumento da pressão intra-abdominal, as estruturas vasculares enchem-se de sangue, o que permite garantir a continência fecal [29][30].

A doença hemorroidária é uma situação clínica benigna extremamente frequente na população adulta e rara na infância, que tem um impacto muito negativo na qualidade de vida dos doentes. As hemorroidas dividem-se em externas e internas, de acordo com a sua localização face à linha pectínea ou comumente designada de linha dentada. A hemorroida externa encontra-se abaixo da linha pectínea, onde existem tecidos mais enervados somaticamente, e por isso, é mais associada à dor e à irritação. Para além disso, é existente um prurido perianal, devido a uma secreção de muco, também denominado de *soiling*, e um aparecimento de pequenos nódulos na região externa do ânus que são dolorosos ao toque, podendo por vezes formar-se um coágulo, que é designado de trombose hemorroidária. Por outro lado, as hemorroidas internas localizam-se acima da linha pectínea, são geralmente indolores e são associadas a um sangramento “vermelho vivo” [29-32].

Entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença hemorroidária, destacam-se condições que aumentem a pressão no plexo venoso hemorroidário, tais como a gravidez, o levantamento de pesos consideráveis, permanecer longos períodos na posição sentada e o esforço repetido ao evacuar em caso de obstipação [32]. Outros fatores que contribuem para o aparecimento desta doença incluem a idade avançada, a obesidade, o

sedentarismo e uma dieta pobre em fibras. A diarreia pode ser considerada um fator de risco, uma vez que há uma evacuação frequente que pode causar traumas e fragilização do revestimento do canal anal. Além disso, o uso de determinados medicamentos que têm como efeito secundário a obstipação ou são de uso por via retal também estão associados ao aparecimento desta doença [33].

Na farmácia comunitária, a intervenção farmacêutica no tratamento desta doença inclui a dispensa de medicamentos que visam o alívio dos sintomas agudos, que podem ser sistêmicos ou locais, e orientações para medidas não farmacológicas.

Os agentes venotrópicos, muito vendidos em farmácias, são um tratamento sistêmico indicado em casos de sintomas relacionados com a doença hemorroidária interna e externa e na prevenção da sua evolução, mas o seu mecanismo de ação ainda não é completamente conhecido. Apesar disso, pensa-se que possa estar relacionado com um reforço das paredes vasculares, tendo como consequência uma melhoria do tônus venoso, estabilização da permeabilidade microvascular, aumento da drenagem linfática e melhoria do fluxo nutritivo microcirculatório, o que permite uma diminuição do sangramento e um alívio do prurido. No alívio da dor, o paracetamol é o medicamento de primeira escolha, uma vez que apresenta menos efeitos adversos em comparação com outros fármacos. No caso de uma trombose hemorroidária e na presença de edema associado, pode ser considerado o uso de anti-inflamatórios não esteroides. As pomadas tópicas que possuem anestésicos, corticosteroides, emolientes e antissépticos são utilizadas para um alívio imediato dos sintomas. Apesar de eficazes na diminuição da dor, deve-se saber que tanto os anestésicos quanto os corticosteroides tópicos não devem ser usados por longos períodos. Os primeiros estão associados a reações alérgicas e, os segundos, apesar de atuarem na diminuição do tamanho da hemorroida e do prurido, se utilizados durante um extenso período, pode haver o risco de atrofia da pele na região anal, o que aumenta o risco de lesões. Para além disso, o uso de lubrificantes também ajuda no alívio do prurido, desconforto e dor. As medidas não farmacológicas incluem uma dieta rica em fibras, ingestão de água e evitar esforço ao evacuar. Além disso, a higiene adequada e banhos de assento podem reduzir dor e inflamação [30][34].

Conclusão: A doença hemorroidária pode impactar significativamente a qualidade de vida, especialmente quando os sintomas interferem com as atividades diárias e, por esta razão, os utentes pedem aconselhamento farmacêutico. Neste sentido, o farmacêutico é essencial na educação do paciente, no alívio dos sintomas e na prevenção de complicações.

Atividade 3: Notificação de reação adversa de um medicamento ao Infarmed

Contextualização: Durante o estágio, foi reportado por parte de um familiar de um utente, uma reação adversa inesperada aparentemente associada ao uso de Clavamox DT, um medicamento composto por amoxicilina e ácido clavulânico. O utente relatou episódios de síncope, precipitados por crises de tosse intensa, que coincidiram com o início da toma deste medicamento. Devido a se tratar de uma reação adversa não descrita no Sifarma nem no resumo das características do medicamento, tentou-se apurar se havia alguma relação de causalidade entre a administração do Clavamox DT e os episódios de desmaio associados à tosse intensa. Para além disso, também foi realizada uma notificação ao Infarmed, visto que a notificação de uma reação adversa a medicamentos (RAMs) desempenha um papel fundamental na farmacovigilância, visando melhorar a segurança do uso dos medicamentos ao identificar, avaliar e prevenir potenciais reações adversas a medicamentos [35].

Desenvolvimento: A associação de amoxicilina e ácido clavulânico é comumente utilizada para o tratamento de várias infeções bacterianas, entre as quais infeções do trato respiratório e urinário, infeções ósseas e articulares e ainda da pele e dos tecidos moles que incluem infeções dentárias [36]. Esta combinação de dois medicamentos oferece um efeito antibacteriano mais amplo uma vez que combina a amoxicilina, um derivado da penicilina, que é eficaz contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, mas que por vezes, pode tornar-se inativa e, por esta razão, é associada ao ácido clavulânico, que neutraliza estirpes produtoras de β -lactamase e impede que isso aconteça [36][37].

A amoxicilina é um antibiótico semissintético que inibe a biossíntese da camada de peptidoglicano da parede celular bacteriana, que é responsável pela sua integridade estrutural. Ao se ligar a proteínas de ligação à penicilina (PBPs), a amoxicilina inibe a síntese do peptidoglicano, um biopolímero estrutural da parede celular bacteriana, o que resulta num enfraquecimento da estrutura da parede celular e, conseqüentemente a lise e morte da bactéria. Devido ao desenvolvimento de resistências, com a produção de β -lactamases que hidrolisam o anel β -lactâmico, um componente essencial da penicilina e dos seus derivados, há frequentemente a associação de ácido clavulânico, que tem atividade antimicrobiana mínima, mas que, como dito anteriormente, impede a degradação bacteriana dos anéis β -lactâmicos ao se ligar e desativar as β -lactamases [36][37].

A ocorrência de síncope possivelmente relacionada com a toma do Clavamox DT 875 mg/125mg relatada pelo utente merece uma atenção especial, uma vez que se trata de

uma reação adversa que não parece estar descrita em nenhum artigo científico. O facto da sua ocorrência estar associada aquando de um episódio intenso de tosse, leva a deduzir de que o desmaio possa ser a consequência direta do episódio de tosse induzido pelo medicamento.

De facto, a tosse intensa pode ser relacionada com a toma deste fármaco, apesar da sua incidência ser desconhecida [38][39]. Desta forma, a síncope induzida pela tosse é uma condição reconhecida na literatura [40].

A tosse é um reflexo involuntário com função de proteger o trato respiratório, eliminando secreções e substâncias irritantes, como o muco, poeiras e fumo. Este reflexo envolve um aumento significativo da pressão intratorácica, seguido por uma rápida expulsão do ar, o que facilita o transporte do muco e dos corpos estranhos em direção à cavidade bucal para serem eliminados [40][41]. Na síncope induzida pela tosse, existe uma súbita redução do fluxo sanguíneo para o cérebro, causada pelo aumento da pressão do tórax durante a tosse. Esse aumento de pressão pode diminuir o retorno venoso ao coração, reduzindo o fluxo sanguíneo cerebral momentaneamente, o que resulta num desmaio. Apesar de ser raro, certos fármacos podem agravar essa reação [42].

Dado o perfil inesperado desta possível reação adversa, foi realizada uma notificação ao Infarmed, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, para que seja investigada a causalidade e frequência deste evento.

Ao realizar a uma notificação de reação adversa ao Infarmed, deve-se incluir o maior número de informações possível. Assim, deve-se incluir os dados do utente (iniciais, idade e sexo), uma descrição detalhada da reação adversa observada, o nome comercial, a substância ativa, a dose e número de lote. Também é importante fornecer informações sobre outros medicamentos tomados ao mesmo tempo e quaisquer doenças pré-existentes que possam ter impacto na reação adversa [36].

Conclusão: A intervenção do farmacêutico é crucial na gestão de reações adversas a medicamentos. No caso relatado, em que um familiar do utente informou que um episódio de desmaio acabou por resultar num acidente de viação, deve-se adotar uma postura cautelosa e avaliar a possibilidade de relação causal entre o medicamento e o episódio. Se a ocorrência destes episódios fosse notificada mais cedo, era recomendado a suspensão temporária do tratamento até nova avaliação médica, destacando a importância de reportar qualquer sintoma anormal. Por outro lado, o acompanhamento e a comunicação das RAMs, são cruciais para melhorar a segurança do uso dos medicamentos e impedir novos incidentes.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Fibromialgia: Pode a suplementação com Vitamina D melhorar os sintomas?

1. Enquadramento do tema em Farmácia Comunitária

A fibromialgia é uma condição crónica caracterizada por uma dor músculo-esquelética generalizada e difusa e que é comumente acompanhada por fadiga, alterações do sono, problemas de memória e concentração [43].

Afeta entre 2-4% da população adulta, sendo mais frequente nas mulheres [43] e apresenta desafios significativos tanto para os pacientes como para os profissionais de saúde.

No contexto da farmácia comunitária, os farmacêuticos são frequentemente os primeiros pontos de contacto para os pacientes. Assim, o conhecimento e gestão desta doença permite educar e fornecer um suporte contínuo aos doentes.

Ao consultar a internet, encontra-se relatos de estudos que sugerem uma correlação entre níveis baixos de vitamina D e o aumento da intensidade dos sintomas desta doença, o que leva a deduzir que a suplementação com vitamina D pode ser uma estratégia benéfica para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

A presente pesquisa bibliográfica tem como o objetivo aprofundar o conhecimento sobre a fibromialgia, uma vez que é condição ainda pouco compreendida pelos doentes e que apresenta lacunas de conhecimento entre profissionais de saúde, bem como considerar o potencial impacto da suplementação com vitamina D nesta doença.

2. A Fibromialgia

2.1 Introdução

A fibromialgia é descrita como uma sensibilização central, resultado de uma alteração na regulação da dor. A dor muscular relatada reduz significativamente a qualidade de vida da pessoa afetada e interfere nas suas atividades diárias. A sua etiologia é desconhecida, mas pode ser desencadeada ou agravada por múltiplos fatores, tais como processos inflamatórios e traumas físicos e emocionais. A predisposição genética também pode ter impacto nesta

doença, mas ainda não há um gene candidato definitivo [44][45]. Assim, a falta de um biomarcador específico faz com que esta condição ainda não seja completamente compreendida entre a comunidade científica [46].

Na fibromialgia, ocorrem alterações no processamento da dor no sistema nervoso central. Nestes doentes, os estímulos nocivos são reconhecidos como dolorosos a níveis inferiores de estimulação física em comparação com indivíduos saudáveis e existe um prolongamento da sensação da dor. Assim, parecem existir alterações nos sistemas analgésicos endógenos e diferenças na ativação de áreas cerebrais sensíveis à dor [45].

Na presença desta doença, os níveis de neurotransmissores excitatórios como, por exemplo, o glutamato, são mais elevados, e os neurotransmissores como a serotonina e a noradrenalina encontram-se em níveis diminuídos. Para além disso, há uma desregulação da dopamina e uma alteração no funcionamento de opioides endógenos no cérebro [45].

A fibromialgia é mais comum no sexo feminino, uma vez que, há normalmente níveis mais elevados de ansiedade, depressão e existe o impacto hormonal relacionado ao ciclo menstrual. Além disso, a sua prevalência aumenta com a idade e com o histórico de doenças reumáticas existentes, distúrbios do sono e transtornos psicológicos. Adicionalmente, a obesidade está associada a um maior risco e gravidade da doença [45][46].

2.2 Características clínicas da doença e diagnóstico

A fibromialgia manifesta-se por uma variedade ampla de sintomas, o que torna o diagnóstico um processo desafiador que requer uma análise detalhada da história clínica do paciente, exames que excluem o dano físico e a consideração de fatores associados [46].

A tabela abaixo descreve o conjunto dos principais sintomas que são sentidos pelos doentes há, pelo menos, 3 meses [44-47].

Tabela 3: Resumo dos sintomas dos pacientes com Fibromialgia [44-47]

Sintomas	Descrição	Queixas dos doentes
Dor musculoesquelética	Dor bilateral e generalizada, que pode ser, inicialmente, localizada no pescoço e ombros.	Sensação de dor profunda, de queimação, rigidez, tensão e contratura nos membros ou na coluna, em repouso ou em movimento.
Fadiga e distúrbios do sono	Comum ao acordar e no fim da tarde. Pequenas atividades e inatividade prolongada agravam a dor e a fadiga. Rigidez ao acordar, sono leve com	Cansaço extremo ao acordar e no fim da tarde. Sensação de sono e cansaço matinal que é independente da qualidade ou quantidade de sono;

	despertares frequentes há pelo menos 3 meses.	Exaustão acentuada “semelhante à gripe”.
Distúrbios cognitivos	São chamados de “neblina fibro”. Dificuldade de atenção e realização de tarefas que exigem mudanças rápidas de pensamento.	Dificuldades na concentração e na memória.
Ansiedade e depressão	Presente em cerca de 30-50% dos pacientes.	Sentimentos de ansiedade e depressão.
Dores de cabeça	Presente mais de 50% dos doentes e inclui enxaquecas e cefaleias tensionais.	Dores de cabeça frequentes.
Parestesias	Parestesias especialmente nos braços e pernas.	Sensação de formigueiro em ambos os braços e pernas.
Síndrome do intestino irritável e Doença do refluxo gastroesofágico	Doenças comumente relacionadas com a fibromialgia.	Alterações gastrointestinais e queixas de refluxo gástrico.
Outros sintomas: Olhos secos, palpitações, dispneia, disfagia		Sensação de secura nos olhos, batimentos cardíacos irregulares ou acelerados, dificuldade para respirar e engolir.

Em 2010, o *American College of Rheumatology* estabeleceu critérios para o diagnóstico da doença que incluem o Índice de Dor Generalizada (*Widespread Pain Index*, WPI) e a pontuação de Gravidade dos Sintomas (*Symptom Score*, SS). O WPI mensura a dor em 19 áreas específicas do corpo e a pontuação SS considera a gravidade dos outros sintomas associados. Para haver um diagnóstico desta patologia, o paciente deve apresentar um WPI ≥ 7 e uma pontuação SS ≥ 5 ou um WPI entre 3 a 6 e uma pontuação SS ≥ 9 [46]. O diagnóstico deve ser detalhado e completo para excluir outras condições que podem ser sintomaticamente semelhantes, tais como a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistémico e a artrite inflamatória. Estas condições causam dor e rigidez nas articulações, mas distinguem-se da fibromialgia uma vez que há uma natureza inflamatória. Além disso, a síndrome da fadiga crónica pode ser diferenciada pela presença de uma fadiga intensa e mal-estar que ocorre só após o esforço. Da mesma forma, o hipotireoidismo deve ser descartado através de uma avaliação da função da tiroide, uma vez que também pode provocar fadiga e dor musculoesquelética [46].

2.3 Fisiopatologia da doença

Os mecanismos que estão na origem desta patologia são complexos e envolvem uma combinação de fatores genéticos, neurológicos e imunológicos. Apesar de ainda não serem

completamente conhecidos, alguns estudos tentam explicar o que pode influenciar o surgimento e a persistência desta condição [46].

Como foi dito anteriormente, ao que tudo indica, os doentes apresentam um limiar da dor mais baixo, o que leva a uma percepção de um estímulo não nocivo como doloroso e a uma sensação de dor de forma exagerada ou prolongada, termos que se designam, respetivamente, alodinia e hiperalgesia. Esta sensibilização central é caracterizada por um aumento da libertação de neurotransmissores pelas terminações nervosas sensoriais, como a substância P e o glutamato, que ativam recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) responsáveis pela amplificação nociceptiva. A substância P liga-se aos recetores NK-1, que em doentes com fibromialgia estão expressos em níveis mais elevados no líquido cefalorraquidiano, e cuja ativação é responsável pela transmissão da dor [46][48].

Embora a sensibilização central desempenhe um papel relevante, a sensibilização periférica também é considerada. Por um lado, a receção de estímulos nociceptivos estimula os neurónios a secretar vesículas que contêm a substância P, que é um neuromodulador, e outras substâncias, como o *Calcitonin Gene-related Peptide* (CGRP). Quando estas substâncias são libertadas na periferia, associam-se aos recetores de células associadas à inflamação, como os mastócitos, neutrófilos e basófilos. Esta ligação faz com que haja a libertação de mediadores pró-inflamatórios como citocinas e quimiocinas, como por exemplo, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-8). Por outro lado, estas substâncias inflamatórias interagem com recetores localizados em zonas com dano tecidual, o que influencia a libertação de mais substância P e CGRP e, consequentemente, leva a uma persistência de quadros de dor [48].

Além disso, no processo normal da transmissão periférica da dor, a ativação dos nociceptores, recetores sensoriais responsáveis por detetar estímulos dolorosos, provoca mudanças na polarização da membrana neuronal, o que torna o interior da célula mais positivo e, consequentemente, há a geração de um potencial de ação. Por conseguinte, há uma transmissão de impulsos nervosos para a medula espinal, local onde o glutamato é libertado. Este aminoácido é responsável pela propagação de informações através das vias ascendentes até ao sistema nervoso central e, posteriormente, há um estímulo de volta para a medula espinal, através das vias descendentes e a libertação de substâncias inibitórias que inibem a libertação de glutamato e causam hiperpolarização da membrana do neurónio pós-sináptico, tornando-o menos excitável, o que diminui a propagação da dor. Assim, a sensibilização periférica é caracterizada por um aumento da libertação do glutamato e da eficiência da propagação de sinais nociceptivos [48].

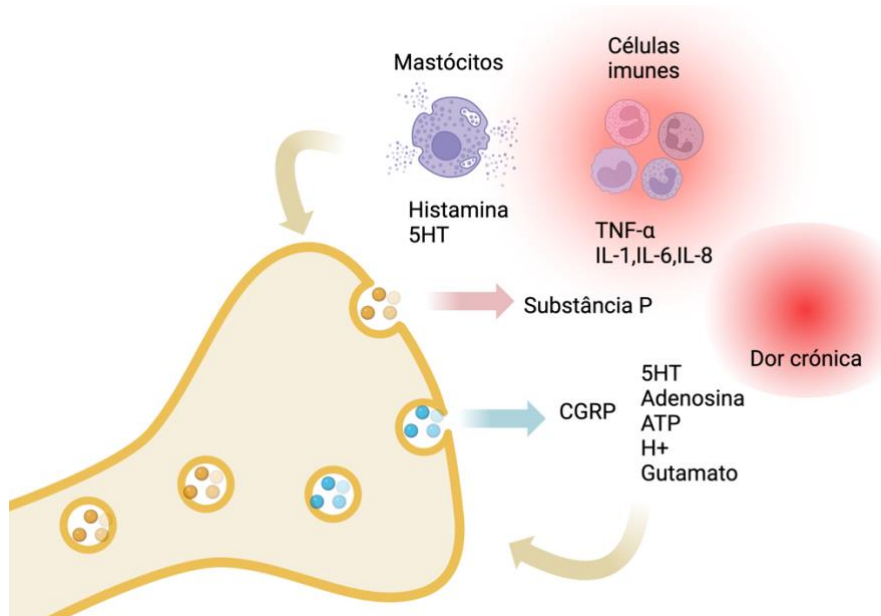


Figura 1: Mecanismos de sensibilização periférica na dor crônica, com recurso a [65] e adaptado de [48]

Adicionalmente, a inflamação hipotalâmica também pode estar associada ao aparecimento da fibromialgia, uma vez que foram encontrados níveis mais elevados de quimiocinas IL-8 no soro e líquido cefalorraquidiano, que contribuem para a nocicepção, nestes doentes [48].

Por fim, a nível genético, foram descritos alguns genes que podem estar associados com o aparecimento desta doença: o gene TAAR1 regula a disponibilidade de dopamina, um neurotransmissor importante na atividade motora. Assim, a sua redução pode levar a uma intensificação da dor. O gene RGS4, expresso na medula espinal, modula a inibição da percepção da dor. O gene CNR1 codifica o recetor canabinoide CB-1, que regula processos límbicos e de recompensa no cérebro. Para finalizar, o gene GRIA4 está relacionado à sensibilização central, aumentando a transmissão de sinais de dor para o sistema nervoso central [48].

2.4 Abordagens da gestão da doença

O tratamento da fibromialgia não é curativo, mas tem como objetivo aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento aborda não só os sintomas nociceptivos, mas também os sintomas como a depressão e distúrbios do sono. Envolve a combinação de intervenções farmacológicas e não farmacológicas, que atuam em

conjunto para reduzir a intensidade dos sintomas relatados pelos pacientes. Foi demonstrado que a combinação de vários fármacos tende a ser uma melhor opção no melhoramento dos sintomas em comparação com a monoterapia [48].

A *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomenda uma intervenção não farmacológica numa abordagem inicial da doença, sendo a intervenção farmacológica reservada apenas para os casos em que a qualidade de vida é muito prejudicada. Para além disso, o tratamento deve ser individualizado face aos sintomas relatados caso a caso [49].

2.4.1 Intervenções farmacológicas

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) ainda não aprovou nenhum fármaco para o tratamento desta patologia. Assim, todos os fármacos usados na europa são *off label*. Em contrapartida, atualmente, existem três terapias medicamentosas aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA): pregabalina, duloxetina e milnaciprano [49][50].

2.4.1.1 Antidepressivos

A fibromialgia pertence à classe de síndromes de dor primária crónica, na qual os antidepressivos estão recomendados [51].

Como foi dito anteriormente, a duloxetina e o milnaciprano são os dois antidepressivos aprovados pela FDA. Atuam pela inibição da recaptção de noradrenalina e serotonina no sistema nervoso central, o que reduz a intensidade da dor. A amitriptilina, apesar de não ser uma alternativa aprovada, é recomendada clinicamente, uma vez que, para além deste mecanismo de ação, bloqueia os canais de sódio dependentes da voltagem, contribuindo mais eficazmente para a diminuição da dor. Apesar do mecanismo pelo qual os antidepressivos atuam neste contexto ainda não ser totalmente conhecido, há evidências de um envolvimento da transmissão serotoninérgica e noradrenérgica nesta doença e, como tal, a utilização destes fármacos auxilia na redução da dor. Outros antidepressivos como a trazodona, reboxetina e mirtazapina têm mostrado alguma eficácia. A trazodona, um antagonista dos recetores de serotonina e inibidor da sua recaptção, parece ter um efeito na redução da ansiedade e depressão e na melhora da qualidade do sono, especialmente quando combinada com a pregabalina. Para além disso, a reboxetina, um inibidor da recaptção da noradrenalina, ajuda a melhorar a dor musculoesquelética, enquanto a mirtazapina, que

aumenta a libertação de serotonina e noradrenalina, ainda apresenta resultados inconsistentes no alívio dos sintomas da fibromialgia [50][51].

2.4.1.2 Antiepiléticos

A pregabalina atua aquando da ligação a subunidades específicas ($\alpha 2\delta$ -1 e $\alpha 2\delta$ -2) dos neurónios, o que reduz a libertação do glutamato e, dessa forma, diminui a dor ao bloquear a propagação dos sinais nociceptivos. Na fibromialgia, acredita-se que tem a capacidade de atenuar a dor ao impedir a propagação sensorial da nocicepção, uma vez que inibe os canais de cálcio e a libertação de neurotransmissores. A gabapentina, não tem um mecanismo totalmente compreendido, mas acredita-se que também se liga aos canais de cálcio, o que leva à redução dos neurotransmissores excitatórios. Apesar da sua utilização, apresentam efeitos adversos consideráveis como tonturas, sonolência e ganho de peso [50][51].

2.4.1.3 Outros

Outras opções terapêuticas incluem os opioides, os antagonistas NMDA, os canabinoides e o oxibato de sódio [50-52].

Os opioides são normalmente prescritos com o intuito de controlar a dor crónica, uma vez que há falta de medicamentos alternativos, mas o seu uso deve ser limitado e considerado apenas quando todas as outras terapias não resultam. O uso prolongado de opioides está associado ao aparecimento de tolerância, alterações endócrinas e maiores taxas de mortalidade. O tramadol, um opioide que inibe a recaptação de noradrenalina e serotonina e o tapentadol, um analgésico de ação central que atua como agonista do recetor μ -opioide e inibidor da recaptação da noradrenalina, são duas opções que têm vindo a ser utilizadas no tratamento da fibromialgia, com resultados positivos. Este último, embora apresente menos efeitos adversos que os opioides convencionais, apresenta um maior potencial de abuso [51].

Como referido previamente, a fibromialgia está associada a um aumento da atividade do recetor NMDA, o que sugere que uma modulação deste recetor pode ser uma potencial intervenção terapêutica. A cetamina e a memantina são dois antagonistas não competitivos do recetor NMDA e, por isso, o seu potencial uso na fibromialgia é alvo de estudo.

O tetrahidrocanabinol e o canabidiol são os dois princípios ativos dos canabinoides. O primeiro é o componente psicoativo e o segundo tem características anti-inflamatórias e analgésicas. Estes compostos interagem com o sistema endocanabinóide que é responsável

pela modulação da dor, do humor e do sono. Por fim, o oxibato de sódio, um fármaco aprovado para o tratamento da narcolepsia, está a ser considerado porque se acredita que reduz os despertares noturnos frequentes. No entanto, devido à probabilidade do uso abusivo, não foi aprovado para o tratamento da fibromialgia [50-52].

2.4.2 Intervenções não farmacológicas

A educação do paciente representa um passo essencial no tratamento da fibromialgia, uma vez que ajuda a uma melhor compreensão da doença e aumenta a adesão ao tratamento [53].

A psicoterapia cognitivo-comportamental é uma abordagem a considerar, dado que ajuda a modificar a perceção da dor e auxilia na atenuação dos sintomas associados, como distúrbios do sono e depressão [53]. Além disso, o exercício físico, especialmente o aeróbico, é fundamental, pois contribui significativamente para a redução da dor e para a melhoria da função física. Por outro lado, os exercícios anaeróbios são menos recomendados devido ao rápido acúmulo de ácido láctico. Neste contexto, é essencial que a atividade física seja adaptada às necessidades e preferências individuais de forma a garantir a adesão a longo prazo [50][53].

Recentemente, a oxigenoterapia hiperbárica, que consiste na respiração de oxigénio a 100% numa câmara hiperbárica sob pressão atmosférica do nível do mar (1 atmosfera absoluta, 1 ATA = 760 mm Hg), está a ser considerada como uma opção no tratamento da fibromialgia, uma vez que melhora o transporte de oxigénio nos tecidos, reduz o acúmulo de ácido láctico, aumenta o fluxo cerebrovascular, diminui a inflamação e promove a integridade da barreira hematoencefálica [54].

3. Suplementação de vitamina D na fibromialgia

De acordo com as recomendações da EULAR, a gestão da fibromialgia deve, em primeiro lugar, priorizar as medidas não farmacológicas [55]. Dado que estudos indicam que níveis reduzidos de vitamina D estão associados a dor crónica, depressão e ansiedade e, uma vez que aproximadamente 40% dos doentes apresentam deficiência desta vitamina [56], a suplementação com vitamina D nesta doença é considerada.

3.1 A vitamina D

A vitamina D [25(OH)D] é obtida através da exposição solar, alimentos e suplementos e passa por duas hidroxilações para ser ativada. A primeira hidroxilação ocorre no fígado e converte a 25(OH)D em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], conhecida por calcidiol. No rim, ocorre a segunda hidroxilação e forma a 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25(OH)2D] ou calcitriol e é esta que é fisiologicamente ativa. É amplamente expressa nos músculos e, por isso, fornece um papel regulador direto nesse sentido. Está envolvida na miogénese, proliferação e diferenciação celular, produção de proteínas, regulação do metabolismo mitocondrial e função endotelial [57][58].

Os suplementos alimentares podem conter vitaminas D₂ ou D₃. Enquanto a vitamina D₂ é produzida por leveduras, quando o ergosterol é exposto à radiação ultravioleta (UV), a vitamina D₃ é sintetizada a partir do 7-desidrocolesterol da lanolina obtida da lã de ovelha, após a exposição UV [57].

3.2 O papel da vitamina D na modulação da dor

Apesar do mecanismo definitivo ainda não estar estabelecido, a 25(OH)D parece desempenhar um papel regulador nas vias associadas à dor e, por isso, a sua deficiência está envolvida com o desenvolvimento desta doença [59].

De acordo com uma revisão sistemática de 14 ensaios clínicos randomizados, 3 estudos demonstraram uma correlação entre a dor muscular e a deficiência de 25(OH)D, 6 estudos demonstraram que a suplementação pode ter efeitos benéficos em pacientes com deficiência de 25(OH)D e 8 estudos realçaram que a suplementação com 25(OH)D resulta numa redução da dor [58].

A modulação das vias de sinalização nociceptivas pela vitamina D pode ser explicada pela presença dos seus recetores ou de enzimas que regulam a sua atividade em tecidos que estão diretamente envolvidos na deteção e no processamento da dor, tais como a pele, gânglios e medula espinal. Ensaios *in vitro* indicam que a vitamina D é capaz de reduzir a síntese de prostaglandina E₂ (PGE₂), relacionada com o processo inflamatório e com a dor. Especificamente, a vitamina D em células epiteliais inibe a expressão de PGE sintetase microssomal, que é induzida pelo IL-1 β , e aumenta a atividade da enzima degradadora de

PGE2, a 15-hidroxi prostaglandina desidrogenase. Para além disso, a sua forma ativa, 1,25-(OH)₂D tem efeitos anti-inflamatórios em macrófagos, dado que aumenta a produção da interleucina-10 (IL-10), uma citocina anti-inflamatória, e reduz a síntese de citocinas pró-inflamatórias. A suplementação contrabalança a atividade da via NF-KB, uma vez que as células que expressam recetores de vitamina D (VDR), inibem a ativação desta via e, desta forma, contribuem também para a diminuição de citocinas pró-inflamatórias. Adicionalmente, a 25(OH)D parece contribuir para uma regulação de neurotransmissores no cérebro, como a dopamina, a acetilcolina e a serotonina, que estão associados com o processamento da dor na fibromialgia [58-60].

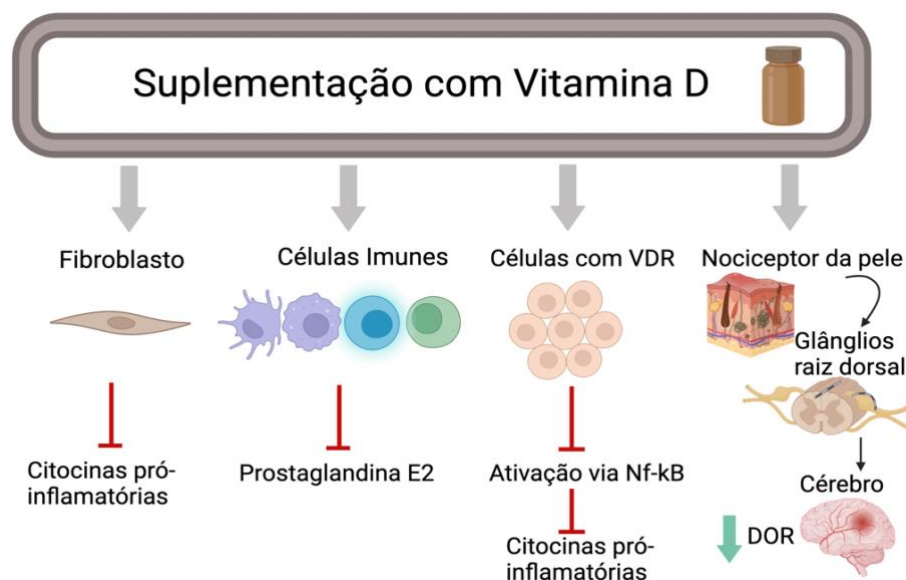


Figura 2: Possíveis mecanismos subjacentes à eficácia da suplementação com vitamina D no tratamento da fibromialgia, com recurso a [65] e adaptado de [58]

3.3 Limitações

Apesar de alguns estudos indicarem que a suplementação com 25(OH)D pode ser benéfica na fibromialgia, outros não validam esses resultados, concluindo que não há relação significativa entre a vitamina D e esta doença [61]. As pesquisas disponíveis apresentam limitações, como o tamanho reduzido da amostra, que compromete a validação dos resultados e o período de observação curto na maioria dos ensaios realizados, o que impossibilita a avaliação dos efeitos a longo prazo [58][59][62]. É relevante também

considerar que, embora rara, a toxicidade por excesso de vitamina D pode ocorrer, o que resulta numa hipercalcemia e hiperfosfatemia, com manifestações clínicas que variam desde náuseas, vômitos e fraqueza até complicações mais graves, como insuficiência renal, arritmias e ataxia [63][64].

4. Conclusão

Devido à natureza crónica da doença e à falta de opções terapêuticas eficazes para a diminuição dos sintomas, os doentes com fibromialgia tentam encontrar alternativas para melhorar a sua qualidade de vida, sendo a suplementação com vitamina D uma das intervenções exploradas devido aos seus potenciais benefícios.

A deficiência de 25(OH)D provavelmente está envolvida na etiologia da dor crónica, embora a eficácia da suplementação nestes doentes ainda é debatida atualmente dado que existem estudos discordantes [57][60]. Independentemente da sua eficácia no controlo da dor na fibromialgia, a suplementação com 25(OH)D é uma opção a ter em conta, uma vez que é segura, bem tolerável e com poucos efeitos adversos [60]. A deficiência de 25(OH)D na fibromialgia pode ser explicada pela falta de mobilidade e capacidade funcional destes doentes e, consequentemente, menor exposição solar. Assim, a suplementação com vitamina D deve ser recomendada para aqueles com risco de uma deficiência, seja por exposição solar insuficiente, deficiente ingestão alimentar ou obesidade [59].

A dose máxima recomendada é de 4000 UI/dia, com risco de toxicidade apenas associado ao uso de doses aproximadamente 65 vezes superiores e de forma cumulativa [63]. No entanto, muitos pacientes recorrem à compra de suplementos *online*, o que pode levar ao uso de doses excessivas e resultar em toxicidade [64].

Neste contexto, o farmacêutico é um profissional qualificado para promover uma educação para a saúde aos utentes, uma vez que é capaz de esclarecer dúvidas e preocupações relacionadas com esta doença. Além disso, a sua intervenção previne a toma de suplementos sem a orientação adequada, diminuindo assim o risco de sobredosagens.

Tema 2 – Contracetivos orais e risco de depressão: Existe uma relação causal?

1. Enquadramento do tema em Farmácia Comunitária

Os contracetivos orais são hormonas esteroides que podem ser uma combinação de estrogénios e progestagénios e, por isso, denominados de contracetivos orais combinados ou apenas progestagénios, comumente denominados de minipílulas [66].

Os contracetivos orais são amplamente utilizados pelas mulheres no seu período fértil. De acordo com os dados de 2022 do *site Statista*, que reflete a quantidade de mulheres que usam contracetivos orais na europa, Portugal encontra-se em terceiro lugar, com uma percentagem de 48,3% [67].

Durante o estágio, foi observada uma tendência interessante durante a dispensa dos medicamentos. Um número significativo de mulheres utilizavam contracetivos orais regularmente, mas também apresentavam prescrição de antidepressivos. Além disso, ao serem questionadas sobre os efeitos dos contracetivos orais, algumas relataram que se sentiam mais deprimidas após o início da sua utilização. Estas situações levantaram a hipótese de uma possível relação causal entre o uso de contracetivos orais e o risco aumentado de depressão, o que levou à necessidade de procurar aprofundar o conhecimento sobre o impacto psicológico que estas hormonais sintéticas têm na saúde mental das mulheres. Neste âmbito, foi realizada uma formação a toda a equipa da farmácia (Anexo 5).

2. Os contracetivos orais

Os contracetivos orais, comumente denominados de pílulas, são um método contracetivo eficaz, com um grau de eficácia de 99% se tomados da forma correta. Dentro das pílulas orais combinadas, elas dividem-se em três tipos, podendo ser monofásicas, se todos os comprimidos contiverem a mesma dosagem, bifásicas, se tiverem duas dosagens diferentes ou pílulas trifásicas, que por terem três dosagens diferentes, tentam imitar o ciclo menstrual [68]. Em algumas situações, por exemplo, em mulheres a amamentar, com problemas cardiovasculares, obesidade, ou com enxaquecas com aura, as minipílulas são as recomendadas [66].

2.1 Mecanismo de ação

Nos contraceptivos orais combinados, há a inibição da ovulação por parte dos progestagénios, compostos sintéticos que imitam as ações da progesterona no corpo, ao suprimirem o desenvolvimento folicular. O *feedback* negativo contínuo no hipotálamo dos progestagénios, reduz a frequência dos pulsos da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), o que leva à redução da secreção das hormonas FSH (hormona folículo-estimulante) e LH (hormona luteinizante). A diminuição de FSH impede o desenvolvimento dos folículos ovarianos e a supressão do pico de LH impede a ovulação. Se o folículo não se desenvolve, não há um aumento dos níveis de estradiol, uma vez que este é produzido pelo folículo em desenvolvimento. Assim, o *feedback* negativo dos progestagénios e a falta de *feedback* positivo do estradiol interrompe o pico de LH, necessário para a ovulação. Os estrogénios presentes nos contraceptivos orais, por sua vez, contribuem para a inibição do desenvolvimento folicular através de *feedback* negativo na hipófise anterior, ao reduzirem a secreção de FSH. Adicionalmente, os progestagénios alteram a composição do muco cervical, tornando-o menos permeável aos espermatozoides e provocam atrofia no endométrio, o que previne a implantação do óocito. Apesar de menos eficazes quando comparadas com os contraceptivos orais combinados, as minipílulas também podem inibir a ovulação, uma vez que suprimem parcialmente a hormona LH [69][70].

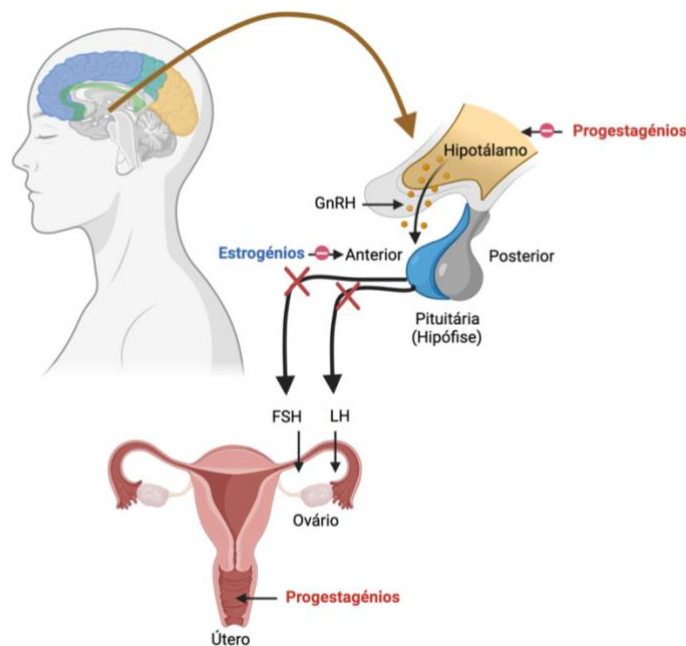


Figura 3: Efeitos dos estrogénios e dos progestagénios presentes nos contraceptivos orais, com recurso a [65]

3. Contracetivos orais e risco de desenvolver depressão

Embora os riscos físicos da pílula contraceptiva oral estejam bem estabelecidos, os efeitos adversos psicológicos não são tão bem descritos. Ao realizar uma simples pesquisa na internet sobre a associação entre contraceptivos orais e a depressão, encontram-se facilmente relatos e notícias que levantam essa questão [71-73]. Como qualquer medicamento, a pílula contraceptiva pode provocar efeitos adversos, sendo a depressão um dos potenciais riscos em investigação.

Um estudo de coorte populacional realizado no Reino Unido com 264 557 mulheres avaliou o risco de depressão associado ao início da toma dos contraceptivos orais, bem como o efeito do uso dos mesmos no risco de depressão ao longo da vida [74]. A incidência de depressão foi avaliada por meio de entrevistas, internação hospitalar ou dados de cuidados primários e analisada através de uma análise estatística. A razão de risco (*Hazard ratio*, HR) entre o uso da pílula contraceptiva e a depressão foi determinada com a utilização da regressão multivariável de Cox, uma metodologia estatística para análises de sobrevivência [75]. Esta técnica avaliou o tempo até a ocorrência do evento e permitiu avaliar a relação entre o uso dos contraceptivos orais e o desenvolvimento de depressão. Por sua vez, a razão de risco quantificou a probabilidade de um indivíduo desenvolver depressão [76].

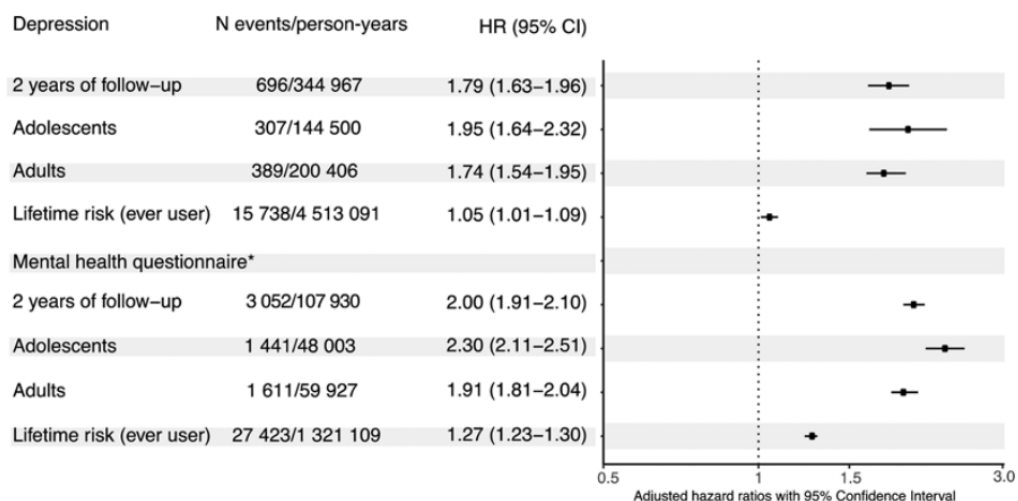


Figura 4: Razão de risco (HR) a curto prazo e ao longo do tempo do início da toma de contraceptivos orais e a depressão, retirado de [74]

Este estudo concluiu que os primeiros dois anos de uso dos contraceptivos orais pelas mulheres estão associados a uma maior taxa de depressão, sendo o risco particularmente elevado em adolescentes. A longo prazo, o risco de depressão também foi maior, embora não tão pronunciado como no início [74].

3.1 Contraceptivos orais combinados *versus* minipílula

Há evidências que sugerem que tanto os contraceptivos orais combinados como as minipílulas influenciam a função cerebral, o que pode estar relacionado com as alterações negativas de humor e depressão associados à toma de contraceptivos orais [77]. De facto, um dos motivos mais comuns para a descontinuação destes fármacos são as alterações de humor e o aumento dos sintomas depressivos [77][78].

O estrogénio e a progesterona influenciam a neuroquímica, a função cerebral e a atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina e dopamina. O estrogénio é neuroprotetor em áreas como o hipotálamo, hipocampo, amígdala e tronco cerebral, o que faz com que desempenhe um relevante papel na proteção contra doenças neurodegenerativas, declínio cognitivo e distúrbios afetivos. Para além disso, regula a ativação de regiões cerebrais implicadas no processamento emocional e cognitivo. Em contraste, a progesterona não parece ser neuroprotetora, uma vez que está relacionada com o aumento da instabilidade emocional, principalmente devido ao seu efeito inibitório sobre a neurotransmissão do glutamato induzido pelo GABA, além de aumentar as concentrações de monoamina oxidase, o que resulta numa diminuição dos níveis de serotonina. Assim, presume-se que a relação entre a toma dos contraceptivos orais e a depressão parece estar associada à quantidade e ao tipo de progestagénio presente nas formulações [77].

As formulações trifásicas, que contêm uma menor quantidade de progestagénios, poderiam, na teoria, causar menos impacto nos sintomas mentais. No entanto, foi observado que as mulheres que usavam contraceptivos orais combinados trifásicos apresentavam um maior impacto nos sintomas mentais quando comparadas às que utilizavam pílulas contraceptivas monofásicas [77].

No que diz respeito às minipílulas, os estudos ainda são limitados, tornando os resultados inconclusivos até ao momento. Apesar disso, devem ser utilizadas com precaução em mulheres que têm depressão atualmente ou que tiveram no passado [78].

3.2 Mecanismos de ação propostos

É conhecido que existe um subgrupo de mulheres que são particularmente vulneráveis a distúrbios de humor durante as flutuações hormonais. As fases reprodutivas como a puberdade, o período pré-menstrual, a gravidez, o pós-parto e transição para a menopausa estão associadas a um aumento dos sintomas psiquiátricos, especialmente a depressão. No entanto, os mecanismos precisos que sugerem esta ligação continuam incertos, o que indica a necessidade de mais estudos para esclarecer estas interações hormonais e as suas implicações na saúde mental [79].

Assim, apesar dos estudos limitados disponíveis, três possíveis mecanismos de ação foram sugeridos.

3.2.1 Diminuição de esteroides neuroativos

Num estudo observacional, foi detetado que os contraceptivos orais estão associados à redução significativa de esteroides neuroativos, que atuam como agonistas do recetor GABA, fundamental para a regulação do humor e da função cognitiva. Deste modo, alterações nas suas concentrações estão ligadas à fisiopatologia de distúrbios psiquiátricos e hormonais, como a depressão grave. De facto, os medicamentos antidepressivos, como os tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, aumentam os moduladores esteroides neuroativos e a atividade do recetor GABA. Contudo, o estudo concluiu que a supressão destes neuroesteroides não afeta o humor, pelo menos em mulheres psicologicamente saudáveis [80].

3.2.2 Ácido quinurénico reduzido

Há evidências que indicam que a desregulação imunológica está relacionada com certos transtornos depressivos [81]. Contudo, os mecanismos pelos quais os mediadores inflamatórios contribuem para a fisiopatologia da depressão permanecem incompreendidos.

A via da quinurenina, é ativada por citocinas inflamatórias, principalmente interferão gama, e pelo cortisol e desempenha um papel importante nesse processo. Esta via promove a conversão do triptofano em quinurenina, através das enzimas indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) e triptofano-2,3-dioxigenase (TDO). A quinurenina pode ser metabolizada de duas

formas: pelos astrócitos, que a convertem em ácido quinurénico, um metabolito neuroprotetor; ou por macrófagos e microglia, que a transformam em compostos neurotóxicos, como a 3-hidroxiquinurenina e o ácido quinolínico. Durante estados inflamatórios, há um aumento predominante da formação de metabólitos neurotóxicos no cérebro e uma baixa produção de ácido quinurénico [81].

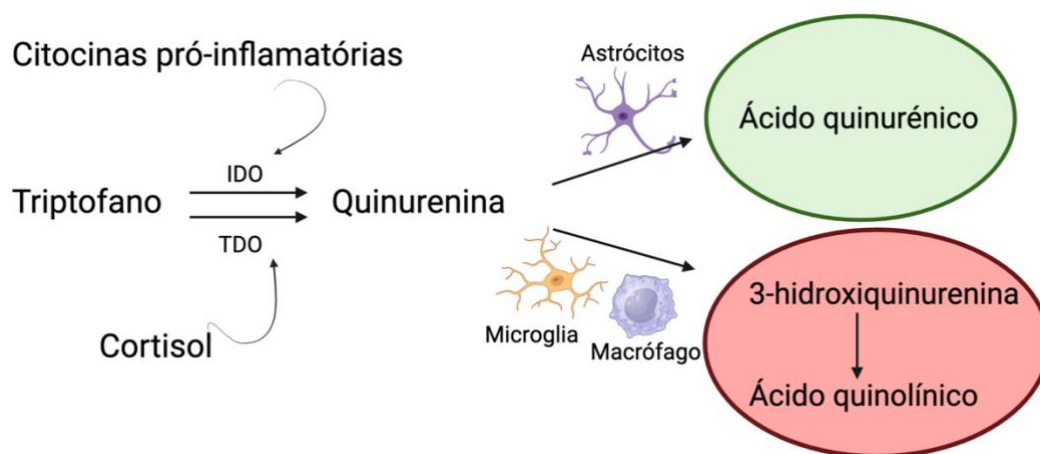


Figura 5: Via da quinurenina, com recurso a [65]

O estudo de Meier *et al.* identificou uma diminuição dos níveis de ácido quinurénico e um aumento nos níveis da proteína C reativa (PCR), um biomarcador comumente associado a processos inflamatórios e a infecções, em mulheres que utilizavam pílulas contraceptivas. No entanto, o mecanismo biológico subjacente que liga o uso de contraceptivos orais à modulação dessas vias inflamatórias ainda não é conhecido [81].

3.2.3 Ligação cerebral do recetor de serotonina marcadamente menor

O recetor da serotonina tem sido considerado um alvo promissor no tratamento do transtorno depressivo maior, pois a sua estimulação está associada a efeitos antidepressivos de ação rápida [82].

Um estudo revelou que as utilizadoras de contraceptivos orais apresentaram uma diminuição significativa na ligação cerebral ao recetor da serotonina. A literatura apoia a ideia de que as hormonas sexuais, como o estradiol e a progesterona, têm efeitos diretos sobre os neurónios serotoninérgicos, uma vez que podem influenciar várias etapas da sinalização da serotonina, como a sua síntese, degradação, recaptação e a ativação neuronal. A razão pela qual o uso de contraceptivos orais está associado à redução da ligação ao recetor

da serotonina ainda não é clara, mas pode estar relacionada tanto a efeitos diretos dos esteroides sintéticos presentes nas pílulas contraceptivas como à supressão dos níveis hormonais endógenos causada pelo uso destes contraceptivos hormonais [82].

3.3 Influência da idade e da predisposição individual

Alguns estudos sugerem que a idade em que começa a utilização de contraceptivos orais pode ter influência no risco aumentado de depressão. Em particular, as mulheres que começaram a usar contraceptivos durante a adolescência parecem ter uma maior probabilidade de desenvolver o primeiro episódio depressivo na idade adulta. A adolescência é uma fase crítica e sensível ao surgimento de transtornos mentais e o uso de contraceptivos hormonais nesse período pode interferir no desenvolvimento cerebral normal, que depende das flutuações hormonais naturais [83].

A supressão das hormonas sexuais durante a adolescência, devido ao uso da pílula contraceptiva, pode alterar o desenvolvimento do cérebro e influenciar comportamentos que dependem dessas flutuações hormonais endógenas naturais. De facto, existem evidências que indicam que hormonas como o estradiol, testosterona e LH estão relacionadas ao desenvolvimento da substância cinzenta e substância branca do cérebro durante essa fase. A substância cinzenta é composta por neurónios e está relacionada ao processamento e cognição e a substância branca, que é composta por axónios mielínicos, coordena diferentes regiões cerebrais. Além disso, há descrições de mudanças no volume e função cerebral em mulheres que usaram contraceptivos orais em comparação com aquelas que tinham ciclos menstruais naturais [83][84].

A título de exemplo, na literatura foram encontrados dois estudos que sustentam essas conclusões. Num estudo de coorte com 1010 adolescentes acompanhadas durante nove anos, concluiu-se que as meninas que utilizavam contraceptivos orais aos 16 anos apresentavam índices mais elevados de sintomas depressivos. No entanto, o uso de contraceptivos orais não mostrou uma associação com sintomas depressivos ao considerar todas as idades em conjunto [85]. Outro estudo, realizado na Dinamarca com mais de um milhão de mulheres, concluiu que as adolescentes apresentavam maior vulnerabilidade ao uso posterior de antidepressivos e ao primeiro diagnóstico de depressão após o uso de contraceptivos orais, em comparação com mulheres de 20 a 34 anos [86].

Como foi dito anteriormente, a maior vulnerabilidade nesta faixa etária pode ser explicada pelo facto das regiões cerebrais ligadas à emoção, como a amígdala, o córtex pré-

frontal e o hipocampo, ainda estarem em desenvolvimento e, por isso, essas áreas podem ser particularmente sensíveis a alterações hormonais [85].

Por outro lado, fatores como predisposição genética e de stress psicossociais também parecem ser precursores importantes para deficiências nos neurotransmissores, como a serotonina, a noradrenalina e o GABA, que desempenham papéis cruciais na saúde mental. Dada a possibilidade de uma redução desses neurotransmissores com a toma de contraceptivos orais, essa disfunção pode ser exacerbada. Neste contexto, qualquer histórico de depressão pré-menstrual ou episódio de depressão relacionado ao uso de contraceptivos orais deve ser cuidadosamente observado [77][87].

3.4 Estudos discordantes

A relação entre o uso de contraceptivos orais e o desenvolvimento de depressão tem sido investigada, mas os resultados ainda permanecem inconsistentes.

Numa revisão sistemática e meta-análise com 22 estudos, observou-se que o uso de contraceptivos orais não estava significativamente associado ao desenvolvimento de sintomas depressivos na população geral. No entanto, foi detetado um aumento no risco de sintomas mentais em subgrupos específicos, particularmente em adolescentes. Essas evidências são limitadas porque se baseiam principalmente em estudos transversais e de coorte, o que sublinha a necessidade de mais estudos longitudinais e ensaios clínicos randomizados para entender melhor o impacto dos diferentes tipos de contraceptivos orais na saúde mental [83].

Por outro lado, uma revisão sistemática com 12 ensaios clínicos randomizados revelou que, ainda que com baixa certeza de evidência, nenhum dos contraceptivos hormonais estudados foi capaz de causar um aumento significativo de sintomas depressivos [88].

De facto, enquanto alguns estudos sugerem que algumas usuárias de contraceptivos orais podem apresentar sintomas depressivos ou alterações negativas no humor, outros relatam uma melhora ou nenhum efeito. Para além disso, um estudo concluiu que as mulheres que usam contraceptivos orais têm menos probabilidade de apresentar depressão em comparação com mulheres que usaram contraceptivos orais anteriormente [89]. Porém, esses resultados podem ser influenciados pelo “viés de sobrevivência”, no qual as mulheres que apresentam sinais de depressão enquanto usam contraceptivos orais param de tomá-lo, tornando-se ex-utilizadoras. Adicionalmente, outro estudo concluiu que mulheres na menopausa que

utilizavam contraceptivos orais combinados apresentaram sintomas depressivos menos graves, melhor função física e sem piora dos sintomas psiquiátricos [90].

Assim, a complexidade da relação entre contraceptivos orais e depressão, com fatores como idade, formulações de contraceptivos e predisposição individual tem influência nos resultados e, por isso, ainda não existe uma compreensão precisa desta possível relação.

4. Conclusão

O papel do farmacêutico na gestão da saúde mental relacionada ao uso de contraceptivos orais é de grande importância, especialmente em situações em que os utentes têm dúvidas sobre a possibilidade desta relação. Numa farmácia comunitária, o farmacêutico, deve responder a essas questões com base nas evidências científicas disponíveis e oferecer aconselhamento personalizado.

Embora a relação entre o uso de contraceptivos orais e a depressão ainda esteja em investigação, com alguns estudos que apresentam resultados divergentes, os dados disponíveis atualmente indicam que o seu uso é seguro e que não está diretamente associado ao desenvolvimento de depressão. De acordo com o Consenso sobre Contraceção de 2020 [91], não há evidência científica de que os contraceptivos orais causem depressão em mulheres saudáveis. No entanto, o farmacêutico deve adotar uma abordagem proativa com os utentes que tenham antecedentes de perturbações de humor, realizando um acompanhamento clínico contínuo para controlar a possibilidade do surgimento de possíveis alterações emocionais. Além disso, é essencial que o farmacêutico eduque os pacientes sobre os benefícios do uso de contraceptivos orais, particularmente na prevenção de uma gravidez indesejada e no período pós-parto, uma vez que também são eventos associados a um maior risco de sobrecarga emocional e problemas mentais adicionais [91].

Assim, a combinação do conhecimento científico atualizado e as competências clínicas permitem ao farmacêutico uma deteção precoce de possíveis complicações relacionadas à saúde mental das mulheres que utilizam contraceptivos orais.

Conclusão global

As competências adquiridas ao longo dos cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foram aplicadas e consolidadas durante os sete meses de estágio, que refletiram a prática e o desenvolvimento de habilidades em dois contextos distintos.

O estágio em farmácia hospitalar proporcionou uma visão abrangente e uma experiência enriquecedora na área da farmácia clínica, destacando o papel essencial do farmacêutico em áreas como a nutrição parentérica e a preparação de fármacos quimioterápicos. Realizado através do programa ERASMUS+, o estágio em ambiente internacional proporcionou um desenvolvimento de competências interculturais, através da aprendizagem de novos métodos de trabalho e da compreensão de um sistema de saúde diferente.

Nos últimos quatro meses, o estágio em farmácia comunitária permitiu a aplicação prática e o aprofundamento dos conhecimentos adquiridos, com um foco direcionado ao atendimento direto ao utente. Este estágio evidenciou o papel do farmacêutico como educador em saúde pública, além de oferecer experiência prática numa das saídas profissionais mais frequentes da área farmacêutica. O contato próximo com os utentes possibilitou o desenvolvimento de habilidades de comunicação e de intervenção farmacêutica personalizada. Adicionalmente, a aprendizagem sobre a gestão de farmácia proporcionou uma compreensão de todo o processo que envolve a dispensa de um medicamento.

Os temas e atividades desenvolvidos ao longo do estágio foram importantes, na medida em que, realçaram a importância de um conhecimento científico constantemente atualizado.

A combinação destas duas experiências foi crucial para a formação de uma prática farmacêutica completa, unindo o rigor técnico característico da farmácia hospitalar com o cuidado ao paciente da farmácia comunitária.

Bibliografia

- [1] Azienda Ospedaliera di Cosenza. Dove siamo [Internet]. [cited 2024 Feb 24]. Available from: <https://www.aocosenza.it/chi-siamo/dove-siamo/>
- [2] A.Giulio De Belvis, M.Meregaglia., A.Morsella., A.Adduci., A.Perilli., F.Cascini., A.Solipaca., G.Fattore., W.Ricciardi., A.Maresso. & G.Scarpetti. Health system review Italy. Health Systems in Transition. Gianda Scarpetti,2022,p.203 [Internet]. [cited 2024 Feb 24]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365363/9789289059305-eng.pdf?sequence=1>
- [3] U.O.S.D. di Epidemiologia e Sorveglianza di Popolazione. *Analisi del Registro di Morte Provinciale. Anni 2016-2022.* [Internet].[cited 2024 Feb 24]. Available from:<https://www.asp.cosenza.it/images/epidemiologia/Mortalit%C3%A0-provincia-Cosenza-2016-2022.pdf>
- [4] Azienda Ospedaliera di Cosenza. Farmacia [Internet]. [cited 2024 Feb 24]. Available from:<https://www.aocosenza.it/farmacia/?lang=it>
- [5] NHSGGC Guidelines. Parenteral feeding of preterm and term infant. [Internet]. [cited 2024 Mar 19]. Available from:<https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neonatology/parenteral-feeding-of-preterm-and-term-infant/>
- [6] Skinner, A. M., & Narchi, H. (2021). Preterm nutrition and neurodevelopmental outcomes. *World journal of methodology*, 11(6), 278–293. <https://doi.org/10.5662/wjm.v11.i6.278>
- [7] The European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI). Addressing the nutritional emergency of preterm birth-Optimal practice in neonatal parenteral nutrition. EFCNI,2019,p.27. [Online]. [cited 2024 Mar 19]. Available from: https://blog.sin-neonatologia.it/wp-content/uploads/2020/06/2019_09_10_EFCNI_Parenteral-Nutrition_Positionspapier_web.pdf
- [8] Bozzetti V, Ventura ML. L'importanza della nutrizione parenterale nel neonato prematuro.
- [9] Associazione Insieme per crescere.Nutrizione parenterale. [Internet] [cited 2024 Mar 19]. Available from:<https://insiemepercrescere.org/nutrizione-parenterale/>
- [10] Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale. B. Nutrizione Artificiale nel neonato. Wichtig Editore, 2002,147-149.
- [11] Associazione Italiana Registri Tumori. I numeri del cancro 2023. [Internet]. [cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://www.registri-tumori.it/cms/notizie/i-numeri-del-cancro-2023>
- [12] Oncofarma. UFA. [Internet]. [cited 2024 Mar 27]. Available from: <https://oncofarma.it/requisiti-e-standard-ufa/>
- [13] Wang, X.Q., Danenberg, E., Huang, CS. et al. Spatial predictors of immunotherapy response in triple-negative breast cancer. *Nature* 621, 868–876 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06498-3>
- [14] American Cancer Society. Triple-negative Breast Cancer. [Internet]. [cited 2024 Mar 27]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html>

- [15] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro Trodelvy (mTNBC). [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 6]. Available from: <https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-trodelvy-mtnbc>
- [16] AIFA Medicinali. Riassunto Caratteristiche Prodotto: Trodelvy, 200 mg polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione [Internet] 2022 [cited 2024 Apr 6]. Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004796_049780_RCP.pdf&sys=m0b1l3
- [17] A. Pandolfini. Studio Legale Pandolfini, Diritto Farmaceutico. I farmaci galenici. [Internet] 2023 [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://diritto-farmaceutico.it/farmaci-galenici/>
- [18] Infarmed. Medicamentos manipulados [Internet] [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
- [19] PCC Group. La soluzione di Lugol: un antidoto alla contaminazione radioattiva?. [Internet] 2022 [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://www.products.pcc.eu/it/blog/la-soluzione-di-lugol-un-antidoto-alla-contaminazione-radioattiva/>
- [20] Farmagalenica. Soluzione di Lugol: soluzione di iodo, farmaco galenico. [Internet] 2023 [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://www.farmagalenica.it/soluzione-di-lugol-farmaco-galenico-farmacia/>
- [21] Drugs.com. Potassium Iodide (Monograph). [Internet] 2023 [cited 2024 Apr 27]. Available from: <https://www.drugs.com/monograph/potassium-iodide.html>
- [22] J.Sellors. An introduction to colposcopy: indications for colposcopy, instrumentation, principles, and documentation of results. J.Sellors & R. Sankaranarayanan (ed.). Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual. IARC Library, 2003, pp.29-36.
- [23] Instituto Nacional de Estatística. Censos 2021. População residente (N.º) por Local de residência à data dos Censos [2021] (NUTS - 2013), Sexo e Grupo etário (Por ciclos de vida). 2023 [cited 2022 May 25]. Available from: <https://tabulador.ine.pt/indicador/?id=0011609>
- [24] PÚBLICO. Intervenção Farmacêutica em Situações Clínicas Ligeiras. [Internet] 2024 [cited 2024 July 12]. Available from: <https://www.publico.pt/2024/02/09/opiniao/opiniao/intervencao-farmaceutica-situacoes-clinicas-ligeiras-2079920>
- [25] American Academy of Allergy & Immunology. Stinging Insect Allergy. [Internet] 2024 [cited 2024 July 12]. Available from: <https://www.aaaai.org/conditions-treatments/allergies/stinging-insect-allergy>
- [26] Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC). Alergias a Insetos. [Internet] [cited 2024 July 12]. Available from: <https://www.spaic.pt/perguntas-frequentes?id=22#>
- [27] CDC. Portugal-Traveler view. [Internet] 2024 [cited 2024 July 12]. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/traveler/none/portugal>
- [28] Henderson EJ, Rutt JN, Albertini LW. What Parents Should Know About Bugs and Bug Repellents. *JAMA Pediatr.* 2023;177(9):985. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.2370
- [29] Fontem RF, Eyvazzadeh D. Internal Hemorrhoid. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. [Internet] [cited 2024 July 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537182/>
- [30] Ordem dos Farmacêuticos. Doença hemorroidária. [Internet] 2023 [cited 2024 July 28]. Available from:

https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_doenca_hemorroidaria_1002742527646f4b458a93f.pdf

[31] Zeflaviton. Doença Hemorroidária. [Internet] [cited 2024 July 28]. Available from: <https://www.zeflaviton.pt/hemorroidas>

[32] Manuais MSD edição para Profissionais de Saúde. Hemorroidas. [Internet] [cited 2024 July 28]. Available from: https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbiosgastrointestinais/doen%C3%A7asdoresretais/hemorroidas#Diagn%C3%B3stico_v895164pt

[33] P. Salgueiro, A. Caetano, A.Oliveira, B. Rosa, M. Mascarenhas-Saraiva, P. Ministro, P. Amaro, R. Godinho, R. Coelho, R. Gaio, S. Fernandes, V.Fernandes, F. Castro-Poças; Portuguese Society of Gastroenterology Consensus on the Diagnosis and Management of Hemorrhoidal Disease. GE Port J Gastroenterol 26 February 2020; 27 (2): 90–102. <https://doi.org/10.1159/000502260>

[34] Daflon. Doença Hemorroidária. [Internet] [cited 2024 July 28]. Available from: <https://www.daflon.pt/doenca-hemorroidaria/>

[35] Infarmed. Perguntas frequentes. [Internet] [cited 2024 Sept 12]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/notificacao-de-reacoes-adversas/efeitos-indesejaveis-de-medicamentos-ram

[36] Informed. Resumo das Características do Medicamento: Clavamox DT [Internet] [cited 2024 Sept 17]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=nRcC5QEK_CjDYToiL3hqBL1mJgx7NhW0lKO6I4tI.fo1

[37] J. Evans, M. Hanoodi, M. Wittler. Amoxicillin Clavulanate. [Updated 2024 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [cited 2024 Sept 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538164/>

[38] Mayo Clinic. Amoxicillin and Clavulanate (Oral Route), Side Effects. Internet [cited 2024 Sept 7]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/amoxicillin-and-clavulanate-oral-route/side-effects/drg-20072709>

[39] Drugs.com. Amoxicillin / Clavulanate Side Effects. [Internet] 2023 [cited 2024 Sept 17]. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/amoxicillin-clavulanate-side-effects.html>

[40] S. Rehal & F. Aijaz. (2020). Cough syncope whilst driving - An unusual yet serious presentation. Respiratory medicine case reports, 31, 101155. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101155>

[41] Mayo Clinic. Cough. [Internet] 2023 [cited 2024 Sept 17]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/symptoms/cough/basics/definition/sym-20050846>

[42] J. King, S.Hennessey, J. W. Digby, J.A. Smith, P.Marsden. Syncope: a complication of chronic cough. Breathe 2021; 17: 210094.

[43] Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). Fibromialgia. . [Internet] 2023 [cited 2024 Jun 15]. Available from: <https://spreumatologia.pt/fibromialgia/>

[44] M.Lombardo, A. Feraco, M. Ottaviani, G. Rizzo, E. Camajani, M. Caprio & A. Armani (2022). The Efficacy of Vitamin D Supplementation in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome and Chronic Musculoskeletal Pain. Nutrients, 14(15), 3010. <https://doi.org/10.3390/nu14153010>

[45] J.Bhargava & J. Hurley. Fibromyalgia. [Updated 2023 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540974/>

[46] S. Al-Sharie, S. Varga, L. Al-Husinat, P. Sarzi-Puttini, M. Araydah, B. Bal’awi, G. Varrassi. Unraveling the Complex Web of Fibromyalgia: A Narrative Review. *Medicina*. 2024; 60(2):272. <https://doi.org/10.3390/medicina60020272>

- [47] D.Clauw, P.Sarzi-Puttini, G.Pellegrino, Y.Shoenfeld. Is Fibromyalgia an Autoimmune Disorder? *Autoimmun. Rev.* 2023, 103424.
- [48] L.Jurado-Priego, C.Cueto-Ureña, M.Ramírez-Expósito, J.Martínez-Martos. Fibromyalgia: A Review of the Pathophysiological Mechanisms and Multidisciplinary Treatment Strategies. *Biomedicines.* 2024; 12(7):1543. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071543>
- [49] Grunenthal. Fibromyalgia. [Internet] [cited 2024 Jun 18]. Available from: <https://www.grunenthal.com/en/world-free-of-pain/pain-insights/key-pain-conditions/fibromyalgia>
- [50] E.Jones, F.Asaad, N.Patel, E.Jain, A. Abd-Elseyed. Management of Fibromyalgia: An Update. *Biomedicines.* 2024; 12(6):1266. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061266>
- [51] V. Giorgi, P. Sarzi-Puttini, G. Pellegrino. et al. Pharmacological Treatment of Fibromyalgia Syndrome: A Practice-Based Review. *Curr Pain Headache Rep* (2024). <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01277-9>
- [52] P. Ram, M. Jeyaraman, N. Jeyaraman, A. Nallakumarasamy, M. Khanna, A. Gupta & S.Yadav. (2023). Beyond the Pain: A Systematic Narrative Review of the Latest Advancements in Fibromyalgia Treatment.
- [53] A. M. Pinto, R. Geenen, P. Castilho, J.A.P. da Silva. Progress towards improved non-pharmacological management of fibromyalgia. *Joint Bone Spine*, 87 (5) (2020), pp. 377-379, [10.1016/j.jbspin.2020.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.02.005)
- [54] X. Han, Y. He, X.Yuan, N. Sun & X. Liu. Hyperbaric oxygen therapy for patients with fibromyalgia: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2023;13:e071092. doi: 10.1136/bmjopen-2022-071092
- [55] G. Macfarlane, C. Kronisch, L.Dean, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:318-328.
- [56] M. Tarsitano, G. Dolcini, C. Pandozzi, F. Greco, C. Iannuncelli, C.Conte, E. Giannetta, M. Di Franco. Role of micronutrients in the symptoms of fibromyalgia: a review of the literature and analysis of an Italian female sample. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024 Jul;28(14):4038-4045. doi: 10.26355/eurrev_202407_36579. PMID: 39081153.
- [57] National Institutes of Health (NIH). Vitamin D. . [Internet] [cited 2024 Jun 23]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
- [58] M. Lombardo, A. Feraco, M. Ottaviani, G. Rizzo, E. Camajani, M. Caprio, A. Armani. The Efficacy of Vitamin D Supplementation in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome and Chronic Musculoskeletal Pain. *Nutrients.* 2022; 14(15):3010. <https://doi.org/10.3390/nu14153010>
- [59] C. Metyas, T. Aung, J. Cheung, M. Joseph, A. Ballester & S. Metyas. Diet and Lifestyle Modifications for Fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rev.* 2024;20(4):405-413. doi: 10.2174/0115733971274700231226075717. PMID: 38279728; PMCID: PMC11107431.
- [60] H. Haddad, A. Jumonville, K. Stark, et al. The Role of Vitamin D in the Management of Chronic Pain in Fibromyalgia: A Narrative Review. *Health Psychology Research.* 2021;9(1). doi:10.52965/001c.25208
- [61] S. Parvez, G. Fatima, S. Das, I. Ahmad: Positive and negative association of vitamin D with fibromyalgia syndrome. *EJMR.* 2020, 7:126-33.
- 2022 Parvez et al. *Cureus* 14(7): e27113. DOI 10.7759/cureus.27113 7 of
- [62] R. D'Souza, G. Lin, T. Oh, A. Vincent, V. Orhurhu, L. Jiang, W. Mauck & W. Qu. Fibromyalgia Symptom Severity and Psychosocial Outcomes in Fibromyalgia Patients with Hypovitaminosis D: A Prospective Questionnaire Study, *Pain Medicine*, Volume 21, Issue 12, December 2020, Pages 3470–3478, <https://doi.org/10.1093/pm/pnz377>
- [63] S. Vincentis, A. Russo, M. Milazzo, A. Lonardo, M. Santis, V. Rochira, M. Simoni & B. Madeo. (2021). How Much Vitamin D is Too Much? A Case Report and Review of the

- Literature. Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets, 21(9), 1653–1659. <https://doi.org/10.2174/1871530320666201007152230>
- [64] Ordem dos Farmacêuticos. Quais são as precauções necessárias para o uso seguro da vitamina D? [Internet] 2023 [cited 2024 Jun 26]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quais-sao-as-precaucoes-necessarias-para-o-uso-seguro-da-vitamina-d/>
- [65] BioRender. Scientific Image and Illustration Software [Internet]. [66] Manuais MSD edição para Profissionais de Saúde. Contraceptivos orais. [Internet] [cited 2024 Aug 6]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/planejamento-familiar/contraceptivos-orais>
- [67] Statista. Share of woman using the contraceptive pill in Europe in 2022, by country. [Internet] [cited 2024 Aug 6]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1063450/birth-control-pill-use-in-europe/>
- [68] Associação para o Planeamento da Família. Pílula – Contraceção hormonal oral. [Internet] [cited 2024 Aug 6]. Available from: <https://apf.pt/informacao-tematica/metodos-contracetivos/pilula-contracecao-hormonal-oral/>
- [69] D. Cooper & P. Patel. Oral Contraceptive Pills. [Updated 2024 Feb 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>
- [70] Psychiatry's Textbook of the Future. Is the Oral Contraceptive Pill Associated with Depression? – A synopsis of the Impact of OC Pills on Mood. [Internet] [cited 2024 Aug 15]. Available from: <https://psychscenehub.com/psychinsights/the-impact-of-oral-contraceptive-pills-on-mood-depression/>
- [71] Medicare. A pílula pode aumentar o risco de depressão? [Internet] [cited 2024 Aug 16]. Available from: <https://www.medicare.pt/mais-saude/saude-mental/pilula-causa-depressao>
- [72] The Conversation. Do hormonal contraceptives increase depression risk? A neuroscientist explains how they affect your mood, for better or worse. [Internet] [cited 2024 Aug 16]. Available from: <https://theconversation.com/os-contraceptivos-hormonais-aumentam-o-risco-de-depressao-uma-neurocientista-explica-como-eles-afetam-seu-humor-para-melhor-ou-pior-233201>
- [73] MAGG. Depressão, falta de desejo sexual, náuseas. Histórias de mulheres para quem a pílula é um veneno. [Internet] [cited 2024 Aug 16]. Available from: <https://magg.sapo.pt/saude/artigos/depressao-falta-de-desejo-sexual-nauseas-historias-de-mulheres-para-quem-a-pilula-e-um-veneno>
- [74] T. Johansson, S. Vinther Larsen, M. Bui, W.Ek, T. Karlsson & Å. Johansson. Population-based cohort study of oral contraceptive use and risk of depression. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. (2023);32-39. doi:10.1017/S2045796023000525
- [75] S. ElHafeez, G. D'Arrigo, D. Leonardis, M. Fusaro, G. Tripepi & S. Roumeliotis (2021). Methods to Analyze Time-to-Event Data: The Cox Regression Analysis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 1302811. <https://doi.org/10.1155/2021/1302811>
- [76] H. Miot. Análise de sobrevivência em estudos clínicos e experimentais. *Jornal vascular brasileiro*, 16(4), (2017) 267–269. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.001604>
- [77] E. Mu & J. Kulkarni. Hormonal contraception and mood disorders. *Australian prescriber*, 45(3), (2022). 75–79. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.025>
- [78] M. Le Guen, C. Schantz, A. Régnier-Loilier & E. Rochebrochard. Reasons for rejecting hormonal contraception in Western countries: a systematic review. *Soc. Sci. Med.* (2021) 284, 114247

- [79] L. McCloskey, K. Wisner, M. Cattán, H. Betcher, C. Stika, C & J. Kiley. Contraception for Women With Psychiatric Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 178(3), (2021) 247–255. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20020154>
- [80] A. Rapkin, M. Morgan, C. Sogliano, G. Biggio & A. Concas. Decreased neuroactive steroids induced by combined oral contraceptive pills are not associated with mood changes. *Fertility and Sterility*, Volume 85, Issue 5, 1371-1378
- [81] T. Meier, W. Drevets, T. Teague, B. Wurfel, B. S. Mueller, J. Bodurka, et al. (2018). Kynurenic acid is reduced in females and oral contraceptive users: Implications for depression. *Brain, Behavior, and Immunity* 67, (2018) 59-64.
- [82] S. Larsen, K. Köhler-Forsberg, V. Dam, A. Poulsen, C. Svarer, P. Jensen, et al. Oral contraceptives and the serotonin 4 receptor: a molecular brain imaging study in healthy women. *Acta Psychiatr Scand.* (2020) 142(4):294–306.
- [83] M. Kraft, P. Rojczyk, T. Weiss, B. Derntl, Z. Kikinis, I. Croy, C. Heller. 2023. Symptoms of mental disorders and oral contraception use: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neuroendocrinol.* (2023) <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2023.101111>.
- [84] A. Mercadante & P. Tadi. Neuroanatomy, Gray Matter. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553239/>
- [85] A. de Wit, S. Booi, E. Giltay, et al. Association of Use of Oral Contraceptives with Depressive Symptoms Among Adolescents and Young Women. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(1):52–59.doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.2838
- [86] C. Skovlund, L. Mørch, L. Kessing, Ø. Lidegaard. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(11):1154–1162. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2387
- [87] K. Hall, J. Steinberg, C. Cwiak, R. Allen, S. Marcus. Contraception and mental health: a commentary on the evidence and principles for practice. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 212 (6), 740–746. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.010>.
- [88] A. de Wit, Y. de Vries, M. de Boer, C. Scheper, A. Fokkema, R. Schoevers, & E. Giltay. (2021). Hormonal contraceptive use and depressive symptoms: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BJPsych open*, 7(4), e110. <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.64>
- [89] J. Gawronska, C. Meads, L. Smith, C. Cao, N. Wang, S. Walker. 2024. Association of oral contraceptive pill use and depression among US women. *J. Affect. Disord.* 344, 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.10.041>.
- [90] Anglia Ruskin University. (2023, November 1). Contraceptive pill users less likely to report depression. *ScienceDaily*. Retrieved September 24, Available from: www.sciencedaily.com/releases/2023/11/231101134755.htm
- [91] A. Pacheco, A. Costa, A. Lanhoso, A. Santos, C. Rodrigues, C. Rebelo, et al. Lisboa: Sociedade Portuguesa da Contraceção; 2020.

Anexos

Anexo 1 - Exemplo de uma composição de um saco parentérico para a nutrição neonatal

Calcolo nutrizione parenterale e/o enterale A.O. Cosenza

Identificativo sacca

Peso utilizzato per il calcolo (kg): 0.99

Giorno nutrizione: Giorno 1

Composizione totale sacca [Infusione + Deflussore (ml 25)]

Totale	Infusione
ml: 43.4 TPH 6% (AA)	ml: 33.0 (2.0 g)
ml: 10.4 Glucosio 50% (CHO)	ml: 7.9 (4.0 g)
ml: 37.5 Acqua per infusioni	ml: 28.5
ml: 3.6 Calcio gluconato 10% (CA)	ml: 2.8 (0.62 mM)
ml: 0.00 Sodio	ml: 0.00 (0.91 mM)
ml: 0.32 Magnesio solfato 1g/10ml (Mg)	ml: 0.24 (0.10 mM)
ml: 0.52 Zinco 10mg/10ml (Solfato)	ml: 0.40
ml: 0.07 Carnitina 1 g/5 ml	ml: 0.05
ml: 2.2 Esafosfina 10 g/100 ml (P)	ml: 1.7 (0.80 mM)
ml: 6.1 ClinOleic 20% (Lipidi)	ml: 4.7 (0.99 g)
ml: 104.2 Volume totale	ml: 79.2
Osmolarità della sacca	551.0 mOsm/l
Osmolarità alla Y	551.0 mOsm/l
Velocità infusione (24h)	3.3 ml/h
Volume da infondere in 24h	79.2 ml
Miscelare i componenti seguendo la successione di stampa.	
kcal non proteiche in infusione	25.2
kcal glucidiche in infusione	15.8
Via di infusione	CVC

Totale apporti pro kilo

	Parenterale
Liquidi ml	80.0
Glucidi g	4.0
Lipidi g	1.0
Aminoacidi g	2.0
Sodio meq	0.92
Potassio meq	0.00
Calcio mg / mM	25.0 / 0.62
Fosforo mg / mM	25.0 / 0.81
Magnesio meq	0.20
Zinco mcg	400.0
Cloro mEq	0.10
Carnitina mg	10.0
Kcal	33.4
Kcal non proteiche	25.4
Glucidi mg/kg/min	2.8
di cui da linee separate:	0.00
di cui da farmaci:	0.00

Nessuna linea separata inserita nel calcolo

Nessun farmaco inserito nel calcolo

Nessun emocomponente inserito nel calcolo

Avvertenze: conservare a temperatura di 2-8° C. Portare a temperatura ambiente prima di somministrare.
Non infondere o interrompere l'infusione se la soluzione non si presenta omogenea. Non aggiungere nulla alla sacca.

Medico prescrivente

Firma del medico

Preparatore

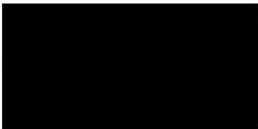
Data e ora

Firma del preparatore

Anexo 2 - Exemplo de uma terapia oncológica prescrita pelo médico



UOC Farmacia
Direttore: [redacted]
UOS Unità Farmaci Antiblastici
Responsabile: [redacted]



[redacted]

U.O. U.O.C. ONCOLOGIA - Day Service CT ONCOLOGIA

Statura	175 cm	Peso	65 Kg	Superficie	1.78 mq
Sede	Carcinoma mammario triplo negativo (TNBC)	Terapia	TRODELVY m-TNBC		
Note	Registro AIFA - Innovativo				
Data	14/03/2024	Giorno	8	N. ciclo	1

Orario/Note	Principio attivo	Dose da somm.	Durata	Preparazione	Via di somm.	% dose
	1 desametasone	4 mg	15'	fis 100	EV	100
	2 ondansetron	8 mg	15'	fis 100	EV	100
	3 Sacituzumab govitecan	650 mg	2h	fis 500	EV	100
	4 Sodio cloruro	100 ml	15'	fis 100	EV	100

Medico esaminatore [redacted]
Controllato da I.P. _____
Somministrato da I.P. _____
PA _____ FC _____ T° _____ Diuresi _____

I
n
f
.
S
o
m
m

Anexo 3 - Panfleto informativo sobre picadas de insetos



Picadas de insetos

Lesões provocadas por insetos como, por exemplo, mosquitos, abelhas, vespas e formigas.



Sintomas

Os sintomas, na maioria dos casos, provocam, no local da picada:

- vermelhidão
- inchaço
- dor
- comichão

Sabia que?

- As picadas podem provocar desde uma irritação local ligeira até reações alérgicas graves e potencialmente fatais.
- Através das picadas, podem ser transmitidas doenças.

O que fazer quando é picado?



- Caso o ferrão esteja na pele, removê-lo com a ajuda de uma compressa húmida ou raspando a unha sobre a área;
- Lavar a área com água fria e sabão;
- Manter a zona limpa e evitar coçar para prevenir infeções;
- Colocar a zona afetada mais elevada e aplicar gelo envolvido numa compressa ou num pano limpo, para diminuir a temperatura e o inchaço;
- Aplicar uma pomada antialérgica ou creme calmante com calamina para aliviar a comichão;
- Se necessário, tomar um analgésico (se não houver nenhuma contraindicação), para controlar a dor.



Prevenção



- Usar repelentes de insetos na pele exposta e por cima da roupa;
- Vestir roupas que protejam as zonas do corpo mais expostas (por exemplo, camisolas de manga comprida, calças compridas e calçado fechado);
- Evitar perfumes fortes e roupas de cores vivas que podem atrair insetos.
- Manter janelas e portas fechadas ou usar telas protetoras.

Quando procurar ajuda?

Sempre que haja:

- Histórico de alergias após picada;
- Dificuldade em respirar ou uma respiração ruidosa;
- Inchaço nas pálpebras, língua, boca e rosto;
- Febre;
- Náuseas ou vômitos;
- Tonturas ou desmaio;
- Dor ou inchaço que não melhoram após alguns dias.



Em caso de dúvidas, consulte o seu farmacêutico.

Referências:

1. CDC. Avoid bug bites. Disponível em: <https://www.cdc.gov/travel/page/avoid-bug-bites>
2. NIOSH fast facts: protecting yourself from stinging insects. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-117/default.html>
3. Tips to prevent and treat bug bites. Disponível em: <https://www.aad.org/public/everyday-care/injured-skin/bites/prevent-treat-bug-bites>

Anexo 4 - Apresentação realizada à equipa da farmácia no âmbito do tema 2



Contracetivos orais e risco de depressão: Existe uma relação causal?

Ana Isabel Silva | Estágio curricular em Farmácia Comunitária | Farmácia Central de Sobreira

1



2

Contraceptivos orais: Mecanismo de ação

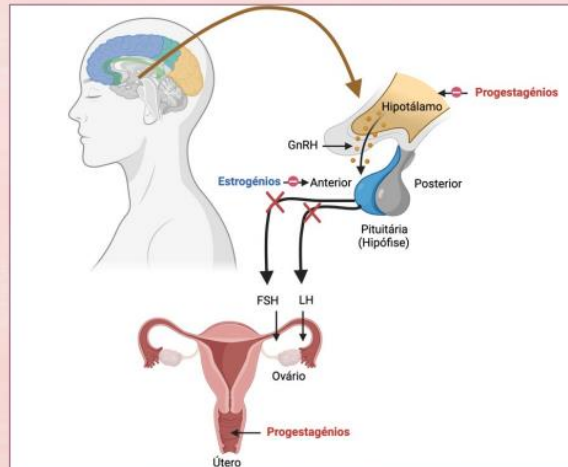


Figura 1: Efeitos dos estrogénios e dos progestagénios presentes nos CO

D. Cooper & P. Patel, Oral Contraceptive Pills, [Updated 2024 Feb 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430824/>
Psychiatry's Textbook of the Future. Is the Oral Contraceptive Pill Associated with Depression? – A synopsis of the Impact of OC Pills on Mood. [Internet] [cited 2024 Aug 15]. Available from: <https://osf.io/8z8vz/>

3

Contraceptivos orais e risco de depressão

Um estudo com 264 557 mulheres avaliou o risco de depressão associado ao início da toma dos contraceptivos orais (CO), bem como o efeito do uso dos mesmos no risco de depressão ao longo da vida.

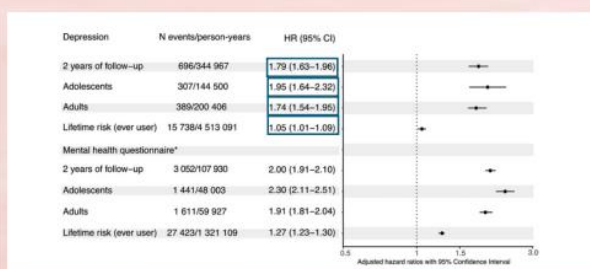


Figura 2: Hazard Ratio (HR) a curto prazo e ao longo da vida do início da toma de contraceptivos orais e a depressão

Conclusões do estudo:

- Os primeiros dois anos de uso do contraceptivo oral pelas mulheres estão associados a uma maior taxa de depressão, em comparação com as que nunca utilizaram;
- O risco é particularmente elevado entre adolescentes;
- As mulheres adultas também experimentaram um aumento do risco;
- A longo prazo, o risco de depressão também foi maior, embora não tão pronunciado quanto no início.

T. Johansson, S. Vintar-Larson, M. Bai, W. Ek, T. Karlsson & Å. Johansson. Population-based cohort study of oral contraceptive use and risk of depression. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. (2023);32:39. doi:10.1017/S2045796023000523
S. ElHafec, G. D'Arrigo, D. Leonardi, M. Furoo, G. Trippi & S. Ramadhinia (2021). Methods to Analyze Time-to-Event Data: The Cox Regression Analysis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 1362811. <https://doi.org/10.1155/2021/1362811>
H. Miot. Análise de sobrevivência em estudos clínicos e experimentais. *Journal vascular brasileiro*, 16(6), (2017) 287–299. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.010104>

4

Contracetivos orais e risco de depressão: Contracetivos orais combinados *versus* minipílula



E. Ma & J. Kulkarni. Hormonal contraception and mood disorders. *Australian prescriber*, 45(3), (2022), 75-79. <https://doi.org/10.18773/auprescriber.2022.024>
M. Le Guen, C. Schatz, A. Régis-Lolier & E. Rochebrochard. Reasons for rejecting hormonal contraception in Western countries: a systematic review. *Soc. Sci. Med.* (2021) 284, 114247

5

Contracetivos orais e depressão: Mecanismos de ação propostos

Existe um subgrupo de mulheres que são particularmente vulneráveis a distúrbios de humor durante as flutuações hormonais.

Fases reprodutivas como a puberdade, o período pré-menstrual, a gravidez, o pós-parto e transição para a menopausa estão associados a um aumento da prevalência de sintomas psiquiátricos, especialmente a depressão.

1. Diminuição de esteroides neuroativos

Estudo observacional → Contracetivos orais estão associados à redução significativa de esteroides neuroativos → Agonistas do recetor GABA

Os medicamentos antidepressivos, como os tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, aumentam esses moduladores esteroides neuroativos e a atividade do recetor GABA.

- Crucial na modulação do afeto e adaptação ao stress;
- Alterações nas suas concentrações estão ligadas à fisiopatologia de distúrbios psiquiátricos e hormonais, como a depressão grave.

Apesar disso, o estudo concluiu que a supressão destes neuroesteroides não afeta o humor, pelo menos em mulheres psicologicamente saudáveis.

L. McCloskey, K. Winter, M. Cattas, H. Becker, C. Sitka, C & J. Kiley. Contraception for Women With Psychiatric Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 178(3), (2021) 247-255. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20020114>
A. Rapkin, M. Morgan, C. Sogliano, G. Biggio & A. Concas. Decreased neuroactive steroids induced by combined oral contraceptive pills are not associated with mood changes. *Fertility and Sterility*, Volume 85, Issue 5, 1371-1378

6

Contracetivos orais e depressão: Mecanismos de ação propostos

2. Ácido quinurénico reduzido

- Há evidências que indicam que a desregulação imunológica desempenha um papel central em certos transtornos depressivos;
- Os mecanismos pelos quais os mediadores inflamatórios contribuem para a fisiopatologia da depressão permanecem incompreendidos.

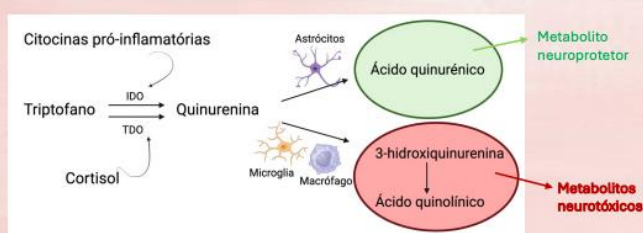


Figura 3: Via da quinurenina

Durante estados inflamatórios, há um aumento predominante da formação de metabólitos neurotóxicos no cérebro, superando a produção de ácido quinurénico.

Foi identificada uma diminuição dos níveis de ácido quinurénico e um aumento nos níveis da proteína C reativa (PCR) em mulheres que utilizavam pilulas contracetivas, em comparação com não usuárias.

T. Meier, W. Drewe, T. Teague, B. Wurfel, B. S. Mueller, J. Bodarka, et al. (2018). Kynurenic acid is reduced in females and oral contraceptive users: Implications for depression. *Brain, Behavior, and Immunity* 67, (2018) 59-64.

7

Contracetivos orais e depressão: Mecanismos de ação propostos

3. Ligação cerebral do recetor de serotonina marcadamente menor

- O recetor de serotonina tem sido considerado um alvo promissor no tratamento do transtorno depressivo maior.

A sua estimulação está associada a efeitos antidepressivos de ação rápida.

- Um estudo revelou que as usuárias de CO apresentaram uma diminuição significativa na ligação cerebral ao recetor de serotonina, em comparação com as não usuárias.

As hormonas sexuais, como o estradiol e a progesterona, têm efeitos diretos sobre os neurónios serotoninérgicos, podendo influenciar várias etapas da sinalização da serotonina, incluindo a sua síntese, degradação, recaptação, disparo neuronal e a disponibilidade dos recetores pós-sinápticos em neurónios não serotoninérgicos.

A razão pela qual o uso de CO está associado à redução na ligação ao recetor de serotonina ainda não é clara, podendo estar relacionada a efeitos diretos dos esteroides sintéticos presentes nas pilulas contracetivas ou à supressão dos níveis hormonais endógenos causada pelo uso de contracetivos hormonais.

J.S. Larsen, K. Köhler-Fornberg, V. Dam, A. Poulsen, C. Svarer, P. Jensen, et al. Oral contraceptives and the serotonin 4 receptor: a molecular brain imaging study in healthy women. *Acta Psychiatr Scand.* (2020) 142(4):294-306.

8

Contraceptivos orais e depressão:

Influência da idade e da predisposição individual

Alguns estudos sugerem que a idade do primeiro uso de CO pode estar associada a um risco aumentado de depressão.



As mulheres que começaram a usar contraceptivos durante a adolescência parecem ter uma maior probabilidade de desenvolver o primeiro episódio depressivo na idade adulta.

A adolescência é uma fase crítica e sensível ao surgimento de transtornos mentais e o uso de contraceptivos nesse período pode interferir no desenvolvimento cerebral normal, que depende das flutuações hormonais endógenas naturais.

A supressão das hormonas sexuais pode alterar o desenvolvimento do cérebro e influenciar comportamentos que dependem das flutuações hormonais.

- Hormonas como o estradiol, testosterona e LH estão relacionadas ao desenvolvimento da substância cinzenta e substância branca do cérebro durante essa fase.
- Foram observadas mudanças no volume e função cerebral em mulheres que usaram CO em comparação com aquelas que tinham ciclos menstruais naturais.

M. Knuth, P. Rejzelsky, T. Weiss, B. Denit, Z. Kikinis, J. Croy, C. Heller. 2023. Symptoms of mental disorders and oral contraception use: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neuroendocrinol.* (2023) <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2023.101111>.
A. Mercaderes & P. Tadi. Neuroanatomy, Gray Matter. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555236/>

A. de Wit, S. Bhoj, E. Gilray, et al. Association of Use of Oral Contraceptives With Depressive Symptoms Among Adolescents and Young Women. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(1):52–59. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.2838

9

Contraceptivos orais e depressão:

Influência da idade e da predisposição individual

Estudos científicos

- Num estudo de coorte com 1010 adolescentes acompanhadas durante nove anos, concluiu-se que as meninas que utilizavam CO aos 16 anos apresentavam índices mais elevados de sintomas depressivos. No entanto, o uso de CO não mostrou uma associação com sintomas depressivos quando todas as faixas etárias foram combinadas e, por isso, as evidências não foram suficientes para confirmar uma associação definitiva entre o uso de contraceptivos e os sintomas depressivos em mulheres jovens.
- Outro estudo, realizado na Dinamarca com mais de um milhão de mulheres, concluiu que adolescentes apresentavam maior vulnerabilidade ao uso subsequente de antidepressivos e ao primeiro diagnóstico de depressão após o uso de CO, em comparação com mulheres de 20 a 34 anos.

Fatores como predisposição genética e de stress psicossociais também parecem ser precursores importantes para deficiências nos neurotransmissores, como a serotonina, a noradrenalina e o GABA, que desempenham papéis cruciais na saúde mental.

Dada a possibilidade de uma redução desses neurotransmissores com a toma de CO, nessas situações essa disfunção pode ser exacerbada.

C. Skovlund, L. March, L. Kessing, Ø. Lidegaard. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(11):1154–1162. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2387
K. Hall, J. Steinberg, C. Cwiak, R. Allen, S. Marcus. Contraception and mental health: a commentary on the evidence and principles for practice. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 212 (6), 740–746. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.010>

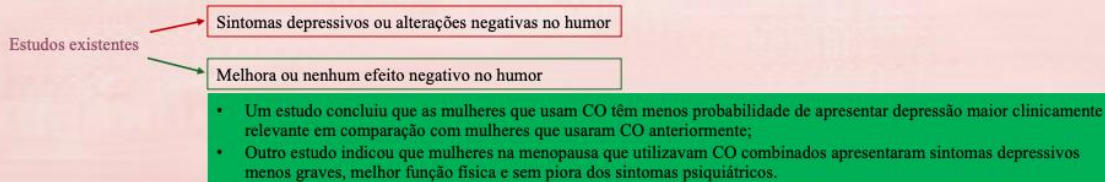
10

Contraceptivos orais e depressão:

Estudos discordantes

A relação entre o uso de CO e o desenvolvimento de depressão tem sido amplamente investigada, mas os resultados permanecem inconsistentes.

Numa revisão sistemática e meta-análise com 22 estudos, observou-se que, na sua maioria, o uso de CO não estava significativamente associado ao desenvolvimento de sintomas depressivos na população geral. No entanto, foi detetado um aumento no risco de sintomas mentais em subgrupos específicos, particularmente em adolescentes. Noutra revisão sistemática de 12 ensaios clínicos randomizados foi concluído que nenhum dos contraceptivos hormonais estudados foi capaz de causar um aumento significativo de sintomas depressivos.



A complexidade da relação entre CO e depressão, com fatores como idade, formulações de contraceptivos e predisposição individual tem influência nos resultados e, por isso, mais estudos são necessários para uma compreensão mais precisa desta relação.

A. de Wit, V. de Vries, M. de Boer, C. Scheper, A. Folkema, R. Schoevers, & E. Gilray. (2021). Hormonal contraceptive use and depressive symptoms: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BJPsych open*, 7(4), e110. <https://doi.org/10.1192/bpo.2021.64>
J. Gervinckx, C. Meir, L. Smith, C. Cao, N. Wang, S. Walker. 2024. Association of oral contraceptive pill use and depression among US women. *J. Affect. Disord.* 344, 132-140. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.10.041>
Anglia Ruskin University. (2023, November 1). Contraceptive pill users less likely to report depression. *ScienceDaily*. Retrieved September 24, Available from: <https://www.sciencedaily.com/topics/2023/11/23/11/11/237452.htm>

11

Papel do farmacêutico na gestão desta temática

A relação entre o uso de CO e a depressão está ainda a ser investigada, com alguns estudos que apresentam resultados divergentes;

Os dados disponíveis atualmente indicam que o seu uso é seguro e não está diretamente associado ao desenvolvimento de depressão;

De acordo com o Consenso sobre Contraceção de 2020, não há evidência científica de que os CO causem depressão em mulheres saudáveis.

- O farmacêutico deve adotar uma abordagem proativa com utentes que possuem antecedentes de perturbações de humor, realizando um acompanhamento clínico contínuo para monitorar possíveis sintomas afetivos.
- É essencial que o farmacêutico eduque os pacientes sobre os benefícios do uso de CO, particularmente na prevenção de uma gravidez indesejada e no período pós-parto, uma vez que estes eventos estão associados a um maior risco de sobrecarga emocional e problemas mentais adicionais.

A combinação do conhecimento científico atualizado e competências clínicas tornam o farmacêutico uma peça-chave na deteção precoce de possíveis complicações relacionadas à saúde mental das mulheres que utilizam CO e no aconselhamento sobre alternativas contraceptivas para pacientes com predisposição a transtornos de humor.

A. Pacheco, A. Costa, A. Lanhoso, A. Santos, C. Rodrigues, C. Rebelo, et al. Consenso sobre contraceção 2020 [Internet]. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Contraceção; 2020. Available from: https://www.socp.pt/images/SPOC_Consenso_2020_nova_21julho2021_digital_book_web.pdf

12



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt
2023 - 2024