



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Tiago Dinis Borges Valadares

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Tiago Dinis Borges Valadares

Farmácia de Matosinhos

Hospital Privado da Boa Nova – Trofa Saúde

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

Orientador: Professora Doutora Helena Maria Ferreira da Costa Ferreira Carmo

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Ana Isabel Fernandes Agre Esteves

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Douglas Cunha

Outubro de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 01 de Outubro de 2024

Tiago Dinis Borges Valadares

Resumo

O relatório de estágio encontra-se associado à unidade curricular Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Neste relatório são abordadas as diferentes atividades e temas desenvolvidos ao longo de 6 meses de estágio curricular, nomeadamente 4 meses na Farmácia Matosinhos e 2 meses no Hospital Privado da Boa Nova – Trofa Saúde.

No início do relatório é feita uma contextualização do estágio na Farmácia Matosinhos, bem como são mencionadas as atividades desempenhadas ao longo do mesmo. De seguida, são desenvolvidas 3 atividades. A **atividade 1** é referente às opções terapêuticas usadas no tratamento de escabiose. A **atividade 2** é referente aos riscos e monitorização associados à toma de tadalafil. A **atividade 3** é referente às causas e respetivas opções terapêuticas associadas à estomatite aftosa recorrente.

De seguida, é feita uma nova contextualização, mas desta vez referente ao estágio no Hospital Privado da Boa Nova – Trofa Saúde. São, também, mencionadas as atividades realizadas durante o período de estágio. De forma semelhante, do estágio em farmácia hospitalar também se relatam 3 atividades. A **atividade 1** é referente à descurarização de um doente alérgico à atropina. A **atividade 2** é referente à análise de um caso clínico de um doente que se encontrava a tomar ceftriaxona tendo sido a farmácia questionada quanto à aplicabilidade da linezolidina no caso em questão. A **atividade 3** é referente à preparação de um manipulado citotóxico.

De seguida foram desenvolvidos 2 temas.

O **tema 1** aborda o uso de antidepressivos em Portugal e na Europa, bem como caracteriza a depressão, enquanto estado patológico. São abordados vários tipos de antidepressivos, nomeadamente o escitalopram, o bupropiom, a venlafaxina e a desvenlafaxina, sendo feita uma comparação entre estes dois últimos fármacos.

O **tema 2** é referente ao sucralfato. Neste tema foi abordada a utilização terapêutica do sucralfato, bem como o processo fisiológico subjacente à produção de ácido gástrico. São referidas as principais indicações terapêuticas, efeitos secundários e interações medicamentosas e por fim foram abordadas algumas alternativas terapêuticas.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, bem como a todos os profissionais de excelência que diariamente se esforçam para tornar do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas uma formação na vanguarda da ciência e da inovação. Durante 5 anos, esta foi a minha segunda casa, repleta de projetos e sonhos, espírito científico e muito companheirismo, pelo que será difícil dizer adeus.

Agradecer à Professora Doutora Helena Maria Ferreira da Costa Ferreira Carmo pela disponibilidade e interesse, assim como auxílio prestado durante a elaboração do relatório, enquanto orientadora da unidade curricular Estágio.

Agradecer aos meus pais e avós por todo o carinho e motivação que me passaram durante estes últimos 5 anos. Foi o seu apoio e conforto nos momentos mais difíceis, que me deram forças para nunca desistir dos meus sonhos. E agradecer, especialmente à minha mãe, que foi um pilar basilar em todo o meu processo de aprendizagem nos últimos 18 anos, sempre disposta a ouvir-me e pronta a ajudar. Sem ela, não seria metade do que sou hoje.

Agradecer a toda a equipa da Farmácia Matosinhos pelo conhecimento transmitido, bem como pela forma como me integraram na equipa.

Agradecer a todos os profissionais do grupo Trofa Saúde pela disponibilidade e simpatia que tiveram comigo, bem como por todo o conhecimento que me transmitiram. Agradecer, também, com um carinho especial à minha orientadora Ana Isabel Fernandes Agre Esteves e às suas colegas Maria João e Alexandra por terem feito dos meus 2 meses de estágio em Farmácia Hospitalar, os melhores meses que poderia ter tido. Foram incansáveis no esclarecimento das dúvidas que me foram surgindo ao longo do estágio.

Por fim, agradecer a todos os meus amigos pelos bons momentos que passamos juntos e por terem feito destes últimos 5 anos, os melhores de sempre. Eles tornaram a passagem pela FFUP uma aventura inesquecível que nunca esquecerei e irei lembrar com muito carinho.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de Tabelas	viii
Índice de Figuras	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1 - Contextualização do estágio curricular	1
2 - Cronograma e sua explicação	2
3 – Exemplos de Atividades Desenvolvidas	4
<u>Atividade 1</u> : Opções terapêuticas para o tratamento da escabiose	4
<u>Atividade 2</u> : Tadalafil, riscos e respetiva monitorização	6
<u>Atividade 3</u> : Causas e respetivas opções terapêuticas associadas à Estomatite	
Aftosa Recorrente	8
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	11
1 - Contextualização do estágio curricular	11
2 - Cronograma e sua explicação	12
3 - Exemplos de Atividades Desenvolvidas	14
<u>Atividade 1</u> : Descurarização de um doente alérgico à atropina	14
<u>Atividade 2</u> : Caso Clínico – ceftriaxona e linezolida	15
<u>Atividade 3</u> : Preparação de manipulados citotóxicos	17
Parte 2. Temas de desenvolvimento	19
<u>Tema 1</u> – Os Antidepressivos em Portugal	19
1.1 Contextualização	19
1.2 A Depressão em Portugal e na Europa	19

1.3 A Depressão: Caracterização	20
1.4 Antidepressivos	21
1.4.1 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina: escitalopram	22
1.4.2 Inibidores Seletivos da Recaptação de Dopamina e Noradrenalina: bupropiom	24
1.4.3 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina: venlafaxina e desvenlafaxina	25
1.5 Aconselhamento Farmacêutico	27
1.6 Conclusão	28
 <u>Tema 2 – Sucralfato e respetivas alternativas terapêuticas</u>	29
2.1 Contextualização	29
2.2 Introdução	29
2.2.1 Contextualização Histórica	29
2.2.2 Fisiologia associada à secreção gástrica	30
2.3 Sucralfato	32
2.4 Alternativas terapêuticas	35
2.4.1 Inibidores da bomba de prótons: omeprazol	35
2.4.2 Antiácidos	37
2.5 Aconselhamento Farmacêutico	38
2.6 Conclusão	38
 Conclusão global	40
Bibliografia	41
Anexos	49

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio curricular na Farmácia Matosinhos	2
Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio curricular em Farmácia Hospitalar	12

Índice de Figuras

Figura 1: Ação dos IRSs ao nível dos recetores SERT e interação com IMAOs.....	22
Figura 2: Ação dos IRSNs ao nível dos recetores SERT e NET.....	25
Figura 3: Fisiologia associada à secreção gástrica e respetiva regulação	30
Figura 4: Estrutura química do sucralfato	32

Índice de Anexos

Anexo 1: <i>Powerpoint</i> utilizado na apresentação sobre “Antidepressivos em Portugal” realizada à equipa da Farmácia Matosinhos	49
---	----

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AMPc – Adenosina Monofosfato Cíclica

AUE – Autorização de Utilização Excecional

BDNF – Fator Neurotrófico derivado do Cérebro

BHE – Barreira Hematoencefálica

COX-1 – Ciclooxigenase-1

COX-2 – Ciclooxigenase-2

CPF – Córtex Pré-Frontal

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DRT – Depressão Resistente a Tratamento

EAR – Estomatite Aftosa Recorrente

ECL - Células tipo-enterocromafins

GMPc – Monofosfato de Guanosina Cíclico

GR – Recetor Glucocorticoide

GRE – Elementos de Resposta a Glucocorticoides

5-HT – 5-hidroxitriptamina

IBP - Inibidor da Bomba de Protões

IL – Interleucina

IMAO – Inibidor da Monoamina Oxidase

IRSN – Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

ISRS – Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

NAION – Neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica

PDE5 – Fosfodiesterase tipo 5

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PLP - Proteínas de ligação à penicilina

RCM – Resumo das Caraterísticas do Medicamento

RNA – Ácido ribonucleico

SAD – Síndrome Afetiva Sazonal

SIADH – Síndrome da Secreção Inadequada de Hormona Antidiurética

SLC – Transportadores de soluto

SST – Somatostatina

TDM – Transtorno Depressivo Maior

TDPM – Transtorno disfórico pré-menstrual

TdP – Torsades de Pointes

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

UCIP – Unidade de Cuidados Intermédios Polivalentes

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

Ao longo de 4 meses estagiei em Farmácia Comunitária, nomeadamente na Farmácia Matosinhos, desde o dia 4 de Março de 2024 até ao dia 30 de Junho de 2024, sob a orientação do Diretor Técnico Dr. Douglas Cunha, assim como da restante equipa farmacêutica da Farmácia Matosinhos, que totalizava, 6 técnicos de farmácia e 4 farmacêuticos.

A Farmácia Matosinhos encontra-se localizada na Rua de Alfredo Cunha 538, inserida junto a um Posto de Abastecimento da Cepsa, em Matosinhos. Do ponto de vista sociogeográfico, a sua localização é única uma vez que a mesma se encontra perto da Escola Básica de Matosinhos, assim como do Centro de Saúde de Matosinhos, atraindo, desta forma, um grande número de utentes de todas as faixas etárias.

O horário em que a farmácia se encontra em funcionamento varia consoante os dias da semana: de segunda a sexta o horário é das 8h00 à 00h00 e aos fins de semana o horário é das 9h00 à 00h00. Apesar de ter um horário de funcionamento alargado, a farmácia não encerra nos feriados.

Os serviços disponibilizados pela farmácia Matosinhos vão muito além da dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica (MSRM e MNSRM, respetivamente). Nesta farmácia são prestados alguns serviços adicionais tais como: a medição de alguns parâmetros fisiológicos e bioquímicos (pressão arterial, glicemia e colesterol total); administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação; consultas de nutrição semanais (todas as sextas-feiras); o serviço de eliminação de medicamentos VALORMED e a Preparação Individualizada da Medicação (PIM). O sistema informático utilizado é o *Sifarma*, um sistema desenvolvido pela *Glintt*.

Dada a variedade de cosméticos e suplementos alimentares disponíveis na farmácia Matosinhos, existem formações regulares por parte das marcas comerciais, de forma a esclarecer dúvidas e aperfeiçoar o aconselhamento farmacêutico destes produtos.

2 - Cronograma e sua explicação

Na **tabela 1** encontram-se representadas as atividades desenvolvidas durante os 4 meses de estágio curricular na Farmácia Matosinhos.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio curricular na Farmácia Matosinhos

	Março	Abril	Maio	Junho
Organização dos Stocks	X	X	X	X
Reposição de Produtos	X	X	X	X
Receção de Encomendas	X	X	X	X
Gestão de Reservas	X	X	X	X
PIM	X		X	
Controlo das validades dos Produtos	X			X
Atendimento de utentes supervisionado	X			
Atendimento de utentes autónomo		X	X	X
Formações	X	X	X	X
Medição de Parâmetros Bioquímicos		X	X	X

Ao longo do estágio curricular na farmácia Matosinhos, a organização de stocks e reposição de produtos foi uma tarefa muito recorrente que me permitiu conhecer melhor a farmácia, assim como a sua organização. A farmácia dispõe de um armazém onde são guardados todos os medicamentos cujo stock é mais limitado, pelo que o ato de reposição de produtos é diário, dado o elevado número de utentes atendidos diariamente. Para além disso, durante o meu estágio separei todos os MSRM cujo Preço de Venda ao Público estivesse desatualizado, de forma a facilitar a comercialização e a adaptação dos utentes à mudança dos preços.

No *backoffice* pude assistir à realização de encomendas diárias e proceder à receção das mesmas bem como de outras encomendas instantâneas e manuais, sendo estas últimas geralmente provenientes de farmácias parceiras. A receção de encomendas de alguns distribuidores como a *Empifarma*, a *Cooprofar*, a *Alliance Healthcare* e a OCP Portugal permitiu uma melhor compreensão da forma como os preços e as margens dos vários MSRM e MNSRM, existentes na farmácia, são definidos. Ainda durante o mês de Março e ao longo de todo o estágio, fiquei responsável pela gestão das reservas dos utentes e respetivo armazenamento.

Nos meses de Março e Maio tive a oportunidade de realizar a preparação individualizada de medicação (PIM) de dois utentes, onde separei, em embalagens semanais, a medicação tomada consoante o momento do dia em que ocorreria a toma.

Na farmácia Matosinhos é feito o controlo regular da validade de todos os MSRM e MNSRM, onde pude ajudar, de forma a evitar que algum produto fosse vendido fora do prazo, retirando todos aqueles cuja data de validade expirasse em 2 meses e alterando no sistema informático *Sifarma* todos aqueles cuja validade estivesse errada.

Durante o primeiro mês de estágio comecei a atender ao balcão, sempre com supervisão, de forma a aprender alguns procedimentos mais básicos, desde a reserva de um produto até à sua disponibilização, assim como a efetuar devoluções. Nos meses seguintes, atendi de uma forma mais autónoma, o que me permitiu desenvolver competências não só ao nível do aconselhamento farmacêutico de produtos de venda livre, como também no aperfeiçoamento das minhas capacidades de comunicação.

Na farmácia Matosinhos efetuei algumas medições de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a medição da pressão arterial e a medição dos valores de glicemia, tendo, posteriormente, comparado os resultados obtidos com valores padronizados e procedido ao registo dos mesmos num cartão de forma a facilitar a monitorização/ análise destes por qualquer profissional de saúde.

Ao longo dos 4 meses de estágio, pude participar de algumas formações internas fornecidas à equipa da farmácia. Estas formações foram, na sua maioria, referentes a cosméticos e a suplementos alimentares de algumas marcas, entre elas: a Depuralina e a *L'oreal*, e de marcas bastante comercializadas na farmácia Matosinhos, como a *La Roche Posay*, a *Vichy* e a *Cerave*. As formações foram imprescindíveis, uma vez que contribuíram para um conhecimento mais aprofundado dos produtos e consequentemente um aconselhamento farmacêutico mais completo e dinâmico, capaz de se adaptar às necessidades de cada utente.

No dia 28 de Junho de 2024, efetuei uma formação interna à equipa farmacêutica da farmácia Matosinhos, sobre o **Tema 1**, intitulado “Os Antidepressivos em Portugal”, onde abordei não só a depressão em si, como também a farmacocinética e farmacodinâmica, entre outras propriedades de alguns antidepressivos, tal como pode ser verificado no correspondente suporte em powerpoint apresentado no **Anexo 1**.

3 - Exemplo de Atividades Desenvolvidas

Atividade 1: Opções terapêuticas para o tratamento da escabiose

Num dos atendimentos ao balcão que efetuei, pude deparar-me com um utente que apresentava várias borbulhas espalhadas pela pele e que tinha sido diagnosticado com sarna, no passado. O utente queixava-se de comichão intensa durante a noite e mencionou que se encontrava a tomar 1 comprimido, por dia, de cetirizina 10 mg juntamente com a aplicação tópica de hidrocortisona 10 mg/g (pandermil), há aproximadamente 3 dias, não tendo registado quaisquer melhorias significativas dos sintomas.

Perante a contextualização que obtive junto do utente, aconselhei-o a consultar o seu médico de família ou a procurar um dermatologista de forma a obter o diagnóstico adequado, assim como uma alternativa terapêutica adaptada à situação em questão. Contudo, dada a compatibilidade entre os sintomas apresentados, o histórico médico e a escabiose, fiquei curioso e decidi pesquisar algumas alternativas terapêuticas que poderiam solucionar a patologia em questão.

A escabiose é uma infestação contagiosa provocada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. Este ácaro desencadeia a formação de pápulas eritematosas associadas a prurido devido à infeção por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* (impetigo).^{[1],[2],[3]} A escabiose, vulgarmente designada por sarna, apresenta um período de incubação de 3 dias a 6 semanas, sendo que, em casos de reinfeção, os sintomas aparecem mais cedo, nomeadamente 1 a 2 dias.^{[1], [4]}

A cetirizina é uma substância ativa que se inclui nos anti-histamínicos H1 de segunda geração. Os fármacos anti-histamínicos H1 de segunda geração apresentam a vantagem de serem antagonistas mais seletivos para os recetores histaminérgicos H1 periféricos e causarem menor sonolência.^{[5],[6],[7]} Outra vantagem é o facto de não provocarem sedação, comparativamente aos anti-histamínicos H1 de primeira geração, dada a sua incapacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, uma vez que são substratos das bombas de efluxo existentes na barreira hematoencefálica (BHE).^{[6], [8]} Através da análise do resumo das características do medicamento (RCM), foi possível verificar que além do efeito anti-histamínico H1, a cetirizina apresentava propriedades antialérgicas através da inibição do recrutamento tardio de eosinófilos na pele. Devido a

estas propriedades, a cetirizina mostrou a capacidade de inibir extensamente reações associadas a eritemas e pápulas provocadas por altas concentrações de histamina na pele.^[7]

A hidrocortisona é um corticosteroide, nomeadamente um glucocorticoide, com propriedades anti-inflamatórias. Os glucocorticoides como a hidrocortisona são capazes de se difundir pela membrana celular e de se ligar aos recetores glucocorticoides (GRs) entrando, desta forma, no núcleo. Uma vez no núcleo, podem-se ligar aos elementos de resposta a glucocorticoides (GREs), com consequente transcrição de mRNA, seguida da síntese de proteínas, nomeadamente das enzimas responsáveis pelas propriedades anti-inflamatórias, como a lipocortina-1. Estas propriedades anti-inflamatórias, resultam da inibição da produção de metabolitos da cascata do ácido araquidónico, dada a inibição da fosfolipase A2 (pela indução da lipocortina-1) e das cicloxigenase-1 (COX-1) e cicloxigenase-2 (COX-2), responsáveis por mediar a síntese de prostaglandinas, prostaciclina e leucotrienos (pró-inflamatórias). Para além disso, os corticosteroides também são capazes de suprimir a expressão de genes pró-inflamatórios. Estes são capazes de sintetizar citocinas como as interleucinas IL-1 β , IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).^{[9], [10]}

Perante a situação particular do utente e a sua compatibilidade com a escabiose, as opções terapêuticas usadas pelo mesmo não são as mais adequadas, sendo as mesmas mais uteis no tratamento do prurido pós-infestação. Assim sendo, medidas como lavagem da roupa a temperaturas superiores a 50 °C, e o uso de substâncias como permetrina, ivermectina e benzoato de benzilo, entre outras, são as mais adequadas para solucionar esta infestação.^[11]

A permetrina 5% é considerada o tratamento de 1ª linha. Apresenta propriedades inseticidas e acaricidas por ser capaz de impedir a repolarização dos canais de sódio dependentes de voltagem. Esta solução deve ser aplicada pelo corpo todo, à noite, e mantida por pelo menos 8 a 14 horas. De seguida, deve-se repetir o processo, pelo menos mais uma vez, 7 a 14 dias após a primeira aplicação de forma a assegurar a eliminação total dos ovos dos ácaros. Alguns dos efeitos secundários verificados passam por erupções cutâneas e algum prurido que podem perdurar por 2 a 4 semanas.^{[11], [12]}

A ivermectina é capaz de se ligar com elevada seletividade e afinidade aos canais de iões cloreto mediados pelo glutamato, provocando hiperpolarização e aumentando a permeabilidade das membranas, com consequente paralisia e morte do ácaro. A dose única

oral recomendada é de 200 µg/kg, podendo ser administrada uma segunda dose, desde que as tomas distem 14 dias uma da outra. Contudo, a ivermectina oral, na dosagem de 3 mg não é comercializada em Portugal, apesar de existir autorização de introdução no mercado (AIM) para esta apresentação. Apenas a ivermectina tópica na concentração de 10 mg/g está atualmente comercializada em Portugal. Esta deve ser aplicada uma vez ao dia durante 4 meses, no máximo. Alguns dos efeitos secundários verificados com a aplicação tópica de ivermectina são o surgimento de prurido, pele desidratada e irritação cutânea. ^{[11], [13]}

O benzoato de benzilo apresenta um mecanismo de ação desconhecido, contudo a sua ação etiotrópica, ou seja, ação direta sobre a causa da doença, nomeadamente o ácaro, possibilita o seu uso no tratamento da escabiose. Na concentração de 277 mg/mL, deve ser aplicado duas vezes após um banho quente, por todo o corpo, com exceção da cara e mucosas, esperando que o produto seque na pele entre cada aplicação. Geralmente um único tratamento com a solução é suficiente, contudo, é recomendada a utilização da mesma por dois dias consecutivos, assim como a eventual reaplicação, passados 7 a 10 dias. Um fator positivo do uso desta substância ativa é o facto da mesma ser geralmente bem tolerada, podendo, contudo, ocorrer xeroses e alguns sinais de irritação cutânea, em utentes mais idosos. ^{[11], [14]}

Assim sendo, o tratamento utilizado pelo utente não era o mais adequado para tratar uma infestação por escabiose, mas sim apenas para minimizar as reações cutâneas adversas que se registam mesmo após erradicado o ácaro e os respetivos ovos. Desta forma, o aconselhamento farmacêutico prestado foi adequado, sendo que as alternativas à base de permetrina ou de benzoato de benzilo, seriam as opções que melhor se enquadrariam para o tratamento de uma eventual infestação por escabiose no utente em questão.

Atividade 2: Tadalafil, riscos e respetiva monitorização

Durante os atendimentos ao balcão que efetuei, a dispensa regular de tadalafil, bem como o aparecimento de dúvidas por parte dos utentes relativamente aos riscos cardíacos associados ao fármaco, suscitou-me curiosidade, pelo que decidi pesquisar mais acerca do assunto.

O tadalafil é comercializado nas doses de 2,5; 5; 10 e 20 mg.^[15] A posologia recomendada para um indivíduo adulto do sexo masculino é de 10 mg, administradas pelo menos 30 minutos antes do ato sexual, com ou sem alimentos.^[15] Perante a necessidade de recorrer ao tadalafil diariamente, a dose recomendada passa a ser 5 mg, podendo ser reduzida até 2,5 mg diários, administrados aproximadamente no mesmo horário.^[15]

O tadalafil é um inibidor seletivo e reversível da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) ^{[15], [16]} É indicado para o tratamento da disfunção erétil em indivíduos do sexo masculino, sendo necessária estimulação sexual para que exerça o seu efeito farmacológico.^[15]

Quando ocorre uma estimulação sexual, há um impulso nervoso que passa pelos nervos cavernosos não colinérgicos e não adrenérgicos, levando à libertação de óxido nítrico no tecido peniano.^{[16], [17]} Por sua vez, o aumento de óxido nítrico provoca um aumento da produção de guanosina monofosfato cíclica (GMPc).^[17] A inibição da PDE5, enzima responsável pela hidrólise da GMPc existente no músculo liso do corpo cavernoso do pénis, possibilita aumentar, ainda mais, a concentração de GMPc e consequentemente potenciar o relaxamento da musculatura lisa existente no corpo cavernoso peniano.^[16] Como consequência, as artérias relaxam e ocorre um aumento de fluxo sanguíneo. O aumento de fluxo aumenta a pressão intracavernosa que, por sua vez comprime as vénulas situadas entre o corpo cavernoso e a túnica albugínea (veno-oclusão), dado o aumento de tumescência.^{[16], [17]} Esta compressão reduz, assim, o fluxo de saída de sangue, que promove o aumento da pressão intracavernosa e, consequentemente, o desenvolvimento/manutenção de uma ereção.^{[16], [17]}

O consumo de tadalafil é contraindicado a homens que tomem nitratos, dado o risco de o fármaco potenciar os efeitos hipotensores dos nitratos. Isto deve-se ao facto de ambos interferirem na via do óxido nítrico/ GMPc.^{[15], [18]} Para além disso, o tadalafil não deve ser usado por homens com: histórico de doenças cardiovasculares e aos quais tenha sido contraindicado a prática de atos sexuais, bem como em casos de perda de visão devido a uma neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION).^[15] Segundo o RCM, patologias cardiovasculares como enfarte do miocárdio recente (até 90 dias); angina instável; insuficiência cardíaca classe 2 ou insuficiência cardíaca grave que tenha ocorrido nos últimos 6 meses; arritmias não controladas, hipotensão ou hipertensão instável e acidentes vasculares cerebrais que tenham ocorrido nos últimos 6 meses, não foram

incluídas nos ensaios clínicos do fármaco, pelo que o uso deste fármaco é, também, contraindicado em homens que apresentem as demais patologias mencionadas.^[15]

O tempo de semivida do tadalafil é de 17,5 horas. Este fator associado ao facto de alguns doentes necessitarem de tomar alfa bloqueadores para a hiperplasia benigna da próstata juntamente com um inibidor da PDE5 para a disfunção erétil, obriga à adoção de alguns cuidados, como medir a pressão arterial regularmente.^{[15], [16], [18], [19]}

Os principais efeitos secundários manifestados aquando da toma de tadalafil são dose-dependentes e incluem cefaleias, dores nas costas, mialgia e dispepsia, sendo que tendem a desaparecer aquando da interrupção da terapêutica.^[15]

Assim sendo, o tratamento com tadalafil carece de uma avaliação médica prévia de forma a avaliar o estado cardiovascular do utente. Além do mais, a administração deste fármaco juntamente com outros à base de nitratos ou até mesmo de um alfa bloqueador, representa um risco aumentado de hipotensão. Desta forma, informar o utente da necessidade de controlar os níveis de pressão arterial bem como dos demais riscos associados ao fármaco, representa uma mais-valia, uma vez que promove a utilização responsável e correta do fármaco prescrito.

Atividade 3: Causas e respetivas opções terapêuticas associadas à Estomatite Aftosa Recorrente

Num atendimento que efetuei ao balcão, deparei-me com um caso de várias aftas na cavidade oral, que eram recorrentes. Perante este caso, aconselhei a consulta de um médico de forma a avaliar todos os fatores de risco que estão associados à patologia. Além desta medida, fiquei curioso e pesquisei algumas alternativas para a estomatite aftosa recorrente (EAR).

A EAR é uma doença muito comum na cavidade oral.^{[20], [21], [22]} Esta apresenta uma prevalência que varia entre 5% e 25%.^[21] As lesões apresentadas são úlceras aftosas com forma redonda e margens eritematosas bem definidas, que apresentam uma zona central com uma pseudomembrana fibrinosa de cor amarelo-acinzentada.^{[20], [21], [22]} A frequência com que aparecem/reincidem pode ser de vários dias, podendo chegar até meses.^[21]

A EAR pode ser dividida em: EAR menor, a mais frequente, com lesões com diâmetro inferior a 1 cm e cura espontânea ao fim de 7 a 14 dias, sem deixar cicatrizes; EAR maior,

com lesões com diâmetro superior a 1 cm e aparecimento de até duas aftas dolorosas e profundas de cada vez, que deixam cicatrizes aquando da cura; e úlceras herpetiformes, com lesões com diâmetros que variam entre os 1 mm e os 2 mm, e que podem aparecer em grande número, até 100, bem como se agrupar e formar úlceras de grandes dimensões e contorno irregular.^[20]

As causas associadas ao aparecimento de EAR têm fatores genéticos, nomeadamente histórico familiar desta patologia associados. Contudo, há alguns fatores que podem antecipar/induzir o aparecimento deste tipo de lesões tais como: ansiedade; défices em vitaminas do complexo B, ferro, ácido fólico ou zinco; alergias alimentares; alterações hormonais, também associadas ao ciclo menstrual; traumas físicos locais; infeções por *Streptococcus* e o uso de alguns fármacos como nicorandilo, anti-inflamatórios não esteróides, fenobarbital, inibidores da enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores beta adrenérgicos, vareniclina, antivíricos, imunomoduladores e antitumorais bem como o uso de dentífricos que contenham sulfato de laurilo e sódio.^{[20],[22]}

Para além das causas acima mencionadas, perante cenários recorrentes de estomatite aftosa com várias úlceras, é possível que existam doenças associadas como neutropenia cíclica, doença de Crohn, síndrome MAGIC, HIV/SIDA, colite ulcerosa, doença celíaca ou síndrome de Behçet.^[20]

Existem várias opções para o alívio/tratamento da EAR, podendo estas ser farmacológicas, bem como não farmacológicas. As medidas não farmacológicas passam por: uma melhor higienização oral; evitar o uso de dentífricos com detergentes iónicos; usar uma solução salina para bochechar; ter uma alimentação mais regrada, nomeadamente evitar alimentos muito quentes, ácidos e duros, bem como evitar o consumo de álcool e de bebidas carbonatadas e aplicar gelo nas regiões afetadas durante 10 minutos.^[20] Do ponto de vista farmacológico, o objetivo da terapêutica é minimizar os sintomas, acelerar o processo de regeneração e reduzir o risco de uma infeção bacteriana que possa agravar a patologia em questão. Para tal, existem várias opções que variam consoante a gravidade da patologia. A EAR ligeira, pode ser tratada com: protetores tópicos orais à base de substâncias farmacologicamente inertes; anestésicos locais (como a lidocaína e a benzocaína); amlexanox; colutórios com antissépticos (como a clorexidina), bem como ácido hialurónico em gel.^[20] Se se tratar de um caso de EAR de gravidade moderada, o tratamento de 1ª linha são os corticosteroides tópicos como a

dexametasona.^[20] Perante casos mais severos, o uso de corticosteroides orais juntamente com um tratamento tópico é, geralmente, suficiente. Por exemplo, um corticosteroide, como a prednisona nas doses de 20 a 40 mg durante quatro a sete dias.^[20]

Assim sendo, tendo em conta a gravidade do caso deste utente, é imperativo que seja consultado um médico. Contudo, do ponto de vista do aconselhamento farmacêutico, para além das medidas não farmacológicas anteriormente mencionadas, a recomendação do uso de um suplemento alimentar à base de vitaminas do complexo B (como B1, B2, B6 e B12) e zinco, associado a um gel à base de ácido hialurónico e aloé vera ou da combinação de um gel composto por substâncias farmacologicamente inertes associados a um gel anestésico local como a benzocaína, possibilita o alívio dos sintomas manifestados, bem como auxilia o processo de regeneração do doente.^{[20], [22]}

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

Ao longo de 2 meses estagiei em Farmácia Hospitalar, nomeadamente no Hospital Privado da Boa Nova, que pertence ao grupo Trofa Saúde, desde o dia 1 de Julho de 2024 até ao dia 31 de Agosto de 2024, sob a orientação da Diretora Técnica Dr.^a Ana Isabel Fernandes Agre Esteves.

O grupo Trofa Saúde é composto por vários hospitais de norte a sul do país (19 no total). Cada uma das unidades hospitalares é composta por uma farmácia. Além disso, existe uma farmácia central, responsável pelo abastecimento de cada uma das unidades farmacêuticas existentes. Esta unidade encontra-se em Vila do Conde e é responsável pelas compras de produtos farmacêuticos com base nas necessidades de cada hospital do grupo, bem como a sua distribuição pelos mesmos. Para além disso, é responsável por embalar unitariamente todos os comprimidos e proceder ao seu envio.

O Hospital Privado da Boa Nova – Trofa Saúde encontra-se localizado na Rua Armando Vaz 225, em Perafita, na cidade de Matosinhos. Este apresenta algumas capacidades como: serviço de urgências, 2 andares disponíveis para internamento de doentes, bloco operatório, realização de consultas externas, unidades de cuidados integrados e intermédios polivalentes (UCIP) e hemodinâmica. Para além destes, o hospital apresenta algumas especialidades como por exemplo: ginecologia e obstetrícia; neurologia; oncologia; endocrinologia; ortopedia; várias especialidades cirúrgicas; cardiologia; pediatria; psiquiatria; urologia; medicina dentária; medicina geral e familiar e medicina interna.

A farmácia hospitalar encontra-se localizada no piso -1. O seu horário de funcionamento é de segunda a sexta, das 9h00 à 18h00, sendo que a mesma encerrada nos dias feriados.

Os serviços disponibilizados pela farmácia hospitalar vão muito além do abastecimento dos diferentes setores do hospital, como as unidades de: dermatologia, medicina dentária, gastroenterologia, imagiologia, hemodinâmica, internamento, urgências e bloco operatório. As principais funções que desempenham incluem: gestão de stocks, a avaliação e validação das prescrições médicas dos doentes em internamento, com base no seu diário clínico, preparação de unidoses e dispensa de estupefacientes. O sistema

informático utilizado é o *Thom*, um sistema que permite monitorizar: o movimento dos medicamentos dentro do hospital; o diário clínico dos utentes simultaneamente com a validação das respetivas prescrições médicas e a monitorização das consultas e exames marcados/realizados e respetivos relatórios associados.

2 - Cronograma e sua explicação

Na **tabela 2** encontram-se representadas as atividades desenvolvidas durante os 2 meses de estágio curricular na Farmácia do Hospital Privado da Boa Nova – Trofa Saúde.

Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio curricular em Farmácia Hospitalar

	Julho	Agosto
Organização dos Stocks	X	X
Reposição de Stock no Hospital	X	X
Avaliação/ validação de prescrições médicas	X	X
Dispensa de Estupefacientes e Ansiolíticos	X	X
Preparação de unidoses	X	X
Controlo das validades dos Produtos	X	X
Controlo de Stock informático	X	
Visita à Farmácia Central		X

Ao longo do estágio curricular na farmácia hospitalar, a organização e reposição dos stocks foi uma tarefa muito recorrente que me possibilitou conhecer melhor a farmácia e a sua organização. A farmácia dispõe de 4 secções principais: a sala das substâncias inflamáveis, onde eram armazenados frascos de álcool, desinfetantes de mãos e superfícies, à base de propanol, bem como alguns detergentes e manipulados; a sala dos “soros”, onde eram armazenados soluções de NaCl, polieletrólito com e sem glucose, manitol, glucose, bem como algumas ampolas de bicarbonato de sódio e gluconato de cálcio, por exemplo; uma sala dos gases medicinais, da responsabilidade dos serviços farmacêuticos e a sala “principal” onde se encontram as restantes ampolas e comprimidos, bem como iogurtes, pudins e espessantes, por exemplo, para serem usados nas dietas dos utentes. Para além disso, na sala principal, existe um cofre que contei várias vezes de forma

a assegurar o controlo adequado da saída de substâncias estupefacientes e ansiolíticos da farmácia.

Durante o estágio, as manhãs começavam com a verificação da medicação que foi retirada da farmácia durante o período de ausência, bem como a verificação dos fármacos que fosse necessário encomendar/pedir emprestado a outro hospital. De seguida analisávamos os diários clínicos dos doentes que se encontravam internados, de forma a perceber melhor o seu estado clínico. Isto possibilitou uma avaliação/aprovação das prescrições médicas para os doentes do internamento com maior rigor. Uma vez concluído este processo, iniciava-se a preparação dos demais pedidos que nos fossem solicitados. Entre esses pedidos, o bloco operatório e o internamento solicitavam medicamentos todas as segundas e quintas-feiras, enquanto às terças e sextas-feiras, se verificava e repunha o stock das urgências.

Sempre que era requisitado algum tipo de substância psicotrópica ou ansiolítica, era necessário proceder ao preenchimento de um anexo, de forma a documentar a saída destas substâncias da farmácia. Neste anexo constam as quantidades enviadas/recebidas de uma dada substância, bem como as assinaturas do farmacêutico, do profissional de saúde que recebeu e do responsável do departamento em questão. Os anexos utilizados são o X, se a requisição for dentro do hospital, enquanto que se for outro hospital a solicitar estupefacientes, o anexo usado passa a ser o VII.

Durantes as tardes, verificávamos, no posto que se encontrava nas urgências, se tínhamos recebido algum tipo de encomenda. De seguida, começávamos a preparar as unidoses que correspondiam à medicação necessária entre as 16h01 do próprio dia e as 16h01 do dia seguinte.

Durante o meu estágio, procedi à verificação de todas as validades e quantidades de fármacos existentes na farmácia. Esta verificação possibilitou a remoção de todos os produtos que não se encontravam dentro da validade, bem como compreender as quebras de fármacos existentes, para que fosse possível declará-las.

Por fim, durante a última semana do meu estágio, realizei uma visita à farmácia central, em Vila do Conde. Nesta visita, foi demonstrada a preparação de alguns manipulados, incluindo citotóxicos, assim como foi mostrado todo o processo que envolve a separação individual dos comprimidos. Nesta visita, fiquei a conhecer, também, a farmácia existente no Hospital Privado do Bonfim, bem como o ala psiquiatra.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Descurarização de um doente alérgico à atropina

Durante o meu estágio em farmácia hospitalar, ocorreu um caso em que o anestesista entrou em contacto com a comissão de farmácia terapêutica com o intuito de solicitar auxílio na escolha de um fármaco capaz de auxiliar a reversão da curarização de um doente para o qual tinha sido detetado a presença de alergia à atropina.

A atropina é capaz de atravessar a BHE e apresenta propriedades anticolinérgicas e antimuscarínicas centrais uma vez que bloqueia a ação muscarínica da acetilcolina. No Hospital Privado da Boa Nova esta é usada, juntamente com a neostigmina como reversores do efeito relaxante muscular do rocurónio.^[23] Ao nível pulmonar, a atropina apresenta propriedades broncodilatadoras capazes de contrariar a broncoconstrição induzida pela estimulação parassimpática, através do bloqueio da ação muscarínica da acetilcolina que deixa de estimular a guanilciclase, levando à diminuição da GMPc, mediador da broncoconstrição.^{[23], [24]} Para além disso, se administrada previamente à anestesia geral, é capaz de minimizar a incidência de laringospasmos.^[23]

A neostigmina é um inibidor reversível da acetilcolinesterase capaz de reverter o relaxamento muscular induzido pelo rocurónio, uma vez que possibilita o aumento de concentração de acetilcolina na fenda sináptica, com consequente aumento da contração muscular, devido à estimulação dos recetores nicotínicos e muscarínicos.^{[24], [26], [27]} A sua combinação com a atropina diminui os efeitos colinérgicos e muscarínicos da neostigmina, o que reduz a incidência dos efeitos secundários da neostigmina ao nível respiratório e cardiovascular (principalmente bradicardia) bem como evita a hipersecreção, por exemplo.^{[25], [26]}

A capacidade da neostigmina em reverter os efeitos relaxantes da musculatura do rocurónio assentam no facto de este ser um bloqueador neuromuscular não despolarizante.^[27] Assim sendo, o aumento de concentração de acetilcolina na fenda sináptica, possibilita reverter o efeito inibitório.^[27]

Uma vez que o doente era alérgico à atropina, foi recomendada pela comissão de farmácia terapêutica, o brometo de glicopirrolato injetável na dose de 0,2 mg/mL. Para tal, procedeu-se à solicitação de uma autorização de utilização excecional (AUE) ao Infarmed.

O país ao qual foi solicitado o fármaco foi a Alemanha, concretamente ao laboratório *Esteve Pharmaceuticals GmbH*, detentor da AIM.

O brometo de glicopirrolato pode ser usado em substituição da atropina, uma vez que combate os principais efeitos secundários da neostigmina, nomeadamente a hipersecreção, bem como a bradicardia, por se tratar igualmente de um antagonista muscarínico e anticolinérgico.^{[28], [29]}

Este fármaco apresenta maior afinidade para os recetores M1.^{[29], [30]} Os recetores M1, M2 e M3 encontram-se nos pulmões, contudo é o recetor M3 o responsável pela broncoconstrição.^[30] Outras secreções como as salivares e gástricas são igualmente mediadas pelo recetor M3 e parcialmente pelo M1.^[29] Do ponto de vista cardiovascular, os recetores muscarínicos M1 a M5 encontram-se no coração, contudo é o M3 que se encontra principalmente associado à estimulação do nervo vago responsável pelo desenvolvimento de bradicardia.^{[29], [30], [31]}

Assim, ao inibir estes recetores, o brometo de glicopirrolato consegue combater os principais efeitos secundários da neostigmina, sendo, desta forma, uma boa alternativa à atropina.

Para além da combinação de atropina e neostigmina, existe o sugamadex, uma alternativa que pode ser utilizada para reverter os efeitos anestésicos ao nível da musculatura provocados pelo rocurónio. Este é seletivo para os agentes responsáveis pelo bloqueio neuromuscular, pelo que é capaz de formar um complexo com eles, diminuindo a quantidade de agente bloqueador na fenda sináptica, que consequentemente promove o aumento da quantidade de recetores nicotínicos disponíveis.^{[32], [33]}

Atividade 2: Caso clínico - ceftriaxona e linezolida

Durante o mês de Julho, solicitaram apoio à farmácia para solucionar um caso clínico. O caso era referente a um idoso, com doença renal crónica agudizada, já medicado com ceftriaxona 2 g, para o qual gostariam de confirmar se se poderia administrar linezolida 2 mg/mL, uma vez que o mesmo se encontrava com uma pneumonia. Assim sendo, tivemos de avaliar a aplicabilidade da linezolida no caso em questão.

A doença renal crónica encontra-se associada à diminuição gradual e progressiva das capacidades renais.^[34] De uma forma geral, os sintomas manifestam-se numa fase mais avançada da degradação das funções renais e tendem a afetar os dois rins, sendo que

quando a sua função atinge os 10% a 15%, é necessário proceder-se a tratamentos como diálise ou um transplante renal.^[34]

De uma forma geral, a doença renal crónica não é reversível, pelo que é possível que os sintomas só se manifestem quando a função dos rins atinge os 15% a 20%.^[34]

Alguns dos sintomas associados à patologia incluem a fadiga com atividades leves a moderadas bem como insónias, em estados iniciais de insuficiência.^[34] A fadiga sentida deve-se à anemia que habitualmente se encontra associada a esta patologia.^[34] Com o agravar da patologia, tendem a surgir alguns sintomas ao nível gastrointestinal, como vómitos e náuseas, bem como a perda de apetite.^[34] Para além disso, utentes com insuficiência renal tendem a formar edemas nas pernas à noite e na cara, de manhã, por acumulação de líquidos, bem como aumento da pressão arterial e existência de nictúria.^[34]

As causas mais comuns associadas ao desenvolvimento da insuficiência renal, compreendem: hipertensão arterial, diabetes, pielonefrites, rins poliquísticos e glomerulonefrites.^[34] Destas causas, a diabetes é frequentemente causadora de insuficiência renal crónica.^[34]

O utente em questão encontrava-se com uma doença renal crónica no estágio 4 (num total de 5 estádios), pelo que o utente se encontra num estadio final.^{[35], [36]}

Este encontrava-se a tomar ceftriaxona 2 g, uma vez por dia, devido ao diagnóstico médico de artrite séptica. A ceftriaxona é uma cefalosporina de 3ª geração, sendo assim um antibiótico beta-lactâmico.^[37] O uso diário de 2 g encontra-se indicado para o tratamento de infeções nos ossos e articulações.^[37]

A ceftriaxona é capaz de se ligar às proteínas de ligação à penicilina (PLP), inibindo a síntese de peptidoglicanos e consequentemente a síntese de parede celular bacteriana.^[37] A inibição da síntese da parede celular conduz à lise e morte bacteriana.^[37]

Alguns dos efeitos secundários mais comuns da ceftriaxona passam por diarreia, erupções cutâneas, eosinofilia, leucopenia e trombocitopenia, por exemplo, sendo que ao nível renal podem-se manifestar, mais raramente ou com frequência desconhecida, hematúria, glicosúria, oligúria e precipitação renal reversível.^[37] Para além disso, segundo o RCM, existem casos de litíase renal reversíveis.^[37] Estes casos são capazes de agudizar/agravar o estado clínico do doente. Uma vez que o doente apresenta comprometimento renal grave, o tempo de semivida do fármaco, 8 horas, sofre um ligeiro aumento, dado que há uma diminuição da ligação da ceftriaxona às proteínas e

consequentemente há um aumento da depuração não-renal, de forma compensatória.^[37] Apesar do aumento do tempo de semivida, partindo do princípio de que o doente não apresenta comprometimento hepático, não é necessário proceder à alteração da dose.^[37]

A linezolida está indicada no tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade, bem como no tratamento de pneumonias nosocomiais.^[38] A posologia adequada seria 600 mg, duas vezes por dia, durante 10 a 14 dias.^[38]

Trata-se de um antibiótico, da classe das oxazolidinonas.^[38] O seu espectro de ação engloba bactérias aeróbias gram-positivo bem como microrganismos anaeróbios.^[38] A linezolida é um inibidor seletivo da síntese proteica bacteriana, dado que se liga ao ribossoma bacteriano no local 23S, da subunidade 50S, impedindo a formação do complexo de iniciação funcional 70S, essencial durante o processo de tradução.^[38]

Relativamente aos efeitos secundários ao nível renal, o aumento de azoto ureico ocorre frequentemente, enquanto a insuficiência renal, poliúria e creatinina aumentada são pouco frequentes.^[38]

Perante um caso de comprometimento renal, como o do doente abordado nesta atividade, não é necessário proceder ao ajuste da posologia aplicada ao doente.^[38]

Tendo em conta a combinação da ceftriaxona com a linezolida, é possível afirmar que não há nenhuma interação que coloque em risco a função renal do doente, uma vez que a linezolida não se trata de um fármaco aminoglicosídeo.^[37]

Assim sendo, tendo em conta os efeitos secundários ao nível renal da linezolida, bem como as suas interações com a ceftriaxona, foi aprovado, pela farmácia, o uso de linezolida.

Atividade 3: Preparação de manipulados citotóxicos

Na última semana de estágio curricular, fiz uma visita ao Hospital Privado Senhor do Bonfim - grupo Trofa Saúde. Durante a visita, assisti a várias coisas, entre elas a preparação de medicamentos manipulados. Uma das demonstrações foi referente à preparação de um manipulado citotóxico de cisplatina 44,8 mg intravenoso.

A cisplatina apresenta propriedades antineoplásicas e é utilizada no tratamento de cancros avançados ou metastáticos dos ovários, testículos, bexiga, pulmões (de células pequenas e não pequenas) e células escamosas da cabeça e pescoço.^[39]

Este fármaco é capaz de inibir a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA), através da formação de ligações cruzadas, especialmente com a posição N-7 da guanina e da adenosina.^[39] Para além disso, apresenta a capacidade de não só inibir parcialmente a síntese proteica como inibir a síntese de ácido ribonucleico (RNA).^[39]

Além de intervir na irradiação do cancro, a cisplatina apresenta outras propriedades tais como: imunossupressão, radiosensibilização e bactericida.^[39]

Para a preparação do manipulado citotóxico de cisplatina, na dose de 44,8 mg intravenoso, foi necessário um frasco para injetáveis de cisplatina 1mg/mL, bem como de um frasco de cloreto de sódio 0,9%, com um volume de 1000 mL. Para além disso, foi, também, necessário um *spike* e um filtro CYTO-SET, um sistema de infusão fechado e estéril, e uma seringa.

Primeiramente, começamos por realizar medidas de proteção e higiene. Nomeadamente, calçar um protetor de calçado, bem como lavar as mãos. De seguida, passamos para uma sala intermédia onde se procede à colocação de uma bata, touca e máscara.

Antes de iniciar a preparação do manipulado, a farmacêutica colocou luvas e recolheu o material necessário, que colocou na hotte.

De seguida, colocou o spike no frasco com o fármaco bem como colocou o filtro numa garrafa de soro fisiológico de 1000 mL.

Após aplicar o filtro, deixou que algum soro fisiológico passasse por este e ficasse armazenado, por motivos de segurança.

Assim sendo, de seguida, utilizou uma seringa para auxiliar na extração do volume necessário, nomeadamente 44,8 mL de cisplatina, que colocou na garrafa de soro fisiológico de 1000 mL.

Por fim, procedeu à colocação de papel de alumínio à volta do manipulado de forma a conservá-lo.

Esta atividade permitiu compreender melhor como funciona a preparação de manipulados citotóxicos bem como rever algumas regras de segurança essenciais a usar em laboratório.

PARTE 2 – Temas de Desenvolvimento

Tema 1 – Os Antidepressivos em Portugal

1.1 - Contextualização

Durante um atendimento, na farmácia Matosinhos, um utente questionou-me quanto à diferença entre a desvenlafaxina e a venlafaxina. Uma vez que a desvenlafaxina é uma substância ativa nova em Portugal, pesquisei mais acerca da mesma, assim como questionei os meus colegas farmacêuticos, de forma a prestar o melhor aconselhamento farmacêutico possível. Consequentemente, a equipa farmacêutica, solicitou que elaborasse uma breve apresentação, que consta do **Anexo 1**, sobre antidepressivos, onde incluísse os dois fármacos anteriormente mencionados.

1.2 - A Depressão em Portugal e na Europa

A depressão tem ganho cada vez mais destaque na Europa e no Mundo, não sendo Portugal a exceção. Aproximadamente 50 milhões de pessoas estão afetadas por este problema de saúde na União Europeia, sendo desta forma a patologia mais prevalente nesta população, segundo a Organização Mundial da Saúde.^[40] Em Portugal, aproximadamente 8% da população encontra-se diagnosticada com esta perturbação afetiva, ocupando o 5º lugar entre os países com maior número de casos de depressão.^[40] Do ponto de vista estatístico, está previsto que 11% da população venha a ter depressão ao longo da sua vida, sendo essa a segunda principal causa de incapacidade.^[40]

Nas farmácias portuguesas, em média, são vendidas, diariamente, 33 mil embalagens de antidepressivos. Este número avultado, é corroborado pelo número cada vez maior de antidepressivos prescritos, tendo-se verificado um crescimento de 80% entre 2013 e 2023.^[41] Sendo que, em 2023, se atingiu um novo valor máximo, de 12 milhões de caixas, segundo o Infarmed.^[41] O aumento da prevalência da depressão em Portugal e consequentemente o número cada vez maior de novos diagnósticos, deve-se, cada vez mais, às campanhas de sensibilização para a saúde mental, não só nos meios de comunicação social, como também por todos os profissionais de saúde, com especial destaque os farmacêuticos comunitários, dada a sua proximidade com a população.^[41]

1.3 - A Depressão: Caracterização

A depressão é uma doença que consta da Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde.^[40] Este estado clínico, apresenta maior risco de ocorrer nas mulheres.^[42] Apresenta, também, o dobro do número de ocorrências nas mulheres, comparativamente aos homens.^[42] Alguns dos sintomas associados incluem, tristeza, ansiedade, fadiga, modificações no sono, irritabilidade, compromisso intelectual e motivacional, bem como falta de interesse pela vida social, familiar e profissional. Sintomas como os já mencionados, bem como déficit de concentração, pensamentos suicidas ou sentimentos de autodesvalorização, quando perduram por mais de duas semanas, são sinais importantes a ter em conta no diagnóstico da depressão, bem como na sua distinção de uma reação emocional normal.^{[40], [42]}

A depressão pode ser classificada quanto ao seu tipo, assim como quanto à sua gravidade. Assim sendo destacam-se as depressões “Major” e a “Minor”. Estes 2 grandes grupos normalmente distinguem-se a nível quantitativo e qualitativo, sendo que a depressão “Major” apresenta sintomas mais intensos e em maior número, com uma duração geralmente superior a duas semanas, comparativamente à depressão “Minor”. Apesar da variabilidade existente entre seres humanos, a gravidade de um estado depressivo pode ser classificada tendo por base os sintomas experienciados, podendo estes ser ligeiros, moderados ou graves.^[40]

Existem vários quadros de depressão, tais como: transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior (TDM), transtorno depressivo persistente (distímia) e transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), por exemplo, onde se inserem depressões, como depressões pós-parto, depressões resistentes a tratamento (DRT) e depressão sazonal (SAD).^{[40], [43]}

Do ponto de vista histopatológico, quadros de depressão, especialmente Transtornos Depressivos Maiores, estão geralmente associados a uma menor espessura cortical, bem como a uma densidade celular inferior ao nível do córtex pré-frontal (CPF).^[42]

Do ponto de vista genético, geralmente há uma diminuição da expressão génica relacionada às sinapses com consequente diminuição das mesmas tanto ao nível do córtex pré-frontal, bem como do hipocampo.^[42] O gene do fator neurotrófico derivado do cérebro, BDNF, (Val66Met) e o seu polimorfismo, por exemplo, mostraram evidências quanto à

existência de alterações tanto ao nível do córtex como do hipocampo, estando, também, associado a um aumento da prevalência da depressão em humanos.^[42]

Do ponto de vista imunológico, a sobreativação, de citocinas pró-inflamatórias encontra-se associada a transtornos emocionais, nomeadamente do humor. Citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 e o TNF- α , comprometem a plasticidade sináptica, despoletando comportamentos similares tanto à depressão, bem como a outros transtornos do foro mental.^[42]

O diagnóstico da depressão em estádios tardios diminui a taxa de efetividade da terapia, assim como debilita o sistema imunitário, aumentando consequentemente a vulnerabilidade para distúrbios cardiovasculares, diabetes, infeções e reumatismo, por exemplo. O tratamento preventivo da depressão é importante, uma vez que a partir da terceira ocorrência desta, o risco da mesma reincidir aumenta para quase 100%.^[40]

O tratamento da depressão engloba um conjunto de medidas farmacológicas e não farmacológicas. Este apresenta um a dois terços de ineficácia aquando da primeira prescrição, sendo que o valor pode atingir os dois terços de respostas ineficazes, no caso de múltiplas intervenções.^[44]

Perante um caso de depressão resistente a tratamento, por exemplo, a abordagem terapêutica pode incluir terapias comportamentais e electroconvulsivas, estimulações do nervo vago e estimulações magnéticas transcranianas, bem como o uso de cetamina, um antagonista dos recetores do glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA).^{[42],[44]}

O BDNF é considerado um marcador promissor para avaliar o sucesso de uma terapêutica.^[45] Alvos a jusante deste fator neurotrófico, como a proteína p11, são promissores na melhoria e previsão da resposta aos antidepressivos usados no tratamento da TDM. Esta proteína efetora controla a transdução do sinal do recetor de serotonina, encontrando-se regulada negativamente em doentes deprimidos.^[42]

1.4 - Antidepressivos

O tratamento da depressão tem por base diretrizes de associações médicas e pediátricas como a *American Psychiatric Association* (APA) e o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE). Assim sendo, os antidepressivos e a sua prescrição médica têm por base estas mesmas guidelines.^{[43], [46]}

Existem várias classes farmacológicas de antidepressivos, tais como: inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS); agonista dos recetores de melatonina; inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN); inibidor seletivo da recaptação de dopamina e noradrenalina; antidepressivo heterocíclico (AHC) e inibidor da monoaminoxidase (IMAO).^{[43], [47]}

Os antidepressivos podem, também, ser distinguidos entre antidepressivos de primeira geração e antidepressivos de segunda geração, como os ISRSs e os IRSNs, que apresentam maior eficácia e segurança, quando comparados com os antidepressivos de primeira geração.^[48]

1.4.1 – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina: escitalopram

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina são o tratamento de primeira linha utilizado em casos de ansiedade e de TDM.^[49] Estes não podem ser combinados com outros medicamentos como IMAOs, por exemplo, uma vez que pode levar ao desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica, dada a capacidade dos IMAOs impedirem o catabolismo da serotonina.^{[48], [50]}

Os ISRSs atuam ao nível dos transportadores de serotonina pré-sinápticos, SERT, representado na **Figura 1**. Os transportadores SERT, são transportadores de soluto (SLC) codificados pelo gene SLC6A4. A inibição deste transportador, impede a recaptação pré-sináptica de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) e prolonga a neurotransmissão desta. Existem vários transportares de serotonina, sendo que os 5 principais existentes no cérebro são: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT4, 5-HT6 e 5-HT7.^{[48], [51]}

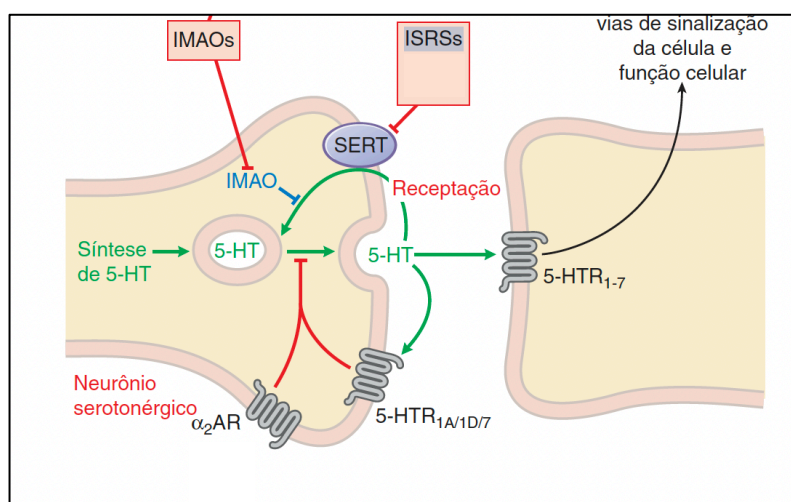


Figura 1: Ação dos ISRSs ao nível dos recetores SERT e interação com IMAOs^[48]

Os ISRSs inibem a CYP2D6, uma isoenzima hepática pertencente ao complexo enzimático citocromo P450. Existem vários ISRS, sendo a fluoxetina o inibidor mais potente, seguida da sertralina, do escitalopram e da fluvoxamina. Dos ISRSs mencionados, apenas a farmacocinética da fluoxetina e da sertralina não é afetada pela idade ou pelo desempenho renal do utente. No caso dos outros ISRSs mencionados é necessário proceder à adaptação da dose, especialmente em utentes idosos e/ ou com comprometimento renal, uma vez que há atraso na eliminação dos metabolitos destes fármacos. ^[50]

O escitalopram, o enantiómero S do citalopram, apresenta afinidade elevada para o local de ligação primário. Este é, também, capaz de se ligar no local alostérico de um transportador de serotonina, com uma afinidade 1000 vezes inferior relativamente ao local primário. ^{[51], [52]}

Este é comercializado nas doses de 10 e 20 mg. Aquando do início do tratamento, são necessárias, pelo menos, 2 a 4 semanas para que o efeito antidepressivo seja notório, sendo que a eficácia máxima é atingida aproximadamente 3 meses após início da terapêutica. Este ISRS não é indicado para a população pediátrica. Na população com idade superior a 65 anos ou com algum tipo de comprometimento hepático, a dose recomendada inicial é de 5 mg por dia. Aquando do término do tratamento é necessário proceder-se a uma diminuição gradual da dose de fármaco usada, durante 1 a 2 semanas, de forma a diminuir o risco do aparecimento de tonturas, ansiedade e tremores, por exemplo. ^[52]

Do ponto de vista farmacodinâmico, estudos relatam casos de prolongamento do intervalo QTc. ^[52] Do ponto de vista farmacocinético, a absorção do fármaco, não só é quase completa como não é afetada pela ingestão de alimentos, pelo que atinge a sua concentração sanguínea máxima, em média, 4 horas após múltiplas doses serem administradas e apresenta uma biodisponibilidade de aproximadamente 80%. ^[52] Uma a duas semanas após iniciar o tratamento, o fármaco atinge o *steady-state*. ^[51] Uma vez no fígado, ocorre a metabolização do escitalopram principalmente pela CYP2C19, onde se formam metabolitos desmetilados (S-desmetil-citalopram) e bidesmetilados (S-di-desmetil-citalopram) que são farmacologicamente ativos e que atingem concentrações na ordem dos 28 a 31% e inferior a 5%, respetivamente, após múltiplas administrações do fármaco. O tempo de semivida, após administrações consecutivas, é de aproximadamente 30 horas (varia entre as 27 e as 33 horas), sendo o fármaco, e respetivos metabolitos, eliminados através da via renal. ^{[51], [52]}

Como na maioria dos fármacos, o escitalopram apresenta efeitos secundários, muitos deles também associados à interrupção abrupta do tratamento. Assim sendo, são frequentes sintomas como alterações do apetite, ansiedade, diminuição da libido, náuseas e alterações gastrointestinais.^[52] Além dos sintomas mencionados, outros como a síndrome da secreção inadequada de hormona antidiurética (SIADH) e prolongamento do intervalo QT, exigem a monitorização dos efeitos deste fármaco, especialmente em utentes com idade superior a 65 anos e com casos de arritmias registados, sendo que a mesma pode ser feita através da avaliação do perfil metabólico e da execução de ECGs, respetivamente.^[51]

Do ponto de vista toxicológico, a sobredosagem com escitalopram (com uma dose superior a 300 mg), pode ser fatal, dado que existe um risco crítico de prolongamento do intervalo QT e consequente arritmia TdP. O uso de carvão ativado bem como a monitorização da função cardíaca durante 12 horas e a administração de sulfato de magnésio, perante o desenvolvimento de uma arritmia TdP, são recomendados nestes casos.^{[51], [53]}

1.4.2 – Inibidores Seletivos da Recaptação de Dopamina e Noradrenalina: bupropiom

O bupropiom, em Portugal, é comercializado nas dosagens de 150 mg e 300 mg, sob a forma de comprimidos de libertação modificada. Está indicado para o tratamento da depressão major, contudo o mesmo pode ser utilizado por doentes que estejam a tentar abandonar hábitos tabágicos, bem como por doentes deprimidos e que manifestem transtornos de défice de atenção/ hiperatividade (ADHD) ou que tenham algum tipo de transtorno associado ao consumo de cocaína.^{[48], [54], [55], [56]}

É recomendado um tratamento com a duração mínima de 6 meses que deve ser iniciado por uma dose diária de 150 mg, podendo a mesma ser aumentada até 300 mg, se a dose inicial não apresentar efeitos benéficos mensuráveis. O espaçamento entre cada administração deve ser de pelo menos 24 horas, uma vez que há um risco aumentado da incidência de convulsões (dose-dependente).^[56]

Contrariamente aos antidepressivos que inibem seletivamente a recaptação de serotonina, o bupropiom é responsável pela inibição seletiva da recaptação de dopamina e de noradrenalina (catecolaminas), nomeadamente dos recetores DAT e NET, respetivamente.^{[48], [54], [55], [56]} Contrariamente aos ISRS, é menos provável o aparecimento de efeitos secundários como impotência sexual, aumento de peso e sedação, uma vez que

não exerce efeitos serotoninérgicos, nem algum tipo de ação sobre os recetores da histamina e da adrenalina. [48], [54], [56], [57] A ausência de impotência sexual verificada, deve-se à ausência de estimulação pós-sináptica dos recetores 5-HT₂. [58]

A dose administrada de bupropiom é absorvida em 87%, sendo a sua distribuição ampla, dada a sua estrutura lipofílica. [54], [56]

O bupropiom, inibidor da CYP2D6, é metabolizado pela CYP2B6. [54], [55], [56] Do ponto de vista farmacocinético, após a administração oral de cloridrato de bupropiom, o mesmo é extensamente metabolizado originando vários metabolitos com atividade farmacológica, nomeadamente: o hidroxibupropiom (o seu metabolito ativo principal) e os isómeros amino-álcool, treohidrobupropiom e eritrohidrobupropiom. Estes atingem concentrações máximas, em utentes saudáveis, 7 horas após a toma, no caso do hidroxibupropiom, e 8 horas após a toma, no caso dos restantes metabolitos, sendo que o metabolito principal apresenta concentrações máximas 3 vezes superiores às do bupropiom. [48], [54], [56]

O bupropiom e respetivos metabolitos são eliminados na urina e fezes, apresentando, desta forma, o bupropiom, um tempo de semivida de 20 horas. [54], [56]

1.4.3 – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina: venlafaxina e desvenlafaxina

Os IRSNs, são capazes de inibir inicialmente a recaptação de neurotransmissores como a serotonina (5-HT), seguindo-se a noradrenalina (NE), através do bloqueio tanto dos transportadores SERT como NET, como representado na **Figura 2**. [48], [55], [59], [60], [61]

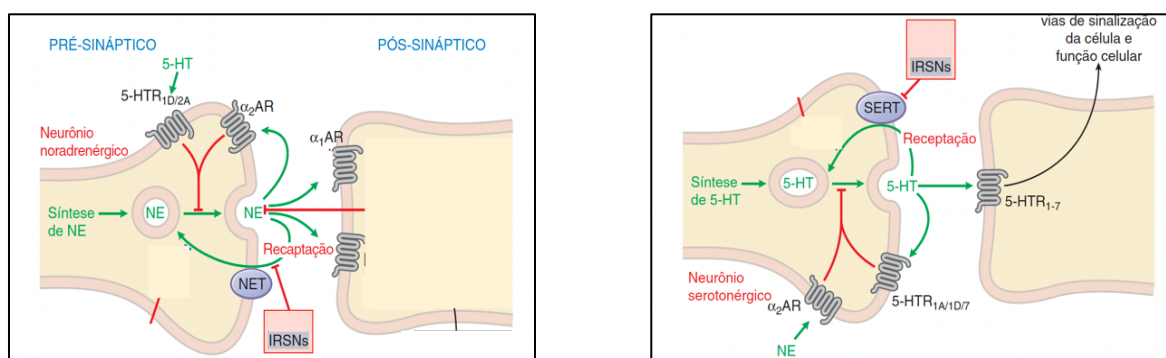


Figura 2: Ação dos IRSNs ao nível dos recetores SERT e NET [48]

Os efeitos indesejáveis associados à administração de IRSNs, como a venlafaxina e a desvenlafaxina (sendo que ambas apresentam afinidades semelhantes entre si para ambos os transportadores), são dependentes da dose, uma vez que, em concentrações mais baixas, os sintomas manifestados assemelham-se aos de um ISRS como náuseas, impotência sexual e sonolência e à medida que a dose aumenta, sintomas como aumento da pressão arterial, taquicardia e ansiedade, tendem a aparecer.^[60]

Tal como os ISRSs, a combinação de IRSNs, como a venlafaxina e a desvenlafaxina, com IMAOs não é recomendada, dado o risco de desenvolver síndrome serotoninérgica. Este risco deve-se ao facto da venlafaxina e da desvenlafaxina apresentarem maior afinidade para os transportadores SERT, contribuindo, desta forma, para uma inibição mais eficaz da recaptação da serotonina, comparativamente à inibição da recaptação de noradrenalina. Além disso, são também inibidores fracos da recaptação da dopamina.^[59]

[60], [61], [62], [63]

Existem vários IRSNs, entre os quais a venlafaxina e a desvenlafaxina ou O-desmetilvenlafaxina (ODV), sendo esta última o metabolito ativo da venlafaxina formado pela CYP2D6. Nenhuma das substâncias mencionadas é um forte inibidor da CYP450. Ambas são responsáveis por reduzir a resposta β -adrenérgica, tanto em administrações agudas, quanto crónicas.^{[59], [60], [61], [62]}

A venlafaxina, uma feniletilamina, é utilizada no tratamento de depressão major, sendo que a forma farmacêutica de libertação prolongada pode ser utilizada, também, no tratamento da ansiedade. A dose inicial recomendada é de 75 mg, por dia, sendo que a dose pode ser aumentada até 375 mg, por dia, com intervalos de 2 semanas. A periodicidade com que a dose é aumentada pode atingir os 4 dias, se clinicamente justificado.^{[60], [62], [63]}

A desvenlafaxina, por sua vez, também pode ser utilizada no tratamento de perturbações depressivas major. A dose inicial recomendada é de 50 mg por dia, sendo que a mesma pode ser aumentada até 200 mg por dia, com intervalos de, no mínimo, 7 dias.^[61] Para além disso, a administração de desvenlafaxina não necessita de ser ajustada em doentes com comprometimento hepático, contrariamente à venlafaxina cuja dose deve ser reduzida em, pelo menos, 50%.^{[59], [60], [62], [63]}

Mesmo a desvenlafaxina sendo um metabolito ativo da venlafaxina, a substituição da terapêutica à base de venlafaxina por desvenlafaxina pode estar associada a sintomas

de privação, pelo que a diminuição da dose administrada aquando do término/ mudança do tratamento aplicado é imperativa. ^[61]

Do ponto de vista farmacocinético, a venlafaxina é metabolizada pela CYP2D6 em desvenlafaxina. A desvenlafaxina é, na sua maioria, metabolizada através da conjugação com O-glucoronido. Para além da conjugação, também pode ocorrer, em menor extensão, metabolismo oxidativo, mediado principalmente pela CYP3A4 (N-desmetilação), originando-se N,O-didesmetilvenlafaxina. A vantagem da CYP3A4 estar envolvida, relaciona-se com o facto de existirem menos variações genéticas, comparativamente à CYP2D6. Apenas indutores da CYP3A4, como carbamazepinas ou inibidores como cetoconazol, podem influenciar a metabolização dos fármacos mencionados. ^{[60], [61], [62], [63]}

A venlafaxina apresenta um tempo de semivida de 5 horas $\pm$ 2 horas, valor que pode subir até 11 horas, nos casos dos comprimidos de libertação modificada. ^[59] Em comparação, a desvenlafaxina apresenta tempos de semivida superiores de aproximadamente 11 horas, valor que pode subir até às 13 a 14 horas, nos casos dos comprimidos de libertação modificada. ^[59] Para além disso, 30% da desvenlafaxina administrada é capaz de se ligar às proteínas plasmáticas, comparativamente à venlafaxina que atinge apenas os 27%. ^{[60], [61], [62], [63]}

A desvenlafaxina apresenta uma biodisponibilidade oral superior à venlafaxina, 80% e 40% a 45%, respetivamente. Para além disso, as concentrações plasmáticas máximas registadas para a desvenlafaxina ocorrem 7,5 horas após a administração de uma dose, enquanto a venlafaxina demora aproximadamente 9 horas para atingir a concentração máxima do seu metabolito ativo. ^{[61], [62], [63]}

Quanto à eliminação destes fármacos, ambos são maioritariamente eliminados na urina. No caso da venlafaxina, 87% da dose aparece sob a forma de: venlafaxina inalterada (5%), desvenlafaxina não conjugada (29%), desvenlafaxina conjugada (26%) e outros metabolitos (27%). ^{[61], [62]} Já na desvenlafaxina, é possível identificar 45% sob a forma inalterada, 19% sob a forma de metabolito glucoronido e menos de 5% na forma de N,O-didesmetilvenlafaxina. ^[63]

1.5 – Aconselhamento Farmacêutico

Como em qualquer fármaco, o aconselhamento farmacêutico é imprescindível. Através do mesmo, conseguimos potenciar a adesão à terapêutica, bem como

consciencializar os utentes para todos os benefícios da toma acertada de uma terapêutica, nomeadamente o combate de estados depressivos/ suicidas, bem como a estabilização emocional e a melhoria de sintomas não específicos como dores, por exemplo. No caso dos antidepressivos, é essencial alertar para os efeitos secundários existentes, que poderão ser temporários, tais como náuseas, impotência sexual e sonolência nos ISRS, podendo, também, se verificar aumento da pressão arterial, taquicardia e ansiedade nos IRSN^{[52], [60]}; salientar a importância de não interromper a terapêutica de forma abrupta, dado o risco de se desenvolver síndrome de abstinência, assim como alertar para o facto de que o tratamento poderá levar aproximadamente 3 semanas, até surtir efeitos mensuráveis no utente. Para além disso, elucidar o utente quanto ao mecanismo de ação de um fármaco, como: os ISRS que são inibidores seletivos da recaptção de serotonina e atuam ao nível dos recetores SERT pré-sinápticos; ou os inibidores seletivos da recaptção de dopamina e de noradrenalina, que atuam nos recetores DAT e NET; ou até mesmo os IRSN que são capazes de inibir a recaptção de serotonina e noradrenalina, através do bloqueio dos transportadores SERT e NET, pode facilitar e aumentar a adesão à terapêutica, bem como reforçar a confiança no farmacêutico.^[48] Por fim, é importante destacar o papel do médico e do farmacêutico, enquanto profissionais de saúde na vanguarda do doente, que estarão sempre disponíveis para esclarecer quaisquer dúvidas que o mesmo possa ter.

1.6 – Conclusão

Em suma, os antidepressivos têm vindo a evoluir ao longo do tempo. Desta forma, existe uma grande variedade de opções terapêuticas nesta área, desde inibidores seletivos da recaptção de serotonina, agonistas dos recetores de melatonina, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, inibidores seletivos da recaptção de dopamina e noradrenalina, antidepressivos heterocíclicos e inibidores da monoaminoxidase.^{[43], [47]}

Com este tema foi possível perceber o impacto da depressão e o respetivo uso de antidepressivos em Portugal e na Europa. Assim como, a depressão e respetivos fatores genéticos, histopatológicos e imunológicos, bem como sintomas, diagnósticos e tratamentos associados a esta patologia. Dos tratamentos existentes, os que foram abordados neste tema apresentam algumas semelhanças quanto ao seu mecanismo de ação dado que tanto os ISRS como os IRSN são capazes de inibir a recaptção da serotonina. Contrariamente ao inibidor seletivo da recaptção de dopamina e noradrenalina, o

bupropiom, que não interage com os recetores de serotonina, permitindo, desta forma, uma ampla gama de efeitos farmacológicos distintos desde o auxílio no abandono tabágico, até ao combate de transtornos de défice de atenção/ hiperatividade (ADHD). Dos fármacos abordados, todos passam por processos de metabolização que envolvem a CYP450. De entre eles, o escitalopram apresenta o maior tempo de semivida. Das classes existentes, os ISRS são antidepressivos mais seguros e mais bem tolerados, sendo usados como tratamento de 1ª linha no combate à depressão.^[64]

Por fim, foi abordada a importância de um correto aconselhamento farmacêutico, bem como as vantagens de uma boa adesão à terapêutica.

Tema 2 – Sucralfato e respetivas alternativas terapêuticas

2.1 – Contextualização

Durante o meu estágio na farmácia Matosinhos, deparei-me com o facto do stock da substância ativa sucralfato ser muito limitado. Para além disso, havia uma procura elevada por esta substância, o que me suscitou alguma curiosidade, então decidi pesquisar mais acerca do fármaco.

2.2 – Introdução

2.2.1 – Contextualização Histórica

Em 1907, a curiosidade pelo muco gástrico, levou a que a comunidade científica comesse a investigá-lo, dando-se, desta forma, a descoberta da mucina e de substâncias mucoides.^[65]

Desde 1911, foram realizados estudos, que culminaram com a confirmação das propriedades protetoras do muco, em 1920.^[65]

Desde os anos 30 até aos anos 50, os estudos científicos voltaram-se para a mucilagem e a sua utilidade no tratamento de úlceras pépticas gástrica, pelo que se descobriu que a fração de sulfato de condroitina existente no muco gástrico era capaz de suprimir a pepsina, bem como apresentava propriedades mucoprotetoras.^[65]

Entre os anos 40 e 50, ocorreu o aprofundamento do conhecimento relativo à barreira de muco gástrica e respetivas secreções. Sendo que, foi entre os anos 50 e o final

Existem vários fatores que influenciam e regulam estas secreções, nomeadamente fatores neuronais, parácrinos e endócrinos que envolvem a acetilcolina, histamina e gastrina, respetivamente. ^{[66], [67]} Por sua vez, os recetores que lhes são específicos encontram-se na membrana basolateral das células parietais e são o M_3 , H_2 e CCK_2 , respetivamente. ^[66] Também é possível identificar a presença destes recetores em células tipo-enterocromafins (ECL), que são responsáveis pela libertação de histamina. ^[66]

A secreção de ácido gástrico pode ser estimulada pelo SNC, através do núcleo motor dorsal do nervo vago, do hipotálamo e do núcleo do trato solitário. Através do nervo vago, as fibras eferentes conseguem estabelecer uma ligação, através de sinapses, com as células ganglionares do sistema nervoso entérico, localizado no estomago. Por sua vez, a libertação de acetilcolina pelas fibras vagais pós-ganglionares estabelece uma relação direta com os recetores M_3 existentes na membrana basolateral das células parietais, levando à estimulação da produção/libertação de ácido gástrico. Desta forma, o SNC adquire uma função de regulação da secreção gástrica através da acetilcolina, sendo esta também capaz de, indiretamente, afetar as células parietais através do aumento da libertação de histamina e gastrina. ^[66]

A libertação de histamina gástrica ocorre ao nível das células ECL, que se encontram próximas das células parietais, como é visível na **figura 3**. A histamina, enquanto mediador parácrino, difunde-se das células ECL até aos recetores H_2 , ativando-os e contribuindo, desta forma, para a secreção de ácido. ^[66]

As células endócrinas G do antro são responsáveis pela libertação de gastrina. Esta é a mais potente a induzir a secreção de ácido e a sua libertação pode ser estimulada pelo SNC. Uma das suas funções passa por induzir a libertação de histamina ao nível das células ECL. ^[66]

Tal como se encontra representado na **figura 3**, o recetor H_2 é responsável pela ativação da via dependente da adenosina monofosfato cíclica (AMPC), enquanto a acetilcolina bem como a gastrina sinalizam, através dos recetores M_3 e CCK_2 , respetivamente, a via dependente de cálcio. Como consequência, ambas as vias ativam a bomba de prótons, dependente de ATP, que é responsável pelo efluxo de iões hidrogénio e pelo influxo de iões potássio, dando-se assim a produção de ácido gástrico. ^{[66], [67]}

A inibição da secreção de ácido gástrico ocorre quando o pH se encontra abaixo de 3. Nesse caso, as células endócrinas D do antro, responsáveis pela libertação de

somatostatina (SST), conseguem inibir, consequentemente a secreção de ácido, dada a inibição da liberação de gastrina que provocam. Contudo, em doentes infetados com *H. pylori*, há uma diminuição das células D e consequente produção, em excesso, de gastrina.^[66]

Perante a produção de ácido gástrico, ocorre a produção de muco, capaz de proteger a mucosa gástrica da ação deste ácido e de reter o bicarbonato que é secretado. O muco, apesar de solúvel, rapidamente se transforma num gel insolúvel capaz de retardar a difusão de iões, bem como proteger a mucosa da ação da pepsina (macromolécula).^[66]

A produção de muco é induzida pelas prostaglandinas E_2 e I_2 , tal como se encontra representado na **figura 3**. Estas prostaglandinas são, também, capazes de inibir a produção de ácido nas células parietais e estabelecem ligação ao nível nos recetores EP_3 .^[66] O efeito protetor induzido pelas prostaglandinas pode ser afetado pela administração de AINES, uma vez que são capazes de inibir a síntese de prostaglandinas.^{[66], [68]} Desta forma, existem várias alternativas capazes de solucionar este tipo de problemas, podendo, o sucralfato ser uma delas.^[66]

2.3 – Sucralfato

Os ácidos são capazes de induzir lesões na mucosa, através da hidrólise das proteínas existentes, com o auxílio da pepsina que promove a erosão e ulceração da mucosa. Contudo, polissacarídeos sulfatados são capazes de inibir este processo.^[66]

Na **Figura 4** encontra-se representada a estrutura química do sucralfato:

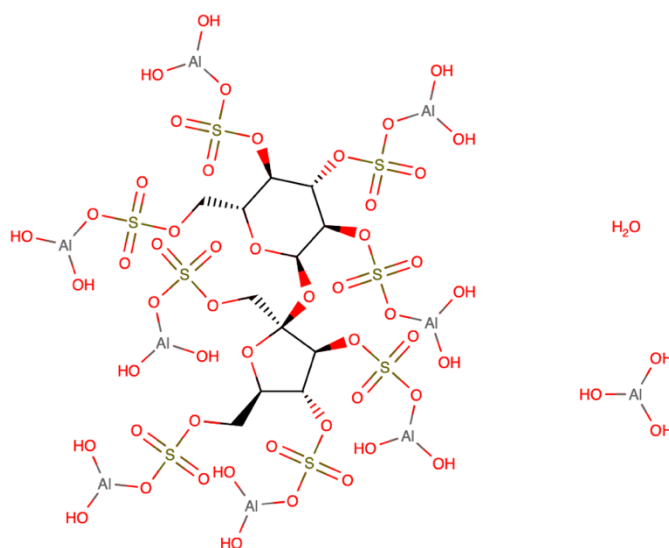


Figura 4: Estrutura química do sucralfato ^[69]

A estrutura apresentada é um octassulfato de sacarose onde foi acrescentada a molécula de hidróxido de alumínio.^[66] A presença de uma molécula de água indica que a estrutura apresenta uma forma hidratada.

O sucralfato é comercializado nas doses de 200 mg/mL, para as formas farmacêuticas de suspensão oral, e de 1000 mg para as formas farmacêuticas de comprimidos.^{[70], [71]}

A posologia adequada a esta substância ativa varia consoante a patologia em foco. Se se tratar de uma úlcera duodenal ativa ou de uma úlcera gástrica, a dose recomendada passa por 2 g de manhã e ao deitar.^{[70], [71]} Já no tratamento da esofagite de refluxo, a dose recomendada é 1 g, 4 vezes por dia.^{[70], [71]} Para tratamentos de manutenção, a dose diminui até 1 g, 2 vezes por dia.^[66]

Quanto ao modo de administração, o sucralfato pode ser administrado por via oral e por via entérica. A administração por via entérica obriga a uma lavagem da sonda gástrica com 10 mL a 15 mL de água, uma vez que a mesma pode entupir. A administração intravenosa é perigosa, uma vez que tanto o sucralfato quanto os seus excipientes são insolúveis, o que pode levar a várias complicações fatais como embolia pulmonar e cerebral, bem como intoxicação por alumínio. A duração da administração de sucralfato deve ser reduzida, especialmente se o utente tiver défice de fosfato (hipofosfatémia).^{[70], [71]}

O sucralfato deve ser administrado 1 hora antes das refeições, com o estômago vazio.^[66] Assim que o meio acidifica e adquire um pH inferior a 4, o sucralfato assume uma forma polarizada e altamente viscosa e condensada que é capaz de estabelecer uma ligação forte a úlceras, bem como às células epiteliais e a lesões inflamadas que possam existir nas mucosas esofágica, gástrica, duodenal e do cólon, durante um máximo de 6 horas por cada dose de sucralfato administrada.^{[66], [69], [70], [71]} A ligação, forte, ocorre com as proteínas existentes no topo das lesões ulcerosas (albumina e fibrinogénio) e deve-se à afinidade eletrostática entre o sucralfato (carregado negativamente) e as proteínas da mucosa lesionada (carregadas positivamente).^{[69], [70], [71]} Através desta ligação às proteínas (complexo sucralfato-proteínas), forma-se uma membrana com propriedades protetoras, resistente à ação dos ácidos e à hidrólise das proteínas existentes na mucosa pela pepsina.^{[66], [69], [70], [71]} Em contexto laboratorial, o sucralfato demonstra ação protetora contra os ácidos através da sua ligação com a albumina, capaz de impedir a entrada de iões hidrogénio, integrantes dos ácidos gástricos.^[69]

O sucralfato é, também, capaz de adsorver os sais biliares, bem como inativar a pepsina, garantindo, assim, uma melhoria da eficácia no tratamento de afeções que envolvam ácidos biliares, como úlceras gástricas. Para além da capacidade de adsorção, o sucralfato, é capaz de proteger as mucosas de lesões induzidas pelo álcool e pelos anti-inflamatórios não esteroides. As propriedades citoprotetora/regeneradora manifestadas, devem-se ao facto de ser capaz de estimular os fatores de crescimento de fibroblastos bem como epidérmicos, levando à produção de prostaglandinas na mucosa gastroduodenal, capazes de promover a regeneração das úlceras. [69], [70], [71], [72]

O sucralfato é pouco absorvido (1% a 2%), pelo que não apresenta muitos efeitos secundários. Contudo, os mais frequentes passam por obstipação. A sua eliminação dá-se através das fezes, sendo que as pequenas quantidades absorvidas são excretadas principalmente na urina. [70], [71]

Durante o tratamento com sucralfato, segundo o RCM, estudos apontam que ocorre absorção de pequenas quantidades de sacarose, bem como de alumínio (em doentes tratados com sucralfato durante 8 a 10 semanas). A absorção de alumínio representa um risco em doentes com insuficiência renal, dado o risco deste se acumular. Nestes casos, foram notificadas várias patologias associadas ao aumento da concentração de alumínio, nomeadamente: osteomalacia, osteodistrofia alumínica, anemia e encefalopatia. [70], [71]

O sucralfato apresenta algumas interações medicamentosas, nomeadamente é capaz de diminuir a biodisponibilidade de alguns fármacos como fluoroquinolonas, cetoconazol e levotiroxina. É possível recuperar a biodisponibilidade que se encontrava diminuída, intercalando a sua toma com o sucralfato em 2 horas, como é o caso das fluoroquinolonas, onde a toma de sucralfato deve ser 2 horas após a administração do fármaco. [70], [71] Para além disso, em caso de administração concomitante de sucralfato e um antiácido, é recomendado que a administração deste último seja distanciada em 30 minutos da do sucralfato. [66]

A coadministração de sucralfato e citrato não é recomendada, dado o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de alumínio. Este aumento deve-se à quelatação do alumínio que ocorre, promovendo o aumento da sua absorção. [70], [71]

O sucralfato pode ser usado no tratamento de doenças relacionadas com a acidez gástrica, podendo até mesmo ser usado profilaticamente na prevenção de úlceras

associadas ao stress. Para além de ser usado no tratamento da inflamação e de ulcerações existentes na mucosa gástrica, em casos onde fármacos que suprimem a libertação de ácido não são suficientes, o sucralfato pode ser, também, usado na mucosa oral, no tratamento de úlceras de radiação e úlceras aftosas, bem como pode ser usado para solucionar gastropatias associadas ao refluxo. Quando administrado por enema retal, ajuda na resolução de patologias como proctite por irradiação, bem como úlceras retais solitárias.^{[66], [72]}

2.4 – Alternativas terapêuticas

Segundo a circular informativa nº 041/CD/100.20.200, datada de 26 de Junho de 2024, o Infarmed comunicou a dificuldade na distribuição de medicamentos que contivessem sucralfato. Assim sendo, destaca algumas alternativas nomeadamente antiácidos, inibidores da bomba de protões (IBP) e antagonistas dos recetores H₂ (usados como alternativa ou concomitantemente com IBPs).^[73]

2.4.1 – Inibidores da bomba de protões: omeprazol

Os inibidores da bomba de protões (IBPs) são os mais eficientes supressores da secreção gástrica usados no combate de várias doenças, nomeadamente doenças por refluxo gastroesofágico, úlceras pépticas e úlceras provocadas por AINEs.^{[66], [74], [75]}

Aquando de uma infeção por *H. pylori*, pode ser associado um antibiótico concomitantemente. O IBP promove o aumento do pH gástrico e possibilita à bactéria atingir um estado de desenvolvimento que a torna mais vulnerável aos antibióticos, bem como confere estabilidade superior aos antibióticos, potenciando, assim, as suas propriedades antibacterianas.^{[74], [75]}

Os IBPs são pró-fármacos, pelo que a sua ativação, em meio extremamente ácido, é necessária.^{[66], [75]} Uma vez absorvidos, ainda em sob a forma de pró-fármaco, os IBPs difundem-se pelas células parietais do estômago, e acumulam-se nos canalículos secretores de ácido.^{[66], [75]} Uma vez nos canalículos, ocorre a conversão de omeprazol, por exemplo, numa sulfenamida tetracíclica, catalisada por protões, incapaz de se difundir para fora da membrana canalicular.^[66] Por fim, ocorre a ligação covalente da molécula aos grupos sulfidrilo existentes na bomba de protões, inibindo-a irreversivelmente.^{[66], [75]}

A administração de IBPs deve ocorrer aproximadamente 30 a 60 minutos antes da ingestão de alimentos, uma vez que é necessário haver a produção de ácido para que possam atuar.^[75] Assim que o fármaco atinge o intestino delgado, o mesmo é rapidamente absorvido e metabolizado, principalmente, pela CYP2C19 e, em menor escala, pela CYP3A4.^{[66], [75]} Uma vez que não ocorre a ativação de todas as bombas de prótons em simultâneo, é necessário administrar os IBPs por, pelo menos, 2 a 5 dias para manter aproximadamente 70% das bombas de prótons inibidas.^[66]

Existem vários IBPs como o omeprazol, o esomeprazol e o pantoprazol, por exemplo. Apesar das diferenças que apresentam entre si ao nível dos grupos piridina e benzimidazol, apresentam propriedades farmacológicas semelhantes, bem como eficácia semelhante em doses que são possíveis comparar.^[66]

O omeprazol é o IBP mais utilizado em Portugal.^[76] Este é uma mistura racémica.^{[66], [76]} Assim sendo, apresenta 2 isómeros: o S-omeprazol e o R-omeprazol. Entre estes isómeros, o isómero S demora mais tempo a ser eliminado, comparativamente ao isómero R, ou seja, apresenta um tempo de semivida superior.^{[66], [77]}

Este é comercializado nas doses de 10, 20 e 40 mg. A dose recomendada é de 20 mg diários, podendo chegar aos 40 mg dependendo da gravidade da patologia.^[77]

No tratamento de infeções por *H. pylori*, podem-se adotar os seguintes regimes terapêuticos com omeprazol: omeprazol 20 mg, juntamente com claritromicina 500 mg e amoxicilina 1000 mg, 2 vezes por dias durante 1 semana; omeprazol 20 mg, juntamente com claritromicina 250 mg ou 500 mg e metronidazol 400 mg ou 500 mg (ou tinidazol 500 mg), 2 vezes por dia durante 1 semana; omeprazol 40 mg diários, juntamente com amoxicilina 500 mg e metronidazol 400 mg ou 500 mg (ou tinidazol 500 mg), 3 vezes por dia durante 1 semana.^[77]

A administração prolongada de omeprazol, especialmente, pode reduzir os níveis de vitamina B12, devido a acloridria ou hipocloridria. Para além disso, segundo o RCM, também há notificação de casos de hipomagnesemia em tratamentos com duração superior a 3 meses.^[77]

A absorção de omeprazol demora 3 a 6 horas e ocorre no intestino delgado. O pico de concentração máximo ocorre 1 a 2 horas após administração, sendo que o processo metabólico é realizado pela CYP2C19, sendo o omeprazol também inibidor desta enzima. A sua metabolização origina o hidroxiomeprazol, o principal metabolito ativo. A CYP3A4

também intervém no processo metabólico originando sulfona de omeprazol. Uma vez que o tempo de semivida é inferior a 1 hora, a sua eliminação do plasma ocorre rapidamente. A via principal pelo qual é eliminado é a urina, por onde cerca de 80% da dose é excretada.^[77]

2.4.2 – Antiácidos

Os antiácidos são amplamente utilizados no tratamento de distúrbios gastrointestinais associados ao excesso de ácido estomacal. A sua ação principal é a neutralização direta do ácido clorídrico presente no estômago.^[66]

Os antiácidos são geralmente compostos por sais de magnésio, cálcio, alumínio ou bicarbonato de sódio e, de uma forma geral, têm a capacidade de aumentar o pH da urina.^[66]

O hidróxido de magnésio é um dos antiácidos mais comuns, conhecido pela sua rápida ação na neutralização do ácido.^[66] Contudo, o seu uso pode provocar diarreia, devido ao seu efeito laxante.^[78] Para contrabalançar esse efeito, existe a combinação do hidróxido de magnésio com o hidróxido de alumínio, de ação lenta, formando o complexo magaldrato.^[66] Esta combinação permite, também, contrabalançar, os efeitos associados ao hidróxido de alumínio, nomeadamente a obstipação provocada pelo relaxamento da musculatura lisa gástrica e consequente esvaziamento gástrico tardio.^{[66], [78]} Também permite a neutralização do ácido gástrico de uma forma equilibrada e mais duradoura, uma vez que o hidróxido de magnésio e alumínio são pouco absorvidos.^[66]

O carbonato de cálcio oferece um alívio rápido e eficaz, contudo, a libertação de CO₂ que lhe está associada pode provocar náuseas, flatulência e distensão abdominal. O mesmo se verifica com outros antiácidos que contenham carbonato ou bicarbonato. Se ingerido em grandes quantidades, cronicamente, juntamente com leite pode conduzir ao desenvolvimento da síndrome do leite alcalino.^[66] A síndrome do leite alcalino, ocorre quando existe uma grande absorção de cálcio (hipercalcemia), em consequência da ingestão conjunta de leite ou outros suplementos e antiácidos.^{[79], [80]} Como consequência, existe um desequilíbrio ácido-base, conduzindo a um estado de alcalose metabólica, com consequente risco de insuficiência renal devido à redução na taxa de filtração glomerular.^{[79], [80]} A persistência do estado de alcalose, favorece a precipitação de cálcio nos

rins.^[80] Além da suplementação à base de cálcio, a suplementação à base de vitamina D bem como medicação que afete a excreção renal de cálcio, pode agravar a síndrome.^{[79], [80]}

O bicarbonato de sódio é um antiácido hidrossolúvel de ação rápida.^[81] Embora seja eficaz na neutralização do ácido, o bicarbonato de sódio apresenta um risco para doentes com insuficiência cardíaca ou renal, dado o acúmulo de sódio e a alcalinidade que estabelece.^[66]

Os antiácidos proporcionam um alívio sintomático, mas o seu efeito não é duradouro.^[81] A sua remoção do estômago vazio demora menos de uma hora, podendo atingir duas horas se os antiácidos forem administrados uma hora após refeições.^[81] Para além disso, quando compostos por alumínio, cálcio ou magnésio são menos absorvidos comparativamente àqueles que são compostos por bicarbonato de sódio.^[81]

Em combinação com outros fármacos, é recomendado que a administração dos antiácidos ocorra 2 horas antes ou após a administração destes. Isto deve-se ao facto dos antiácidos com alumínio e magnésio, por exemplo, serem capazes de quelar outros fármacos, originando complexos insolúveis que não conseguem ser absorvidos ao nível do trato gastrointestinal.^[66]

2.5 – Aconselhamento Farmacêutico

O aconselhamento farmacêutico é essencial. Através do mesmo, conseguimos promover a adesão à terapêutica e consciencializar os utentes dos benefícios da toma acertada de uma terapêutica, nomeadamente a preservação da mucosa dos danos provocados por ácido gástrico bem como alívio dos sintomas associados. Tanto perante o sucralfato como perante as suas alternativas terapêuticas como os IBPs, por exemplo, é essencial elucidar, o utente, quanto ao mecanismo de ação, nomeadamente os IBPs, que são inibidores irreversíveis da bomba de prótons e o sucralfato, capaz de formar uma barreira contra o ácido, por exemplo. Estas medidas facilitam e aumentam a adesão à terapêutica, bem como reforçam a confiança no farmacêutico.

2.6 – Conclusão

Em suma, o sucralfato tem apresentado dificuldades, quanto à sua disponibilidade nas farmácias comunitárias. Apesar disso, existe uma grande variedade de alternativas terapêuticas nesta área, desde IBPs, antagonista H_2 e antiácidos.

Com este tema foi possível perceber a evolução histórica subjacente à descoberta do sucralfato, bem como compreender o processo pelo qual ocorre a síntese de ácido gástrico. Para além disso, foi possível compreender melhor as propriedades do sucralfato, bem como das suas alternativas terapêuticas.

Embora os antiácidos sejam geralmente seguros se usados corretamente, o seu uso indiscriminado pode levar ao aparecimento de algumas complicações, desde diarreia e náuseas e distensão abdominal, até desequilíbrios no equilíbrio ácido-base do corpo.

Apesar da ação rápida dos antiácidos, a versatilidade terapêutica do sucralfato, nomeadamente na prevenção de úlceras associadas ao stress, no tratamento da inflamação e de ulcerações existentes na mucosa gástrica e na mucosa oral e na resolução de gastropatias associadas ao refluxo, por exemplo, faz dele uma opção ainda muito utilizada. Por fim, foi abordada a importância de um correto aconselhamento farmacêutico, bem como as vantagens de uma boa adesão à terapêutica.

Conclusão global

O estágio curricular foi essencial para a consolidação dos conhecimentos e práticas que adquiri ao longo dos 5 anos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Este estágio permitiu-me, também, aprofundar conhecimentos relativos aos medicamentos sujeitos, bem como não sujeitos a receita médica, como cosméticos e suplementos alimentares, por exemplo.

Durante quatro meses, o estágio em farmácia comunitária permitiu-me contactar com a população, geralmente mais envelhecida e polimedicada. Este fator incentivou-me a estudar, de forma a garantir que estaria à altura de qualquer caso clínico com o qual pudesse lidar garantindo, desta forma, que forneceria um aconselhamento farmacêutico consciente e adequado ao utente. Para além disso, pude compreender a importância do farmacêutico comunitário enquanto profissional de saúde de 1ª linha, dado que, muitas vezes, a população mais envelhecida recorre às farmácias em busca de um tratamento para os demais problemas de saúde que apresenta. Desta forma, a preparação individualizada de medicação, bem como a revisão das prescrições médicas e a consciencialização/educação dos utentes para as demais patologias e tratamentos que se encontrem a fazer é essencial, evitando, muitas vezes, a sobrecarga dos médicos e centros de saúde.

Nos últimos dois meses de estágio, pude contactar com o papel relevante do farmacêutico no contexto hospitalar, desde a manutenção do stock da farmácia até à preparação de unidades, passando pela validação das prescrições médicas. Durante este período pude aprofundar os meus conhecimentos em fármacos com os quais nunca tinha contactado durante o meu estágio na farmácia comunitária. Para além disso, aprendi mais acerca do funcionamento de um hospital bem como dos protocolos que se lhe encontram associados.

Em suma, o estágio curricular permitiu-me aprofundar os meus conhecimentos e experienciar a versatilidade/multidisciplinariedade do farmacêutico, enquanto profissional de saúde, na vanguarda do bem-estar e saúde da população.

Bibliografia

- 1 – Escabiose (sarna). 2023 [Online]. SNS24. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/escabiose-sarna/> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 2 - James G. H. Dinulos. 2023 [Online]. *Escabiose - Manuais MSD edição para profissionais*. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-dermatológicos/infeções-parasitárias-da-pele/escabiose> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 3 – Romani, L., Steer, A. C., Whitfeld, M. J., & Kaldor, J. M. (2015). Prevalence of scabies and impetigo worldwide: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(8), 960–967. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00132-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00132-2)
- 4 - Coutinho, H. F. A., & Teixeira, E. R. (2020). Measures for prevention and control of scabbling: integrative literature review nursing. *Research, Society and Development*, 9(10), e1119108360. p. 3-4. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i10.8360>
- 5 - Ferreira, J. 2018 [Online]. INFARMED, I.P. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2713015/Anti-histamínicos/417480e7-a88b-4f8e-9111-6036346588d6> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 6 - *Alergias e uso de anti-histamínicos*. 2023 [Online]. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/alergias-e-uso-de-anti-histaminicos/> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 7 – Infarmed. 2023 [Online]. Resumo das características do medicamento: Cetirizina Generis 1 mg/ mL solução oral [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 8 - Cristina Camelo-Nunes I. Novos anti-histamínicos: uma visão crítica. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2006;82:173–80. Disponível em: <https://www.jped.com.br/pt-novos-anti-histaminicos-uma-visao-critica-articulo-X2255553606030780>
- 9 – Infarmed. 2018 [Online]. Resumo das características do medicamento: Pandermil 10 mg/ g creme [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 10 - Derwich, M., Mitus-Kenig, M., & Pawlowska, E. (2021). Mechanisms of Action and Efficacy of Hyaluronic Acid, Corticosteroids and Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis-A Systematic Review. *International Journal of*

Molecular Sciences, 22(14), 7405. p.6-9. Disponível em:
<https://doi.org/10.3390/ijms22147405>

11 - Al-Dabbagh, J., Younis, R. T., & Ismail, N. (2023). The currently available diagnostic tools and treatments of scabies and scabies variants: An updated narrative review. *Medicine*, 102(21), e33805–e33805. Disponível em:

<https://doi.org/10.1097/md.00000000000033805>

12 – Infarmed. 2023 [Online]. Resumo das características do medicamento: Permetrina LMP 50 mg/g gel [Acedido a 30 de Setembro de 2024]

13 – Infarmed. 2020 [Online]. Resumo das características do medicamento: Soolantra 10 mg/g creme [Acedido a 30 de Setembro de 2024]

14 – Infarmed. 2011 [Online]. Resumo das características do medicamento: Acarilbial 277 mg/mL solução cutânea [Acedido a 30 de Setembro de 2024]

15 – Infarmed. [Online]. Resumo das características do medicamento: Cialis 10 mg comprimido revestido por película [Acedido a 30 de Setembro de 2024]

16 – Curran, M. P., & Keating, G. M. (2003). Tadalafil. *Drugs*, 63(20), 2203–2212. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00003495-200363200-00004>

17 - Irvin H. Hirsch. 2022 [Online]. *Visão geral da função e disfunção sexual masculina - Manuais MSD edição para profissionais*. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-geniturinários/função-e-disfunção-sexual-masculina/visão-geral-da-função-e-disfunção-sexual-masculina> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]

18 - Frajese, G. V., Pozzi, F., & Frajese, G. (2006). Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction; an overview of the clinical evidence. *Clinical Interventions in Aging*, 1(4), 439–449. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/ciia.2006.1.4.439>

19 - Dhaliwal A; Gupta M. (2023). *PDE5 Inhibitors*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751033/>

20 - Batista A., Simón A. 2018 [Online]. Estomatite aftosa recorrente. CIM-Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em:
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_ear_424978_9575ac7993984299.pdf [Acedido a 30 de Setembro de 2024]

- 21 - Conejero Del Mazo, R., García Forcén, L., & Navarro Aguilar, M. E. (2023). Recurrent aphthous stomatitis. *Medicina Clinica*, S0025-7753(23)003032. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.05.007>
- 22 - Bernard J. Hennessy. 2024 [Online]. *Estomatite aftosa recorrente - Manuais MSD edição para profissionais*. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-odontológicos/sintomas-de-problemas-dentários-e-orais/estomatite-aftosa-recorrente> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 23 – Infarmed. 2012 [Online]. Resumo das características do medicamento: Atropina Braun 1 mg/mL solução injetável [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 24 - DrugBank. 2007 [Online]. *Neostigmine*. Go.drugbank.com. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01400> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 25 - *Manual Farmacêutico*. 2019 [Online]. Einstein.br. Disponível em: <https://aplicacoes.einstein.br/manualfarmaceutico/Paginas/RelacaoMedicamentos.aspx?tipo=&filtro=N&busca=&nComID=1125> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 26 – Infarmed. 1999 [Online]. Resumo das características do medicamento: Neostigmina Braun 0,5 mg/mL solução injetável. Disponível em: <https://diluir.me/files/Neostigmina.pdf> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 27 – Infarmed. 2024 [Online]. Resumo das características do medicamento: Esmeron 10 mg/mL solução injetável [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 28 - Medsafe Home Page. 2010 [Online]. Disponível em: <https://www.medsafe.govt.nz/consumers/cmi/r/Robinul.pdf> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 29 - *Glycopyrronium*. [Online]. Go.drugbank.com. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00986> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 30 - European Medicines Agency. 2012 [Online]. *Seebri Breezhaler: Public assessment report*. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/seebri-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 31 - Saternos, H. C., Almarghalani, D. A., Gibson, H. M., Meqdad, M. A., Antypas, R. B., Lingireddy, A., & AbouAlaiwi, W. A. (2018). Distribution and Function of the Muscarinic Receptor Subtypes in the Cardiovascular System. *Physiological Genomics*, 50(1), 1–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00062.2017>

- 32 - Comissão Permanente de Protocolos de Atenção à Saúde da SES-DF - CPPAS. 2021 [Online]. Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/87400/Protocolo+do+Uso+do+Sugamadex+como+reversor+de+bloqueador+neuromuscular+em+anestesia.pdf/9650accf-8f0a-9ccc-a0ff-2d00518fa437?t=1648647552993> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 33 – Infarmed. [Online]. Resumo das características do medicamento: Bridion 100 mg/mL solução injetável [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 34 - *Insuficiência renal*, CUF. [Online]. CUF Hospitais e Clínicas. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/insuficiencia-renal> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 35 – USRDS. (2022). *Chronic Kidney Disease: Chapter 1*. Disponível em: <https://usrds-aadr.niddk.nih.gov/2022/chronic-kidney-disease/1-ckd-in-the-general-population>
- 36 - *Nephrocare - Os rins e a doença renal*. [Online]. nephrocare. Disponível em: <https://www.nephrocare.pt/doentes/os-rins-e-a-doenca-renal> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 37 – Infarmed. 2024 [Online]. Resumo das características do medicamento: Medaxone 1000 mg pó para solução injetável ou para perfusão [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 38 – Infarmed. 2024 [Online]. Resumo das características do medicamento: Zyvoxid 600 mg/300mL solução para perfusão [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 39 – Infarmed. 2023 [Online]. Resumo das características do medicamento: Cisplatina Hikma 1 mg/mL concentrado para solução para perfusão [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 40 - Depressão. 2023 [Online]. SNS24. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-mental/depressao/#qual-a-incidencia-da-depressao-na-uniao-europeia-e-em-portugal> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 41 - Bento, H., Joana Pereira Bastos, & Oliveira, H. 2024 [Online]. Nunca se receitaram tantos antidepressivos em Portugal. Expresso; Expresso. Disponível em: <https://expresso.pt/sociedade/2024-06-20-nunca-se-receitaram-tantos-antidepressivos-em-portugal-24526270> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 42 - Ménard, C., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2016). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, 321, 138–162. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>
- 43 - *DSM-5 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*. (2013). Disponível em: https://dislex.co.pt/images/pdfs/DSM_V.pdf [Acedido a 30 de Setembro de 2024]

- 44 - Sousa, R. D., Gouveia, M., Nunes da Silva, C., Rodrigues, A. M., Cardoso, G., Antunes, A. F., Canhao, H., & de Almeida, J. M. C. (2022). Treatment-resistant depression and major depression with suicide risk—The cost of illness and burden of disease. *Frontiers in Public Health*, 10. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.898491>
- 45 - Svenningsson, P., Berg, L., Matthews, D., Ionescu, D. F., Richards, E. M., Niciu, M. J., Malinger, A., Toups, M., Manji, H., Trivedi, M. H., Zarate, C. A., & Greengard, P. (2014). Preliminary evidence that early reduction in p11 levels in natural killer cells and monocytes predicts the likelihood of antidepressant response to chronic citalopram. *Molecular Psychiatry*, 19(9), 962–964. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/mp.2014.13>
- 46 - APA PsycNet. 2024 [Online]. Apa.org. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/2006-04067-003> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 47 - Coryell, W. 2023 [Online]. Medicamentos para tratamento da depressão. Manual MSD. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/transtornos-psiquiátricos/transtornos-do-humor/medicamentos-para-tratamento-da-depressão> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 48 - Brunton, L., Chabner, B., & Knollman, B. (2012). As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman and Gilman, 12ª Edição. McGraw Hill Professional. Capítulo 15. Disponível em: https://www.academia.edu/49202496/As_Bases_Farmacológicas_da_terapêutica_Goodman_and_Gilman_12a_Edição [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 49 - Barbosa Eyler, G. E. (2023). *Emotional Blunting or apathy by SSRI? A systematic review about their emotional effects*. PubMed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37819063/>
- 50 - Gury, C., & Cousin, F. (1999). [Pharmacokinetics of SSRI antidepressants: half-life and clinical applicability]. *L'Encephale*, 25(5), 470–476. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10598311/>
- 51 - Landy, K., & Estevez, R. (2023). Escitalopram. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557734/>
- 52 - Infarmed (2023) Resumo das características do medicamento: Escitalopram Aurobindo 10 mg comprimido revestido por película

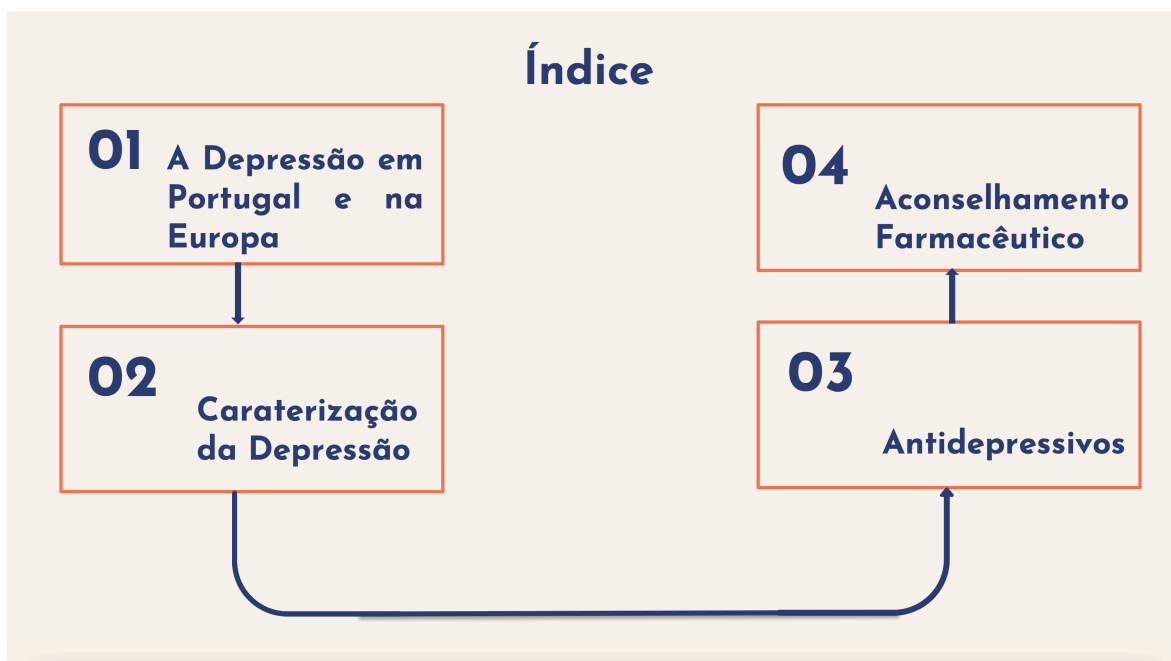
- 53 - Thomas, S. H. L., & Behr, E. R. (2015). Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(3), 420–427. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.12726>
- 54 - Clark, A., Tate, B., Urban, B., Schroeder, R., Gennuso, S., Ahmadzadeh, S., McGregor, D., Girma, B., Shekoohi, S., & Kaye, A. D. (2023). Bupropion Mediated Effects on Depression, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Smoking Cessation. *Health Psychology Research*, 11, 81043. Disponível em: <https://doi.org/10.52965/001c.81043>
- 55 - Dhillon, S., Yang, L. P., & Curran, M. P. (2008). Bupropion: A review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs*, 68(5), 653-689. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00003495-200868050-00011>. Erratum in *Drugs*, 68(7), 980.
- 56 – Infarmed. 2023 [Online]. Resumo das características do medicamento: Bupropiom Generis 150 mg comprimido de libertação modificada [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 57 - Bupropion. [Online]. Go.drugbank.com. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01156> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 58 - Ferguson, J. M. (2001). SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 3(1), 22–27. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC181155/>
- 59 - Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2014). Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 11(3-4), 37–42. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4008300/>
- 60 - Shelton, R. C. (2018). Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Antidepressants*, 250, 145–180. Disponível em: https://doi.org/10.1007/164_2018_164
- 61 – Infarmed. 2022 [Online]. Resumo das características do medicamento: Fasilex 100 mg comprimido de libertação prolongada [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 62 – Infarmed. 2024 [Online]. Resumo das características do medicamento: Efexor XR 75 mg cápsula de libertação prolongada [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 63 – Infarmed. 2024 [Online]. Resumo das características do medicamento: Venlafaxina toLife 75 mg comprimidos revestidos por película [Acedido a 30 de Setembro de 2024]

- 64 - *Prescrição de Antidepressivos Médicos do Sistema Nacional de Saúde*. 2011 [Online]. Disponível em: https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/041_Prescricao_de_Antidepressivos.pdf [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 65 - McCullough, R. W. (2019). Regulatory Dichotomy of Sucralfate, Its history and the new Bioadhesive polymerized Sucralfate barrier therapy for Oral health, Oncology support and Gastrointestinal disorders. *International Journal of Drug Regulatory Affairs*, 7(3), 40–47. Disponível em: <https://doi.org/10.22270/ijdra.v7i3.343>
- 66 - Brunton, L., Chabner, B., & Knollman, B. (2012). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman and Gilman*, 12ª Edição. McGraw Hill Professional. p.1309-1316. Disponível em: https://www.academia.edu/49202496/As_Bases_Farmacológicas_da_terapia_Goodman_and_Gilman_12a_Edição [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 67 – Ruíz Chávez R. (2024). [Gastric Acid]. *Revista de Gastroenterologia Del Peru: Organo Oficial de La Sociedad de Gastroenterologia Del Peru*, 16(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12165790/>
- 68 - Shah, A. A., Fitzgerald, D. J., & Murray, F. E. (1999). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastro-intestinal toxicity: Current issues. *Irish Journal of Medical Science*, 168(4), 242–245. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/bf02944348>
- 69 - *Sucralfate*. [Online]. Go.drugbank.com. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00364> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 70 – Infarmed. 2012 [Online]. Resumo das características do medicamento: Ulcermin 1000 mg comprimidos [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 71 – Infarmed. 2023 [Online]. Resumo das características do medicamento: Sucralfato Generis 200 mg/mL suspensão oral [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 72 – M, C., E, C., A, A., G, C., V, O., G, P., A, S., R, P., E, P., G, G., & A, G. (2000). *Role of Sucralfate in Gastrointestinal Diseases*. Panminerva Medica. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11019606/>
- 73 – *Sucralfato | Dificuldade no abastecimento*. 2023 [Online]. Infarmed.pt. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/10125977 [Acedido a 30 de Setembro de 2024]

- 74 - Brunton, L., Chabner, B., & Knollman, B. (2012). As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman and Gilman, 12ª Edição. McGraw Hill Professional. p.1321. Disponível em: https://www.academia.edu/49202496/As_Bases_Farmacológicas_da_terapêutica_Goodman_and_Gilman_12a_Edição [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 75 – El Rouby, N., Lima, J. J., & Johnson, J. A. (2018). Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 14(4), 447–460. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1461835>
- 76 - Silva, A., & Oliveira, R. 2017 [Online]. *Utilização de Inibidores da Bomba de Protões*. Infarmed - INFARMED, I.P. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Utilização+de+Inibidores+da+Bomba+de+Protões+em+Portugal/20ad6172-c678-476d-a259-636ccf8c8706> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 77 – Infarmed. 2023 [Online]. Resumo das características do medicamento: Omeprazol Generis 20 mg cápsula gastrorresistente [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 78 – Hem, S. L., White, J. L., Buehler, J. D., Lubner, J. R., Grim, W. M., & Lipka, E. A. (1982). Evaluation of antacid suspensions containing aluminum hydroxide and magnesium hydroxide. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 39(11), 1925–1930. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7148862/>
- 79 - *Milk-alkali syndrome: MedlinePlus Medical Encyclopedia*. (2023). Medlineplus.gov. Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/article/000332.htm> [Acedido a 30 de Setembro de 2024]
- 80 - Medarov, B. I. (2009). Milk-Alkali Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(3), 261–267. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2664604/>
- 81 – Simmons, T. C., Hogan, D. L., Selling, J. A., Maxwell, V., & Isenberg, J. I. (1986). The Effect of Sodium Bicarbonate Versus Aluminum Magnesium Hydroxide on Postprandial Gastric Acid in Duodenal Ulcer Patients. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 8(2), 146–149. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00004836-198604000-00008>

Anexos

Anexo 1: *Powerpoint* utilizado na apresentação sobre “Antidepressivos em Portugal” realizada à equipa da Farmácia Matosinhos





01

A Depressão em Portugal e na Europa

- Cerca de 50 milhões de pessoas estão afetadas pela depressão na União Europeia. ^[1]
- Em Portugal, aproximadamente 8% da população encontra-se diagnosticada com depressão, ocupando o 5º lugar entre os países com maior número de casos. ^[1]
- Verificado um crescimento de 80% nas prescrições de antidepressivos entre 2013 e 2023. ^[2]





02

Caraterização da Depressão

- A depressão é uma doença que consta da Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde.^[1]



- A depressão apresenta maior risco de ocorrer nas mulheres, tendo-se registado o dobro do número de ocorrências.^[3]



- Alguns dos sintomas associados incluem, tristeza, ansiedade, fadiga, modificações no sono, irritabilidade, compromisso intelectual e motivacional, bem como falta de interesse pela vida social, familiar e profissional.^{[1], [3]}

Depressão	
Histopatologia	Transtornos Depressivos Maiores, especialmente, estão geralmente associados a uma menor espessura cortical e a uma densidade celular inferior no córtex pré-frontal. ^[3]
Genética	Geralmente há uma diminuição da expressão génica relacionada às sinapses com consequente diminuição das mesmas ao nível do córtex pré-frontal e do hipocampo. ^[3]
Imunologia	A sobreativação, de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 e o TNF- α , comprometem a plasticidade sináptica, despoletando comportamentos similares à depressão e a outros transtornos do foro mental. ^[3]



- O tratamento da depressão tem por base diretrizes de associações médicas e pediátricas como a American Psychiatric Association (APA) e o National Institute for Clinical Excellence (NICE). [4], [5]

Classes farmacológicas de antidepressivos

- Inibidor seletivo da recaptação de serotonina
- Agonista dos recetores de melatonina
- Inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina
- Antidepressivo heterocíclico
- Inibidor da monoaminooxidase. [4], [6]

ISRS - Escitalopram

- Os ISRSs atuam ao nível dos transportadores de serotonina pré-sinápticos, SERT. A inibição deste transportador, impede a recaptação pré-sináptica de serotonina (5-HT) e prolonga a neurotransmissão desta. [7], [8]

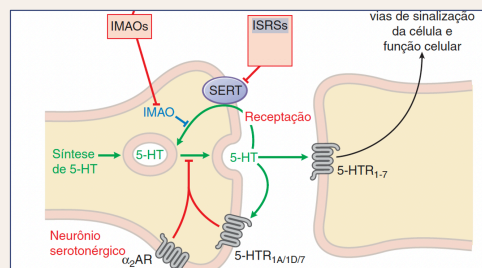


Figura 1: Mecanismo de Ação dos ISRSs [7]

ISRS - Escitalopram

Escitalopram
É o enantiômero S do citalopram, comercializado nas doses de 10 mg e 20 mg. ^{[8], [9]}
Aquando do início do tratamento, são necessárias, pelo menos, 2 a 4 semanas para que o efeito antidepressivo seja notório, sendo que a eficácia máxima é atingida aproximadamente 3 meses após início da terapêutica. ^[9]
Concentração sanguínea máxima é atingida, em média, 4 horas após múltiplas doses. Bem como apresenta uma biodisponibilidade de aproximadamente 80%. ^[9]
Inibidor da CYP2D6 e metabolizado pela CYP2C19. A metabolização origina metabolitos desmetilados (S-desmetil-citalopram) e bidesmetilados (S-di-desmetil-citalopram), ambos farmacologicamente ativos. ^{[8], [9], [10]}
Tempo de semivida de aproximadamente 30 horas, com respetiva eliminação, através da via renal. ^{[8], [9]}

Inibidor Seletivo da Recaptação de Dopamina e Noradrenalina - Bupropiom

Bupropiom
É comercializado nas doses de 150 mg e 300 mg. ^{[7], [11], [12], [13]}
Inibição seletiva da recaptação de dopamina e de noradrenalina (catecolaminas), nomeadamente dos recetores DAT e NET. ^{[7], [11], [12], [13]}
Concentração sanguínea máxima é atingida, em média, após 7 horas no caso do hidroxibupropiom, e 8 horas, no caso dos restantes metabolitos. ^{[7], [11], [13]}
Inibidor da CYP2D6 e metabolizado pela CYP2B6. A metabolização origina o hidroxibupropiom (o seu metabolito ativo principal) e os isómeros amino-álcool, treohidrobupropiom e eritrohidrobupropiom. ^{[11], [12], [13]}
Tempo de semivida de 20 horas, com respetiva eliminação, através da via renal e através das fezes. ^{[11], [13]}

IRSN - Venlafaxina e Desvenlafaxina

- Os IRSNs são capazes de inibir a recaptação de neurotransmissores como a serotonina (5-HT) e a noradrenalina (NE), através do bloqueio tanto dos transportadores SERT como NET. [7]

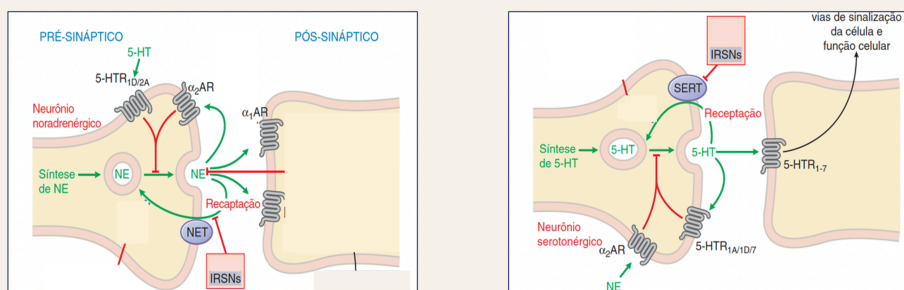


Figura 2: Mecanismo de Ação dos IRSNs [7]

IRSN - Venlafaxina e Desvenlafaxina

Venlafaxina ^{[14], [15], [17], [18]}	Desvenlafaxina ^{[14], [15], [16]}
Dose varia entre 75 mg e 375 mg, com aumentos de dose a cada 2 semanas.	Dose varia entre 50 mg e 200 mg, com aumentos de dose a cada 1 semana.
Biodisponibilidade oral: 40% a 45%. Concentração máxima atingida após aproximadamente 9 horas.	Biodisponibilidade oral: 80%. Concentração máxima atingida após aproximadamente 7,5 horas.
Metabolito ativo: O-desmetilvenlafaxina (ODV). Metabolizada pela CYP2D6.	Metabolização por conjugação com O-glucoronido. Também pode ocorrer, em menor extensão, metabolismo oxidativo, mediado principalmente pela CYP3A4 (N-desmetilação), originando-se N,O-didesmetilvenlafaxina.
Tempo de semivida: 5 horas ± 2 horas, valor que pode subir até 11 horas, nos casos dos comprimidos de liberação modificada.	Tempo de semivida: aproximadamente 11 horas, valor que pode subir até às 13 a 14 horas, nos casos dos comprimidos de liberação modificada.
Eliminação: 87% da dose aparece sob a forma de venlafaxina inalterada (5%), desvenlafaxina não conjugada (29%), desvenlafaxina conjugada (26%) e outros metabolitos (27%).	Eliminação: 45% sob a forma inalterada, 19% sob a forma de metabolito glucoronido e menos de 5% na forma de N,O-didesmetilvenlafaxina



04

Aconselhamento Farmacêutico

- Consciencializar os utentes para todos os benefícios da toma acertada de uma terapêutica, bem como lhes explicar o mecanismo de ação do fármaco.
- Alertar para os efeitos secundários existentes e que poderão ser temporários.
- Salientar a importância de não interromper a terapêutica antidepressiva de forma abrupta, dado o risco de se desenvolver síndrome de abstinência, assim como alertar para o facto de que o tratamento poderá levar aproximadamente 3 semanas, até surtir efeitos mensuráveis no utente.

Referências Bibliográficas

- [1] - Depressão. (2023, May 10). SNS24. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-mental/depressao/#qual-a-incidencia-da-depressao-na-uniao-europeia-e-em-portugal>
- [2] - Bento, H., Joana Pereira Bastos, & Oliveira, H. (2024, June 20). Nunca se receitaram tantos antidepressivos em Portugal. Expresso; Expresso. Disponível em: <https://expresso.pt/sociedade/2024-06-20-nunca-se-receitaram-tantos-antidepressivos-em-portugal-24526270>
- [3] - Ménard, C., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2016). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, 321, 138-162. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>
- [4] - DSM-5 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (2013). Disponível em: https://dislex.co.pt/images/pdfs/DSM_V.pdf
- [5] - APA PsycNet. (2024). Apa.org. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/2006-04067-003>
- [6] - Coryell, W. (2023). Medicamentos para tratamento da depressão. Manual MSD. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/transtornos-psiquiátricos/transtornos-do-humor/medicamentos-para-tratamento-da-depressao>
- [7] - Brunton, L., Chabner, B., & Knollman, B. (2011). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional.
- [8] - Landy, K., & Estevez, R. (2023). Escitalopram. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557734/>
- [9] - Infarmed (2023) Resumo das características do medicamento: Escitalopram Aurobindo 10 mg comprimido revestido por película
- [10] - Gury, C., & Cousin, F. (1999). [Pharmacokinetics of SSRI antidepressants: half-life and clinical applicability]. *L'Encephale*, 25(5), 470-476. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10598311/>

Referências Bibliográficas

- [11] - Clark, A., Tate, B., Urban, B., Schroeder, R., Gennuso, S., Ahmadzadeh, S., McGregor, D., Girma, B., Shekoohi, S., & Kaye, A. D. (2023). Bupropion Mediated Effects on Depression, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Smoking Cessation. *Health Psychology Research*, 11, 81043. Disponível em: <https://doi.org/10.52965/001c.81043>
- [12] - Dhillon, S., Yang, L. P., & Curran, M. P. (2008). Bupropion: A review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs*, 68(5), 653-689. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00003495-200868050-00011>. Erratum in *Drugs*, 68(7), 980.
- [13] - Infarmed (2023) Resumo das características do medicamento: Bupropiom Generis 150 mg comprimido de libertação modificada
- [14] - Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2014). Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 11(3-4), 37-42. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4008300/>
- [15] - Shelton, R. C. (2018). Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Antidepressants*, 250, 145-180. Disponível em: https://doi.org/10.1007/164_2018_164
- [16] - Infarmed (2022) Resumo das características do medicamento: Fasilex 100 mg comprimido de libertação prolongada
- [17] - Infarmed (2024) Resumo das características do medicamento: Efexor XR 75 mg cápsula de libertação prolongada
- [18] - Infarmed (2024) Resumo das características do medicamento: Venlafaxina toLife 75 mg comprimidos revestidos por película



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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