



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Renata Sofia Cravo Gomes

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Renata Sofia Cravo Gomes

Hospital Privado Trofa - Trofa Saúde

Farmácia Ribeirão

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Alexandra Carvalho

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Conceição Santos

Setembro 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 referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 26 de setembro de 2024

Renata Sofia Cravo Gomes

Resumo

Este relatório consiste numa exposição das atividades e temas realizados durante o estágio curricular do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas, que se deu entre março e agosto de 2024, nas duas vertentes de farmácia hospitalar e farmácia comunitária.

Aqui, são abordadas as contextualizações dos estágios, realizados no hospital privado da Trofa, pertencente ao grupo Trofa Saúde, sob a orientação da Dra. Alexandra Carvalho, e também na Farmácia de Ribeirão, sob orientação da Dra. Conceição Santos. O relatório inclui cronogramas detalhados sobre as atividades e funções desempenhadas ao longo do estágio nestes locais, assim como uma breve explicação das mesmas. Adicionalmente, são explicadas algumas atividades desenvolvidas em cada vertente do estágio.

A nível da farmácia hospitalar, as atividades destacadas são “uso de lactulose e rifaximina no tratamento de encefalopatia hepática”, “monitorização dos níveis séricos de vancomicina”, “uso de tetracosactido no diagnóstico da doença de Addison” e “escolha de antibiótico em infeção por E. coli”.

Na componente de farmácia comunitária são referidas as atividades “a necessidade do uso de protetor solar”, “uso de inibidores da cicloxigenase em asmáticos” e “avaliação dos níveis de glicemia e colesterol”.

Os temas abordados foram escolhidos devido à sua relevância a nível farmacêutico e pessoal, assim como a sua pertinência na atualidade. O primeiro tema é intitulado de “risco trombótico associado ao uso de contraceptivos orais combinados” e aborda a importância dos contraceptivos hormonais orais combinados, mas principalmente o risco trombótico que estes acarretam. Considerando que uma grande parte da população feminina utiliza estes medicamentos durante longos períodos, é importante ter em conta os seus perigos e abordar formas mais seguras de contraceção.

O segundo tema, “transtorno do défice de atenção e hiperatividade: novas alternativas terapêuticas com fármacos não psicostimulantes” aborda possíveis alternativas ao uso de estimulantes do sistema nervoso central, que são também consideradas drogas de abuso, nesta condição que tem vindo a ser cada vez mais diagnosticada na atualidade.

Agradecimentos

A conclusão deste estágio representa o culminar de uma jornada intensa e desafiadora, repleta de aprendizados e crescimento pessoal. Não teria sido possível sem o apoio e a inspiração de muitas pessoas a quem gostaria de expressar minha mais profunda gratidão.

Queria agradecer primeiramente aos meus pais, que sempre me apoiaram e me deram as ferramentas necessárias para construir o meu futuro. À minha irmã por me orientar e por toda a ajuda que me deu, assim como pelas palavras de incentivo.

À minha orientadora de estágio, Doutora Professora Beatriz Quinaz, agradeço pela disponibilidade e ajuda oferecida no decorrer do estágio curricular.

À Doutora Alexandra Carvalho, que me guiou e acompanhou pelo estágio em farmácia hospitalar, por ter tornado aqueles dois meses numa das melhores fases em todo o meu percurso académico. Por me ter ensinado e incentivado a crescer como futura profissional de saúde e por ter sido sempre tão acolhedora e compreensiva.

A toda a equipa da Farmácia de Ribeirão, que tornou o estágio em farmácia comunitária numa experiência tão positiva. Agradeço a constante disponibilidade para me ensinarem e guiarem o meu percurso durante os quatro meses em que lá estive.

Um especial agradecimento aos meus amigos, que sempre me ajudaram e apoiaram ao longo da minha vida. São a minha segunda família e porto seguro.

Ao meu namorado, pelas palavras de conforto e apoio, por acreditar em mim e por ser a minha paz.

A todos, muito obrigada!

Índice geral

Declaração de Integridade.....	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos	v
Índice de Tabelas	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
Atividade 1: Uso de lactulose e rifaximina no tratamento de encefalopatia hepática	4
Atividade 2: Monitorização dos níveis séricos de vancomicina	6
Atividade 3: Uso de tetracosactido no diagnóstico da doença de Addison.....	8
Atividade 4: Escolha de antibiótico em infeção por E. coli	10
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária.....	11
1 - Contextualização do estágio curricular	11
2 - Cronograma e sua explicação	12
Atividade 1: A necessidade do uso de proteção solar.....	14
Atividade 2: Uso de Inibidores da cicloxigenase em asmáticos	16
Atividade 3: Avaliação dos níveis de glicemia e colesterol	18
Parte 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1 – Risco Trombótico Associado ao Uso de Contracetivos Orais Combinados... 20	
Introdução	20
Evolução dos Contracetivos Orais Combinados.....	20

Coagulação sanguínea	21
Risco trombótico associado aos contraceptivos orais combinados	24
Fatores que causam trombofilia	24
Mecanismos associados ao risco trombótico causado pela toma de COCs	25
Comparação do risco trombótico em diferentes COCs	26
Escolha do método contraceptivo em mulheres com trombofilia	26
O futuro dos contraceptivos orais combinados	27
Conclusão	28
Tema 2 – Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: novas alternativas terapêuticas com fármacos não psicostimulantes	29
Introdução	29
Fisiopatologia do TDAH	30
Evolução do tratamento farmacológico do TDAH	30
Psicostimulantes utilizados no tratamento do TDAH	31
Efeitos adversos do uso de psicostimulantes	32
Não psicostimulantes utilizados no tratamento do TDAH.....	33
Benefícios do uso de não psicostimulantes no tratamento de TDAH	35
Conclusão	36
Conclusão global	38
Bibliografia	39
Anexo 1. Protocolo para a Utilização da Vancomicina	50

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar no Hospital Trofa Saúde - Trofa	2
Tabela 2 - TDM vancomicina, ajustes da dose	7
Tabela 3 - Resultados de testes sugestivos de doença de Addison	8
Tabela 4 - TSA realizado no Hospital Privado Trofa, relativo à E. coli isolada.....	10
Tabela 5 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária na Farmácia de Ribeirão	12

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

4-AP - 4-aminofenazona

ACTH - hormona adrenocorticotrópica

AIA - asma induzida por aspirina

AINE - anti-inflamatório não esteroides

AMPc - adenosina monofosfato cíclica

BUN - nitrogénio ureico

CHE - colesterol esterase

CHO - colesterol oxidase

COC - contraceptivos orais combinados

COX - cicloxygenase

COXIBs - inibidores da cicloxygenase

E4 – estetrol

EE - etinilestradiol

EH - encefalopatia hepática

ESBL - beta-lactamases de espectro alargado

FDA - *federal drug administration*

GOD - glucose oxidase

MAO - monoamina oxidase

PCA - proteína C ativada

PGE2 - prostaglandina E2

POD - peroxidase

PS - proteína S

PVP - preço de venda ao público

RA - risco absoluto

RMN - ressonância magnética nuclear

TDAA - transtorno de défice de atenção e hiperatividade

TDM - monitorização terapêutica de fármacos

TEV - tromboembolismo venoso

tPA - ativador do plasminogénio tecidual

TSA - testes de suscetibilidade a antibióticos

Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia hospitalar teve a duração de dois meses, iniciando-se a 4 de março de 2024 e terminando a 30 de abril de 2024, contando com uma média de 135 horas mensais. Este foi realizado no Hospital Privado da Trofa, pertencente ao Grupo Trofa Saúde, que integra uma vasta rede de Unidades Hospitalares por todo o país. Este hospital foi pioneiro na fundação do Grupo Trofa Saúde, em 1999, estando localizado na rua António Sá Couto de Araújo, no concelho da Trofa. Além dos habitantes do concelho onde se insere, este hospital conta também com uma grande afluência de utentes de Santo Tirso e Famalicão. O Hospital Privado da Trofa oferece serviços em várias especialidades, médicas e não médicas, entre os quais medicina geral e familiar, medicina interna, medicina dentária, cardiologia geral e pediátrica, cirurgia geral, pediátrica e plástica, gastroenterologia, ginecologia e obstetrícia, neurologia, ortopedia, pneumologia, podologia, psicologia, urologia, entre outros.

O horário de funcionamento dos Serviços Farmacêuticos neste hospital é das 9 horas às 18 horas de segunda-feira a sexta-feira. A equipa da farmácia hospitalar é composta pela farmacêutica Dra. Alexandra Carvalho, sendo esta também a orientadora de estágio.

Este estágio tem como objetivo proporcionar conhecimentos e experiência a nível da farmácia hospitalar, nomeadamente uma maior compreensão dos fármacos de uso exclusivo hospitalar, do acompanhamento clínico de doentes em internamento e satisfação dos vários pedidos dos serviços hospitalares.

2 - Cronograma e sua explicação

Na tabela abaixo, encontram-se as principais atividades desenvolvidas ao longo dos dois meses de estágio, no Hospital Privado da Trofa.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar no Hospital Trofa Saúde - Trofa

Atividades	Mês	
	Março	Abril
Validação de prescrições	✓	✓
Preparação da dose unitária	✓	✓
Fracionamento e reembalamento de comprimidos	✓	✓
Satisfação de pedidos dos serviços	✓	✓
Armazenamento e reposição de stocks	✓	✓
Contagem do cofre de estupefacientes e psicotrópicos	✓	✓
Dispensa de estupefacientes e psicotrópicos	✓	✓
Realização do inventário	✓	

O dia habitual na farmácia hospitalar inicia-se com a análise e validação das prescrições médicas de cada utente internado. É de extrema importância analisar a posologia receitada, principalmente em casos especiais, como quando o paciente é uma criança e, conseqüentemente, tem de ser calculada a dose do medicamento tendo em conta o seu peso. Também é preciso averiguar as alergias do paciente, principalmente quando é prescrito um antibiótico, pois existem vários casos de alergia às penicilinas, por exemplo. É preciso ter também em atenção as interações medicamentosas, dosagens máximas, duplicações de prescrições, assim como a pertinência da medicação prescrita. Quando é detetado algum erro na prescrição em qualquer destes parâmetros, é necessário entrar imediatamente em contacto com o médico prescritor, para que seja efetuada a correção da medicação. Durante este processo de validação, pode ser necessária a avaliação das análises clínicas do paciente e de exames efetuados, assim como o seu diário clínico. Adicionalmente, é recorrente a necessidade de pesquisar sobre certos medicamentos ou tratamentos, recorrendo sempre a fontes de informação confiáveis.

Estando todas as prescrições validadas, é preparada a dose unitária. Esta consiste na preparação de gavetas, contendo a medicação de cada utente. Estas estão devidamente

etiquetadas com o nome e quarto do doente e divididas pelas fases do dia (manhã, tarde, noite), facilitando a posterior administração da medicação. Pode também haver alteração de prescrições durante o dia e, caso isso aconteça, é necessário adicionar ou remover certos medicamentos das gavetas. Às sextas-feiras, a dose unitária é preparada em triplicado, pois a farmácia está fechada aos fins de semana.

Ocasionalmente, são receitadas doses medicamentosas que implicam o fracionamento do comprimido, tendo em atenção que pode ser necessária a consulta do RCM do medicamento em questão para verificar se este, de facto, pode ser dividido. O farmacêutico deve, num ambiente devidamente esterilizado, dividir o comprimido e reembala-lo. Neste processo, é necessário colocar uma etiqueta na nova embalagem com a indicação do nome da substância ativa, dose, lote e data de validade. Para a data de validade, é ignorada a data original, pois, após fracionamento, esta passa a ser de seis meses. Adicionalmente, deve ser preenchido um documento de fracionamento de comprimidos, para que fique registado o ocorrido.

Os estupefacientes e psicotrópicos encontram-se armazenados num cofre dentro da farmácia, pois necessitam de um cuidado especial, e a sua dispensa é rigorosa e fortemente controlada. Estes devem ser contados regularmente e, aquando da sua dispensa, é necessário preencher um formulário, denominado anexo V, quando o pedido provém do próprio hospital, ou o anexo VII, se se tratar de outro hospital. É obrigatório, também, o preenchimento do ficheiro Excel que contém enumerados todos os estupefacientes e psicotrópicos dispensados a utentes ou serviços.

Outra atividade realizada diariamente era a satisfação de pedidos. Esta consiste na separação de medicação, soros, detergentes e outros, a pedido de diferentes serviços hospitalares, como consulta externa, internamento, urgência, medicina dentária, entre outros.

O inventário é feito trimestralmente e, nesse dia, é contada manualmente uma parte ou a totalidade do stock da farmácia, havendo também o seu registo digital no sistema de administração THOM, sistema informático este desenvolvido pelo grupo Trofa Saúde.

Ao longo deste estágio, foram realizadas todas estas atividades regularmente, assim como outras descritas abaixo, havendo também integração na equipa hospitalar, sendo esta uma oportunidade extremamente enriquecedora a nível profissional e pessoal.

Atividade 1: Uso de lactulose e rifaximina no tratamento de encefalopatia hepática

No decorrer do estágio curricular, surgiram dois casos clínicos de doentes que sofriam de encefalopatia. O primeiro caso tratava-se de um utente alcoólatra que ainda mantinha uma função hepática preservada. É possível que isto se deva ao facto de o seu abuso das bebidas alcoólicas ser recente, no entanto muito preocupante. Desta forma, as concentrações de amónia elevaram, ao ponto de causarem um quadro de encefalopatia que tinha de ser tratado prontamente. No dia seguinte, surge outro utente alcoólatra, desta vez, um caso comum de encefalopatia hepática de grau 2.

A encefalopatia hepática (HE) ocorre normalmente em pessoas com doença hepática grave e trata-se de uma complicação que causa deterioração da função cerebral. Isto acontece porque há acumulação sanguínea de substâncias tóxicas, como a amónia, que não são devidamente removidas pelo fígado e chegam ao cérebro, causando sintomas como confusão, desorientação, sonolência, alterações comportamentais, entre outros [1].

Em ambos os casos clínicos, foi prescrito tiamina, tiaprida e lactulose. Em casos de alcoolismo, é essencial a administração de tiamina (vitamina B1), de modo a prevenir encefalopatia de Wernicke, causada por uma deficiência grave de vitamina B1, derivada da ingestão excessiva de álcool [2,3]. A tiaprida atua a nível cerebral e é um antagonista seletivo dos recetores D2 e D3 da dopamina, tendo atividade ansiolítica. Adicionalmente, apresenta efeito a nível dos tremores, agitação e alucinações. Este medicamento tem a vantagem de não causar dependência nem depressão respiratória, sendo então muito utilizado para controlar a agitação psicomotora, ajudando a combater a síndrome de abstinência alcoólica [4].

O xarope de lactulose foi prescrito na posologia de 10 g/15 mL, três vezes ao dia, em ambos os casos, para tratar os quadros de encefalopatia. A lactulose é um dissacarídeo não absorvível, classificado como laxante osmótico e, normalmente, é utilizado em casos de obstipação [5]. No entanto, este fármaco tem vindo a ser utilizado como primeira linha tratamento da encefalopatia hepática, uma vez que diminui a absorção de amónia. Inicialmente, devem ser administradas 10 a 30 g (15 a 45 mL) de lactulose, a cada 1 ou 2 horas, até ocorrer evacuação. Posteriormente, é recomendada a dose de 10 a 30 g, oralmente, duas a quatro vezes ao dia [6].

No cólon, a lactulose sofre metabolização pelas bactérias, sendo convertida em ácido acético e ácido láctico, diminuindo, assim, o pH do meio e, conseqüentemente,

diminuindo a quantidade de bactérias produtoras de urease no intestino. Isto também facilita a conversão de amoníaco em amónia, que é menos facilmente absorvida pelo intestino, sendo excretada mais facilmente [7].

Ao validar estas prescrições, foi feita alguma pesquisa no que toca aos tratamentos recomendados para a encefalopatia hepática e, em muitos artigos e *guidelines*, era referida a combinação de lactulose e rifaximina. A antibioterapia tem vindo a ser utilizada no tratamento da EH, uma vez que altera a microbiota intestinal, de modo a criar um microbioma mais favorável, que resulte numa menor produção de amónia pelas bactérias endógenas. Dentro desta categoria de fármacos, a rifaximina é atualmente o preferido para o tratamento da EH. Este antibiótico oral é muito pouco absorvido e é de largo espectro, tendo atividade contra bactérias gram positivo, gram negativo aeróbicas e bactérias anaeróbicas. Embora ainda não esteja provado, acredita-se que a rifaximina consiga aumentar a função da barreira intestinal, reduzindo a translocação bacteriana intestinal, a inflamação sistémica e a disfunção imunológica associada à cirrose. A posologia recomendada para tratamento da EH é um comprimido de 550 mg, de doze em doze horas. Num ensaio clínico multicêntrico, a rifaximina associada à lactulose manteve a remissão da EH melhor do que a lactulose isoladamente. Viu-se também a redução do número de hospitalizações devido a EH. É de notar que, embora a rifaximina seja geralmente bem tolerada, a lactulose deve ser utilizada isoladamente como tratamento de primeira linha, sendo a rifaximina usada como terapia complementar, se necessário [6].

Considerando a gravidade de ambos os casos clínicos, entrou-se em contacto com o médico, de modo a explicar as várias linhas de tratamento da EH e falando na possibilidade de incorporar a rifaximina na prescrição, de modo a combater mais eficazmente a EH. Assim sendo, foi alterada a prescrição, passado a ser administrado o antibiótico em questão, juntamente com a lactulose. Ambos os pacientes tiveram melhoras efetivas a nível da encefalopatia.

Esta atividade reforçou a importância da colaboração entre farmacêuticos hospitalares e médicos, que é crucial na melhoria dos cuidados de saúde. Ao trabalharem em conjunto para ajustar prescrições e explorar alternativas terapêuticas, podem otimizar os tratamentos, garantindo assim a sua segurança e eficácia.

Atividade 2: Monitorização dos níveis séricos de vancomicina

No início do estágio, um utente foi internado no Hospital Privado da Trofa, tendo sido transferido de outro hospital, com um diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade, estando já a ser tratado com ceftriaxona e azitromicina. Foram colhidas uroculturas e hemoculturas, no entanto, uma vez que já se tinha iniciado a antibioterapia, estas deram um falso negativo. O seu quadro clínico foi agravando, com uma subida do nível de proteína C reativa (PCR), assim como leucocitose e neutrofilia. Por este motivo, foi decidido que seria melhor escalar o antibiótico, passando a ser utilizado piperaciclina + tazobactam. No entanto, o doente queixava-se continuamente de dores lombares, que se foram agravando, levando à realização de uma tomografia computadorizada (TAC) dorso-lombar, uma ressonância magnética nuclear (RMN), assim como recolha de culturas da biópsia do osso. Os resultados da RMN indicaram espondilodiscite nas vértebras D7 e D8. Esta condição trata-se de uma infeção, na maioria das vezes bacteriana, e afeta as vertebrae e os discos intervertebrais, tendo a *Staphylococcus aureus* como agente infeccioso mais frequente [8]. Nestas circunstâncias, a vancomicina, associada a uma cefalosporina de terceira geração, é a antibioterapia de primeira linha [9, 10]. Deste modo, cessou-se a antibioterapia anterior, iniciando-se o tratamento empírico com vancomicina 1g, duas vezes ao dia, e ceftriaxona 2g, duas vezes ao dia.

Durante o estágio, foi escrito um protocolo de monitorização dos níveis séricos de vancomicina, para ser utilizado no Hospital Privado da Trofa, presente no anexo 1.

A concentração de vancomicina deve ser monitorizada primeiramente antes da quarta toma e posteriormente a cada 2 dias, uma vez que o utente possui uma infeção grave, sendo também hemodinamicamente instável [11]. A monitorização terapêutica de fármacos (TDM) trata-se da prática clínica de doseamento de medicamentos específicos em certos intervalos de tempo, tendo como objetivo manter uma concentração constante de fármaco na corrente sanguínea [12].

As concentrações ideais de vancomicina são de 10 a 15 mg/L para infeções leves e de 15 a 20 mg/L para infeções graves. Valores inferiores a 10 mg/L podem causar falha terapêutica e induzir resistência bacteriana, enquanto valores superiores a 20mg/L podem gerar nefrotoxicidade. É essencial ter em conta o peso e *clearance* de creatinina do paciente para administrar a dose correta de vancomicina, devendo a dose de ataque ser de 25 a 30 mg/kg/dose [13].

Tabela 2 - TDM vancomicina, ajustes da dose [Anexo 1]

Ajustes da dose	
Nível sérico	Ajuste da dose
< 9,9 mg/L	Aumentar dose em 50%
10 – 14,9 mg/L	Aumentar dose em 25%
15 – 20,9 mg/L	Manter dose
21 – 24,9 mg/L	Reduzir dose em 25%
25 – 30 mg/L	Reduzir dose em 50%
> 31mg/L	Suspender tratamento por 24h e reintroduzir seguindo as indicações baixo:
Reintrodução	
< 9,9 mg/L	Reduzir dose em 25%
10 – 19,9 mg/L	Reduzir dose em 50%
20 – 24,9 mg/L	Reduzir dose em 75%
> 25 mg/L	Não administrar nova dose, fazer nova colheita após 24h

A tabela 2, pertencente ao anexo 1, indica como proceder para ajustar as doses de vancomicina, dependendo da sua concentração sérica. Na primeira colheita de sangue, o paciente apresentava uma concentração subterapêutica do antibiótico (9,73 mg/L), pelo que a dose teve de ser aumentada em 50%, passando a ser administrado 1g de fármaco, três vezes ao dia. Dois dias depois, os níveis séricos do fármaco apresentavam-se dentro dos limites terapêuticos (17,32 mg/L), não sendo necessário mudar a dose. No entanto, na terceira colheita, a concentração de vancomicina encontrava-se nos 23,05 mg/L, tendo de se reduzir a dose em 25%, passando esta para 750 mg, administrada três vezes ao dia. Seria de esperar uma diminuição do nível sérico de vancomicina a este ponto, no entanto, a seguinte colheita revelou uma concentração sérica de 40,20 mg/L, o que pode ter graves implicações na saúde do paciente. Por este motivo, e, seguindo a tabela acima, cessou-se o tratamento por 24h, colhendo-se uma nova amostra após esse tempo, que revelou uma concentração de vancomicina de 11,99 mg/L. Deste modo, foi reintroduzido o antibiótico, com um ajuste de menos 50% da dose anterior, passando então para 375 mg de vancomicina, três vezes ao dia. Este esquema de monitorização foi mantido ao longo de 42 dias, após os quais a antibioterapia foi suspensa. Posteriormente foi preciso vigiar sintomas e sinais, como febre e dor. É preciso também monitorizar o estado da paciente 4 a 6 semanas após suspensão da antibioterapia [14].

O farmacêutico hospitalar possui, portanto, um papel de grande importância no que toca à TDM, tendo conhecimentos sobre os efeitos adversos dos medicamentos, a sua farmacocinética e sendo, também, responsável pela preparação de protocolos de monitorização de fármacos, que são de grande importância para a TDM.

Atividade 3: Uso de tetracosactido no diagnóstico da doença de Addison

Um doente, com episódios recorrentes de hipercalemia, deu entrada no Hospital Privado da Trofa com um quadro clínico de hipercalemia, hiponatremia e pancitopenia *de novo*. As análises bioquímicas revelaram também insuficiência renal, demonstrada pelos elevados níveis de creatinina, ureia e nitrogénio ureico (BUN). Adicionalmente, o utente estava também a ter episódios de hipoglicemia. Considerando todos estes sinais, foi feita uma pesquisa da possível causa destes sintomas, a nível de farmácia hospitalar, revelando-se uma suspeita de doença de Addison.

A doença de Addison trata-se de uma insuficiência adrenal e resulta da diminuição de produção de hormonas esteroides, nomeadamente cortisol, androgénios e aldosterona. Isto acontece porque há falência das glândulas suprarrenais, produtoras dessas hormonas [15]. O hipoadrenocorticismismo pode ser causado por um processo autoimune, por uso contínuo de fármacos que bloqueiam a síntese de corticoides, como o cetoconazol ou o etomidato, ou por destruição das glândulas adrenais por diversas razões. Os mineralocorticoides estimulam a reabsorção de sódio e a excreção de potássio, portanto é natural que, em caso de deficiência destas hormonas, ocorra hiponatremia e hipercalemia [16].

Tabela 3 - Resultados de testes sugestivos de doença de Addison

	Valores indicativos	Valores verificados
Na ⁺ sérico	< 135 mmol/L	✓
K ⁺ sérico	> 5 mmol/L	✓
N ⁺ /K ⁺ sérico	< 30:1	✓
Glicemia em jejum	< 50 mg/dL	✓
BUN	> 20 mg/dL	✓
Hematócrito	Elevado	X
Leucócitos	Baixo	✓
Linfócitos	Linfocitose relativa	✓
Eosinófilos	Aumentado	X

Como demonstrado na tabela acima, as análises ao sangue do utente demonstraram uma grande probabilidade de se tratar da doença de Addison. Por este

motivo, foi decidido que se deveria fazer o teste de diagnóstico para esta patologia. Para isso, é necessária a administração de tetracosactido. Este fármaco é um análogo sintético da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) e estimula a secreção de glucocorticoides pelas glândulas suprarrenais. É usado para o tratamento de doenças neurológicas, reumáticas, cutâneas, entre outras, mas é também um meio de diagnóstico para investigação de insuficiência adrenocortical [17]. No que toca à insuficiência adrenal, os níveis aleatórios de cortisol por si só, geralmente, não são adequados para diagnóstico uma vez que são libertados de forma pulsátil, havendo então grandes flutuações das concentrações. De forma geral, é normal os níveis de cortisol serem mais elevados no início da manhã, diminuindo à noite. Adicionalmente, há vários fatores exógenos que afetam as concentrações hormonais. Nos testes de tetracosactido para diagnóstico de insuficiência adrenal podem ser utilizadas duas doses: 1 µg ou 250 µg [18]. Apesar do teste de 1 µg se mostrar mais eficaz, a farmácia do hospital apenas tinha disponível o de 250 µg, pelo que foi o método escolhido. Concentrações de cortisol abaixo de 18 µg /dL, após administração de tetracosactido, indicam uma função adrenal insuficiente [19]. A doença de Addison foi então confirmada através de estimulação com ACTH, com administração endovenosa de 250 µg de tetracosactido e doseamento de cortisol aos 0 e aos 60 minutos, que revelou concentrações plasmáticas de 7,5 µg/dL.

A hidrocortisona é a primeira linha de tratamento na doença de Addison. Inicialmente devem ser administradas 100 mg em bólus intravenoso, seguidos por 50 a 100 mg intravenoso a cada 6 horas, nas primeiras 24 horas. Adicionalmente, deve ser administrado soro fisiológico com glucose a 5% para repor os fluidos, aumentando os níveis séricos de sódio e diminuindo a concentração de potássio, ajudando também a combater a hipoglicemia. Para manutenção da insuficiência adrenal, é essencial continuar terapia com corticoides para a vida toda. Pode ser adotado o esquema de hidrocortisona 5 a 25 mg por dia, dividido em duas ou três doses, ou então pode ser administrada a prednisona, 3 a 5 mg por dia [20].

Após o tratamento intravenoso com hidrocortisona, a paciente teve alta alguns dias depois, podendo continuar a terapia hormonal em casa.

Esta atividade revela a importância do conhecimento de fármacos, que além de terapêutica, podem também ser utilizados como meio de diagnóstico de certas patologias.

Atividade 4: Escolha de antibiótico em infecção por E. coli

A recolha de hemoculturas para isolamento e identificação de bactérias, assim como testes de suscetibilidade a antibióticos, é muito recorrente a nível hospitalar. Na farmácia hospitalar são analisados os resultados dessas mesmas culturas, o que aconteceu diversas vezes ao longo do estágio. Um dos casos envolveu a identificação de uma *Escherichia coli* produtora de beta-lactamases de espectro alargado.

As hemoculturas são muito importantes quando se suspeita de uma infecção mais grave ou sépsis [21]. É importante seja pedida a hemocultura antes do início do uso de antibióticos, para evitar falsos negativos. Por outro lado, no caso de o paciente ter febre, é recomendado que seja feita a colheita para hemocultura durante esse período, pois isso indica um pico de concentração de microrganismos no sangue [22]. Quando se isola o microrganismo causador da infecção, é importante realizar testes de suscetibilidade a antibióticos (TSA). Estes determinam a vulnerabilidade das bactérias à antibioterapia, através da sua exposição a concentrações-padrão de diversos antibióticos [23].

Após se isolar, no laboratório do Hospital Privado da Trofa, o agente infeccioso, *E. coli*, foram realizados TSA, de modo a escolher o antibiótico a ser utilizado para tratar a infecção. Os resultados estão apresentados na tabela abaixo:

Tabela 4 - TSA realizado no Hospital Privado Trofa, relativo à *E. coli* isolada

Nitrofurantoína	S
Ampicilina	R
Amoxicilina/AC	S
Cefotaxima	R
Meropenem	S
Ertapenem	S
Ciprofloxacina	R
Trimetoprim/Sulfa	R

Como se pode observar, a bactéria é resistente a ampicilina, cefotaxima, ciprofloxacina e timetoprim/sulfa. O teste também revelou que esta estirpe era produtora de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL). Apesar de apresentar suscetibilidade a nitrofurantoína e amoxicilina + ácido clavulânico, nenhum destes antibióticos é recomendado para tratar desta infecção, uma vez que se trata de uma *E.coli*-ESBL, havendo a possibilidade de eventualmente gerar resistência contra os mesmos. Por este motivo, nas infeções mais graves causadas por esta estirpe, os antibióticos escolhidos são os carbapenemos, como é o caso do meropenem ou ertapenem [24]. O meropenem é o carbapenemo de escolha para tratamento de infeções nosocomiais e, portanto, foi escolhido como antibioterapia neste caso clínico [25].

Esta atividade demonstra a importância do conhecimento dos diversos antibióticos, a nível da farmácia hospitalar, de modo a escolher a terapia mais adequada para cada caso.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

Entre os meses de maio e agosto de 2024, foi realizado o estágio curricular em farmácia comunitária. Este decorreu na Farmácia de Ribeirão, localizada na Rua Quinta da Igreja, edifício Rosa do Adro III, fração A e B, em Ribeirão. Esta vila pertence ao concelho de Vila Nova de Famalicão e, estando a farmácia localizada no centro da mesma, acaba por ter bastante afluência, principalmente por parte da população mais idosa, que precisa de medicação crónica para os mais variados problemas de saúde.

A equipa farmacêutica da Farmácia de Ribeirão é constituída por quatro farmacêuticos e seis técnicas de farmácia e duas técnicas auxiliares de farmácia, estando sob a direção técnica da Dra. Conceição Santos, que foi também a monitora do estágio. O horário de funcionamento da farmácia é das 9 às 20 horas de segunda-feira a sexta-feira e das 9 às 13 horas aos sábados, estando em funcionamento durante 24 horas a cada cinco dias. Aos domingos e feriados, a farmácia encontra-se encerrada.

A Farmácia de Ribeirão conta com uma vasta gama de produtos cosméticos, assim como um espaço bebé, composto por uma grande variedade de produtos para bebés e gestantes. Adicionalmente, fornece serviços de *check ups* de saúde, no qual estão incluídos a medição da pressão arterial, teste de glicemia, de ácido úrico, de colesterol, perfil lipídico, entre outros. Existe, também, o programa de Preparação Individualizada de Medicamentos (PIM), que consiste na organização da medicação mensal do utente, para facilitar a administração de medicamentos a doentes polimedicados.

No final do estágio, é esperada a aquisição de conhecimento da farmácia comunitária nas suas mais variadas vertentes, desde o aconselhamento farmacêutico ao balcão, ao funcionamento do Sifarma, programa este usado na maioria das farmácias portuguesas, assim como todas as tarefas a realizar em *backoffice*.

2 - Cronograma e sua explicação

Na tabela abaixo, encontram-se as principais atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia de Ribeirão.

Tabela 5 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária na Farmácia de Ribeirão

Atividades	Mês			
	Maio	Junho	Julho	Agosto
Reposição de medicamentos no robot	✓	✓	✓	✓
Criação e receção de encomendas	✓	✓		✓
Reposição e organização dos stocks da farmácia	✓	✓	✓	✓
Alteração de PVPs	✓	✓		
Etiquetagem de produtos	✓	✓	✓	✓
Observação de atendimento	✓			
Atendimento e aconselhamento farmacêutico	✓	✓	✓	✓
Formações	✓	✓	✓	✓
Gestão de psicotrópicos	✓		✓	
Preparação de antibióticos	✓	✓	✓	✓
Receituário			✓	
Medição de parâmetros bioquímicos	✓	✓	✓	✓

Nas primeiras semanas de estágio, as principais atividades realizadas eram a nível de *backoffice*, de modo a ganhar familiarização não só da farmácia em si, mas principalmente da vasta gama de medicamentos, suplementos e outros produtos dispensados na mesma. Diariamente, é necessário dar entrada de encomendas, o que implica conhecimento do *software* Sifarma, tanto a versão antiga como a mais recente. Assim sendo, são criadas e rececionadas as encomendas, sendo necessário muitas vezes a alteração do Preço de Venda ao Público (PVP) e a etiquetagem de produtos, nomeadamente dos OTCs (*Over The Counter*), tratando-se estes de suplementos, produtos ou dispositivos de venda livre. Posteriormente, é necessário fazer a reposição de produtos, tarefa esta facilitada pelo robot. A maioria dos medicamentos é armazenada no robot, de modo a facilitar também a sua dispensa no balcão de atendimento. Para isso, é necessário

armazenar devidamente o robot, que também regista as validades de cada produto, de modo a dispensar primeiro os medicamentos com menor data de validade.

Ocasionalmente, era comum participar em formações sobre os mais diversos temas e produtos, de modo a aprofundar o conhecimento relativo a cada um destes, mas também facilitando o posterior aconselhamento farmacêutico, assim como estratégias de *cross selling*.

Inicialmente, era também extremamente importante observar o atendimento, para mais tarde conseguir fazê-lo autonomamente. Considerando que a maior parte do atendimento consiste na dispensa de receitas médicas, é importante primeiramente saber como utilizar o Sifarma. Através da observação do aconselhamento farmacêutico, ganha-se conhecimentos sobre as mais diversas patologias e problemas que levam as pessoas a frequentar a farmácia, assim como os medicamentos, suplementos ou dispositivos a indicar para cada caso.

No final do primeiro mês, aos poucos, já era possível fazer o atendimento e aconselhamento de forma autónoma, contando ainda com todo o apoio e ajuda da restante equipa. Com o passar do tempo, foram surgindo as mais diversas situações, contando com receitas manuais, planos de saúde, dispensa de psicotrópicos, aconselhamento dermocosmético e infantil e também no que toca à saúde e bem-estar animal.

No final de cada mês, é necessário tratar do receituário, de modo a enviar as receitas manuais para o devido destino.

Devido à estrita regulamentação de psicotrópicos, são necessários cuidados adicionais quando se dispensam estes medicamentos, nomeadamente a informação pessoal do utente que os adquire. Assim, ficam registados devidamente no Sifarma esses dados e é impresso um recibo numerado da dispensa de psicotrópicos, que tem de ser guardado e, mais tarde, no início de cada mês, enviado para o Infarmed.

A realização de todas estas tarefas ao longo dos quatro meses de estágio permitiu perceber o funcionamento de uma farmácia comunitária, assim como o importante papel do farmacêutico na comunidade, através do aconselhamento e acompanhamento dos utentes. Foi possível adquirir imenso conhecimento e experiência, promovendo também a integração na equipa farmacêutica da Farmácia de Ribeirão.

Atividade 1: A necessidade do uso de proteção solar

No primeiro mês de estágio na Farmácia de Ribeirão, surgiu a oportunidade de realizar uma formação numa escola primária em Ribeirão, sobre a importância de aplicar protetor solar.

Estando a Farmácia de Ribeirão localizada ao lado de uma escola primária, é já habitual a realização de formações às crianças dessa escola, de modo a promover cuidados de saúde. Esta formação foi realizada em maio, antes do início das férias escolares, sendo, então, proveitoso falar sobre os perigos da radiação solar, assim como a promoção do uso de protetor solar. Deste modo, foi preparado pela equipa de farmacêuticos e técnicas de farmácia, uma apresentação neste âmbito.

Tendo em conta que o público-alvo desta formação eram crianças entre as idades de 6 e 10 anos, foi necessário preparar uma apresentação que, além de informativa, fosse lúdica e interativa, de modo a garantir que as crianças percebessem a informação e aderissem ao uso correto de proteção solar. Assim, foi feita uma apresentação no formato de *powerpoint* com várias imagens chamativas e coloridas e também com a informação disponibilizada de forma clara, simples e coesa. Foi também realizado um pequeno jogo de questões no final, para perceber se as crianças tinham entendido a informação apresentada, que demonstrou ser um sucesso, uma vez que estas interagiram fortemente e de forma ordenada, com bastante interesse. No final de cada apresentação, eram oferecidas amostras de protetores solares, assim como vales de desconto para os mesmos.

A radiação solar é necessária para sobrevivermos e é benéfico para o ser humano por vários motivos. O sol possibilita a produção endógena de vitamina D, que permite que o cálcio seja absorvido no trato digestivo e, além disso, também é benéfico para o nosso sistema imunitário [26]. O sol emite raios UVA e UVB que penetram a derme e a epiderme, danificando as células da pele e causando lesões visíveis e invisíveis. As queimaduras solares são o dano mais comum e imediato causado pela exposição solar descuidada, no entanto, há danos que são apenas visíveis décadas após a exposição. O envelhecimento acelerado causado pelo aumento de radicais livres e o cancro da pele são os malefícios mais comuns [27]. Cerca de 90% dos casos de melanoma são causados pela exposição acumulada aos raios UVA. Adicionalmente, a radiação solar é também um fator de risco importante para as formas mais comuns e curáveis de cancro de pele, nomeadamente o

cancro de pele de células basais e escamosas. Deste modo, destaca-se a importância do uso de protetor solar, durante todo o ano, mas especialmente quando existe uma maior exposição solar, o que ocorre, normalmente, no verão. É importante reaplicar o protetor solar várias vezes ao dia e evitar a exposição ao sol durante as horas de maior calor, nomeadamente nas horas de almoço [27, 29].

Esta formação destaca-se pela sua relevância no contexto da farmácia comunitária, pois vai além da dispensa de medicamentos, que ocorre de forma rotineira nesta profissão, assumindo aqui o farmacêutico um papel ativo na educação para a saúde na comunidade. Ao sensibilizar as crianças desde cedo sobre a proteção solar, contribui-se para a prevenção de doenças futuras, como o cancro da pele, e promove-se uma cultura de cuidado com a saúde. A farmácia comunitária, enquanto estabelecimento de fácil acesso e confiança por parte da população geral, tem uma posição estratégica para implementar ações de educação em saúde, devendo atuar como um ponto de referência para a comunidade.

Atividade 2: Uso de Inibidores da cicloxigenase em asmáticos

Durante o atendimento no estágio em farmácia comunitária, surgiu um caso de um utente asmático que, assim como aconselhado pelo seu médico de família, não podia tomar o ibuprofeno, por se tratar de um anti-inflamatório não esteroides (AINE). Por esse motivo, foi-lhe receitado o celecoxib e o utente dirigiu-se à farmácia para averiguar se seria, de facto, seguro a toma deste medicamento.

A asma é uma doença pulmonar crónica causada pela inflamação e espasmos musculares das vias respiratórias, causando dificuldade respiratória com sintomas como tosse e dor no peito [29].

Os AINEs são comumente usados em várias situações, porém, estão desaconselhados em pessoas asmáticas, uma vez que podem causar reações adversas graves. Estima-se que cerca de 8 a 20% das pessoas asmáticas sofre de broncoespasmos após a toma de AINEs, tais como a aspirina e o ibuprofeno. A esta reação dá-se o nome de asma induzida por aspirina (AIA) e pode mesmo ser fatal, principalmente se o paciente sofrer de rinite crónica. Os sintomas mais comuns da AIA incluem obstrução nasal, espirros, rinorreia, tosse produtiva e broncoespasmos e podem ocorrer dentro de 20 minutos ou até 3 horas após a toma do AINE. Por este motivo, é desaconselhado o uso destes medicamentos em pessoas asmáticas [30].

De modo a produzirem a sua ação anti-inflamatória, os AINEs inibem a cicloxigenase (COX) de uma forma não seletiva, isto é, inibem ambas as isoformas, COX-1 e COX-2, cruciais na cascata inflamatória. Assim, levam à inibição da síntese da Prostaglandina E₂ (PGE₂), que atua nos recetores de prostaglandina E presentes nos mastócitos das vias aéreas. Em situações fisiológicas, as prostaglandinas, incluindo a PGE₂, antagonizam a contração das vias aéreas e atuam como um travão que impede a ativação da libertação da histamina e dos leucotrienos, que possuem ação broncoconstritora. Portanto, quando os AINEs atuam, este travão deixa de existir, a histamina e os leucotrienos são libertados e ocorrem broncoespasmos, entre outras reações agudas verificadas na AIA [31, 32].

O celecoxib é um anti-inflamatório não esteroide e inibidor seletivo da COX-2, pertencendo, por isso, à classe de anti-inflamatórios denominada de COXIBs (inibidores da cicloxigenase). O mecanismo de ação destes fármacos é bastante semelhante ao dos AINEs, no entanto são usados em casos que se pretende inibir seletivamente a COX-2 [33].

Teoricamente, seria de se esperar que, devido à inibição da COX-2, os COXIBs também provocassem os mesmos sintomas de AIA, uma vez que a síntese de prostaglandinas continua bloqueada pela ação destes fármacos, porém isso não é verificado. Isto pode ser explicado porque, como comprovado por vários estudos, as vias aéreas possuem maioritariamente COX-1, não sendo, deste modo, muito ativa a COX-2. Assim, é possível administrar um anti-inflamatório como pretendido, sem afetar as vias aéreas, sendo, portanto, mais seguro usar este tipo de anti-inflamatórios, para evitar a ocorrência de AIA [32].

Após uma pesquisa feita na farmácia, foi informado ao utente que, de facto, o uso do celecoxib seria mais seguro em comparação ao uso de ibuprofeno, devido à sua condição crónica.

A farmácia comunitária é um dos pilares dos cuidados de saúde primários e é visível que os utentes ainda procuram incessantemente o aconselhamento farmacêutico nas farmácias para se sentirem mais seguros no que toca à sua saúde e aos medicamentos que tomam. Assim, é crucial o conhecimento sobre as reações adversas dos fármacos, assim como as interações entre os mesmos e as interações entre os medicamentos e doenças, de modo a poder fazer um aconselhamento correto e ponderado nas mais diversas situações.

Atividade 3: Avaliação dos níveis de glicemia e colesterol

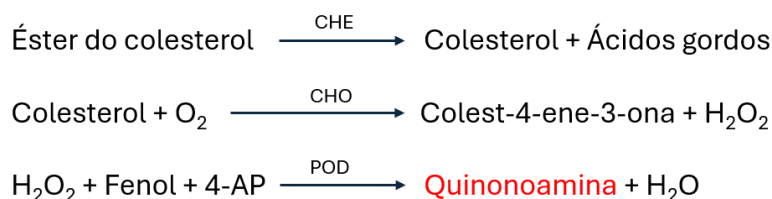
A farmácia de Ribeirão fornece serviços de *check-up* de saúde através de testes bioquímicos ao sangue capilar. Estes incluem medição dos níveis de glicose, de colesterol, de triglicerídeos e de ácido úrico. Uma vez que a maioria dos utentes frequentes desta farmácia são idosos polimedicados, é muito comum fazerem concomitantemente o uso de medicamentos de controlo de glicemia e de colesterol. Deste modo, muitos desses utentes procuram a farmácia para controlarem estes parâmetros bioquímicos.

Para avaliar estes parâmetros, a farmácia de Ribeirão possui um analisador multiparamétrico Clini5. Este aparelho é um fotómetro que consegue avaliar vários parâmetros ao mesmo tempo, incluindo o perfil lipídico, glicose, triglicerídeos, colesterol total, ácido úrico, entre outros, em amostras de sangue total. É um sistema de diagnóstico *in-vitro* que oferece resultados rapidamente e deve ser operado por farmacêuticos qualificados [34].

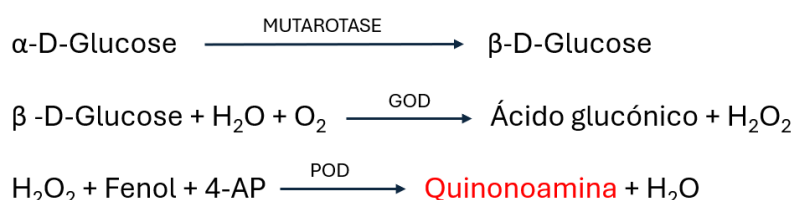
De modo a fazer o chamado biteste de glucose e colesterol, que avalia simultaneamente estes dois parâmetros, utiliza-se um método fotométrico. Primeiramente, é necessário desinfetar e limpar devidamente o dedo do utente, de modo a fazer a picada. Após descartar a primeira gota de sangue, este é recolhido através de um capilar, que é então transferido para a cuvete que já contém a solução de tampão fosfato, fenol, surfactante não-iónico e estabilizadores. Após homogeneização cuidada, para não haver formação de bolhas, é lida a absorvância da amostra, sendo este o valor do branco. De seguida, adicionam-se duas gotas da enzima 1 e agita-se com cuidado a cuvete, lendo-se a absorvância novamente. Este procedimento é repetido depois com a enzima 2. No final da última leitura, o ecrã apresenta os resultados dos valores de glicemia e colesterol do utente em mg/dL, assim como os valores de referência, que são de < 190 mg/dL para o colesterol total e de < 100 mg/dL para a glucose.

Este ensaio utiliza métodos enzimáticos e fotométricos. Na amostra, o éster do colesterol é enzimaticamente clivado pela colesterol esterase (CHE) em colesterol e ácidos gordos. Ocorre, depois, oxidação pela colesterol oxidase (CHO) que vai originar peróxido de hidrogénio (H_2O_2), que, na presença da peroxidase (POD), converte o fenol e a 4-aminofenazona (4-AP) em quinonoamina, uma substância que apresenta cor vermelha, podendo, assim, ser quantificada através da sua absorvância, uma vez que a intensidade

da cor é diretamente proporcional à concentração de colesterol total presente na amostra [35].



O método de quantificação da glucose é semelhante. Neste, a α -D-Glucose é convertida a β -D-Glucose e posteriormente é utilizada a glucose oxidase (GOD) para catalisar a oxidação de β -D-Glucose a ácido glucónico e peróxido de hidrogénio. Ocorre então a mesma reação descrita para o método anterior, formando-se novamente a quinonoamina [35].



Além de mostrar e explicar os resultados dos testes, é também muito importante manter um diálogo com os utentes, de forma a perceber o porquê de procurarem fazer estas avaliações, que tipo de medicação fazem e se a tomam corretamente. Adicionalmente, deve ser feito um aconselhamento farmacêutico que se estende a cuidados com alimentação e exercício físico adequado, de modo a manter ou alcançar valores de glicemia e colesterol saudáveis.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Risco Trombótico Associado ao Uso de Contracetivos Orais Combinados

Introdução

Os contracetivos orais combinados (COC), mais popularmente conhecidos como pílulas anticoncepcionais combinadas, representam uma das formas mais utilizadas e eficazes de prevenção da gravidez. O primeiro contracetivo oral foi aprovado e comercializado na década de 1960, nos Estados Unidos da América [36], revolucionando, assim, o controlo reprodutivo e oferecendo às mulheres uma maior liberdade e segurança sexual. Além da contraceção, os COCs são também frequentemente utilizados para tratar uma variedade de condições médicas, incluindo irregularidades menstruais, acne, endometriose e síndrome dos ovários policísticos [37].

Contudo, apesar dos seus inúmeros benefícios, os COCs apresentam uma ampla panóplia de riscos associados ao seu uso. Um dos efeitos adversos mais discutidos é o aumento do risco trombótico, que aumentou exponencialmente após a comercialização em grande escala da primeira pílula anticoncepcional [36]. Atualmente, apesar da redução do risco trombótico associado aos COCs, estima-se que 10 em cada 10000 mulheres que tomam a pilula anticoncepcional combinada são afetadas pela formação de coágulos sanguíneos [38].

Deste modo, é pertinente esclarecer os mecanismos associados ao aumento do risco trombótico associado ao uso de COCs, de modo a perceber como diminuir esse risco, através do desenvolvimento de novas fórmulas e como escolher o contracetivo mais indicado para cada pessoa, de modo a reduzir o risco trombótico e aumentar a segurança e conforto da mesma.

Evolução dos Contracetivos Orais Combinados

A primeira pilula combinada a ser comercializada chamava-se Enovid e continha mestranol e noretinodrel. O mestranol é um estrogénio sintético e estava presente na formulação deste COC, na dose de 150 µg. Já o noretinodrel é um progestagénio, encontrando-se na concentração inicial de 9,85 mg por pílula. Nos primeiros estudos

clínicos, a eficácia contraceptiva do Enovid demonstrou ser excelente, atingindo os 100%, mas causava demasiados efeitos colaterais, tais como náuseas, tonturas, dores de cabeça, dores de estômago e vômitos. De modo a reverter estes efeitos, a dose de noretinodrel foi reduzida para 5 mg e a de mestranol para 75 µg. Nos dois primeiros anos de introdução no mercado, a pilula já era tomada por mais de 1,2 milhões de mulheres norte americanas. Em 1961, foi reportada a primeira morte por trombose, derivada da toma deste medicamento e, em menos de um ano, foram reportadas mais 6 mortes e 20 casos não fatais de tromboembolismo causados pelo Enovid [39, 40].

Com o passar dos anos, a tendência foi de diminuir a dose de estrogénios dos contraceptivos combinados, de modo a reduzir o risco cardiovascular associado ao uso dos mesmos. Atualmente, o componente estrogénico mais comumente presente na composição dos COCs é o etinilestradiol (EE), que na década de 1970 foi reduzido de 50 µg para 30 ou 35 µg. Mais recentemente, as doses utilizadas são de 20 ou 15 µg de EE [39].

No que toca aos progestagénios presentes nos COCs, existem quatro gerações, sendo a primeira composta por estranos derivados da testosterona, também conhecidos como derivados da 19-nortestosterona. Atualmente, existem poucas pílulas com progestagénios de primeira geração, devido às suas propriedades androgénicas. A segunda geração é composta por gonanos derivados da testosterona, como o levonorgestrel e o norgestrel. A terceira geração consiste em derivados do levonorgestrel e a geração mais recente, a quarta geração, é composta por pregnanos (19-norprogesteronas), dienogeste e drospirenona [39,41].

Coagulação sanguínea

A hemostasia é o processo pelo qual o corpo interrompe o sangramento após uma lesão num vaso sanguíneo e envolve uma série de reações complexas, com o objetivo de parar a hemorragia, mantendo ao mesmo tempo a circulação sanguínea adequada. O processo hemostático é dividido em três etapas principais [42]:

Hemostasia primária, quando ocorre a vasoconstrição e são chamadas as plaquetas ao local da lesão, onde se agregam de modo a bloquear o fluxo sanguíneo temporariamente [42];

Coagulação (hemostasia secundária), onde se dá a formação de um coágulo de fibrina, mediado pelos fatores de coagulação, que reforça o tampão plaquetário e estabiliza a lesão [42];

Fibrinólise, a fase final, após reparação do vaso sanguíneo, quando o coágulo é gradualmente dissolvido para restaurar o fluxo sanguíneo [42].

Em condições normais, existe um estado de equilíbrio dinâmico entre a coagulação e a fibrinólise. Estes fenômenos ocorrem simultaneamente, de modo a interromper o fluxo sanguíneo na eventualidade de uma lesão e, posteriormente, a remoção da fibrina formada, para se retomar o fluxo sanguíneo normal e haver restauração do vaso sanguíneo [42].

A hemostasia é regulada por uma complexa cascata de coagulação, que permite a rápida cicatrização e previne hemorragias espontâneas. Esta cascata, composta pela via intrínseca e a via extrínseca, resulta na ativação da fibrina, principal composto do trombo [43].

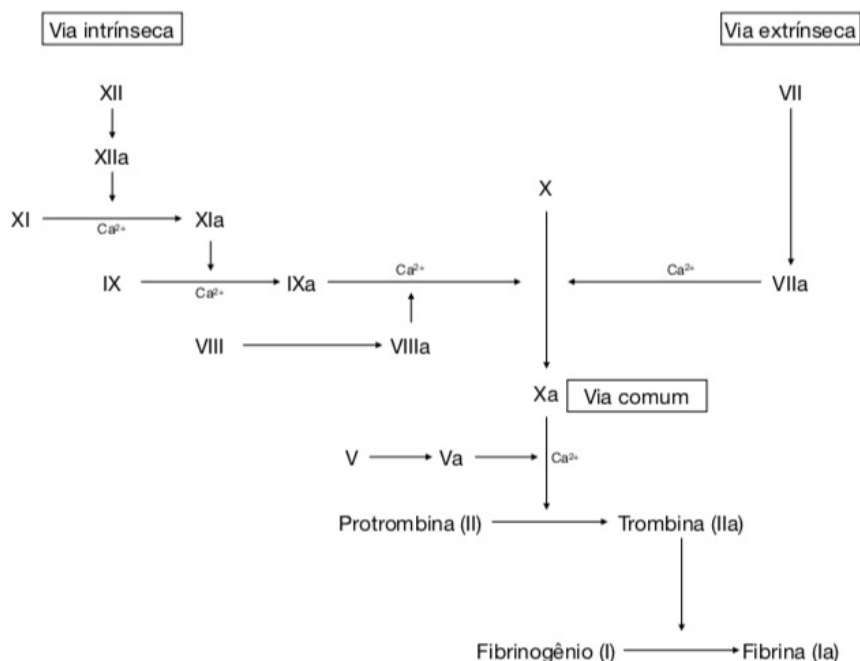


Figura 1 - Esquema representativo da cascata de coagulação [44]

A via intrínseca é a mais longa e nesta atuam vários fatores de coagulação, nomeadamente os fatores I, II, IX, X, XI e XII. Quando ocorre dano endotelial, é libertado colagénio endotelial, que leva à ativação do fator XII em fator XIIa. Ocorre, consequentemente, uma sequência de ativação dos vários fatores, dando-se a cascata de coagulação. Esta via pode ser medida clinicamente através do tempo de tromboplastina

parcial, que mede o tempo necessário para a formação de um coágulo de sangue, através da avaliação do funcionamento dos fatores de coagulação [43, 45].

Já a via extrínseca é composta pelos fatores I, II, VII e X, que é ativada quando se liberta fator tecidual através das células endoteliais. O fator tecidual ativa o fator VII em fator VIIa, que por sua vez ativa o fator X em fator Xa. Este é o ponto onde as duas vias convergem, sendo também conhecido como via comum, havendo ativação do fibrinogénio em fibrina, de modo a ocorrer coagulação sanguínea. Esta via pode ser medida clinicamente a partir do tempo de protrombina, que avalia a capacidade do sangue formar coágulos [43, 46].

Quando este equilíbrio é perturbado, pode ocorrer a formação de trombos, compostos maioritariamente por filamentos de fibrina, hemácias e plaquetas.[47] Quando o trombo interrompe o fluxo normal do sangue, ocorre uma trombose, que pode ser venosa ou arterial, dependendo do canal sanguíneo afetado [48].

Existem três principais mecanismos que aumentam o risco de trombose, sendo estes apelidados de tríade de Virchow [47, 49]:

Dano endotelial, uma vez que causa a libertação de fatores de coagulação e glicoproteínas como a trombomodulina, que atuam na cascata de coagulação. Pode ocorrer devido à inserção de cateteres, mas também com traumas, cirurgias, queimaduras e toxinas [47, 49];

Alteração do fluxo sanguíneo, por estase sanguínea ou um por aumento excessivo do fluxo sanguíneo, pois este stresse vai ter implicações nas funções do endotélio que regula a adesão e agregação plaquetária, assim como a formação de fibrina. A imobilização prolongada devido a cirurgias mais complicadas ou viagens longas leva à estase sanguínea, enquanto certas patologias, como insuficiência cardíaca, fibrilação atrial ou arritmias, podem aumentar o fluxo sanguíneo [47, 49];

Hipercoagulabilidade do sangue, causada por um aumento de pró-coagulantes ou por diminuição de anticoagulantes e fibrinolíticos. Com uma diminuição da fibrinólise, vai haver aumento dos níveis de fibrinogénio, o principal determinante da viscosidade e fluxo sanguíneo, pois afeta a agregação plaquetária e medeia a formação do trombo [47, 49].

Risco trombótico associado aos contraceptivos orais combinados

O uso de pilulas combinadas está associado a um aumento de três a oito vezes do risco de trombose venosa, risco este que depende da dosagem de estrogênio, assim como o tipo de progestagênio utilizado. Um contraceptivo oral combinado é considerado como sendo de 'elevada dose', se contiver 50 µg ou mais de etinilestradiol (EE), ou de 'baixa dose', se a concentração de EE for de 20 a 30 µg. Os COC de 'elevada dose' contribuem para um aumento em duas vezes do risco trombótico, quando comparados aos de 'baixa dose'. Adicionalmente, os COC que contêm gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona ou drospirenona também apresentam um maior risco de trombose venosa, em comparação com os COC que contêm levonorgestrel [50].

Certos indivíduos possuem trombofilia, isto é, um risco acrescido de formação de coágulos no sangue, devido a alterações dos fatores de coagulação [51]. Nestas pessoas, o risco trombótico associado à toma de COCs aumenta exponencialmente, pelo que a escolha do contraceptivo a ser usado deve ser escolhido com maior cautela, de modo a prevenir eventos trombóticos.

Fatores que causam trombofilia

O Fator V Leiden trata-se de uma mutação no gene F5, que codifica o fator de coagulação V, pertencente à cascata de coagulação. Em situações normais, o fator V é regulado pela Proteína C Ativada (PCA), que o inativa e previne que os coágulos cresçam demasiado. Em pessoas com o Fator V Leiden, este processo de inativação pela PCA não ocorre e diz-se que existe resistência à PCA, ficando o processo de coagulação ativo por um período mais longo e aumentando, deste modo, a chance de ocorrer uma trombose. Nestes casos, a toma de COCs aumenta o risco trombótico em até 35 vezes para heterozigotos do Fator V Leiden [47, 52].

A deficiência de PCA é causada por mutações no gene PROC, mas é de ocorrência rara. Sendo a PCA um anticoagulante natural que inativa o fator V, a sua deficiência também vai aumentar o risco trombótico [53].

A mutação do gene PROS1, que codifica a proteína S (PS), leva à deficiência desta proteína, consequentemente causando trombofilia. A PS, tal como a PCA, trata-se de um anticoagulante natural, que, além de ser um cofator da PCA, auxiliando na inativação do fator V, também atua como cofator do Inibidor da via do fator tecidual, acelerando a

inativação do fator Xa. Deste modo, quanto maior a deficiência em PS, maior o risco de ocorrência de trombose venosa profunda [54, 55].

A antitrombina é outro anticoagulante natural que atua inativando a trombina, também conhecida como fator IIa. Quando ocorre uma mutação no gene AT3, codificador desta proteína, ocorre deficiência de antitrombina e, conseqüentemente, trombofilia [56].

Mecanismos associados ao risco trombótico causado pela toma de COCs

O risco trombótico associado aos estrogénios presentes nos COCs tem sido bastante debatido desde que foi comercializada a primeira pílula combinada, no entanto, os mecanismos precisos que levam ao aparecimento de trombos, ainda não estão muito esclarecidos.

Os estrogénios parecem ter um efeito modulador de ativação e agregação plaquetária, mas esta ação depende da dose administrada, assim como a duração da administração. No entanto, este efeito pode tanto aumentar como diminuir a agregação plaquetária, pelo que não é um mecanismo que explique o risco trombótico. É de notar que os estrogénios estimulam diretamente as células endoteliais, aumentando, deste modo, os níveis do Fator von Willebrand, que atua a nível da hemostasia primária e também controla a adesão e ativação plaquetária [57].

A nível da cascata de coagulação, vários estudos já demonstraram que existe de facto uma associação entre o uso de estrogénios e o aumento dos níveis plasmáticos dos fatores II, VII, VIII, X e fibrinogénio, causado pelo metabolismo de primeira passagem do estrogénio, que leva a um aumento da síntese hepática destes fatores. Adicionalmente, foi também notada uma diminuição dos níveis de antitrombina e proteína S, anticoagulantes naturais que ajudam a regular a cascata de coagulação [47, 57].

Os COCs também afetam a fibrinólise, através da diminuição dos níveis do Inibidor do Ativador do Plasminogénio 1 (PAI-1) e aumento dos níveis do Ativador do Plasminogénio tecidual (tPA). O PAI-1 diminui a fibrinólise através da conversão de plasminogénio em plasmina e, assim, promove a formação de coágulos, enquanto o tPA, como o nome indica, é um agente fibrinolítico. No entanto, esta ação anti-trombótica é contrabalançada pelo aumento do inibidor da fibrinólise, ativado pela trombina em mulheres que tomam COCs. Estes efeitos a nível da fibrinólise podem ser uma das razões do risco trombótico associado à toma da pílula combinada [57, 58].

Outro efeito importante dos COCs na coagulação sanguínea é o desenvolvimento de resistência adquirida à PCA, causada, em parte, pelo aumento do fator VIII devido aos progestagénios presentes nas pílulas combinadas. Neste caso, o nível de PCA não diminui, mas aumenta a resistência a este anticoagulante natural, aumentando, deste modo, o risco trombótico [59, 60].

Comparação do risco trombótico em diferentes COCs

Ao longo das décadas, foram realizados diversos estudos que visavam comparar o risco trombótico associado aos diferentes COCs. Em 2018, uma revisão sistemática concluiu que, de entre os vários tipos de COC utilizados nos estudos, as formulações mais recentes apresentavam um maior risco trombótico associado à sua toma do que os COCs com progestogénios de segunda geração, nomeadamente o levonorgestrel [61].

Nestes ensaios, foi calculado o risco absoluto (RA) de tromboembolismo venoso (TEV) por 10000 mulheres por ano, com um intervalo de confiança de 95%. A formulação que apresentou um maior risco absoluto de causar TEV foi a de desogestrel e etinilestradiol na dose de 30 ou 40 µg, com um RA de 11,1, seguindo-se as combinações de desogestrel com etinilestradiol na dose de 20 µg e a de drospirenona e etinilestradiol na dose de 30 ou 40 µg, ambas com um RA de 10,6. As formulações com levonorgestrel e etinilestradiol na dose de 30 ou 40 µg apresentavam um RA significativamente mais baixo, no valor de 7,6 [61].

Deste modo, estima-se um aumento de duas a três vezes no risco trombótico com COCs que contêm progestogénios de terceira ou quarta geração, como o desogestrel e o gestodeno, comparativamente àqueles contendo levonorgestrel, um progestagénio de segunda geração [60, 61].

Tal como já evidenciado em vários outros estudos anteriormente, o risco trombótico depende não só da dose de EE, mas também dos progestagénios associados a este.

Escolha do método contraceutivo em mulheres com trombofilia

Apesar de o risco de ocorrer uma trombose numa mulher em idade fértil ser relativamente baixo, tem de se ter em conta que, atualmente, cerca de 16% das mulheres, a nível mundial, toma a pilula, quer como método contraceutivo, quer por motivos de saúde,

como a síndrome dos ovários policísticos, por exemplo [37, 62]. O risco de ocorrer um episódio trombótico é maior em pessoas com trombofilia, no entanto, há uma grande parte dessa população que não tem conhecimento dessa condição [51]. No entanto, o *screening* de trombofilia não é viável devido ao preço elevado [63].

No caso de pessoas que já sofreram TEV, incluindo trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar, o uso de COCs está completamente desaconselhado, independentemente de fazerem ou não terapia com anticoagulantes. Se a pessoa não tiver histórico de episódios trombóticos, mas tiver um familiar de primeiro grau com menos de 45 anos que tenha sofrido de TEV, o uso de COCs não é indicado. Por outro lado, se o familiar de primeiro grau tiver mais de 45 anos, os benefícios do uso de COCs são maiores que o risco de vir a desenvolver trombose, portanto, nesses casos, já não é contraindicado o seu uso [64].

Ao contrário dos COCs, os contraceptivos orais hormonais contendo apenas progestagénios não estão contraindicados em indivíduos com histórico de TEV, independentemente de fazerem ou não terapia anticoagulante. Apesar de existir ainda algum risco de virem a sofrer episódios trombóticos, este é baixo e as vantagens da utilização deste método contraceptivo superam esse risco. Como referido anteriormente, o risco trombótico está associado à dose de EE utilizada, portanto, ao remover estes compostos da formulação, o risco de vir a sofrer de TEV diminui bastante. Para os indivíduos que nunca sofreram de nenhum episódio trombótico, não parece haver nenhum risco associado à toma de pilulas que contenham apenas progestagénios [64].

O futuro dos contraceptivos orais combinados

Ao longo das últimas décadas, a indústria farmacêutica tem procurado desenvolver formulações de COCs mais seguras, visando diminuir o risco trombótico associado ao uso das mesmas. Considerando que este risco advém, em grande parte, dos estrogénios sintéticos, especialmente em elevadas doses, o uso de estrogénios naturais em baixas doses parece ser a aposta que mais tem rendido resultados, tanto a nível de contraceção, como a nível de segurança [65].

Inicialmente, tentou-se substituir o EE dos COCs pelo estrogénio natural menos potente, estradiol, ou o seu pró-fármaco, valerato de estradiol, de modo a melhorar sua segurança destes contraceptivos. Mas, mais recentemente, há outro estrogénio natural que

parece apresentar melhores características, o estetrol (E4), havendo, portanto, uma maior aposta no desenvolvimento de COCs com este composto [66].

O E4 é produzido exclusivamente pelo fígado fetal. Estudos clínicos mostraram que possui boa biodisponibilidade oral, uma semi-vida de 24 a 48h e é um modulador potente e seletivo dos recetores estrogénicos. Os COCs com baixas doses de E4 (15 µg) e drospirenona inibem eficazmente a ovulação e demonstraram resultados promissores no que toca ao padrão de hemorragia e controlo do ciclo menstrual, quando comparados a outros COCs com estrogénios sintéticos. Além disso, esta associação tem menores efeitos adversos, nomeadamente a nível dos lípidios séricos, fígado e metabolismo de hidratos de carbono. Adicionalmente, apresenta um menor risco de TEV, em comparação com COCs que contêm EE [67, 68].

Conclusão

Desde que foi introduzida a primeira pilula contraceptiva no mercado, sabe-se que esta acarreta risco trombótico, especialmente para os indivíduos com trombofilia. Deste modo, a indústria farmacêutica, tem vindo a procurar reduzir este risco, primeiramente através da diminuição da dose de estrogénios sintéticos presentes nas formulações, uma vez que estes estão associados a alteração dos níveis de fatores de coagulação, entre outros componentes de extrema relevância na hemostasia, e depois através da introdução de novos tipos de progestagénios. A aposta na utilização de estrogénios naturais e em menores doses parece ser a mais promissora nesta área, tanto pela sua eficácia contraceptiva e reguladora do ciclo menstrual, mas também pela sua segurança, inclusivamente a nível hemostático.

Em suma, a evolução dos COCs reflete um compromisso contínuo com a segurança e a eficácia. A integração de novos conhecimentos científicos e a aplicação de tecnologias emergentes serão essenciais para melhorar a segurança dos COCs e garantir que continuem a ser uma opção confiável e segura para a contraceção. O avanço na pesquisa e no desenvolvimento de alternativas mais seguras é um passo crucial para abordar o risco trombótico associado a estes contraceptivos e para proporcionar melhores opções contraceptivas para as mulheres em todo o mundo.

Tema 2 – Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: novas alternativas terapêuticas com fármacos não psicostimulantes

Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma condição que tem vindo a ser cada vez mais discutida na atualidade e é caracterizada por um padrão contínuo de desatenção, hiperatividade e impulsividade, que afeta não só a saúde do indivíduo, mas também a sua qualidade de vida. Os sintomas podem variar de pessoa para pessoa e é mais comumente diagnosticado em crianças [69]. No entanto, atualmente, há uma onda crescente de adultos a ser diagnosticados com TDAH, possivelmente pela maior facilidade de acesso a cuidados de saúde na área psiquiátrica, auxiliado também pela maior panóplia de fontes de informação disponíveis sobre esta condição [70].

Ao longo das últimas décadas, a indústria farmacêutica tem vindo a desenvolver inúmeros medicamentos para auxiliar o tratamento da TDAH, tanto em crianças como em adultos. Os fármacos utilizados nas pessoas com esta condição dividem-se em dois grandes grupos: os psicostimulantes e os não psicostimulantes [71].

Considerando que não há sinais clínicos específicos que evidenciem o diagnóstico desta condição, há uma certa ambiguidade que pode gerar falsos diagnósticos. Isto ocorre principalmente em adultos que podem alterar as respostas e mentir sobre os sintomas sentidos. A nível académico, um diagnóstico errático de TDAH, com prescrição de psicostimulantes, pode ser vantajoso para algumas pessoas, pelo que é preciso ter cuidados acrescidos na prescrição e dispensa deste tipo de medicação [72].

Deste modo, uma abordagem de medicamentos não psicostimulantes tem vindo a ser priorizada para o tratamento da TDAH, tanto em crianças como em adultos, de modo a combater o abuso das anfetaminas e metilfenidato, assim como os efeitos secundários que acarretam. Assim, é de extrema importância entender a fisiopatologia desta condição, assim como os fármacos psicostimulantes utilizados para a tratar, focando não só nos mecanismos de ação, mas também nas vantagens e desvantagens do uso dos mesmos, em comparação com os não psicostimulantes que têm vindo a ser usados para tratar TDAH nos últimos anos.

Fisiopatologia do TDAH

Os mecanismos específicos que levam ao desenvolvimento do TDAH ainda não são claros, no entanto existem várias hipóteses que podem explicar esta condição, nomeadamente um desequilíbrio de neurotransmissores, estrutura cerebral alterada e anormalidades da função cognitiva. Não se sabe ainda se estes mecanismos são causas ou consequências do TDAH, no entanto parecem estar relacionados à sua fisiopatologia, uma vez que são evidentes em indivíduos afetados pelo TDAH [73-75].

Pensa-se que neurotransmissores, nomeadamente a dopamina, norepinefrina e serotonina sejam elementos-chave na fisiopatologia do TDAH, o que explica a eficácia do uso de psicostimulantes e antidepressivos tricíclicos no tratamento desta condição, uma vez que estes medicamentos bloqueiam a recaptação dos neurotransmissores e, alguns psicostimulantes chegam mesmo a aumentar a sua quantidade. A dopamina é necessária para manter o foco, uma vez que atua no sistema de recompensa. Baixos níveis de dopamina no cérebro vão dificultar a capacidade de concentração e de completar tarefas [73, 76]. Indivíduos com TDAH possuem níveis exacerbados de transportadores de dopamina, o que diminui a sua concentração no cérebro [77]. A diminuição dos níveis deste neurotransmissor também foi notada através da realização de exames de tomografia por emissão de positrões em indivíduos com TDAH [73, 74].

Acredita-se que tanto as regiões frontal e pré-frontal do cérebro, assim como o lobo parietal e o cerebelo, estejam associadas ao TDAH. Alguns estudos mostraram que crianças com esta condição tendem a apresentar atividade cerebral alterada ao realizar certas atividades. Estas áreas estruturais foram identificadas através de imagens de ressonância magnética. No que toca a deformações da estrutura cerebral, pensa-se que anormalidades nos núcleos da base dos gânglios de indivíduos com TDAH podem também estar associadas a esta condição, considerando que deformações mais graves tendem a causar sintomas mais intensos. Adicionalmente, os psicostimulantes também demonstraram eficácia na redução deste tipo de deformações, ajudando, deste modo, a controlar os sintomas do TDAH, o que indica o seu envolvimento na fisiopatologia deste transtorno [73].

Evolução do tratamento farmacológico do TDAH

Os sintomas mais característicos do TDAH começaram a ser descritos pela primeira vez em 1902, a nível pediátrico. Mais tarde, em 1936, a anfetamina foi aprovada pelo FDA

(*Federal Drug Administration*) e, no ano seguinte, esta medicação começou a ser utilizada em crianças, para tratar dores de cabeça severas. No entanto, foi verificado um efeito secundário curioso, esta medicação parecia estimular as crianças, que aumentaram, assim, a sua concentração a nível académico, diminuindo também os comportamentos disruptores. Com o passar dos anos, foram surgindo derivados da anfetamina, tais como a metanfetamina, a dextroanfetamina e a lisdexanfetamina, usados ainda hoje para o tratamento de TDAH [78].

Em 1961, o metilfenidato foi aprovado pelo FDA para ser usado para tratar crianças com problemas comportamentais, nomeadamente o que hoje se conhece como TDAH [78]. Este medicamento é a primeira linha de tratamento recomendada para crianças a partir dos seis anos, assim como adultos com TDAH [79].

Na década de 1990, verificou-se um aumento dos diagnósticos de TDAH, que podem ser explicados pelo aumento da conscientização desta doença. Isto causou um aumento exponencial de prescrições de anfetamina e metilfenidato. Em 2000, foi publicada a primeira *guideline* relativa ao diagnóstico e tratamento farmacológico de TDAH em crianças, que colocava estes psicostimulantes como primeira linha de tratamento [78].

Já em 2002 foi aprovada pelo FDA o primeiro tratamento farmacológico não psicostimulante para tratamento do TDAH, a atomoxetina. No final dessa mesma década, foram aprovados também a guanfacina e a clonidina como tratamentos farmacológicos não psicostimulantes para uso em crianças e adultos com TDAH [78].

Psicostimulantes utilizados no tratamento do TDAH

A anfetamina consiste numa mistura racémica de D-anfetamina e L-anfetamina, no entanto, atualmente, a maior parte da medicação contém maioritariamente ou exclusivamente o enantiómero D, mais conhecido como dextroanfetamina, uma vez que este é mais eficaz. A lisdexanfetamina é o pró-fármaco da dextroanfetamina, também muito usado na atualidade. As anfetaminas são estimulantes do sistema nervoso central e a sua eficácia pode ser explicada por aumentar os níveis de neurotransmissores que estão reduzidos em pessoas com TDAH: dopamina, norepinefrina e serotonina. A anfetamina entra na fenda pré-sináptica por difusão ou pelos transportadores de monoaminas DAT, NET E SERT (transportam a dopamina, a norepinefrina e a serotonina, respetivamente). O aumento destes neurotransmissores dá-se devido à inibição do transportador vesicular de

monoaminas 2, através da alteração dos gradientes eletroquímicos necessários para a função deste transportador. Adicionalmente, as anfetaminas diminuem o metabolismo destes neurotransmissores, através da inibição da monoamina oxidase (MAO). Estes fármacos conseguem também estimular o recetor intracelular TAAR1, que induz a internalização do DAT (transportador de dopamina). Deste modo, aumenta o efluxo de dopamina na fenda sináptica, aumentando a sua disponibilidade [80, 81].

O metilfenidato é outro estimulante do sistema nervoso central, que melhora a concentração e diminui a impulsividade e hiperatividade causadas pelo TDAH [82]. Este fármaco atua de forma similar às anfetaminas, através da inibição da recaptação de norepinefrina e dopamina, aumentando a concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica e prolongando, assim, a sua ação. É importante notar que doses mais altas de metilfenidato aumentam o efluxo de norepinefrina e dopamina por todo o cérebro, o que pode ter resultados negativos a nível cognitivo e efeitos de ativação locomotora. Por outro lado, doses baixas vão ativar seletivamente a neurotransmissão da norepinefrina e dopamina no córtex pré-frontal, uma área do cérebro muito importante na fisiopatologia do TDAH. Deste modo, baixas doses de metilfenidato são usadas para tratar o TDAH, de modo a evitar os efeitos adversos e a aumentar a eficácia da terapêutica [83].

Efeitos adversos do uso de psicostimulantes

As anfetaminas e o metilfenidato são considerados o tratamento mais eficaz, sendo, portanto, a primeira linha de tratamento do TDAH em adultos e crianças. No entanto, estes psicostimulantes possuem efeitos secundários que dependem da dose administrada, sendo também considerados drogas de abuso, uma vez que os estimulantes do sistema nervoso central têm alto potencial de dependência. Ao causarem o aumento de dopamina no cérebro, estes medicamentos chegam também a amplificar a potência de outras drogas de abuso, tornando os doentes medicados mais suscetíveis aos seus efeitos aditivos. Por estes e por outros motivos, a pesquisa de medicamentos não psicostimulantes tem vindo a ser priorizada nos últimos anos [84].

Apesar da elevada eficácia destes fármacos no tratamento de TDAH, é importante ressaltar que 25% a 35% dos pacientes não recebe benefício terapêutico dos psicostimulantes devido ao alívio inadequado dos sintomas, efeitos secundários intoleráveis ou por falta de adesão ao tratamento. Entre os efeitos indesejados causados

pelas anfetaminas e metilfenidato estão a perda de apetite, que pode mesmo levar a anorexia, insónias, alteração do estado de humor e comportamental, letargia, fadiga, efeitos cardíacos, nomeadamente arritmias e aumento da pressão arterial, efeitos gastrointestinais, como desconforto abdominal e muitos outros [85, 86].

Por estes motivos, há um número considerável de pessoas diagnosticadas com TDAH a necessitar de outras alternativas terapêuticas que auxiliem no tratamento com os psicostimulantes ou até mesmo que substituam por completo estes fármacos.

Não psicostimulantes utilizados no tratamento do TDAH

De forma a combater os efeitos secundários causados pelos psicostimulantes e ajudar a combater o risco de abuso de anfetaminas, a indústria farmacêutica tem vindo a apostar no desenvolvimento de fármacos não psicostimulantes para tratar o TDAH. Apesar de já existirem alguns em uso para tratamento do TDAH, os não psicostimulantes são apenas considerados quando o uso de psicostimulantes não é tolerado ou quando não apresentam eficácia clínica [79, 87]. Ao contrário do que se verifica nas *guidelines* Norte Americanas e nas Europeias, as *guidelines* de alguns países asiáticos, como o Japão e a China, já indicam os não psicostimulantes como primeira linha de tratamento, o que pode significar que futuramente estes sejam mais prescritos e utilizados [87].

Em relação às anfetaminas e ao metilfenidato, os não psicostimulantes possuem a desvantagem de demorarem mais tempo a começar a surtir efeito. Os psicostimulantes começam a atuar, normalmente, dentro de uma hora, enquanto os não psicostimulantes demoram cerca de duas a quatro semanas até se notar um impacto significativo na redução dos sintomas do TDAH [87].

A atomexetina foi o primeiro não psicostimulante a ser aprovado pelo FDA para ser usado no tratamento de crianças, adolescentes e adultos com TDAH [88]. O mecanismo de ação deste fármaco ainda não é totalmente conhecido, mas é possível que a sua ação esteja relacionada à inibição seletiva da recaptação de norepinefrina no córtex pré-frontal. A atomexetina consegue ligar-se com bastante afinidade ao transportador de recaptação deste neurotransmissor, inibindo assim a sua recaptação e, consequentemente, aumentando os níveis de norepinefrina na fenda sináptica, mais especificamente no córtex pré-frontal. Ao contrário das anfetaminas e do metilfenidato, a atomexetina tem pouca afinidade pelos transportadores de serotonina e dopamina, aumentando apenas os níveis

de norepinefrina por este mecanismo. Por outro lado, este fármaco também modula a captação sináptica de dopamina no córtex, melhorando, assim, os sintomas do TDAH [84, 87].

A guanfacina é um não psicostimulante aprovado em 2009 pelo FDA. Este fármaco atua como um agonista seletivo dos recetores adrenérgicos α -2 centrais. Inicialmente era utilizado como anti-hipertensivo, mas posteriormente passou a ser usado *off-label* como alternativa aos psicoestimulantes e, atualmente, é aprovado como um não psicostimulante para tratar TDAH como monoterapia ou como adjuvante no tratamento de crianças e adolescentes com TDAH dos seis aos 17 anos. O seu mecanismo de ação difere dos outros fármacos referidos anteriormente, pois a guanfacina estimula os recetores adrenérgicos α -2 centrais pós sinápticos, o que vai inibir a produção de adenosina monofosfato cíclica (AMPC). Deste modo, os canais HCN (canais controlados por nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização) fecham, pois são dependentes do AMPC. Assim, a hiperpolarização desaparece, a eficácia do impulso sináptico aumenta e a conectividade dos neurónios piramidais aumenta, o que ajuda a recuperar a função do córtex pré-frontal. Adicionalmente, ao estimular os recetores α -2 centrais, a guanfacina promove também o crescimento e a maturação das espinhas dendríticas dos neurónios piramidais, que estão associados a funções cerebrais como atenção e memória [89-91].

A clonidina é um fármaco anti-hipertensivo que, em 2010, foi aprovado pelo FDA para tratar TDAH em crianças [92]. Este fármaco é também um agonista dos recetores adrenérgicos α -2 centrais, no entanto não é seletivo como a guanfacina, pois têm afinidade para os recetores α -1, α -2, recetores beta-adrenérgicos, assim como os recetores da histamina. Por este motivo, a clonidina pode induzir sedação, sonolência e hipotensão [90, 93]. Considerando que pacientes com TDAH são mais propensos a distúrbios do sono, nomeadamente insónias, o uso de psicostimulantes pode agravar essa situação. Os efeitos secundários dos agonistas α -2, especialmente os da clonidina, podem ser benéficos nestas situações. No entanto, atualmente, já existem formulações de psicostimulantes de ação prolongada que ajudam a combater também esse problema. Contudo, pacientes com TDAH que sofram de comorbilidades tais como síndrome de Tourette ou comportamentos agressivo/impulsivos, a medicação deve ser ajustada, pois os psicostimulantes não surtem tanto efeito nestes casos. Isto também se verifica quando, além de TDAH, a pessoa possui autismo, pois os psicostimulantes podem agravar os sintomas desta condição. Assim, os

agonistas α -2 podem ser utilizados para tratar o TDAH, sem agravar outros sintomas [91, 93].

Mais recentemente, em 2021, o FDA aprovou o uso da viloxazina como tratamento não psicostimulante em crianças e adolescentes com TDAH. Este fármaco já tem vindo a ser usado na Europa há mais de duas décadas, como antidepressivo, mas foi descontinuado em 2002, sendo agora comercializado como um fármaco para tratar TDAH [94]. O mecanismo de ação deste fármaco é parecido aos restantes utilizados para o tratamento da TDAH, dando-se a inibição da recaptção da norepinefrina, sem afetar a libertação deste neurotransmissor. Deste modo, os níveis de norepinefrina aumentam, nomeadamente no córtex pré-frontal. Adicionalmente, a viloxazina consegue aumentar moderadamente os níveis de dopamina, uma vez que o transportador de norepinefrina também é responsável pela recaptção da dopamina. Assim, ao inibir este transporte, ambos os neurotransmissores vão aumentar a sua concentração nessa zona cerebral, o que é benéfico em pacientes com TDAH. Ainda não se sabe ao certo se este fármaco afeta a libertação da serotonina, mas alguns estudos demonstraram o aumento da libertação deste neurotransmissor em fatias e cérebro de ratinhos após exposição à viloxazina. Sabe-se que a viloxazina aumenta a sensibilidade do cérebro à serotonina, através do aumento de 5-hidroxitriptofano, que é precursor da serotonina. Este efeito é, possivelmente, explicado devido ao aumento da ativação dos recetores de serotonina [95-97].

Em contraste com outros antidepressivos, a viloxazina tem pouca afinidade para os recetores histamínicos e muscarínicos, pelo que apresenta baixos níveis de inibição dos mesmos. Adicionalmente, também exibe baixa atividade colinérgica e baixa inibição das MAO A e B, tendo, portanto, menos efeitos secundários que outros fármacos não psicostimulantes, provando ser uma opção vantajosa. É importante ter em conta que o estereoisómero S da viloxazina exibe uma potência dez vezes maior que o estereoisómero R, pelo que é benéfico comercializar formulações maioritariamente na conformação S [95].

Benefícios do uso de não psicostimulantes no tratamento de TDAH

Como referido anteriormente, existe uma percentagem significativa de indivíduos com TDAH que não conseguem tolerar os psicostimulantes e, portanto, necessitam de alternativas terapêuticas para além da psicoterapia e mudança de estilo de vida.

Uma vez que não estimulam o sistema nervoso central, os não psicostimulantes têm um menor potencial de abuso e dependência, em comparação com as anfetaminas e o metilfenidato. Isto é particularmente relevante para pacientes com histórico de abuso de substâncias. Os perfis de segurança dos não psicostimulantes são bastante distintos, no entanto, os antidepressivos, nomeadamente a atomexetina e a viloxazina são geralmente bem tolerados. Podem também diminuir o apetite e causam sonolência, no entanto este segundo efeito colateral pode ser benéfico em alguns casos. Tendo em conta que um dos efeitos adversos mais comuns dos psicostimulantes é causar insónias, a troca da terapêutica por um não psicostimulante seria benéfica [95,98].

No que toca a comorbilidades, que são muito comuns em pessoas com TDAH, os psicostimulantes podem não ser suficientes para controlar todos os sintomas e podem até mesmo agravar algumas das comorbilidades. Indivíduos com TDAH têm um risco quatro vezes maior de vir a sofrer de depressão. O uso de não psicostimulantes antidepressivos é uma opção terapêutica muito benéfica nestes casos [98, 99].

Psicostimulantes podem aumentar a frequência cardíaca e a pressão arterial, o que é especialmente preocupante em pessoas que já têm predisposição ou estão em maior risco de vir a ter problemas cardíacos. Deste modo, os não psicostimulantes anti-hipertensivos, nomeadamente a guanfacina e a clonidina, seriam uma melhor opção de tratamento, pois conseguem também diminuir a pressão arterial [89-93, 98].

Estas vantagens tornam os não psicostimulantes uma parte importante do arsenal terapêutico para o tratamento do TDAH, permitindo uma abordagem mais personalizada e adaptada às necessidades individuais dos pacientes.

Conclusão

O TDAH representa um desafio significativo na prática clínica devido à sua complexidade e à variabilidade na resposta aos tratamentos tradicionais com psicostimulantes. Neste contexto, a indústria farmacêutica desempenha um papel crucial no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas com fármacos não psicostimulantes, oferecendo soluções para os pacientes que não respondem adequadamente à terapia com anfetaminas ou metilfenidato, ou que não conseguem tolerar os efeitos colaterais desses tratamentos.

Os antidepressivos e os agonistas adrenérgicos α -2 centrais mostram-se alternativas viáveis e importantes no combate aos sintomas do TDAH com perfis de segurança distintos e menores riscos de abuso e dependência. Isto é particularmente relevante uma vez que o TDAH é um transtorno com critérios de diagnóstico um pouco ambíguos, no sentido em que adultos podem mentir sobre os sintomas sentidos, de modo a receberem prescrição de estimulantes do sistema nervoso central, uma vez que estes fármacos também são usados como droga de abuso e para obter vantagens académicas.

O papel do farmacêutico comunitário é crucial neste cenário em evolução. Como profissionais de saúde acessíveis e confiáveis, os farmacêuticos devem procurar orientar os utentes com TDAH em relação ao uso correto dos medicamentos, alertar para os efeitos adversos que podem vir a sentir e promover a adesão ao tratamento. No caso de um aconselhamento farmacêutico a nível de um não psicostimulante para o tratamento do TDAH, é importante ressaltar que este tipo de medicação demora algumas semanas ou até meses até surtir o efeito desejado. É também importante referir que as melhores estratégias de tratamento para o TDAH são multimodais, isto é, é essencial combinar várias abordagens terapêuticas de modo a reduzir os sintomas. Esta combinação ideal inclui terapia comportamental, mudanças nutricionais, exercícios, meditação e a medicação adequada a cada indivíduo.

Conclusão global

Os seis meses de estágio curricular permitiram colocar em prática os conhecimentos ganhos ao longo dos cinco anos no Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas. A experiência prática e convivência com as equipas tanto do hospital, quanto da farmácia comunitária permitiram uma integração que culminou no crescimento pessoal e profissional.

A nível da farmácia hospitalar, no Hospital Privado da Trofa, foram realizadas imensas atividades que permitiram aprofundar o conhecimento sobre os fármacos, especialmente aqueles usados especificamente a nível hospitalar. A aplicação de conhecimentos multidisciplinares, através da análise da história e diagnóstico dos doentes, o contacto com médicos e enfermeiros e também as pesquisas autónomas sobre os mais diversos temas foram extremamente importantes para aprender e crescer como farmacêutica.

O estágio em farmácia comunitária permitiu também aumentar o nível de conhecimento científico, mas o verdadeiro destaque foi o contacto com o público. O aconselhamento farmacêutico, quer na dispensa de medicamentos de venda livre, quer na dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica permitiu entender a importância do farmacêutico na sociedade. Muitas vezes os farmacêuticos são os primeiros profissionais de saúde que os utentes procuram, por serem de fácil acesso e também por demonstrarem serem de confiança, o que torna gratificante perceber o impacto positivo que podemos ter na vida destas pessoas.

Em suma, ambas as experiências foram determinantes no meu futuro como farmacêutica e profissional de saúde. Permitiram expandir o conhecimento ganho ao longo dos anos académicos e também ganhar uma experiência profissional para desempenhar um melhor trabalho nestas áreas futuramente.

Bibliografia

- [1] Tholey, D. (2023, January 19). Encefalopatia hepática. Manual MSD Versão Saúde Para a Família. [online] Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/doencas-hepaticas-e-da-vesicula-biliar/manifestacoes-da-doenca-hepatica/encefalopatia-hepatica> [Accessed 14 Sep 2024]
- [2] Teixeira J. Tratamento Farmacológico da Síndrome de Abstinência Alcoólica. Acta Médica Portuguesa. 2022;35(4):286-293. doi:10.20344/amp.15799
- [3] O'Malley, G. F., & O'Malley, R. (2022, December 2). Encefalopatia de Wernicke. Manual MSD Versão Saúde Para a Família. [online] Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/assuntos-especiais/entorpecentes-e-intoxicantes/encefalopatia-de-wernicke> [Accessed 14 Sep 2024]
- [4] Abreu M., Ribeiro H., Ferreira M., Namora N., Martins T., Ferraz L. (2015, August 10) Visualização de Tiaprida no tratamento de doentes com dependência alcoólica: qual a evidência? [online] Available from: <https://revistas.rcaap.pt/psilogos/article/view/6662/7119> [Accessed 14 Sep 2024]
- [5] (n.d.). INDICE.eu - Lactulose. INDICE.eu - Toda a Saúde. [online] Available from: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/lactulose/informacao-geral> [Accessed 14 Sep 2024]
- [6] Core concepts - Diagnosis and Management of Hepatic encephalopathy - Management of Cirrhosis-Related Complications - Hepatitis C online. (n.d.). [online] Available from: <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/management-cirrhosis-related-complications/hepatic-encephalopathy-diagnosis-management/core-concept/all> [Accessed 14 Sep 2024]
- [7] Mukherjee, S., Patel, P., & John, S. (2024, February 28). Lactulose. StatPearls - NCBI Bookshelf. [online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536930/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [8] Teixeira, R. (2024, March 19). Espondilodiscite – Infecção da Coluna Vertebral. Dr. Ricardo Teixeira. [online] Available from: <https://drricardoteixeira.com.br/espondilodiscite-infeccao-da-coluna-vertebral/> [Accessed 14 Sep 2024]

- [9] Faria R., Borges C. Carrondo H., Banza M. J. (2011, January 18) ESPONDILODISCITE Que Etiologia? Acta Médica Portuguesa. 2011; 24(6):1059-1064
- [10] Berbari, E. F., Kanj, S. S., Kowalski, T. J., Darouiche, R. O., Widmer, A. F., Schmitt, S. K., Hendershot, E. F., Holtom, P. D., Huddleston, P. M., Petermann, G. W., & Osmon, D. R. (2015). 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. Clinical Infectious Diseases, 61(6), e26–e46. <https://doi.org/10.1093/cid/civ482>
- [11] Heckler, A. M., & Hahn, S. R. (2020). Implementation of a vancomycin therapeutic monitoring protocol in adults. Revista De Epidemiologia E Controle De Infecção, 10(3). <https://doi.org/10.17058/jeic.v10i3.14582>
- [12] Kang, J., & Lee, M. (2009). Overview of therapeutic drug monitoring. The Korean Journal of Internal Medicine, 24(1), 1. <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.1.1>
- [13] Secaf L., Dias M., Mattar J. et al (n.d) PROTOCOLO DE MONITORAMENTO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VANCOMICINA. Hospital Sírio-Libanês. [online] Available from: <https://guiafarmaceutico.hsl.org.br/SiteAssets/vancomicina/Protocolo%20Vancomicina-v02.pdf> [Accessed 14 Sep 2024]
- [14] Carvalho, V. (2018). Espondilodiscite Infeciosa: Formas de Apresentação, Diagnóstico e Tratamento. Medicina Interna, 25(2). <https://doi.org/10.24950/rspmi/original/218/2/2018>
- [15] Doença de Addison | CUF. (n.d.). [online] Available from: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/doenca-de-addison> [Accessed 14 Sep 2024]
- [16] Grossman, A. B. (2024, February 8). Doença de Addison. Manuais MSD Edição Para Profissionais. [online] Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-endócrinos-e-metabólicos/distúrbios-suprarrenais/doença-de-addison?autoredirectid=24637> [Accessed 14 Sep 2024]
- [17] (n.d.). INDICE.eu - Tetracosactido. INDICE.eu - Toda a Saúde. [online] Available from: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/tetracosactido/informacao-geral> [Accessed 14 Sep 2024]
- [18] Hamilton, D. D., & Cotton, B. A. (2010). Cosyntropin as a diagnostic agent in the screening of patients for adrenocortical insufficiency. Clinical Pharmacology Advances and Applications, 77. <https://doi.org/10.2147/cpaa.s6475>

- [19] Oelkers, W. (1996). Adrenal insufficiency. *New England Journal of Medicine*, 335(16), 1206–1212. <https://doi.org/10.1056/nejm199610173351607>
- [20] Munir, S., Rodriguez, B. S. Q., & Waseem, M. (2024, January 30). *Addison Disease*. StatPearls - NCBI Bookshelf. [online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441994/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [21] (2015) BLOOD CULTURES- When and How to take them. [online] Available from: <https://edu.cdhb.health.nz/Hospitals-Services/Health-Professionals/Education-and-Development/Self-Directed-Learning/Documents/Procedure%20for%20taking%20Blood%20Cultures%20%20Feb%202015.pdf> [Accessed 14 Sep 2024]
- [22] Lemos, M., & Lemos, M. (2023, December 19). Hemocultura: o que é, quando é indicada e como é feita. *Tua Saúde*. [online] Available from: <https://www.tuasaude.com/hemocultura/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [23] Vazquez-Pertejo, M. T. (2022, October 6). Exames de sensibilidade. *Manuais MSD Edição Para Profissionais*. [online] Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/doencas-infecciosas/diagnóstico-laboratorial-das-doencas-infecciosas/exames-de-sensibilidade> [Accessed 14 Sep 2024]
- [24] Tasbakan, M. I., Pullukcu, H., Sipahi, O. R., Yamazhan, T., & Ulusoy, S. (2012). Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(6), 554–556. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.08.003>
- [25] Zhanel, G. G., Wiebe, R., Dilay, L., Thomson, K., Rubinstein, E., Hoban, D. J., Noreddin, A. M., & Karlowsky, J. A. (2007). Comparative review of the Carbapenems. *Drugs*, 67(7), 1027–1052. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767070-00006>
- [26] (2020, December 8). Benefícios do sol. *Eau Thermale Avène*. [online] Available from: <https://www.eau-thermale-avene.pt/a-sua-pele/sol/os-beneficios-e-danos-do-sol-sobre-a-pele/beneficios-do-sol> [Accessed 14 Sep 2024]
- [27] Aggarwal S, et al. (2016) The importance of sun protection. *The society for pediatric dermatology*. [online] Available from: https://pedsderm.net/site/assets/files/1028/spd_sun_protection_color_web-2_final.pdf [Accessed 14 Sep 2024]
- [28] Why sun protection is important. (n.d.). Reid Health. [online] Available from: <https://www.reidhealth.org/blog/why-sun-protection-is-important> [Accessed 14 Sep 2024]

- [29] World Health Organization: WHO & World Health Organization: WHO. (2024, May 6). Asthma. [online] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> [Accessed 14 Sep 2024]
- [30] NSAID-induced bronchospasm: a common and serious problem. (n.d.). [online] Available from: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/nsaid-induced.htm> [Accessed 14 Sep 2024]
- [31] Immediate allergic reactions. (2012). In Elsevier eBooks (pp. 118–126). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-06947-2.10015-x>
- [32] Harrington, L. S., Lucas, R., McMaster, S. K., Moreno, L., Scadding, G., Warner, T. D., & Mitchell, J. A. (2008). COX-1, and not COX-2 activity, regulates airway function: relevance to aspirin-sensitive asthma. The FASEB Journal, 22(11), 4005–4010. <https://doi.org/10.1096/fj.08-107979>
- [33] Cohen, B., & Preuss, C. V. (2024, February 28). Celecoxib. StatPearls - NCBI Bookshelf. [online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535359/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [34] Analisador POC multiparamétrico - Clini5. (n.d.). Callegari - Para Diabetes / Para Doenças Cardiovasculares / De Hematócritos. [online] Available from: <https://www.medicalexpo.com/pt/prod/callegari/product-67937-916013.html> [Accessed 14 Sep 2024]
- [35] Folheto informativo dos testes do Duplo teste CHOL-Gluc Clini5 – Callegari.
- [36] Petitti, D. (2005). Four Decades of research on Hormonal Contraception. The Permanente Journal, 9(1). <https://doi.org/10.7812/tpp/04-129>
- [37] Noble.Dana. (2024, August 1). Beyond contraception: Other uses for birth control. Mayo Clinic Press. [online] Available from: <https://mcpress.mayoclinic.org/women-health/beyond-contraception-other-uses-for-birth-control/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [38] Blood clotting risk quickly drops after stopping hormonal contraceptives - Hematology.org. (n.d.). [online] Available from: <https://www.hematology.org/newsroom/press-releases/2023/blood-clotting-risk-quickly-drops-after-stopping-hormonal-contraceptives> [Accessed 14 Sep 2024]

- [39] Christin-Maitre, S. (2013). History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(1), 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.11.004>
- [40] Kao, A. (2000b). History of oral contraception. *The AMA Journal of Ethic*, 2(6). <https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2000.2.6.dykn1-0006>
- [41] Davtayan C. (2012, September 12) Four Generations of Progestins in Oral Contraceptives. *Proceedings of UCLA Healthcare -VOLUME 16*. [online] Available from: <https://www.proceedings.med.ucla.edu/wp-content/uploads/2017/01/Four-generations-of.pdf> [Accessed 14 Sep 2024]
- [42] Cagnolati D., Sankarankutty A., Rocha J., Beer A., Silva O. (n.d). HEMOSTASIA E DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -USP- Ribeirão Preto-SP. [online] Available from: https://sites.usp.br/dcdrp/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/hemostasia_revisado.pdf [Accessed 14 Sep 2024]
- [43] Chaudhry, R., Usama, S. M., & Babiker, H. M. (2023, August 28). Physiology, coagulation pathways. *StatPearls - NCBI Bookshelf*. [online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482253/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [44] Medway. (2024, June 11). Cascata de coagulação: o que importa para a prática médica - Medway. [online] Available from: <https://www.medway.com.br/conteudos/cascata-de-coagulacao-o-que-importa-para-a-pratica-medica/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [45] Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (aPTT). (n.d.). Laboratórios Germano De Sousa. [online] Available from: <https://laboratoriosgermanodesousa.blogs.sapo.pt/tempo-de-tromboplastina-parcial-ativada-48910> [Accessed 14 Sep 2024]
- [46] Lemos, M., & Lemos, M. (2023a, December 15). Tempo de protrombina: o que é, para que serve e valores. *Tua Saúde*. [online] Available from: <https://www.tuasaude.com/tempo-de-protrombina/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [47] Trenor, C. C., Chung, R. J., Michelson, A. D., Neufeld, E. J., Gordon, C. M., Laufer, M. R., & Emans, S. J. (2011). Hormonal Contraception and thrombotic Risk: A Multidisciplinary approach. *PEDIATRICS*, 127(2), 347–357. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2221>

- [48] Thrombosis. (2019, November 19). Johns Hopkins Medicine. [online] Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/thrombosis> [Accessed 14 Sep 2024]
- [49] Kushner, A., West, W. P., Suheb, M. Z. K., & Pillarisetty, L. S. (2024, June 7). Virchow Triad. StatPearls - NCBI Bookshelf. [online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [50] Raps, M., Curvers, J., Helmerhorst, F., Ballieux, B., Rosing, J., Thomassen, S., Rosendaal, & Van Vliet, H. (2014). Thyroid function, activated protein C resistance and the risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives. *Thrombosis Research*, 133(4), 640–644. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.12.041>
- [51] Bezerra, D. C., & Bezerra, D. C. (2023, June 23). Trombofilia: o que é, sintomas, causas e tratamento. Tua Saúde. [online] Available from: <https://www.tuasaude.com/trombofilia/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [52] Factor V Leiden thrombophilia: MedlinePlus Genetics. (n.d.). [online] Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/factor-v-leiden-thrombophilia/#causes> [Accessed 14 Sep 2024]
- [53] Protein C deficiency - Symptoms, causes, treatment | NORD. (n.d.). National Organization for Rare Disorders. [online] Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/protein-c-deficiency/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [54] Protein S deficiency: MedlinePlus Genetics. (n.d.). [online] Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/protein-s-deficiency/#inheritance> [Accessed 14 Sep 2024]
- [55] Majumder, R., & Nguyen, T. (2021). Protein S: function, regulation, and clinical perspectives. *Current Opinion in Hematology*, 28(5), 339–344. <https://doi.org/10.1097/moh.0000000000000663>
- [56] Harper, J. L., MD. (n.d.). Antithrombin III deficiency: Practice Essentials, pathophysiology, epidemiology. [online] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/954688-overview> [Accessed 14 Sep 2024]
- [57] Abou-Ismaïl, M. Y., Sridhar, D. C., & Nayak, L. (2020). Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thrombosis Research*, 192, 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.008>

- [58] Bime, C., Camp, S. M., Casanova, N., Oita, R. C., Ndukum, J., Lynn, H., & Garcia, J. G. (2020). The acute respiratory distress syndrome biomarker pipeline: crippling gaps between discovery and clinical utility. *Translational Research*, 226, 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.06.010>
- [59] Martinelli, I., Bucciarelli, P., & Mannucci, P. M. (2010). Thrombotic risk factors: Basic pathophysiology. *Critical Care Medicine*, 38, S3–S9. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181c9cbd9>
- [60] Alhenc-Gelas, M., Plu-Bureau, G., Guillonneau, S., Kirzin, J., Aiach, M., Ochat, N., & Scarabin, P. (2004). Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(9), 1594–1600. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00894.x>
- [61] Oedingen, C., Scholz, S., & Razum, O. (2018). Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thrombosis Research*, 165, 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.03.005>
- [62] Contraceptive Use by Method (2019) United Nations – Department of Economic and Social Affairs. [online] Available from: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf [Accessed 14 Sep 2024]
- [63] FSRH Guideline (January 2019, amended October 2023) Combined Hormonal Contraception. (2019b). *BMJ Sexual & Reproductive Health*, 45(Suppl 1), 1–93. <https://doi.org/10.1136/bmjshr-2018-chc>
- [64] UKMEC April 2016 (Amended September 2019). (n.d.). [online] Available from: <https://www.fsrh.org/Public/Documents/ukmec-2016.aspx> [Accessed 14 Sep 2024]
- [65] Morimont, L., Haguët, H., Dogné, J., Gaspard, U., & Douxflis, J. (2021). Combined Oral contraceptives and venous thromboembolism: Review and perspective to mitigate the risk. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.769187>
- [66] Stanczyk, F. Z., Winer, S. A., Foidart, J., & Archer, D. F. (2024). Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception. *Contraception*, 130, 110310. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2023.110310>

- [67] Battipaglia, C., Feliciello, L., Genazzani, A. D., Facchinetti, F., & Grandi, G. (2023). Combined oral contraceptive with estetrol plus drospirenone: from pharmacokinetics to clinical applications. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 19(12), 871–879. <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2279752>
- [68] Fruzzetti, F., Fidecicchi, T., Guevara, M. M. M., & Simoncini, T. (2021). Estetrol: a new choice for contraception. *Journal of Clinical Medicine*, 10(23), 5625. <https://doi.org/10.3390/jcm10235625>
- [69] Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. (n.d.). National Institute of Mental Health (NIMH). [online] Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd> [Accessed 14 Sep 2024]
- [70] Moura, O. (2023, April 19). PHDA no Adulto — Portal da Hiperatividade / Déficit de Atenção. Portal Da Hiperatividade / Déficit De Atenção. [online] Available from: <https://hiperatividade.com.pt/phda-no-adulto/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [71] Silver, L., MD. (2024, July 10). ADHD medication: stimulants, non-stimulants & more. ADDitude. [online] Available from: <https://www.additudemag.com/adhd-medication-for-adults-and-children/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [72] Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (n.d.). Faking attention deficit hyperactivity disorder. PubMed Central (PMC). [online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3173757/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [73] News-Medical. (2019, January 25). ADHD pathophysiology. [online] Available from: <https://www.news-medical.net/health/ADHD-Pathophysiology.aspx> [Accessed 14 Sep 2024]
- [74] Albrecht, B., Sandersleben, H. U., Gevensleben, H., & Rothenberger, A. (2015). Pathophysiology of ADHD and associated problems—starting points for NF interventions? *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00359>
- [75] Magnus, W., Nazir, S., Anilkumar, A. C., & Shaban, K. (2023, August 8). Attention deficit hyperactivity disorder. StatPearls - NCBI Bookshelf. [online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441838/> [Accessed 14 Sep 2024]

- [76] Rowe, S. (2021, July 7). Neurotransmitters involved in ADHD. Psych Central. [online] Available from: <https://psychcentral.com/adhd/neurotransmitters-involved-in-adhd#adhd-and-neurotransmittershttps://psychcentral.com/adhd/neurotransmitters-involved-in-adhd#adhd-and-neurotransmitters> [Accessed 14 Sep 2024]
- [77] Madras, B. K., Miller, G. M., & Fischman, A. J. (2005). The Dopamine Transporter and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1397–1409. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.011>
- [78] Rodden, J. (2024, September 12). The history of ADHD and its treatments. ADDitude. [online] Available from: <https://www.additudemag.com/history-of-adhd/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [79] NICE. (2018, March 14). Recommendations | Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management | Guidance | NICE. [online] Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/chapter/Recommendations#medication> [Accessed 14 Sep 2024]
- [80] Martin, D., & Le, J. K. (2023, July 31). Amphetamine. StatPearls - NCBI Bookshelf. [online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556103/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [81] Amphetamine: Uses, interactions, mechanism of action | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. [online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00182> [Accessed 14 Sep 2024]
- [82] Rodden, J. (2024, May 23). Ritalin. ADDitude. [online] Available from: <https://www.additudemag.com/medication/ritalin/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [83] Methylphenidate: Uses, interactions, mechanism of action | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. [online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00422> [Accessed 14 Sep 2024]
- [84] Atomoxetine: Uses, interactions, mechanism of action | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. [online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00289> [Accessed 14 Sep 2024]
- [85] The role of Alpha 2 agonists in ADHD treatment. (2008, July 24). Medscape. [online] Available from: <https://www.medscape.org/viewarticle/577743> [Accessed 14 Sep 2024]

- [86] Berman, S. M., Kuczenski, R., McCracken, J. T., & London, E. D. (2008). Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Molecular Psychiatry*, 14(2), 123–142. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.90>
- [87] Fu, D., Wu, D., Guo, H., Hu, Y., Xia, Y., Ji, X., Fang, W., Li, Y., Xu, J., Chen, F., & Liu, Q. (2022). The Mechanism, clinical efficacy, safety, and dosage regimen of atomoxetine for ADHD therapy in Children: A Narrative review. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.780921>
- [88] Kratochvil, C. J., Vaughan, B. S., Harrington, M. J., & Burke, W. J. (2003). Atomoxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 4(7), 1165–1174. <https://doi.org/10.1517/14656566.4.7.1165>
- [89] Chan V. (2017, December 1) Pediatric Postmarketing Pharmacovigilance and Drug Utilization Review. [online] Available from: <https://www.fda.gov/media/164281/download> [Accessed 14 Sep 2024]
- [90] Mechanism of action of guanfacine: a postsynaptic differential approach to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (adhd). (2016, May 1). PubMed. [online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27254403/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [91] Guanfacine: Uses, interactions, mechanism of action | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. [online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01018> [Accessed 14 Sep 2024]
- [92] Belliveau, J. (2017, March 31). Is Clonidine effective for ADHD? Healthline. [online] Available from: <https://www.healthline.com/health/adhd/clonidine> [Accessed 14 Sep 2024]
- [93] Neuchat, E. E., Bocklud, B. E., Kingsley, K., Barham, W. T., Luther, P. M., Ahmadzadeh, S., Shekoohi, S., Cornett, E. M., & Kaye, A. D. (2023). The role of Alpha-2 Agonists for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children: a review. *Neurology International*, 15(2), 697–707. <https://doi.org/10.3390/neurolint15020043>
- [94] Robinson, K. M. (2023, June 6). Long-Term risks of ADHD medications. WebMD. [online] Available from: <https://www.webmd.com/add-adhd/long-term-risks-adhd-medications> [Accessed 14 Sep 2024]

- [95] Mathew, B. M., & Pellegrini, M. V. (2023, August 17). Viloxazine. StatPearls - NCBI Bookshelf. [online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576423/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [96] Yu, C., Garcia-Olivares, J., Candler, S., Schwabe, S., & Maletic, V. (2020). New Insights into the Mechanism of Action of Viloxazine: Serotonin and Norepinephrine Modulating Properties. *Journal of Experimental Pharmacology*, Volume 12, 285–300. <https://doi.org/10.2147/jep.s256586>
- [97] Viloxazine: Uses, interactions, mechanism of action | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. [online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09185> [Accessed 14 Sep 2024]
- [98] Rodden, J. (2024b, August 21). Non-Stimulant ADHD medication overview. ADDitude. [online] Available from: <https://www.additudemag.com/non-stimulant-adhd-medication/> [Accessed 14 Sep 2024]
- [99] Sherman C. (2023, October 13). Is it ADHD, depression, or both? ADDitude. [online] Available from: <https://www.additudemag.com/adhd-and-depression-symptoms-treatment/> [Accessed 14 Sep 2024]

Anexo 1. Protocolo para a Utilização da Vancomicina

 Trofa Saúde Construímos relações de confiança	Protocolo para a Utilização da Vancomicina	1ª Edição
		Data: 2/04/24

Dados da Farmácia:

Responsável pela Direção Técnica: Dra. Alexandra Carvalho

Contactos: _____ / _____ / _____

Email: _____

Arquivo Informático:

Arquivo Documental:

Responsável pela Redação:

Data : __ / __ / __

Assinatura:

Responsável pela Revisão:

Data : __ / __ / __

Assinatura:

Responsável pela Aprovação:

Data : __ / __ / __

Assinatura:

Índice

Objetivo	51
Responsabilidade de Aplicação e Alcance	51
Descrição	51
Informações Gerais	51
Recomendações na Prescrição	52
Dose de Manutenção	52
Ajustes da dose	53
Frequência da Monitorização	53
Bibliografia	54

	Protocolo para a Utilização da Vancomicina	1º Edição
		Data: 2/04/24

Objetivo

O presente procedimento tem como objetivo elaborar um Protocolo para a Utilização da Vancomicina, tendo por base as *Guidelines* relativas à Monitorização de Vancomicina, garantido assim a qualidade e a eficácia dos tratamentos, bem como, a segurança dos doentes.

Responsabilidade de Aplicação e Alcance

O cumprimento deste Procedimento Operacional Normalizado recai sobre o Farmacêutico Diretor Técnico e/ou Pessoal Especializado com formação e experiência adequada.

Descrição

Informações Gerais

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico tricíclico com ação bactericida, cujo mecanismo de ação resulta da ligação, com elevada seletividade, ao terminal D-alanil-D-alanina das unidades precursoras da parede celular. Apresenta atividade contra um amplo espectro de bactérias Gram-positivas, destacando-se o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), um dos agentes multirresistentes mais prevalentes no mundo, *Staphylococcus coagulase negativos* e *Enterococcus faecium*.

A vancomicina é um fármaco que apresenta um baixo índice terapêutico, ou seja, possui uma janela terapêutica estreita. A sua absorção varia consideravelmente entre os doentes, uma vez que depende da função renal, do peso, da idade e de parâmetros metabólicos.

Recomendações na Prescrição

Para o tratamento com vancomicina, é recomendada uma **dose de ataque inicial** de 25-30 mg/kg, independente da função renal, seguida por doses de manutenção de 15-20 mg/kg do peso corporal real, administradas a cada 8-12 horas.

A **primeira recolha para monitorização** deve ser realizada, normalmente, após 48 horas, antes da administração da 4ª dose, e posteriormente a cada 48 horas, 30 minutos a 1 hora antes da toma. Em caso de função renal comprometida, a colheita deve ser feita após 72h do início de tratamento, 30 minutos antes da 6ª dose. Para pacientes em hemodiálise, a dosagem deve ser feita antes da 2ª dose, imediatamente antes da diálise. As doses subsequentes devem ser ajustadas de acordo com os níveis plasmáticos identificados.

Dose de Manutenção

Tabela 1: Dose de manutenção					
Clearance Creatinina (ml/min)	Dose manutenção	Intervalo de dosagem	Volume para diluição	Tempo perfusão	Primeira recolha
> 110	1,5 g	12h	500 mL	180 min	Antes 4ª dose
90 – 110	1,25 g	12h	250 mL	150 min	Antes 4ª dose
75 – 89	1 g	12h	250 mL	120 min	Antes 4ª dose
55 – 74	750 mg	12h	250 mL	90 min	Antes 4ª dose
40 – 54	500 mg	12h	100 mL	60 min	Antes 4ª dose
30 - 39	750 mg	24h	250 mL	90 min	Antes 3ª dose
20 – 29	500 mg	24h	100 mL	60 min	Antes 3ª dose
< 20	500 mg	48h	100 mL	60 min	Antes 2ª dose

Nota: A vancomicina deve estar suficientemente diluída - pelo menos 100 mL por 500 mg ou pelo menos 200 mL por 1000 mg. A concentração de vancomicina em solução para perfusão não deve exceder os 5 mg/mL.

Ajustes da dose

Tabela 2: Ajustes da dose	
Nível sérico	Ajuste da dose
< 9,9 mg/L	Aumentar dose em 50%
10 – 14,9 mg/L	Aumentar dose em 25%
15 – 20,9 mg/L	Manter dose
21 – 24,9 mg/L	Reduzir dose em 25%
25 – 30 mg/L	Reduzir dose em 50%
> 31mg/L	Suspender tratamento por 24h e reintroduzir seguindo as indicações baixo:
Reintrodução	
< 9,9 mg/L	Reduzir dose em 25%
10 – 19,9 mg/L	Reduzir dose em 50%
20 – 24,9 mg/L	Reduzir dose em 75%
> 25 mg/L	Não administrar nova dose, fazer nova colheita após 24h

Frequência da Monitorização

Semanal se:

- Até 2 gramas por dia
- Paciente hemodinamicamente estável
- Ausência de fatores clínicos relevantes (> 60 anos, queimaduras, doentes oncológicos, obesidade e presença de infeções graves)

A cada 48 horas se:

- Paciente hemodinamicamente instável (Diuréticos, Fluidoterapia, Hipotensão, Taquicardia, entre outros)
- Insuficiência renal;
- Pacientes com condições clínicas relevantes mencionadas anteriormente;
- Uso concomitante de fármacos nefrotóxicos (exemplos: aminoglicosídeos, anfotericina B, ciclosporinas, digitálicos, contrastes iodados, derivados de platina, polimixinas, tacrolimus, entre outros).

Bibliografia

- [1] Williamson, A. (2020). *Adult dosing, monitoring and administration of intermittent intravenous Vancomycin Indications*. Disponível em: <https://www.bedsformulary.nhs.uk/docs/BHFT%20Adult%20Vancomycin%20protocol.pdf> [Acedido a 2 de abril de 2024]
- [2] Hospital Sírio-Libanês (n.d.). *Protocolo de monitoramento dos níveis séricos de vancomicina*. Disponível em: <https://guiafarmaceutico.hsl.org.br/SiteAssets/vancomicina/Protocolo%20Vancomicina-v02.pdf> [Acedido a 2 de abril de 2024]
- [3] (2019). Einstein.br. Disponível em: <https://www.einstein.br/estrutura/centro-terapia-intensiva/adulto/acreditacoes-protocolos> [Acedido a 2 de abril de 2024]
- [4] (2017) *Adult intravenous vancomycin dosing and monitoring guidelines*. Disponível em: https://health.ucdavis.edu/antibiotic-stewardship/pdfs/vanc_dosing.pdf [Acedido a 2 de abril de 2024]
- [5] Dooney, M. (n.d.) *Vancomycin Dosing / Monitoring in Adults*. Disponível em: <https://www.bfwh.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/09/CORP-GUID-512-v2-vanc-intermittent-loading-continuous-joint-coloured-finalapprovedappendix4-amended-002.pdf> [Acedido a 2 de abril de 2024]
- [6] SGS Pharma (2024) RCM - *Vancomicina Gufic, 500 mg, Pó para concentrado para solução para perfusão*, INFARMED. Disponível em [#">https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml) [Acedido a 2 de abril de 2024]



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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