



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS

Francisco Peixoto Dias de Almeida e Silva

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Francisco Peixoto Dias de Almeida e Silva

Farmácia 5 de Outubro

Hospital CUF Tejo

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Afonso

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Marta Neves e Dr^a Rita Braga

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Ricardo Gonçalves

outubro de 2024

Declaração de Integridade

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

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

Francisco Peixoto Dias de Almeida e Silva

Resumo

O estágio curricular foi uma experiência desafiante e extremamente enriquecedora que me permitiu complementar todo o conhecimento adquirido durante o meu percurso enquanto estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, aplicando-o numa vertente mais prática e clínica, focada no utente.

Além disso com a elaboração das atividades e temas descritos neste relatório pude aprofundar mais em assuntos que eu considere relevantes para o exercício da profissão, aplicando ao contexto da farmácia comunitária e hospitalar temáticas de cariz científico, permitindo-me investigar e esquematizar conhecimentos adquiridos em quase todas as unidades curriculares lecionadas.

Com a escolha das atividades priorizei por abordar assuntos específicos da atividade de um farmacêutico no contacto direto ou indireto com o utente, sempre ligados à vertente de aconselhamento, substituição ou análise de interações medicamentosas. Neste relatório abordei mais detalhadamente o aconselhamento farmacêutico de um suplemento alimentar, nomeadamente a glucosamina, para o tratamento auxiliar de osteoartrite, a possibilidade de utilização de fármacos antiepiléticos de uso humano para o tratamento de epilepsia em animais e o mecanismo do aparecimento de interações medicamentosas entre antibióticos e anticoncecionais orais, tendo tido a possibilidade de fazer uma formação para os colaboradores da farmácia onde estava a estagiar.

Já na vertente ligada à Farmácia Hospitalar pude também fazer uma formação para a equipa dos serviços farmacêuticos sobre o uso de ceftalozano + tazobactam para o tratamento de infeções resistentes, também abordei a substituição de um fármaco, nomeadamente o brometo de ipratrópio, que se encontrava em rotura de stock no momento, e por fim pude elaborar uma tabela que será utilizada pelos restantes elementos dos serviços farmacêuticos que fala do regime de suspensão de vários fármacos num regime peri-operatório.

Nos projetos de desenvolvimento científico escolhi temas que considere se adequarem às necessidades de um farmacêutico, e que a título pessoal me permitiram aprender mais, sobre temáticas que eram do meu particular interesse. Assim abordei o uso de propranolol como linha terapêutica para doenças do foro psicológico como a ansiedade de palco e o stress pós-traumático, bem como, a utilização de cetamina no tratamento de doentes com depressão resistente a tratamento.

Assim, neste relatório explanei os conhecimentos que adquiri tanto ao longo do meu percurso académico como com a pesquisa associada para a sua redação, permitindo-me no final entender ainda mais o papel do farmacêutico enquanto profissional de saúde.

Agradecimentos

Cinco anos se passaram, e com eles um sentimento de orgulho e dever cumprido permanece.

Ser estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foi das experiências mais desafiantes mas ao mesmo tempo recompensadoras que alguma vez poderei viver, e torna-se impossível deixar uma palavra de apressado a todos os que se cruzaram comigo ao longo deste caminho, mas deixo um agradecimento especial aos seguintes.

Primeiramente, a todo o pessoal docente e não docente da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto pelo trabalho exemplar, focado sempre no estudante, na sua aprendizagem e bem-estar.

Ao meu orientador, Professor Carlos Afonso, por me incentivar sempre a pensar como um farmacêutico, dando-me espaço para abordar o que eu realmente queria e achava relevante.

Aos meus monitores, Dr. Ricardo, Dr^a. Marta e Dr^a. Rita por me acompanharem durante o meu estágio e me ensinarem tanto.

Aos meus pais, por terem sido o suporte basilar para tudo o que vivi. Por terem aceite todos os fins de semana que não pus os pés em casa, por não me perdoarem todas as chamadas não retornadas, por entenderem a agitação que a vida universitária pode trazer, e principalmente, por me apoiarem em todas as minhas decisões, boas ou más, única e exclusivamente por serem minhas.

À restante da minha família, por aceitarem ouvir-me falar da profissão, da importância da adesão à terapêutica e todos os outros temas muito interessantes para mim, mas não tanto para eles.

À Associação Portuguesa de Estudantes de Farmácia por todas as experiências incríveis que me permitiu viver, por tudo o que aprendi, tudo o que pude deixar feito para trás e em especial pelas pessoas que me permitiu conhecer. Um obrigado à Valéria, à Cris, à Marta, à Kika, ao Benny, ao Dave, à Maria Rita, ao Teodoro, aos “DFEzinhos” e à minha CO incrível em especial.

À nowScience por me dar uma experiência totalmente diferente, por me fazer aprender e me permitir ensinar, por me dar oportunidades incríveis e por todos os que conheci.

Ao Grupo de fados, os meus cães de loiça, por 5 anos fenomenais, cheios de fados cantados e outras coisas mais, um grande obrigado, especialmente aos 4 que me acompanharam sempre, o Cruz, o Bernardo, o Afonso e o Cone pelas histórias que vivemos e as músicas que compusemos.

Ao Bordel por estarem sempre do meu lado, me aceitarem como sou, e trazerem sempre um pouco de chá e animação à minha vida. Sem vocês estes 5 anos certamente não seriam tão intensos.

Por fim, à minha namorada Beatriz, por ser o maior apoio que alguma vez poderia precisar, por me chamar à razão quando era preciso, por me deixar ser quem sou e incentivar-me sempre a sonhar. Se cheguei a este dia, foste uma das razões principais e um obrigado não chega.

A cada um de vós, um obrigado não chega!

Índice geral

Declaração de Integridade.....	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos.....	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	viii
Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	
Secção A: Farmácia Comunitária.....	1
1 - Contextualização do estágio curricular.....	1
2 - Cronograma e sua explicação.....	2
3 - Atividades desenvolvidas no estágio curricular.....	4
<u>Atividade 1</u> - Formação sobre interações medicamentosas entre anticoncepcionais orais e antibióticos.....	4
<u>Atividade 2</u> - Aconselhamento de glucosamina para tratamento auxiliar de osteoartrite.....	6
<u>Atividade 3</u> - Utilização de fármacos antiepiléticos de uso humano para tratamento de epilepsia canina.....	8
Secção B: Farmácia Hospitalar.....	10
1 - Contextualização do estágio curricular.....	10
2 - Cronograma e sua explicação.....	11
3 - Atividades desenvolvidas.....	13
<u>Atividade 1</u> - Formação sobre o uso combinado de ceftalozano e tazobactam em meio hospitalar.....	13
<u>Atividade 2</u> -Substituição de Brometo de Ipratrópio numa rotura de stock.....	15
<u>Atividade 3</u> - Elaboração de uma tabela de suspensão de fármacos em regime peri-operatório.....	17
Parte 2 - Temas de desenvolvimento.....	19
<u>Tema 1</u> - Propranolol como opção alternativa para tratamento de ansiedade de palco e stress pós traumático.....	19
<u>Tema 2</u> - O uso de cetamina no tratamento de depressão resistente a tratamento.....	28
Conclusão global.....	38
Bibliografia.....	39
Anexos.....	45

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Figura 1 - Mecanismo patológico do PTSD.....	21
Figura 2 - Representações da estrutura molecular do propranolol	23
Figura 3 - Estrutura química da cetamina.....	32
Figura 4 - Diferentes mecanismos de ação da cetamina.....	34

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma do estágio em Farmácia Hospitalar.....	4
Tabela 2 - Cronograma do estágio em Farmácia Comunitária.....	14

Índice de Anexos

Anexo 1 - Formação sobre interações medicamentosas entre anticoncepcionais orais e antibióticos.....	45
Anexo 2 - Formação sobre o uso combinado de ceftalozano e tazobactam em meio hospitalar.....	48
Anexo 3 - Tabela de suspensão de fármacos em regime peri-operatório	53

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica

AMPA - α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro

BHE - Barreira hematoencefálica

CRF - Fator libertador de corticotrofina

DRT - Depressão resistente a tratamento

EMA - *European Medicines Agency*

FDA - *Food and Drugs Administration*

GABA - Ácido gama-aminobutírico

HAM-D - *Hamilton Depression Rating Scale*

HHA - Hipotálamo-hipófise-adrenal

HPA - Hipotálamo-pituitária-adrenal

IRSN - Inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina

ISRS - Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

MADRS - *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*

NMDA - N-metil-D-aspartato

OMS - Organização Mundial da Saúde

PTSD - *Post traumatic stress disorder*

SNC - Sistema Nervoso Central

TDM - Transtorno depressivo maior

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em Farmácia Comunitária foi realizado na Farmácia 5 de outubro, tendo decorrido desde 15 de janeiro até ao dia 28 de fevereiro, com uma interrupção durante o mês de março e abril para a realização do estágio em Farmácia Hospitalar, e recomeçado no dia 15 de maio, terminando no dia 3 de agosto.

Desde o primeiro dia fui integrado numa equipa focada e dedicada em não só em cuidados de saúde de qualidade, mas também, em constantemente evoluir enquanto profissionais e auxiliar no meu processo de aprendizagem, garantindo que os detalhes da realidade de um farmacêutico comunitário me foram apresentados de forma gradual durante o meu período de estágio.

A monitorização e acompanhamento do meu estágio foi feita por toda a equipa, desde a direção técnica assumida pela Dr^a. Maria Eulália Pinto, até à equipa de farmacêutico e técnicos, com especial menção ao meu monitor o Dr. Ricardo Gonçalves que ficou responsável por garantir que todo o plano de estágio foi cumprido com rigor e acompanhar o desenvolvimento do meu relatório, esclarecendo grande parte das dúvidas que iam surgindo no decorrer do mesmo.

A farmácia fica localizada na Rua 5 de outubro, junto da Praça Mouzinho de Albuquerque, numa zona caracteristicamente muito residencial e empresarial. O perfil de utentes da farmácia é por essa razão muito diversificado com uma grande parcela dos mesmos sendo idosos e turistas.

O Sistema Informático utilizado na farmácia é o Sifarma, sendo ainda empregue o Sifarma 2000 para algum trabalho de *backoffice*, como a receção e envio de encomendas. O atendimento, gestão de reservas e todo o trabalho de *frontoffice* é feito através do novo módulo.

No que se refere a serviços prestados ao público, destaca-se o aconselhamento farmacêutico, tanto em medicamentos não sujeitos a receita médica, como dermocosmética e suplementação alimentar, sendo esta última, um foco particularmente importante da farmácia tanto a nível de vendas como de contínuo estudo por parte da equipa. A medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, como a pressão arterial e glicémia, respetivamente, e a administração de injetáveis são outros dos serviços prestados à população, bem como a recolha de resíduos de medicamentos e medicamentos com prazo de validade expirado em parceria com o projeto Valormed.

Paralelamente a Farmácia 5 de outubro possui uma parceria com a empresa de suplementos alimentares Vitaceutics, cedendo-lhes periodicamente um dos gabinetes disponíveis, permitindo a realização de consultas de apoio nutricional, a par de outro tipo de consultas como de podologia.

2-Cronograma e sua explicação

Durante os mais de 5 meses de estágio que experienciei na Farmácia 5 de Outubro, pude levar a cabo várias atividades desenvolvidas por mim com apoio da equipa da farmácia, bem como realizar de forma gradual e sempre que necessário com apoio do meu monitor, várias das tarefas previstas no dia a dia de um farmacêutico, como pode ser visto na seguinte tabela:

Atividades Desenvolvidas	Janeiro	Fevereiro	Maio	Junho	Julho
Receber e conferir encomendas	X	X	X	X	X
Reposição de stock	X	X	X	X	X
Rotular e armazenar medicamentos e outros produtos de saúde	X	X	X	X	X
Gestão de stock, prazos de validade expirados e devoluções	X	X	X	X	X
Atendimento supervisionado		X	X	X	X
Atendimento autónomo		X	X	X	X
Aconselhamento de MNSRM e produtos de saúde			X	X	X
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	X	X	X	X	X
Contacto com fornecedores para apresentação de reclamações e devoluções		X	X	X	X
Contacto com registos de faturação e receituário				X	X
Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica		X	X	X	X
Dispensa de medicamentos psicotrópicos e/ou estupefacientes, atentando a legislação em vigor			X	X	X
Contacto com a legislação aplicada a uma farmácia comunitária			X	X	X

Durante as primeiras semanas de estágio, recebi uma contextualização do funcionamento geral da farmácia, tendo-me focado em entender primeiramente o funcionamento do *backoffice*, tratando de fazer a receção das encomendas, ao início de forma supervisionada e posteriormente de forma autónoma, de conferir prazos de validade expirados e fazer reposição de stock, sendo que o contacto que tive com utentes foi através da observação de atendimentos feitos pela equipa, onde eu era incentivado a assistir e colocar questões sobre o procedimento.

Ao final da terceira semana de estágio pude começar a realizar os meus primeiros atendimentos de forma supervisionada, com o meu monitor a auxiliar tanto na utilização do sistema informático, como no processo de atendimento ao utente, permitindo-me ter um contacto inicial com o *frontoffice*. Com o finalizar do primeiro mês de estágio comecei a realizar os meus primeiros atendimentos de forma autónoma, sempre com apoio, caso necessário da equipa da farmácia. Esta supervisão inicial foi fundamental para o meu desenvolvimento, e para garantir que aprendia corretamente a não só utilizar o Sifarma, mas também a conduzir um atendimento e fornecer aconselhamento, não sacrificando a qualidade dos cuidados de saúde prestados.

O meu estágio em farmácia comunitária foi interrompido durante o mês de março e abril para a realização do estágio em farmácia hospitalar, pelo que aquando do recomeço, resumi rapidamente as tarefas que estava a realizar, não tendo a interrupção criado grande transtorno na minha aprendizagem.

Com o desenvolver dos meses, fui ganhando cada vez mais autonomia, sendo-me dadas tarefas específicas no dia a dia da farmácia. Assim desde cedo fiquei responsável pela receção diária das encomendas enviadas pelos distribuidores, bem como pela receção pontual de qualquer encomenda enviada por outro fornecedor. Além disso fiquei responsável pela verificação dos prazos de validade, pela gestão do stock habitual da farmácia e pela gestão de reservas. Paralelamente auxiliava a equipa na implementação de campanhas de marketing, em especial as ligadas à proteção solar características da época de verão.

A partir do mês de maio, comecei a partilhar a responsabilidade de realização de encomendas instantâneas com a restante equipa, tendo no final do meu período de estágio, já no mês de julho, começado a realizar também encomendas manuais aos diversos armazenistas.

Tive a oportunidade de contactar com uma população diversa, mas com grande incidência de idosos, tendo-me permitido acompanhar de perto a adesão à terapêutica que os mesmos tinham, bem como o aparecimento de reações adversas ao medicamento.

Por fim, desde o primeiro mês de estágio que pude também prestar alguns outros serviços farmacêuticos como a medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, aproximando-me ainda mais dos utentes da farmácia e permitindo-me ter um contacto ainda mais próximo com a prestação de cuidados de saúde.

3. Exemplo de Atividades Desenvolvidas

Atividade 1: Interações medicamentosas entre anticoncepcionais orais e antibióticos – formação

Em Portugal, os anticoncepcionais orais são dos métodos contraceptivos mais adotados pela população feminina, por uma conjunção de fatores que vão desde a praticidade, ao controlo do fluxo menstrual até à elevada eficácia do método em si. Durante o período do meu estágio em farmácia comunitária verifiquei que o uso simultâneo de anticoncepcionais orais e de antibióticos, para o tratamento de infeções bacterianas, é bastante comum, e que uma grande parcela das utentes. não tinham qualquer conhecimento sobre as interações medicamentosas existentes entre as duas classes de fármacos, pelo que decidi aprofundar e estudar mais sobre o tema, com intuito de enriquecer e aprimorar o aconselhamento farmacêutico feito, tendo posteriormente procedido à realização de uma formação à equipa da farmácia sobre o mesmo tema.

Os anticoncepcionais orais são medicamentos compostos por análogos de progesterona e/ou estrogénios sintéticos em diferentes dosagens, destinados a mimetizar os efeitos das hormonas no organismo, inibindo a ovulação. [1]

A sua toma é oral, sendo absorvidos no trato gastrointestinal e metabolizados no fígado por enzimas do citocromo P450 como a CYP 3A4 através de reações de hidroalquilização. [1]

Uma parte do medicamento, cerca de 50%, sofre essas reações de conjugação, formando compostos sem atividade contraceptiva, que são posteriormente eliminados através da bÍlis. [1] [2] Novamente no intestino, estes compostos conjugados serão metabolizados por bactÉrias presentes na microbiota intestinal através de reações de hidrólise voltando à sua forma livre e ativa, podendo ser reabsorvidos de novo para a circulação através da circulação entero-hepática. [2]

A toma de antibióticos pode influenciar o metabolismo de contraceptivos orais de duas formas distintas; primeiramente por causarem uma indução do citocromo P450, afetando a extensão da metabolização devido à elevada afinidade que os análogos hormonais têm para o complexo microssomal. Assim uma maior percentagem do anticoncepcional será metabolizada em compostos conjugados e eliminados. Para além disso, os antibióticos são responsáveis por provocar vastas alterações na microbiota intestinal, diminuindo o número e variabilidade de estirpes presentes, e por consequência, a extensão das reações de hidrólise que ocorrem no intestino grosso, principalmente com análogos de estrogénios, reduzindo a quantidade que pode ser reabsorvida na forma livre. [1] [2]

O mecanismo de indução microsomal é o mais estudado atualmente e acredita-se que seja o com maior impacto clínico no nível sérico de hormonas, sendo que não existem atualmente muitos dados congruentes e coesos que comprovam a influência que alterações na microbiota causam no nível de estrogénios. [2]

Fármacos como a rifampicina e a doxiciclina têm influência documentada nos níveis séricos da hormona, por indução do complexo microsomal do citocromo P450, aumentando a extensão das reações de eliminação, sendo que a Rifampicina é o único antibiótico onde esta interação foi efetivamente comprovada como sendo um fator de risco para a eficácia de anticoncepcionais. Nem todos os antibióticos têm a mesma ação neste mecanismo, pelo que a classe das sulfonamidas mostra um aumento no nível de estrogénio sérico, associado a uma possível inibição do complexo microsomal. Já a classe das penicilinas, com fármacos como a amoxicilina ou macrólidos como a azitromicina não aparentam ter impacto neste mecanismo, não causando nem uma indução nem uma inibição microsomal. [1] [2]

Por outro lado, em relação à alteração da microbiota, os fármacos acima falados vão ter um papel mais preponderante, provocando diversas alterações nas estirpes bacterianas presentes. Esta alteração vai influenciar a extensão das reações de hidrólise que ocorrem, e por isso a quantidade de estrogénios livres que são reabsorvidos, aumentando a excreção dos mesmos na forma conjugada. [3]

A real influência deste mecanismo é atualmente disputada, com diversos estudos com resultados contraditórios ou inconclusivos. Por um lado, alguns *case reports* reportaram uma falha do contraceptivo aquando da toma de, por exemplo, amoxicilina, ampicilina, metronidazol e tetraciclina, causando alterações hormonais a nível sérico e urinário, outros estudos não detetaram qualquer alteração dos níveis de estrogénios, e por consequência, nenhuma alteração na atividade do anticoncepcionais oral. [4]

Assim, a nível de farmácia comunitária, apenas a rifampicina possui uma interação medicamentosa com os contraceptivos orais, reduzindo a eficácia do medicamento e exigindo atenção especial aquando do uso simultâneo de ambos. Por outro lado, não existe atualmente evidência suficiente que comprove o impacto real de outros antibióticos, sendo aconselhado aos utentes, aquando o uso de, por exemplo, doxiciclina, que apresenta mecanismos de indução semelhantes a rifampicina, ou mesmo de fármacos como a penicilina e azitromicina, que apesar de não provocarem uma indução do citocromo P450, estão envolvidos com uma redução da reabsorção de estrogénios a nível da circulação entero-hepática, cautela e de maneira a garantir a eficácia do método contraceptivo, associá-lo com outro método, como a contracepção por barreira, durante o período de tratamento antimicrobiano. [1] [2] [4]

Atividade 2: Glucosamina como tratamento auxiliar para artroses

Com o envelhecimento da população Portuguesa e a constante procura pela melhora na qualidade de vida dos utentes, são cada vez mais procuradas opções para tratar e/ou prevenir o desenvolvimento de artroses, quer através de tratamento farmacológico, quer através de outras alternativas como a suplementação alimentar, motivando o interesse nesta atividade de forma a providenciar um melhor aconselhamento.

Uma artrose, também denominada por osteoartrite, é o tipo mais comum de doença articular, provocada pelo desgaste e desaparecimento da cartilagem hialina que cobre o osso nas articulações, criando dor e inflamação que tende a piorar ao longo do dia, pelo contacto direto entre os ossos. Este desgaste da cartilagem pode ocorrer em diversas articulações como na anca, joelho, ombro e até na mão, sendo principalmente prevalente na população idosa. Além disso, rigidez e dificuldade de movimento da articulação também são comuns e dificultam ainda mais o dia a dia dos pacientes em ter um estilo de vida ativo. [5]

Existem dois tipos de osteoartrite, podendo ser primária, quando não existe uma causa específica para o desaparecimento da cartilagem e surgimento dos sintomas, ou secundária, quando a doença está associada a outras patologias como gota, diabetes ou hemocromatose. [6]

Como fatores de risco tanto para o surgimento como para o desenvolvimento de artroses constam o sexo do paciente, idade, excesso de peso, sobrecarga na articulação, lesões repetitivas, malformações anatómicas, osteoporose e até predisposição genética. [6]

Para o tratamento sintomático e alívio das dores causadas pela osteoartrite são aplicadas tanto medidas não farmacológicas, como a prática de exercício aeróbio regular, o controlo do excesso de peso e fisioterapia, como medidas farmacológicas, através do uso de fármacos como o paracetamol, que é das primeiras linhas de tratamento, pela sua eficácia na redução da dor provocada, tal como os anti-inflamatórios não esteróides, como ibuprofeno, naproxeno ou os seletivos para a COX-2 como o celecoxib. Estes últimos são eficazes na redução do processo inflamatório e no controlo da dor em casos de artroses avançadas. [5] [6]

Já relativamente ao tratamento auxiliar, o uso de suplementos alimentares, como a glucosamina e a condroitina, pode tanto ser conciliado com a terapêutica farmacológica, como ser usado como medida de prevenção do avanço da doença em conjunto com as medidas não farmacológicas.

A glucosamina é um aminossacarídeo constituinte do tecido da cartilagem, servindo de substrato para a formação de outros aminoglicanos essenciais para a saúde da articulação, permitindo diminuir a dor e rigidez associadas à osteoartrite ao atrasar a degradação da própria cartilagem.

Administrada na forma de sulfato, geralmente por via oral com 1500 mg diários, vários *case-reports* e revisões sistemáticas avaliaram a importância do seu uso, onde os *outcomes* clínicos variam. [7]

Alguns estudos associaram o uso de suplementos alimentares de glucosamina a interações medicamentosas com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, potenciando a sua atividade, devendo a pertinência e segurança do seu uso ser avaliadas quando usada simultaneamente com qualquer um destes fármacos. Além disso foi estudada a capacidade da glucosamina de alterar a regulação dos níveis de glicose e a sensibilidade à insulina, podendo ser um indutor de Diabetes Mellitus tipo II. Esta relação até ao momento não aparenta ter relevância clínica que possa levantar algum risco para a sua utilização. [7]

O seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, existindo várias hipóteses que tentam explicar a sua atividade protetora da articulação, com variável evidência clínica.

O mecanismo mais provável e aceite acredita-se que seja o facto da glucosamina se tratar de um precursor de outros aminoglicanos que são constituintes importantes da cartilagem. Assim a suplementação com glucosamina aumentaria esses aminoglicanos conferindo maior elasticidade e menor rigidez e dor. Além disso, alguns estudos *in-vitro* demonstraram uma atividade anti-inflamatória da glucosamina, por inibição do interferão gama e do NF-KB, sendo a relevância clínica desta atividade ainda pouco conhecida. [7]

A sua utilização é muitas vezes combinada com condroitina, um suplemento alimentar também ele importante na manutenção da saúde das articulações, sendo que o seu uso conjunto em vários dos artigos analisados apresentou resultados promissores, com redução da dor articular e regeneração da matriz da cartilagem, especialmente em casos de osteoartrite menos avançada, sendo muitas vezes utilizados em conjunto com terapêutica farmacológica com AINE e não farmacológica como fisioterapia para a obtenção de *outcomes* clínicos positivos. [8]

A atividade anti-inflamatória e protetora de suplementos alimentares como a glucosamina e o seu real contributo para a saúde articular são atualmente um ponto de discussão, por falta de evidência clínica que comprove definitivamente o seu papel. Resultados inconclusivos e contraditórios dentro de vários estudos levantam questões sobre o real envolvimento deste suplemento alimentar na saúde articular, pelo menos como opção enquanto linha de tratamento principal. [7] O preço do uso do suplemento também é um fator importante a ter em conta aquando a decisão da recomendação do mesmo por profissionais de saúde, principalmente se estivermos perante um caso onde existam restrições financeiras para o tratamento. [7] [8]

Ainda assim, e apesar da falta de evidência clara que comprove clinicamente a atividade protetora da glucosamina, a falta de efeitos adversos graves, a possibilidade de ser conciliada com outras linhas de tratamento farmacológicas como o uso de AINE e paracetamol e não farmacológicas como o exercício aeróbio e a fisioterapia, e os *outcomes* atualmente obtidos da literatura existente, fazem dela uma importante arma para tratamento auxiliar de casos de osteoartrite. [7] [8]

Atividade 3 - Utilização de fármacos antiepilépticos de uso humano para tratamento de epilepsia canina

No âmbito do meu estágio em farmácia comunitária, presenciei de forma regular várias prescrições veterinárias de fármacos de uso humano para o tratamento de epilepsia em cães e gatos, com dosagens adaptadas ao peso e fisiologia do animal, levando-me a procurar explorar e entender um pouco mais a extensão das opções disponíveis para tratar esta doença em animais.

A epilepsia é uma doença do foro neurológico caracterizada pelo aparecimento de crises onde a atividade elétrica do cérebro apresenta-se alterada podendo desencadear convulsões e perda de consciência. Quando controlada é possível reduzir significativamente a frequência destes episódios, melhorando a segurança e qualidade de vida do paciente, permitindo-o levar uma vida perfeitamente normal. No caso da epilepsia animal a doença manifesta-se de forma relativamente semelhante, com uma incidência em cães e gatos idêntica à humana, mas a falta de evidência clínica e *guidelines* que avaliam a efetividade e segurança no tratamento, e a dificuldade em se obter um diagnóstico correto da patologia e do tipo de convulsões existentes prejudicam seriamente a mortalidade e morbidade associadas. [9]

A decisão de se iniciar uma terapêutica antiepiléptica em animais é feita de forma semelhante, e tendo em conta os mesmos critérios, que num humano, sendo importante avaliar-se a frequência e tipo das convulsões, existência de alterações anatómicas no cérebro do paciente, entre outros. A escolha do fármaco é baseada no diagnóstico, tolerabilidade do tratamento e evidência clínica existente para o mesmo. [10]

O fenobarbital pertence à classe dos barbitúricos, tendo atividade depressora do SNC, prolongando a abertura dos canais de cloro dos recetores GABA-A. O seu uso para tratamento de crises epilépticas em humanos é, hoje em dia, muito menos comum, mas por se tratar de um fármaco mais antigo sobre o qual já foram realizados diversos estudos de efetividade e segurança em cães, sendo que os resultados obtidos foram positivos. Em alguns dos estudos, o uso de fenobarbital permitiu reduzir para metade a frequência das convulsões em mais de 80% dos animais testados, com mais de 30% a não desenvolverem qualquer convulsão durante o período em estudo. A sua utilização exige uma monitorização inicial do fármaco, ou quando existem ajustes de dose, pelo aparecimento de efeitos adversos como hepatotoxicidade, dermatite necrótica, entre outros. A dose inicial recomendada para o tratamento de epilepsia em cães é de 2,5 mg/kg a cada 12 horas. Apesar dos efeitos adversos existentes e da habituação provocada pelo fármaco, é ainda considerado uma das primeiras linhas, em especial quando usado em monoterapia para o tratamento da epilepsia em cães. [10] [11]

O brometo de potássio é, à semelhança do fenobarbital, utilizado para o tratamento de epilepsia em animais há bastantes anos. O seu mecanismo de ação baseia-se na competição do brometo de potássio com o cloro pelos canais, provocando uma hiperpolarização. A sua utilização exige monitorização durante os primeiros 3 meses de uso, e 1 mês após cada ajuste de dose, de maneira a assegurar a segurança face aos efeitos adversos que podem consistir em sedação, pancreatite e ataxia. A dose inicial recomendada é de 40mg/kg por dia. [10] [11]

A análise de um estudo sobre a terapêutica com brometo de potássio para tratamento de epilepsia em monoterapia, revelou uma redução de 50% das convulsões em 73% dos cães avaliados, e uma redução em 100% das convulsões em 52% durante o período de 6 meses do estudo. Outros estudos revelaram também eficácia do fármaco quando usado em combinação com outros como o próprio fenobarbital. Com isto, o brometo de potássio é considerado também uma das primeiras linhas de tratamento em cães com epilepsia, apesar da evidência clínica existente indicar preferência pela terapêutica com fenobarbital, quando usado em monoterapia. [10]

Já no caso do levetiracetam encontramos um caso diferente dos dois casos acima citados. Este é um fármaco anticonvulsivante novo, sendo o seu mecanismo de ação ainda não totalmente compreendido, pelo que se acredita que o mais relevante seja a ligação dele à proteína SV2A, presente nas vesículas de neurotransmissores na fenda sináptica, reduzindo a sua libertação. Trata-se de um fármaco relativamente recente, tendo sido aprovado para uso humano em 1999, sendo a sua utilização para tratamento de convulsões em animais bastante recente. [10] [11]

Apesar disso, a sua janela terapêutica é maior, não sendo necessária uma monitorização inicial dos níveis séricos de fármaco quando introduzida a terapêutica. Isto, aliado à baixa incidência de efeitos adversos graves, tornam o levetiracetam uma alternativa interessante e em crescimento. Um estudo feito com 52 cães revelou resultados promissores para o uso em monoterapia do fármaco, onde 69% dos animais avaliados revelaram uma diminuição em 50% do número de convulsões. Além disso alguns estudos comprovam a sua utilidade como adjuvante no controlo de crises epiléticas, em combinação com fenobarbital, brometo de potássio ou imepitoína, um fármaco anticonvulsivante de uso animal aprovado pela FDA em 2013. [10] [12]

Assim após esta pesquisa pode concluir que apesar de atualmente já existirem fármacos anticonvulsivantes para uso veterinário como o caso da imepitoína, os fármacos de uso humano ainda são importantes para o controlo da epilepsia em cães, pelo que é importante que novos estudos sejam feitos com fármacos como o levetiracetam e não só, permitindo-nos entender as diferenças que o seu uso têm em animais e formular assim *guidelines* terapêuticas mais eficazes e seguras para o tratamento da doença.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia Hospitalar foi realizado no Hospital CUF Tejo, na freguesia de Alcântara, em Lisboa, decorrendo de 4 de março a 30 de abril.

Durante este período, pude contactar com diversas alas e serviços do hospital, acompanhando os farmacêuticos responsáveis pelas mesmas, analisando a medicação prescrita para cada utente internado, e desenvolvendo várias pesquisas que complementassem a minha aprendizagem.

Os serviços farmacêuticos do Hospital CUF Tejo, estão sob direção técnica da Dr^a Rita Oliveira, farmacêutica especialista em farmácia hospitalar que teve um papel fulcral na dinamização do serviço dentro do próprio Hospital, coordenando uma jovem equipa composta por farmacêuticos, técnicos e auxiliares, bem como sido uma presença regular no acompanhamento do meu estágio.

A monitorização do meu estágio foi feita pela Dr^a Marta Neves e a Dr^a Rita Braga, farmacêuticas no hospital, responsáveis durante o meu período de estágio por acompanhar todo o meu progresso pelos diversos serviços do hospital, garantindo que o estágio corria conforme planeado. À semelhança do meu caso, também outros estudantes de várias faculdades de farmácia do país estiveram a estagiar no hospital, sendo cada estagiário agrupado com outro e alocado a um monitor. No meu caso fui agrupado com uma colega da Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade do Algarve que iniciou o seu estágio também durante o mês de março, pelo que fomos direccionados para as mesmas unidades e acompanhado o percurso um do outro.

A divisão dos diferentes pisos e unidades do hospital é feita pela equipa farmacêuticos, sendo que cada um fica responsável pela validação de prescrições e acompanhamento dos tratamentos das unidades a si designadas. Fica responsabilidade de cada elemento da equipa assegurar o bom funcionamento da farmácia, validar as prescrições inerentes às suas alas, e acompanhar o tratamento dos utentes, pelo que uma grande porção do dia era passada junto aos restantes profissionais de saúde, a acompanhar o progresso da terapêutica.

Semanalmente eram organizadas sessões formativas de livre a todos os colaboradores e estagiários da CUF, permitindo-me complementar aprendizagens feitas ao longo do curso e do estágio.

O hospital tem 6 pisos, sendo que a farmácia e armazém ficam no piso -1, tal como o laboratório de patologia clínica e a morgue. No piso 0 fica a receção do hospital e o piso de urgências, no piso 1 o bloco operatório, o piso 2 é reservado para área de descanso tanto para os familiares dos utentes como para os profissionais do hospital com a cantina do hospital e do piso 3 ao piso 5 ficam

diferentes alas de internamento atendendo à especialidade que o utente esteja internado bem como o quão grave é o seu prognóstico.

2-Cronograma e sua explicação

Ao longo dos 2 meses de estágio curricular no Hospital CUF Tejo, tive a oportunidade de contactar com diversas alas do hospital alocadas a diferentes profissionais, bem como desenvolver várias atividades e tarefas com apoio da equipa da farmácia. Durante a primeira semana de estágio o cronograma foi apresentado aos estagiários do hospital para os mesmos apresentarem sugestões de melhoria. Além disso fui sempre incentivado a propor novas tarefas ou ideias que pudessem complementar a minha aprendizagem, que após avaliadas foram aceites e integradas no plano de estágios. Assim, pude desenvolver as seguintes atividades expostas na seguinte tabela.

Atividades Desenvolvidas	Março	Abril
Acompanhamento de validação de prescrições	X	X
Contacto com fornecedores do hospital	X	
Gestão de stock de medicamentos e produtos de saúde	X	
Contacto com outros hospitais para pedidos de empréstimos	X	X
Elaboração de medicamentos manipulados		X
Acompanhamento da produção de medicamentos citotóxicos		X
Formação à equipa do Hospital	X	
Acompanhamento e contacto com pisos de internamento	X	
Acompanhamento e contacto com unidade do bloco operatório e cuidados intensivos		X
Acompanhamento e contacto com unidade de oncologia		X
Elaboração de pesquisas solicitados pela equipa de farmacêuticos	X	X

Durante o primeiro dia do meu estágio foi-me apresentada uma proposta de cronograma de atividades a realizar, bem como as diferentes unidades do hospital pelas quais deveríamos ter contacto, sendo sempre alocado um farmacêutico responsável pelo nosso acompanhamento para garantir que podia tirar dúvidas de qualquer procedimento. Além disso, foi-me proposto sugerir outras tarefas que gostasse de realizar ao longo do meu período no hospital que melhor se enquadrassem nas necessidades que teria para finalizar o meu percurso académico.

Assim, durante as primeiras duas semanas estive a acompanhar os farmacêuticos e auxiliares na farmácia do hospital, permitindo-me entender a logística do espaço, desde a gestão de stock e os modelos implementados, que no caso era um processo manual através do uso de cartões que deveriam ser verificados regularmente, até ao processo de pedido e receção de encomendas, validação das mesmas, gestão de empréstimos feitos entre hospitais locais e auxiliar no processo de dispensa de psicotrópicos e estupefacientes para as diferentes unidades do hospital através do preenchimento de diferentes anexos.

Durante este período também me foi solicitado a realização de diversas pesquisas sobre temáticas que o hospital considerasse relevante, sendo que no final apresentava as minhas conclusões através de um documento em formato de relatório ou de uma apresentação *powerpoint* a ser apresentada à equipa de farmacêuticos.

A partir da terceira semana do meu estágio comecei a acompanhar os farmacêuticos pelas diferentes unidades do hospital, geralmente por um período de uma semana, tendo começado pelos pisos de internamento, onde tive a oportunidade de contactar com vários profissionais de saúde distintos, desde enfermeiros aos médicos prescritores. Este ambiente multidisciplinar permitia não só tirar qualquer dúvida sobre as prescrições feitas, mas também contactar de forma um pouco mais próxima com outros profissionais e utentes.

Após as semanas pelos pisos de internamento, estive a acompanhar os farmacêuticos responsáveis pelo bloco operatório, seguido dos responsáveis pela unidade de cuidados intensivos e terminando a acompanhar a unidade de oncologia, sendo o procedimento similar ao anterior.

Este contacto mais próximo com as unidades, estando presencialmente lá foi bastante positivo para a minha aprendizagem, sendo que ao longo do percurso continuaram a solicitar a elaboração de pesquisas sobre medicamentos e/ou procedimentos comuns na respetiva unidade.

Perto do final do meu período de estágio pude também elaborar alguns medicamentos manipulados como o colutório de nistatina e lidocaína no laboratório do hospital bem como assistir à administração de citotóxicos e a preparação de contrastes numa câmara de fluxo laminar, que seriam posteriormente usados no bloco operatório, entendendo melhor o funcionamento desse equipamento.

3 – Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Uso combinado de ceftalozano e tazobactam em meio hospitalar – formação

Infeções por bactérias multirresistentes são um problema real e recorrente em hospitais de todo o mundo, sendo que a resistência a antibióticos é uma questão séria de saúde pública, e que todos os dias, milhares de profissionais de saúde se debruçam sobre o assunto, quer no intuito de desenvolvimento de novos fármacos, menos impactado pelas atuais estirpes consideradas resistentes, quer a nível hospitalar e ambulatorio, através da promoção do uso responsável e correto de antibióticos, evitando ao máximo o surgimento de novas resistências, por consequência do uso inadequado de um antibiótico.

De maneira a respeitar esse uso responsável de antibióticos, cabe ao farmacêutico entender o funcionamento de tal fármaco, o mecanismo de ação, e as estirpes bacterianas para qual cada fármaco é indicado, garantindo a maior eficácia possível de tratamento com o menor número de efeitos adversos. Em consequência disso, durante o meu período de estágio em Farmácia Hospitalar foi-me proposto pela equipa de farmacêuticos a realização de uma pesquisa e posterior formação sobre um antibiótico introduzido recentemente no hospital, tratando-se este do uso combinado do ceftalozano com tazobactam.

Este medicamento trata-se de uma combinação de dois fármacos, o ceftalozano, que é um antibiótico da família das cefalosporinas de quarta geração, usado no tratamento de infeções por bactérias Gram negativas. O seu mecanismo de ação baseia-se na capacidade do fármaco de se ligar a proteínas de ligação da penicilina, impedindo o processo de síntese da parede celular da bactéria. O ceftalozano é, no entanto, sensível a bactérias capazes de produzir beta-lactamase, uma enzima que degrada o anel beta-lactâmico do fármaco, conferindo um mecanismo de resistência à bactéria. O tazobactam, por sua vez, é um inibidor das beta-lactamases, usado muitas vezes em combinação com outros antibióticos como o próprio ceftalozano ou a piperacilina para aumentar o espectro de atividade desses antibióticos, conferindo-lhes resistência à ação das beta-lactamases, e permitindo que estes sejam usados para tratar infeções por bactérias multirresistentes que expressem a enzima. O tazobactam atua ligando-se irreversivelmente ao local ativo de alguns grupos de beta-lactamases, impedindo que estas atuem no anel beta-lactâmico dos antibióticos. É assim uma combinação sinérgica, pois ao utilizar os dois fármacos, permite-se aumentar o espectro de ação de antibióticos bactericidas como as cefalosporinas que sem o uso do inibidor das beta-lactamases não teria atividade contra bactérias mais resistentes. [13] [14]

A combinação de ceftalozano com tazobactam é usada em meio hospitalar, por via intravenosa, sendo utilizada no tratamento de infecções intra-abdominais complicadas, infecções complicadas das vias urinárias, pielonefrites agudas e infecções do trato respiratório como pneumonias adquiridas em ambiente hospitalar, principalmente quando causadas por bactérias como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*, entre outras. A sua atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* é particularmente relevante, sendo uma das principais armas no tratamento de estirpes mais resistentes da bactéria. [13] [14] [15]

Relativamente às limitações do uso do medicamento, estas dependerão do aparecimento de reações adversas graves, situações de falência renal e casos onde a estirpe bacteriana produza beta-lactamases de um grupo para o qual o tazobactam não possui atividade inibidora, impedindo o tratamento eficaz. [13]

O ceftalozano é eliminado a nível renal, pelo que em casos de falência renal grave, onde a depuração de creatinina está abaixo de 50 ml/min tem que existir uma redução na dose administrada. Em caso de alergia a cefalosporinas ou beta-lactâmicos, o tratamento não deve ser realizado, tal como em casos de gravidez por falta de ensaios que assegurem a segurança da gestação e do feto. [13]

Associado ao uso do medicamento estão diversas reações adversas, sendo as mais comuns náuseas, enjoos, tonturas e cefaleias, e algumas com maior gravidade como aparecimento de anemia, trombocitose, anticorpos positivos para o teste de Coombs e infecções oportunistas por fungos do género *Candida* e bactérias como *Clostridium difficile*. [13] [14] [15]

Assim após a pesquisa e formação dadas pude entender melhor as características deste medicamento usado como uma importante arma no combate a algumas infecções por bactérias multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, bem como o impacto que as resistências a antibióticos têm no meio hospitalar, e a necessidade para entender e praticar o bom uso de antibióticos, evitando ao máximo o aparecimento de novas estirpes multirresistentes.

Atividade 2: Substituição de Brometo de Ipratrópio perante uma rotura de stock para tratamento de doença pulmonar obstrutiva crónica

A gestão de stock de uma farmácia hospitalar é um processo extremamente complexo, que exige um grande processo de organização, quer na gestão dos medicamentos existentes na farmácia do hospital, quer no processo de saída dos medicamentos para as diferentes alas, e na compra de

medicação aos diferentes fornecedores. Assim, durante o meu período de estágio pude acompanhar um pouco todo o processo, desde a identificação da necessidade de se realizar uma encomenda, normalmente através de um alerta dado quando certo produto atinge um limite declarado como mínimo para se ter na farmácia, a partir do qual a encomenda é realizada.

Ainda assim, por vezes ocorrem situações inesperadas como roturas de stock por parte dos diferentes fornecedores, que em casos extremos podem motivar a completa falta de certa medicação em ambiente hospitalar. Nessa posição, a equipa de farmacêuticos opta por duas opções, sendo a primeira contactar vários hospitais e mesmo grupos de farmácias nas proximidades, com o intuito de se propor um empréstimo para fazer frente à falta iminente de certa medicação. Quando até esta opção se mostra ineficaz, partiu-se para a última opção que é procurar uma alternativa similar, que garanta a eficácia terapêutica e a segurança do doente.

Durante o meu período de estágio esta situação ocorreu uma vez, com o fármaco brometo de ipratrópio, tendo sido solicitado aos vários estagiários da farmácia do hospital procurarem soluções que permitissem garantir a terapêutica dos doentes reunindo toda a bibliografia usada, de maneira a posteriormente ser apresentada à equipa de farmacêuticos do hospital e tomada uma decisão.

O brometo de ipratrópio é um fármaco que pertence à classe dos anticolinérgicos de curta duração. Ele exerce a sua atividade ao criar um bloqueio nos recetores muscarínicos de acetilcolina da musculatura lisa das vias aéreas, causando um relaxamento da dita musculatura e uma dilatação dos brônquios, facilitando o processo respiratório. É utilizado na forma de inalador por spray ou por nebulização, quer em monoterapia, ou em combinação com outros fármacos como os agonistas adrenérgicos beta-2, por exemplo o salbutamol ou o salmeterol. [16] [17]

Para o tratamento da DPOC estável é utilizado em combinação com outros fármacos com maior duração de ação permitindo um efeito mais prolongado no tratamento. Já no caso do tratamento de exacerbações de DPOC é usado em conjunto com betabloqueadores de curta duração de ação, garantindo uma broncodilatação mais rápida e um alívio dos sintomas mais imediato. [18] [19]

Para ultrapassar a rotura do medicamento, o processo para substituição começou por procurar em *guideline* de terapêutica outras linhas de tratamento disponíveis na farmácia do hospital, adaptando a dosagem a cada utente, e avaliando a eficácia que cada alternativa traria.

O uso de outros anticolinérgicos como brometo de tiotrópio, cujo mecanismo de ação é idêntico ao de ipratrópio, mas uma duração de ação de 24 horas é a alternativa favorecida em casos de DPOC estável, mantendo o mecanismo de ação idêntico, com uma duração de ação mais longa, podendo ser combinado com beta agonistas como o salmeterol para complementar a terapêutica em casos mais graves. Esta troca não compromete a segurança do doente sendo segundo as *guidelines* bastante seguro e eficaz o uso de brometo de tiotrópio para tratamento de DPOC. [19]

Já no caso de tratamento de exacerbações de DPOC, pela falta de outros anticolinérgicos de curta duração no hospital ter-se-ia de utilizar beta-agonistas de curta duração como o salbutamol em monoterapia. As *guidelines* de terapêutica favorecem o uso de beta-agonistas em combinação com anticolinérgicos para o tratamento de exacerbações de DPOC, porém referem respostas na mesma positiva quando usados em monoterapia. O uso de anticolinérgicos de longa duração não seria tão eficaz pelo facto de terem um início de ação longo, inadequado ao tratamento urgente. [18] [19] O ajuste de dosagens deve ser realizado adequadamente a cada doente, atentando que o início e duração de ação das alternativas terapêuticas é diferente.

Além de fármacos por via inalatória, o uso de corticosteróides como prednisolona por via oral ou, em casos mais graves, metilprednisolona por via intravenosa. é uma importante linha de tratamento para DPOC exacerbada que exija hospitalização, conjugada com o uso de broncodilatadores. *Guidelines* também referem o uso de corticosteroides inalados usados em conjunto com beta-agonistas de curta duração para doentes com casos particularmente graves. A sua capacidade de redução da inflamação por inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas e diminuir a permeabilidade vascular reduz o edema e inflamação nas vias aéreas, facilitando a respiração. [18] [19]

Por fim, o uso de teofilina e estimulantes respiratórios como doxapram é feito em casos de DPOC exacerbada, sem resposta ou em caso de impossibilidade de uso a outras linhas de tratamento. A teofilina possui uma atividade broncodilatadora, mas exige uma monitorização constante do seu nível sistémico devido à sua elevada toxicidade e interações medicamentosas, pelo que só deve ser utilizado como última linha terapêutica. [18]

Assim, no final desta pesquisa pude apresentar as minhas conclusões à equipa de farmacêuticos do hospital, debater as conclusões e recolher o feedback, tendo as sugestões tido sidas em conta no tratamento dos pacientes nos dias que se seguiram até à rotura de stock se encontrar resolvida.

Atividade 3 - Tabela de suspensão de fármacos em regime peri-operatório

Uma cirurgia é um procedimento médico que envolve graus variáveis de risco para o doente, dependendo de comorbilidades existentes, tempo de cirurgia, anestesia administrada e os órgãos afetados.

Quando se trata de uma cirurgia programada previamente, é importante realizar-se uma consulta de revisão da medicação do doente, avaliando-se todos os medicamentos e suplementos que este toma diariamente, e o seu risco/benefício. Este procedimento permite diminuir o risco de

complicações associadas a medicamentos, como hemorragias ou problemas na anestesia, que ocorrem durante cirurgias, tornando-as ainda mais seguras para os pacientes.

No âmbito do meu estágio de farmácia hospitalar foi me solicitado pela equipa de farmacêuticos a elaboração de uma tabela, após pesquisa detalhada na bibliografia recolhida pelo próprio hospital, onde resumisse os procedimentos de suspensão de medicação num regime peri operatório de uma série de fármacos.

A decisão de suspensão da medicação deve ser avaliada tendo em conta o risco que o doente será colocado ao suspendê-la, e o risco que o mesmo passará durante o procedimento cirúrgico caso se opte por continuar a terapêutica, devendo sempre escolher-se a opção que confira mais segurança ao paciente. Assim uma avaliação individualizada para cada doente é essencial para analisar a sua situação e tomar a decisão que traga os melhores *outcomes* possíveis. [20]

Foram avaliadas diversas classes terapêuticas diferentes, sendo que durante esta atividade citarei alguns exemplos de fármacos que devem ser interrompidos.

Primeiramente foram avaliados os fármacos com ação anti hipertensora, onde se destacam os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), como o lisinopril e os antagonistas dos recetores de angiotensina (ARA), como o losartan, que devem ser suspensos na manhã do procedimento cirúrgico, devido ao risco de hipotensão durante a operação, bem como uma possível alteração da função renal. Já no caso dos diuréticos como os de ansa, com a furosemida, tiazídicos com a hidroclorotiazida e poupadores de potássio como a espironolactona a decisão da suspensão peri-operatória torna-se um pouco mais complexa, dependendo da condição do doente. Os diuréticos de ansa, pela sua forte atividade diurética, geralmente são suspensos no dia do procedimento cirúrgico, salvo algumas exceções. No caso dos tiazídicos e poupadores de potássio o caso deve ser avaliado tendo em conta as comorbilidades do doente, o risco de desequilíbrio eletrolítico e hipotensão, pelo que caso se prove seguro, a terapêutica deve ser continuada. [20] [21]

Já em relação a fármacos com ação dislipidémica, a ezetimiba e o fenofibrato devem ser suspensos um dia antes da cirurgia, devido ao risco de hepatotoxicidade e rabdomiólise. Em relação às estatinas, como a atorvastatina, a suspensão não se mostra necessária devido ao menor risco de incidência dos efeitos adversos acima citados, aliado ao efeito de proteção cardiovascular e redução de complicações pós-cirúrgicas. [20] [21]

No caso dos fármacos com ação antidiabética e das insulinas, estes devem, em geral, ser suspensos antes de um procedimento cirúrgico pelo risco de hipoglicemia associado. A metformina deve ser suspensa pelo menos 24 horas antes da cirurgia e os inibidores SGLT2, como a dapagliflozina, devem ser suspensos 3 dias antes. No caso dos agonistas GLP-1 como o semaglutido, deve ser suspensa a toma semanal do fármaco antes da cirurgia. Já em relação às insulinas a suspensão

depende da sua duração de ação. Insulinas de ação curta devem ser totalmente interrompidas no dia do procedimento cirúrgico, enquanto insulinas de ação longa podem ser mantidas normalmente, ou diminuídas em cerca de 20%, dependendo do risco de episódios hipoglicêmicos. [20] [21]

A correta gestão da terapêutica com antiagregantes plaquetário e anticoagulantes é essencial para garantir a segurança do doente, devido ao elevado risco de hemorragias durante a cirurgia. Assim, perante um tratamento com ácido acetilsalicílico este é geralmente suspenso entre 7 dias antes, se usado em monoterapia e 10 dias antes se for combinado com outros antiagregantes. Para outros antiagregantes como o clopidogrel e o ticagrelor a terapêutica deve ser interrompida 5 dias e 3 dias antes do procedimento, respetivamente. [22]

No caso dos anticoagulantes antagonistas da vitamina K, como a varfarina e o acenocumarol, a terapêutica deve ser suspensa por volta de 5 dias antes do procedimento cirúrgico. Já para os anticoagulantes orais diretos como o apixabano, a suspensão da terapêutica é também necessária, mas por um menor período de tempo, cerca de 2 a 3 dias antes da cirurgia, dependendo da função renal e hepática do paciente. Em caso de suspensão de antagonistas da vitamina K em pacientes que possuam elevado risco de trombose pode-se utilizar um procedimento denominado de *“bridging”* que consiste na substituição da varfarina por outros anticoagulantes de baixo peso molecular, que possuem uma duração de ação mais reduzida, e dessa forma, que possam ser utilizados de forma segura até uma data muito mais próxima do procedimento cirúrgico, permitindo diminuir o risco de trombozes no período peri operatório. [22]

Em relação a anti-inflamatórios não esteróides (AINE), a evidência clínica existente é por vezes contraditória. AINE não seletivos irreversíveis como o ácido acetilsalicílico, possuem um risco hemorrágico mais elevado, pelo que devem ser suspensos até 7 dias antes, como referido acima nos antiagregantes. Já para AINE não seletivos com efeito reversível na COX-1, o período de suspensão deve ser feito tendo em conta o tempo de semi-vida do fármaco e o risco hemorrágico associado, sendo comum a sua suspensão de 1 a 3 dias antes do procedimento cirúrgico. AINE seletivos para a COX-2 como é o caso do etoricoxib possuem uma afinidade reduzida para a enzima COX-1, pelo que o seu risco é bastante reduzido, em comparação com outros. Se necessário a utilização de AINEs, estes devem ser priorizados. [20] [21]

Alguns outros fármacos como o metilfenidato, o lítio, os triptanos para tratamento de enxaquecas e os bifosfonatos, como o alendronato, devem ser suspensos também 1 dia antes do procedimento cirúrgico. [20]

Por fim, relativamente a suplementos alimentares e multivitamínicos, a evidência clínica existente é escassa, pelo que tendencialmente se sugere a sua suspensão de 7 a 15 dias antes da cirurgia, salvo casos específicos onde se mostra necessária a manutenção da terapêutica. [20]

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1: Propranolol como opção alternativa para tratamento de ansiedade de palco e stress pós-traumático

Contextualização do tema e a sua relevância no meio da Farmácia Comunitária

O transtorno de ansiedade e outros distúrbios do foro psicológico são condições que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, sendo cada vez mais uma realidade prevalente na sociedade atual, quer pela constante evolução da medicina, que permite entender de forma mais concreta e coesa os mecanismos patológicos destas doenças, bem como os fatores de risco e tratamentos disponíveis, quer pela evolução social da sociedade em si, que atualmente encara estes distúrbios com outros olhos, sendo cada vez menos estigmatizados e mais aceitos e entendidos como problemas de saúde.

Além das implicações na saúde e dia a dia do doente, está ligada a grandes perdas de produtividade, funcionalidade e sobrecargas no sistema de saúde, afetando diretamente a economia e a saúde pública.

Para o tratamento adequado do transtorno de ansiedade é essencial existir uma maior compreensão dos sintomas e da realidade do paciente em si. Por se tratar de uma doença do foro psicológico o seu diagnóstico adequado por vezes pode ser muito desafiador, mas é essencial para evitar que seja confundida com outro tipo de distúrbio, e consequentemente, seja introduzido um tratamento desadequado que prolongue, e em certos casos, até piore os sintomas existentes.

Assim, cabe ao farmacêutico entender não só as patologias, mas também, as diferentes linhas de tratamento disponíveis, quer por indicação terapêutica, quer em uso *off-label*, de maneira a conseguir intervir e garantir que sejam minimizadas as reações adversas e proporcionar os melhores cuidados de saúde possíveis.

Ao longo deste tema, abordarei com mais detalhe o uso do propranolol, originalmente um anti hipertensor, no tratamento de ansiedade, aprofundando mais no impacto que o fármaco tem na diminuição de sintomas de stress pós traumático, ao longo deste relatório descrito pela sua nomenclatura em Inglês, *post traumatic stress disorder* (PTSD), e ansiedade de palco, abordando um pouco a fisiologia das doenças, as linhas de tratamento disponíveis, o mecanismo de ação pelo qual o propranolol permite tratar cada uma delas e o impacto, quer positivo, quer negativo que essa terapêutica traz ao doente.

Descrição das doenças e tratamento ao longo dos anos

O PTSD é um distúrbio psicológico que surge após uma exposição a algum evento traumático, como desastres naturais, guerras ou acidentes. É caracterizado por episódios de pânico e ansiedade que originam por reviver de forma recorrente o trauma, através de lembranças intrusivas, pesadelos e flashbacks, além de apresentarem sintomas de hipervigilância e alterações emocionais persistentes que afetam severamente a qualidade de vida do paciente. [23]

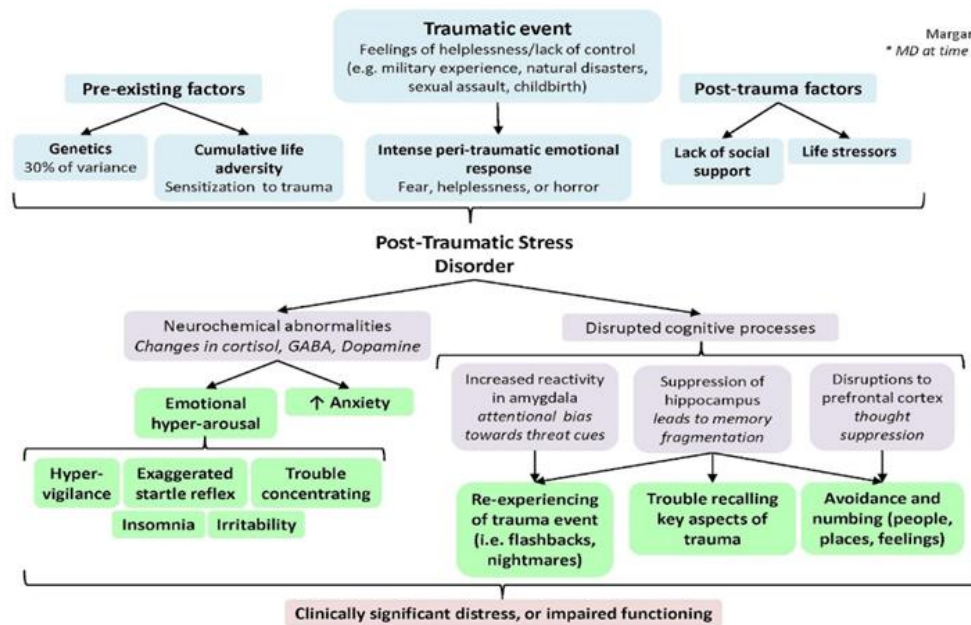
A sintomatologia da doença geralmente surge entre 2 e 3 meses depois do episódio traumático, podendo, porém, iniciar-se mais tarde. Existem vários sintomas que auxiliam os profissionais de saúde a fazer o diagnóstico, e com isso, iniciar um acompanhamento adequado que permita controlar e estabilizar a ocorrência dos episódios, sendo eles sintomas de reexperiência, caracterizado pela ocorrência de flashbacks, pesadelos, e reações intensas a estímulos que relembrem o trauma, sintomas de fuga, como evitar lugares, pessoas e situações que possam criar um estímulo que possa despoletar uma crise de ansiedade, sintomas de alteração de humor, tais como falhas de memória, sentimento de culpa face o sucedido, desinteresse por atividades do dia a dia e apatia e até sintomas de hipervigilância, por exemplo dificuldades para dormir, constante estado de alerta, irritabilidade e dificuldade de concentração [23] [24]

As causas do PTSD estão relacionadas com uma combinação de fatores, incluindo a gravidade e a duração do trauma, a predisposição genética e o suporte social disponível após o evento. Indivíduos que sofreram traumas anteriores sem apoio social posterior, ou que têm um histórico familiar de transtornos mentais estão em maior risco. [23]

O mecanismo patológico do PTSD envolve alterações neurobiológicas significativas em várias estruturas do cérebro. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) vai se encontrar desregulado (figura 1) afetando a liberação de cortisol e consequentemente, levando a uma resposta exagerada ao stress. Também o hipocampo, responsável pela memória e orientação, apresenta uma redução do seu volume e atividade, afetando a capacidade de distinguir entre o passado traumático e o presente seguro. Além disso, a amígdala, que é uma estrutura presente no cérebro responsável, entre outras coisas, pelo sentimento de medo e receio e a resposta emocional seguinte envolvida na resposta ao medo, torna-se hiperativa (figura 1), contribuindo para a perpetuação dos sintomas de medo e ansiedade. [23] [24] [25] [26]

Post-Traumatic Stress Disorder: *Pathogenesis and clinical findings*

Author:
Briana Cassetta
Reviewers:
Sara Meunier
Yan Yu
Margaret Oaklander*
* MD at time of publication



Legend: Pathophysiology Mechanism Sign/Symptom/Lab Finding Complications Published October 28, 2013 on www.thecalgaryguide.com

Figura 1: Mecanismo Patológico de PTSD [25]

No que se refere ao tratamento da doença, as *guidelines* disponíveis indicam que este deve ser combinado, juntando o acompanhamento psicológico constante com um profissional à farmacoterapia. Relativamente a fármacos usados, a evidência clínica existente aponta para o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) como a sertralina e fluoxetina e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), por exemplo a venlafaxina, como primeiras linhas de tratamento. Em casos mais graves, onde surjam sintomas de psicose, antipsicóticos e estabilizantes de humor estão também recomendados. [23] [26]

Já a ansiedade de palco é um distúrbio psicológico muito comum dentro do meio artístico, mas não só, afetando indivíduos expostos a situações onde existe uma necessidade de apresentar, falar ou realizar uma atividade em público, perante uma plateia.

A sua definição enquanto doença não é ainda totalmente clara, não se tendo atingindo ainda um consenso dentro da comunidade médica que permita definir exatamente os critérios de diagnóstico, sintomas e linhas de tratamento para casos mais graves, porém vários estudos têm sido desenvolvidos ao longo do tempo com o intuito de melhor definir e enquadrar o distúrbio de maneira a otimizar o tratamento dos doentes. [27] [28]

A ansiedade de palco, quando apresentada em casos mais graves que afetam a qualidade de vida do doente, impedindo ou dificultando o desempenho das suas atividades do dia, entra dentro do espectro das fobias, nomeadamente as fobias sociais, onde o doente sofre de um medo irracional

e exagerado de se expor a situações nas quais tenha de se colocar perante um público, principalmente quando está a ser avaliado ou a realizar alguma atividade que possa desencadear algum tipo de opinião do público sobre o indivíduo.

Os sintomas mais comuns de episódios de ansiedade de palco podem ser físicos, tais como tremores, taquicardia, transpiração, boca seca e tensão muscular ou psicológicos como nervosismo extremo, lapsos de memória e incapacidade de manter o foco na atividade a realizar, desencadeando um grande receio no doente de se expor novamente a algum tipo de situação que possa despertar de novo estes sintomas. [27] [28]

No mecanismo patológico da doença dá-se uma ativação exagerada do sistema nervoso autónomo, principalmente o sistema simpático, desencadeando-se uma resposta do tipo *“fight or flight”*. Esta ativação normalmente ocorre face a situações de perigo para o indivíduo, mas na ansiedade de palco, há uma ativação exagerada quando exposto a um público, provocando sintomas como taquicardia, tremores e tensão muscular. [27]

Além disso, estruturas como a amígdala e o córtex pré-frontal têm um papel fulcral no mecanismo patológico, apresentando-se desregulados e, por isso, desencadeando respostas exageradas perante os estímulos vividos. Num caso de ansiedade de palco existe uma hiperativação da amígdala, exacerbando a resposta. Já o córtex pré-frontal, responsável pelo raciocínio e controlo cognitivo, quando confrontado com uma resposta exagerada da amígdala terá dificuldade em regulá-la, originando uma exacerbação ainda maior dos sintomas de ansiedade. Outras alterações fisiológicas aparentam ter relevância, como desequilíbrio nos níveis de neurotransmissores como a dopamina e serotonina que ajudam também na regulação do humor e resposta ao stress. [27]

Relativamente ao tratamento da ansiedade de palco, à semelhança do caso do PTSD e muitos outros distúrbios psicológicos, a combinação de acompanhamento psicológico por um profissional e, se necessário, o uso de medicação aparentam ser no momento as opções mais viáveis para o seu controlo. O uso de ISRS como a sertralina e em casos mais específicos ansiolíticos benzodiazepínicos como o diazepam são tradicionalmente as opções farmacológicas mais adotadas, para além do uso de betabloqueadores como o propranolol que atualmente tem surgido como uma importante arma no controlo da ansiedade de palco. [27] [28]

Mecanismo de ação do propranolol

O propranolol é um fármaco pertencente à classe dos bloqueadores beta adrenérgicos, tendo sido descoberto inicialmente na década de 1960, por uma equipa de farmacêuticos Britânicos, sendo rapidamente entendido o seu potencial para tratamento de hipertensão arterial, sendo utilizado uma importante arma na terapêutica até aos dias de hoje. [29]

O fármaco possui diversas indicações terapêuticas diferentes, sendo as principais e mais relevantes até aos dias de hoje ligadas ao sistema cardiovascular, como tratamento de hipertensão, arritmias como taquicardia e angina de peito. Além do seu uso na terapêutica cardíaca, o propranolol é também indicado para profilaxia de enxaquecas, devido à sua atividade vasoconstritora, para o tratamento de tremores essenciais e, por fim, para controlo dos sintomas físicos da ansiedade.

Na sua estrutura química destaca-se a presença de um anel aromático, um grupo amina e um grupo hidroxilo, como podemos observar abaixo na figura 2. A sua absorção é praticamente completa no trato gastrointestinal com posterior transporte até ao fígado através da veia hepática, sendo metabolizado pelo citocromo P450, especialmente a CYP2D6. [24] [29]

Essa metabolização é bastante extensa, pelo que apenas cerca de 25% do fármaco atinge a corrente sanguínea, com os restantes 75% a serem eliminados na forma de metabolitos inativos. O seu tempo de semi-vida varia entre 3 e 6 horas, dependendo da biodisponibilidade do fármaco no organismo, sendo que existe uma fórmula de libertação prolongada que prolonga a semivida para de 8 a 11 horas, permitindo uma toma única por dia em alguns regimes terapêuticos. [29]

O fármaco possui grande lipofilia, facilitada em grande parte pela presença do anel aromático e por se tratar de uma molécula relativamente pequena e sem grande polaridade, conferindo-lhe um logP de 3,48, sendo capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), tendo assim atividade também no sistema nervoso central (SNC). A sua afinidade para os recetores beta adrenérgicos é conferida em grande parte pelo grupo amina presente na estrutura, tendo o anel aromático e o grupo hidroxilo também presentes na molécula um papel importante em assegurar a estabilidade dessa ligação. [24] [29]

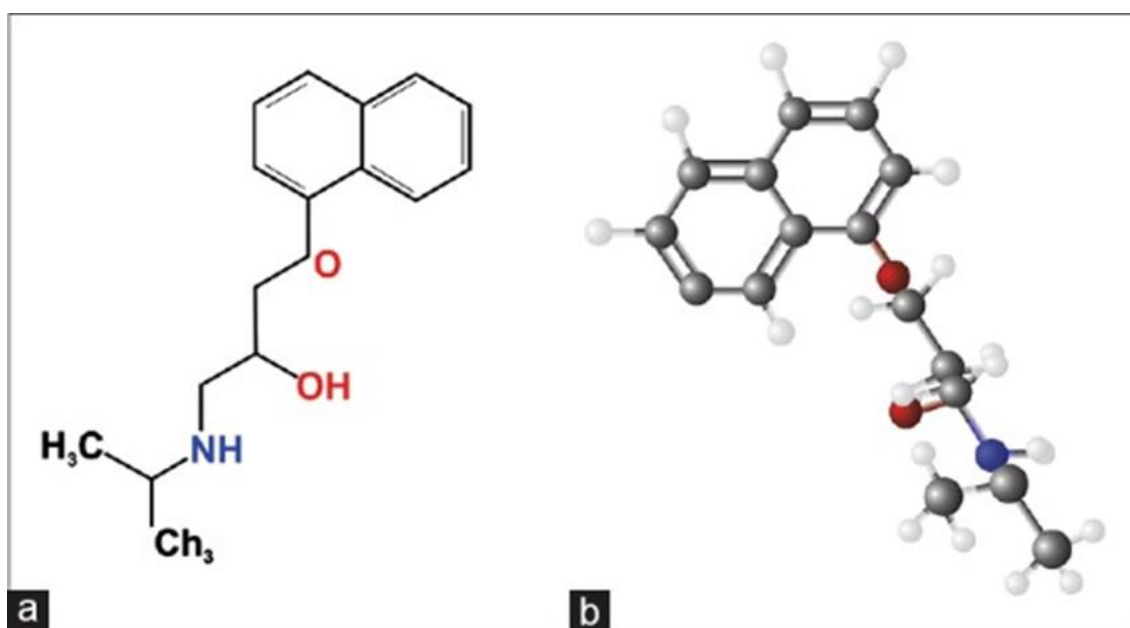


Figura 2: Representações da estrutura molecular do propranolol [28]

Como dito acima, o propranolol atua impedindo a ligação ao recetor de catecolaminas como a adrenalina e a noradrenalina. Os recetores beta adrenérgicos podem ser do tipo beta-1 ou do tipo beta-2, variando a sua prevalência e localização no organismo. Os recetores do tipo beta-1 estão mais presentes no tecido cardíaco e renal, pelo que da sua ativação se verifica um aumento da frequência e contração cardíaca e um aumento da pressão arterial. Já no tecido renal dá-se um aumento da secreção de renina, uma hormona importante no ciclo da angiotensina-renina que regula a pressão arterial. [24] [29]

Já no caso dos recetores do tipo beta-2, encontram-se mais dispersos pelo organismo, estando presentes nos pulmões, vasos sanguíneos, útero e trato gastrointestinal. Neste caso, a ativação do recetor pelos neurotransmissores não vai desencadear um aumento da frequência cardíaca, até pelo contrário. A ativação dos recetores beta-2 provoca uma vasodilatação na musculatura lisa onde se encontre, podendo então originar uma broncodilatação, vasodilatação, entre outros. [24][29]

Dentro dos fármacos betabloqueadores, existem os seletivos para os recetores beta-1 e os não seletivos, atuando simultaneamente nos dois. Esta capacidade de se ligar a ambos, aliado às características químicas da molécula explicam a utilidade do propranolol no tratamento de sintomas da ansiedade, em detrimento de outros fármacos da mesma classe farmacológica.

Como referido acima a molécula é capaz de atravessar a BHE, uma característica farmacocinética que para o tratamento de hipertensão não tem grande interesse, mas para o tratamento dos sintomas de PTSD mostra-se bastante importante, permitindo diminuir a atividade do sistema nervoso simpático por interromper ligação dos neurotransmissores aos recetores, diminuindo sintomas como os tremores. [24] [29]

A capacidade do fármaco de se ligar aos recetores beta-1 é o que lhe confere atividade anti hipertensora, reduzindo a frequência cardíaca e a pressão arterial. Esta atividade mostra-se essencial tanto para o tratamento de ansiedade de palco como para PTSD, onde um dos sintomas físicos sentidos é o aumento da frequência cardíaca. [24] [29]

Além disso, a ligação do propranolol aos recetores beta-2 bloqueia a ativação do sistema nervoso simpático na musculatura lisa, com eficácia no controlo de tremores e sudorese.

A dosagem utilizada para o tratamento dos sintomas de PTSD e de ansiedade de palco varia de doente para doente, sendo importante fazer-se ajustes graduais de maneira a evitar efeitos adversos indesejados. Para o tratamento da ansiedade de palco a dosagem de propranolol vai até 40 mg, administrados 1 hora antes. Já para o PTSD a terapêutica é feita com várias tomas ao longo do dia, variando de 40 mg diários até no máximo 160 mg, dependendo da gravidade dos sintomas, resposta do doente e efeitos adversos. [24] [29]

Desta forma, o propranolol é mais eficaz no controlo de sintomas de ansiedade do que outros fármacos beta bloqueadores, tanto por ter ação nos recetores beta-2 como por conseguir penetrar a BHE, diminuindo sintomas como tremores e sudorese, para além da frequência cardíaca. [29]

Discussão sobre o uso terapêutico de propranolol no tratamento de PTSD e ansiedade de palco

De forma a justificar e sustentar o uso do propranolol no tratamento de ansiedade de palco e PTSD, revisões sistemáticas e meta-análises foram elaboradas fornecendo evidência clínica que suporta a sua introdução na terapêutica dessas condições.

Um ensaio clínico realizado com 19 participantes com PTSD compararam o efeito do propranolol com o placebo. O estudo foi dividido em dois momentos, com uma análise inicial do efeito a curto prazo do fármaco quando tomado após a exposição a um estímulo que relembra o trauma, e outra análise, realizada 1 semana depois, mediante nova exposição. Os resultados obtidos demonstraram-se bastante positivos, com uma diminuição de 49% dos sintomas registados. [30]

Noutro ensaio clínico randomizado, em que os participantes foram acompanhados ao longo de 13 semanas, inicialmente com 43 participantes que foram divididos em 2 grupos de dimensões semelhantes, um fazendo tratamento diário com propranolol durante 4 semanas e outro com placebo, tendo 41 terminado este período. Os resultados obtidos em ambos os estudos, apesar de demonstrarem ser promissores com redução dos sintomas no grupo com propranolol não foram conclusivos pela dificuldade em garantir a adesão correta à terapêutica, bem como que os participantes se mantivessem cooperantes ao longo do período de 13 semanas. [31]

Assim, grande parte da evidência clínica do uso de propranolol para tratamento de PTSD cai sobre este mesmo problema. Mostra-se extremamente difícil realizar ensaios clínicos que por um lado possuam amostragens suficientemente grandes para evitar resultados enviesados, e por outro que consigam garantir que os participantes tenham uma adesão correta à terapêutica por toda a duração do ensaio. [24] [30] [31]

Apesar disso os resultados obtidos têm-se demonstrado, na maioria dos casos, promissores, quer na diminuição dos sintomas físicos como pressão arterial, quer na redução da intensidade e frequência com que a memória sobre o trauma possa desencadear sintomas, especialmente quando o tratamento com propranolol é iniciado o mais próximo possível da data do incidente. Ainda assim, é necessário continuar a investigação sobre o tema, com ensaios clínicos cada vez maiores e com as variáveis mais controladas, diminuindo viés e permitindo entender melhor o real impacto da introdução do fármaco como uma linha terapêutica para o PTSD.

Já no caso da ansiedade de palco, estudos foram realizados comparando os resultados obtidos entre o propranolol e placebo, e também o propranolol com outras opções terapêuticas como

benzodiazepinas, nomeadamente o diazepam, e outros betabloqueadores, tais como o metoprolol, sendo os resultados obtidos em geral concordantes, apesar da falta de evidencia sem viés. [24]

Um ensaio clínico cruzado realizado com 29 participantes durante 2 dias consecutivos comparou eletrocardiogramas e valores da frequência cardíaca e pressão arterial em músicos antes de uma apresentação. Num dos dias foram administrados 40 mg de propranolol 1 hora e 30 minutos antes da subida ao palco e no outro dia placebo. Os resultados obtidos indicam uma diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial quando usado o propranolol, sendo que a população em estudo indicou também melhorias no nível de ansiedade, tremores e sudorese sentidas no dia em que foram submetidos ao tratamento com o fármaco. [32]

Um outro ensaio clínico cruzado realizado com 24 participantes comparou a eficácia no controlo da ansiedade do propranolol, diazepam e a combinação dos dois com placebo, indicando resultados mais positivos quando combinando os dois fármacos. O uso do propranolol também se revelou o mais eficaz no controlo da frequência cardíaca e da pressão arterial. [33]

Apesar destes resultados, uma falta de evidência clínica de qualidade apresentou-se como um grande entrave para a análise da eficácia do propranolol como linha de tratamento para a ansiedade de palco. Grande parte dos ensaios clínicos não utilizaram métodos objetivos e científicos para avaliar e comparar a atividade do fármaco, e os que utilizavam possuíam amostragens demasiado pequenas ou outro viés relevante, sendo importante a contínua investigação com novos ensaios clínicos, com metodologias de análise dos resultados mais concretas e científicas. [24]

Desta forma, e tendo falado ao longo deste tema sobre a aplicabilidade do propranolol como uma arma no tratamento da ansiedade de palco, e como tratamento coadjuvante de PTSD, é igualmente importante discutir os impactos que o uso do fármaco pode trazer, tanto a nível do doente, quer pelos seus efeitos adversos inerentes ao medicamento, quer pela vantagem de se introduzir uma nova opção terapêutica diferente das já existentes, tanto a nível do impacto que isso pode ter na saúde pública.

No que se refere a efeitos adversos do propranolol, não se destaca nenhum que seja particularmente perigoso para o doente, sendo ainda assim importante tê-los em conta ao introduzir a terapêutica e monitorizar o seu aparecimento, como com qualquer medicamento. Os efeitos mais comuns a se destacar são bradicardia e hipotensão, o que em pacientes já com historial desses problemas de saúde pode desencadear um caso mais severo que exija mesmo a suspensão do fármaco. Além disso é também frequente o surgimento de insónias e perturbações do sono, motivado pela atividade do propranolol a nível do SNC, e também fadiga, especialmente quando administradas dosagens mais altas. [34] RCM

O sentimento de frio excessivo nas extremidades do corpo, pelo impacto do fármaco na circulação sistémica é também um fator a ter em conta.

Já o risco de surgimento de broncoespasmos, particularmente em doentes asmáticos, apesar de não tão comum, também é um dos efeitos adversos a se ter mais em conta quando prescrito o propranolol. [34]

Apesar destes efeitos adversos destacados é importante compará-los aos efeitos característicos das outras opções terapêuticas disponíveis para o tratamento das doenças citadas acima. Associado ao uso de benzodiazepinas destacam-se, entre outros, sintomas como sedação, sonolência, depressão respiratória, dificuldade na coordenação motora e síndrome de abstinência quando suspenso. Já relativo ao uso de antidepressivos SSRI destaca-se diminuição da libido, alteração do peso, insónias, cefaleias, tonturas, náuseas, sudorese e abstinência. Desta forma, em comparação às alternativas terapêuticas disponíveis, o propranolol possui efeitos adversos menos graves e mais facilmente geríveis. [24] [33]

Especialmente em relação às benzodiazepinas, e à dependência a elas associadas, o propranolol é uma opção interessante, quer a nível do doente, quer a nível da população em geral, permitindo diminuir o número de doentes a usar esses fármacos de forma regular, e com isso diminuir a incidência e impacto que os seus graves efeitos adversos têm. [33]

É essencial continuar a realização de ensaios clínicos com mais participantes, com *outcomes* cientificamente mensuráveis e com cada vez menos viés, de forma a se entender cada vez melhor o impacto verdadeiro que o fármaco tem no combate aos sintomas das doenças. O propranolol não é uma opção de tratamento que permita revolucionar por completo a terapêutica, pelo facto de apenas permitir controlar os seus sintomas, e não tratar a origem da patologia em si, mas pode ser cada vez mais importante na melhoria da qualidade de vida dos doentes, em especial a curto prazo.

Tema 2: A cetamina como linha de tratamento em casos de depressão resistente a tratamento.

Introdução

A depressão ou transtorno depressivo é um conjunto de várias doenças do foro neurológico caracterizadas por uma vasta panóplia de sintomas que se podem manifestar, sendo muito variável de indivíduo para indivíduo, tornando-se um problema de saúde especialmente difícil para corretamente diagnosticar e tratar. Existem vários tipos de depressão, dentre os quais a depressão major, ou transtorno depressivo maior (TDM) e a depressão resistente a tratamento (DRT), bem como depressões sazonais, caracterizadas por episódios depressivos em certas épocas do ano, depressões pós-parto, entre outros. [35]

Apesar de ainda existir algum estigma em relação à doença, como ocorre com inúmeras outras patologias do foro psiquiátrico, o perfil debilitante que os sintomas trazem ao doente, bem como a imprevisibilidade dos próprios sintomas, do avanço da patologia e do resultado dos tratamentos têm tornado a investigação de fármacos com atividade antidepressiva um ponto de interesse e investigação tanto da indústria farmacêutica como dos governos e órgãos de gestão de saúde, especialmente a partir do século XXI, de maneira a minimizar o impacto que a doença tem e pode ainda vir a ter na população em geral. [36]

Os transtornos depressivos são das doenças mais prevalentes na sociedade ocidental, onde um estudo realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que cerca de 16% de toda a população adulta já experienciou um episódio de depressão ao longo da sua vida. Além disso, estimou também que 75% dos indivíduos que tenham um grave episódio depressivo ao longo da vida, irão sofrer de novos episódios, estando particularmente mais suscetíveis a cada episódio que ocorre. [36] [37]

Um estudo realizado em 2003, estimou que o custo económico do TDM para os cofres estadunidenses no ano 2000 foi de mais de 83 mil milhões de dólares, com uma grande parcela desse valor a ser alocada à perda de produtividade dos trabalhadores e ao absentéismo provocado pela doença, tendo um impacto de mais de 50 mil milhões de dólares na economia. Além disso, cerca de 26 mil milhões de dólares foram gastos diretamente com cuidados de saúde, acarretando uma larga despesa, tanto para o sistema de saúde, como uma sobrecarga nos recursos humanos disponíveis. [36] [37]

Apesar de todos estes dados apresentados e do aumento da aceitação à doença no século XXI, transtornos depressivos ainda são muitas vezes mal diagnosticados, sendo que o tratamento e acompanhamento adequado da doença é muitas vezes ignorado. Mais de 30% dos casos de depressão major não recebem tratamento adequado, no que se refere a países desenvolvidos, sendo que o valor percentual em países em desenvolvimento chega a atingir mais de 70% [35]

Descrição do transtorno depressivo maior e da depressão resistente a tratamento

O TDM é uma doença ou transtorno do foro psiquiátrico, caracterizado por sentimentos negativos, humor deprimido e falta de interesse e apatia por atividades do dia a dia que se prolongue por mais de duas semanas, sendo a sintomatologia sentida pelo doente extremamente variável e dependente do indivíduo, o que a torna ainda mais difícil de tratar e avaliar corretamente. [37] [38] [39]

Os sintomas podem ser tanto físicos, como psicológicos tais como alterações de peso e apetite, insônia ou em casos opostos sonolência excessiva, fadiga, apatia e lentidão psicomotora, dificuldades de concentração, sentimentos negativos de inutilidade e culpa e pensamentos suicidas. Geralmente para um diagnóstico de TDM costumam estar presentes cerca de cinco dos sintomas acima citados e não obrigatoriamente todos, o que justifica a grande variabilidade que cada doente pode ter no seu caso particular. [37] [38] [39]

Já em relação à DRT, a sua definição não é totalmente consensual, tendo sido alterada ao longo dos anos, dependendo da informação existente na época. Atualmente a definição adotada tanto pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) como pela *US Food and Drug Administration* (FDA) é a resposta inadequada ao tratamento com um mínimo de dois antidepressivos quando estes são feitos com adequação tanto do fármaco usado, como da dosagem e com adesão correta da terapêutica por parte do doente. Estima-se que atualmente cerca de 30% dos casos de TDM sejam considerados DRT, apesar de que estes valores sejam especialmente difíceis de avaliar pela dificuldade de garantir que os tratamentos prescritos eram efetivamente adequados e que a adesão à terapêutica foi de facto mantida. Quando algum destes parâmetros acaba por não ser cumprido, a depressão é considerada pseudo-resistente, por não ser de facto cumprida a definição aprovada. [38] [39]

Os fatores de risco para o desenvolvimento de TDM e consequentemente DRT são diversos, podendo ser de origem genética e epigenética, sendo que o impacto estimado destes pode ser bastante significativo. Vários estudos do genoma humano foram realizados, com intuito de compreender e interligar a presença de certas variantes genéticas a uma maior incidência da doença, mas até hoje não foram obtidos resultados conclusivos, muito também pela complexa

interligação dos fatores genéticos com os fatores socioeconômicos que o doente vive. Apesar da dificuldade em se conectar a depressão a algumas variantes genéticas, a importância deste fator de risco não é colocada de parte. [40] [41]

Além da genética do indivíduo, fatores como a personalidade do doente, e a presença de traços de personalidade específicos estão ligados a uma maior incidência de casos de TDM. Vários estudos realizados no âmbito permitiram interligar uma maior incidência, e consequentemente um maior risco do desenvolvimento da doença em indivíduos com traços de personalidade com predominância de pensamentos de caráter negativo sobre o próprio, bem como pensamentos ligados a uma baixa aversão ao risco. [40] [41]

Fatores socioeconômicos como a condição financeira do indivíduo, o ambiente familiar onde cresce e vive, a frequência da exposição a situações stressantes, e a falta de um suporte social adequado face a situações particularmente marcantes são fatores extremamente ligados a uma maior incidência de casos de TDM. A depressão está também ligada a outras doenças e comorbidades presentes no doente, sendo particularmente incidente em doentes oncológicos, diabéticos ou com algum distúrbio neurológico. Além disso, o abuso de drogas, alterações hormonais ou disfunções endócrinas são fatores de risco ligados a uma maior incidência de casos. [40] [41]

O mecanismo patológico da doença não é, até aos dias de hoje, totalmente compreendido, existindo várias hipóteses com diferentes graus de aceitabilidade e compreensão.

A primeira hipótese a falar é a alteração dos níveis de neurotransmissores monoamínicos presentes nas fendas sinápticas. Trata-se de uma das hipóteses mais credíveis, pelo que existe bastante conhecimento e evidência clínica do seu impacto no processo depressivo.

Este mecanismo patológico explica que existe uma alteração a nível cerebral onde ocorre um aumento da recaptação e degradação dos neurotransmissores como a serotonina, dopamina, noradrenalina e glutamato. Estes neurotransmissores são cruciais para o bom funcionamento do sistema nervoso central, pelo que face a depleção dos seus níveis alguns sintomas surgem. Face a uma diminuição, por exemplo, dos níveis de serotonina, um dos neurotransmissores com papel mais preponderante no processo do transtorno depressivo, haverá uma desregulação no controlo do humor e da ansiedade, com alterações de apetite e de sono. Uma diminuição nos níveis de noradrenalina e de dopamina, provoca sintomas como desregulação de humor e falta de energia, no caso da noradrenalina, e uma incapacidade de sentir prazer, característica de uma alteração no sistema de recompensa por uma diminuição dos níveis dopaminérgicos. [37]

A terapêutica do TDM incide muito neste mecanismo com vários fármacos aprovados como inibidores da recaptação desses neurotransmissores, podendo ser seletivos para a serotonina (SSRI), como a sertralina, ou não, inibindo a recaptação também da noradrenalina (SNRI) como a mirtazapina. A sua eficácia é geralmente positiva, mas em parte dos casos de depressão não se

mostram eficazes, justificando por um lado a existência da DRT, bem como de outros mecanismos patológicos. [38] [39]

Além da alteração do nível de neurotransmissores, a redução na neuroplasticidade e adaptabilidade do cérebro parecem ter impacto no desenvolvimento de doenças do foro psiquiátrico, entre elas o TDM. Esta diminuição dificulta a tarefa de reestruturar sinapses existentes e alterar circuitos funcionais ligados à aprendizagem de novas tarefas e funções. [37] [39]

Um dos fatores moleculares essenciais para a neuroplasticidade é o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), responsável pelo controlo do desenvolvimento de novas sinapses e neurónios através da ativação de recetores de tirosina cinase. Em casos de TDM observa-se que os valores séricos de BDNF estão substancialmente reduzidos, indicando que a capacidade neuroplástica do cérebro em doentes com depressão é menor. A alteração do nível de BDNF está associada a alterações significativas em estruturas cerebrais como o hipocampo, com impacto na formação de memórias, bem como no núcleo *accumbens*, com atividade no controlo do circuito de recompensa, ficando ambos diminuídos. Fármacos como a fluoxetina aparentam ter atividade farmacológica neste mecanismo, aumentando a expressão e síntese de BDNF a nível do hipocampo. O desenvolvimento e estudo sobre o mecanismo da neuroplasticidade tem sido grande ao longo dos últimos anos com vários estudos a revelarem resultados promissores, permitindo entender um pouco mais o impacto que a neuroplasticidade e o BDNF têm em doenças do foro psiquiátrico. [37] [42]

Associada ao TDM está também uma hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que provoca um aumento do nível sérico de cortisol, e consequentemente um aumento de stress. Disfunções no eixo estão muitas vezes ligadas a traumas e situações de elevado stress vividos pelo doente, tornando-o mais suscetível ao desenvolvimento de transtornos depressivos. Uma hiperatividade no eixo HHA provoca uma libertação excessiva de fator libertador de corticotrofina (CRF) por parte do hipotálamo, que desencadeia uma consequente libertação de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) por parte da hipófise. A nível renal, a ACTH estimula a libertação de cortisol por parte da glândula adrenal. Em doentes com depressão existe uma hiperatividade do eixo com maior produção de cortisol, além de uma supressão dos mecanismos de feedback negativo, que se acredita estar ligada a uma dessensibilização dos recetores de cortisol a nível cerebral. Isto provoca uma elevação drástica dos níveis séricos de cortisol, que se sente em várias estruturas responsáveis pela regulação do humor, estando ligado a uma atrofia do hipocampo, impactando a memória e o círculo de recompensa, bem como o córtex pré-frontal, impactando a tomada de decisões, concentração e controlo emocional. [37] [42]

Além do impacto a nível das estruturas acima faladas, a elevação do nível de cortisol está associada a um aumento da sintomatologia de ansiedade. Em relação a tratamento os antidepressivos não

costumam ter um impacto grande no controlo da hiperatividade do eixo HHA, sendo por vezes usados antagonistas CRF para tratamento de casos mais graves

Outros mecanismos patológicos aparentam impactar o desenvolvimento de transtornos depressivos, como processos inflamatórios crónicos e disfunções hormonais, sendo que o estudo de novos mecanismos e formulação de novas hipóteses continua a ser feito, para melhor se entender, e consequentemente se tratar os doentes. [37] [42]

Descrição do Fármaco

Passando agora para o objetivo principal deste tema que é abordar o potencial da cetamina como linha de tratamento para casos de DRT.

A cetamina é um fármaco introduzido como opção terapêutica ainda durante a década de 60, descoberta a partir da investigação de outra molécula, a fenciclidina. Apresenta diversos recetores alvo, e por consequência, vários mecanismos de ação diferentes, que até hoje não são totalmente compreendidos. Com o passar dos anos o fármaco adquiriu várias indicações terapêuticas desde a analgesia e indução de anestesia até mais recentemente o tratamento de depressão resistente, e numa vertente não farmacológica o seu potencial como droga de abuso devido às suas propriedades alucinógenas. [43]

Em relação à sua estrutura química, a cetamina é uma arilcicloalquilamina derivada de uma ciclopentilamina. Possui dois enantiómeros diferentes, o S (+) e o R (-) sendo originalmente utilizada em mistura racêmica, pelo que hoje em dia entende-se melhor as diferenças de atividade e potência dos dois, sendo utilizados de forma isolada para o tratamento de certas patologias. O uso do enantiómero S (+) apresenta um efeito analgésico e antidepressivo mais forte do que a mistura racêmica, com menor intensidade de efeitos adversos alucinógenos, sendo preferido no tratamento de DRT. Quando usado o enantiómero o fármaco é denominado de escetamina. [43]

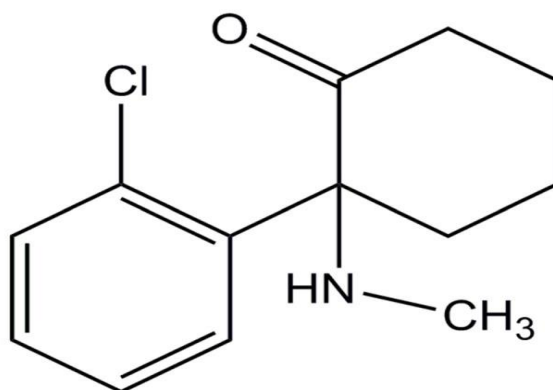


Figura 3: Estrutura química da cetamina [43]

A presença do anel ciclopentano e do grupo amino são essenciais para a ligação aos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), um dos principais mecanismos de ação do fármaco. Outros grupos funcionais como o grupo cetona e o grupo fenil são importantes para conferir estabilidade e lipofilicidade à molécula, respetivamente. [43]

Várias vias de administração são possíveis, desde a via intravenosa que permite uma biodisponibilidade total, a intramuscular e até à via nasal, sendo esta a via utilizada para administração de escetamina em doentes tratados para DRT. A via oral não é usada regularmente devido ao grande efeito de 1ª passagem que a molécula sofre no fígado, diminuindo de forma significativa a sua biodisponibilidade. [43]

A lipofilicidade conferida pela estrutura química reflete-se num logP de 3,12, o que permite que a molécula atravesse a BHE e por isso exerça efeitos a nível do SNC, bem como que a sua distribuição seja bastante rápida. Sofre metabolização hepática por ação do citocromo P450, formando metabolitos ativos como a norcetamina, que possui atividade analgésica mais fraca, sendo posteriormente excretada a nível renal. [43]

A nível de mecanismo de ação a cetamina, e consequentemente a escetamina por se tratar do enantiómero S (+) isolado, apresenta vários propostos que explicam a sua atividade.

O primeiro é o efeito de antagonismo dos recetores NMDA, um receptor de glutamato, que é um neurotransmissor excitatório presente a nível cerebral. Dos vários neurotransmissores alvos de terapêutica, a serotonina e noradrenalina são tradicionalmente os mais estudados, pelo que mais recentemente o impacto do glutamato tem sido alvo de investigação. A cetamina como antagonista bloqueia os recetores NMDA, impedindo a ligação do glutamato e o processo de excitabilidade neuronal consequente que em doentes com quadros de depressão se encontra descompensado. Este bloqueio altera a libertação de outros neurotransmissores, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), modulando a atividade sináptica, e permitindo corrigir algumas disfunções que decorram. Além disso, o bloqueio dos recetores NMDA vai modular a sinalização do glutamato, principalmente através dos recetores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole ácido propiónico (AMPA). Este mecanismo foi descoberto mais recentemente, mas acredita-se que tenha um grande impacto na rápida ação da escetamina no tratamento da depressão. O aumento da sinalização dos recetores AMPA vai promover a libertação de BDNF, com indução da neuroplasticidade, a formação de novas sinapses e circuitos neuronais ligados à regulação do humor. [43] [44]

O último mecanismo descrito da cetamina é através da ativação da via mTOR. A mTOR é uma proteína da família das cinases, funcionando como uma serina/treonina responsável pela ativação de processos de replicação e crescimento celular, síntese proteica e plasticidade sináptica. Divide-se por dois complexos, o mTORC1, responsável pela regulação da proliferação e crescimento celular, e o mTORC2, com atividade de regulação do ciclo celular e controlo do mesmo. O complexo mTORC1 é ativado pelos diferentes mecanismos da cetamina, induzindo uma ação proliferativa nas sinapses com promoção da neuroplasticidade. A ativação dos recetores AMPA vai induzir uma cascata de sinalização e uma despolarização da membrana do neurónio que ativa o mTORC1, que por sua vez vai ativar proteínas como a S6 cinase e o fator de ligação eIF4E que vão promover a síntese de proteínas sinápticas, estimulando a neuroplasticidade. [43] [44]

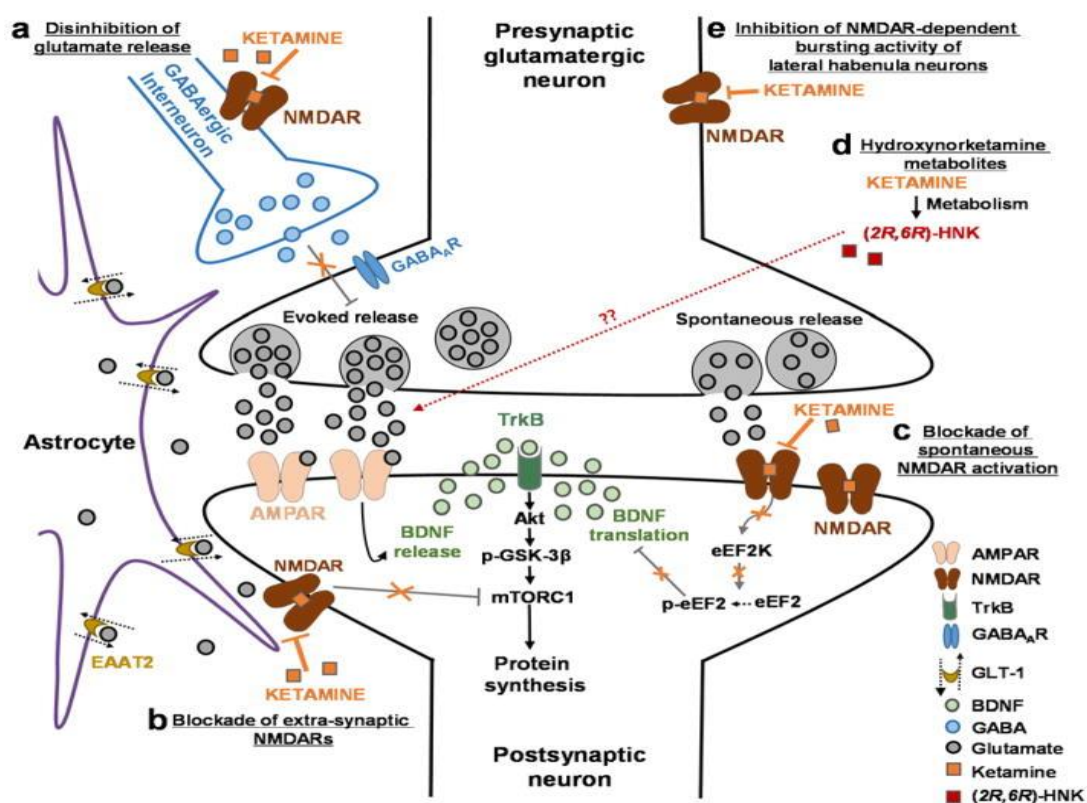


Figura 4 - Diferentes Mecanismos de ação da cetamina [44]

A dosagem de escetamina utilizada para o tratamento de DRT é dependente da via de administração escolhida. A via intranasal é geralmente preferida tanto pela sua absorção rápida e eficiente, que permite um início rápido de ação e evita o metabolismo hepático de primeira passagem, como pelo conforto que permite ao doente que está a ser tratado em comparação com a via intravenosa, garantindo uma maior adesão à terapêutica, não impedindo porém o uso de cetamina por via intravenosa, tendo em atenção o ajuste de dosagem. [45] [46] [47]

Atualmente, é necessário o acompanhamento médico aquando do uso do fármaco, pelo facto que associado à terapêutica estão diversos efeitos adversos tais como alucinações, alterações de

percepção, sedação, tonturas, aumento da pressão arterial, depressão respiratória, apesar de menos comum com escetamina do que com cetamina, e o risco de dependência que lhe confere um potencial como droga de abuso. [45] [47]

A posologia do fármaco para um adulto com menos de 65 anos começa com 56 mg no primeiro dia, com consequente administração de 56 ou 84 mg, dependendo do doente, duas vezes por semana, durante as primeiras 4 semanas de tratamento. Posteriormente deve ser feita uma avaliação da eficácia e necessidade de continuação do tratamento, e caso se mantenha, inicia-se a fase manutenção com administração de 56 a 84 mg de fármaco uma vez por semana, durante mais 4 semanas. A partir da nona semana, caso o tratamento se mantenha são administrados 56 a 84 mg de fármaco a cada duas semanas, podendo ser administrado semanalmente caso se mostre necessário e o fármaco seja bem tolerado. [45] [47]

Discussão sobre o uso terapêutico de cetamina no tratamento de TDM e DRT

De maneira a justificar a introdução da cetamina como uma linha terapêutica para o tratamento de DRT, bastante evidência clínica resultante da sua análise e estudo em ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises foram elaboradas o que permite entender e suportar a sua introdução terapêutica em determinados casos.

Um estudo prospetivo realizado num hospital com 25 doentes, dos quais 20 chegaram ao final das duas semanas de estudo, colocou em análise a eficácia do uso de cetamina injetável após seis administrações no tratamento de casos mais severos de depressão. A escala de avaliação de depressão e de ansiedade de Hamilton foram utilizados para avaliar o progresso dos doentes, sendo que os resultados obtidos foram no geral bastante positivos, com uma diminuição dos valores de *baseline* obtidos na escala de Hamilton tanto no final da primeira hora da primeira administração do fármaco, como no final das duas semanas de teste e um mês após o início do estudo. [48]

Este estudo possui algumas limitações como a população analisada ser relativamente reduzida e o facto de não se ter incluído um grupo de controlo com placebo, limitando um pouco a qualidade dos resultados obtidos. [48]

Uma metanálise utilizada neste tema incluiu 12 ensaios clínicos randomizados retirados de bases de dados credíveis e confiáveis, totalizando mais de 350 participantes avaliados. Apenas ensaios clínicos randomizados, com grupos de controlo previamente definidos e duplo-cegos que avaliaram uma resposta ao tratamento com cetamina utilizando uma escala de avaliação padronizada para depressão foram elegíveis para inclusão neste artigo. Duas escalas para a avaliação da sintomatologia de depressão foram utilizadas, sendo elas a *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) e a *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D). [49]

Os resultados obtidos foram bastante positivos revelando uma especial resposta ao tratamento com cetamina e redução da sintomatologia em comparação aos grupos de controlo. O estudo inicia a sua avaliação 40 minutos após a administração do fármaco, onde 36,9% dos participantes obtiveram uma resposta ao tratamento em comparação a apenas 1,5% no grupo de controlo. Os resultados atingem o seu pico 1 dia após a administração da cetamina, onde 52,6% dos participantes obtiveram uma resposta ao tratamento, em comparação com apenas 7,0% nos grupos de controlo, e onde 29,8% dos participantes relataram uma redução dos sintomas. A partir da marca do primeiro dia a eficácia do fármaco começa a diminuir, pelo que 7 dias após a administração 31,4% dos participantes ainda obtêm resposta ao tratamento em comparação com 7,0% no grupo de controlo, e 14,9% relatam uma diminuição da sintomatologia. No final do período de 14 dias avaliado pela metanálise apenas 10,9% têm ainda resposta à administração do fármaco, e somente 2,6% diminuição dos sintomas. As razões de probabilidade calculadas revelam essa tendência, com uma diminuição consistente ao longo do período de avaliação, mantendo-se, porém sempre estatisticamente significativas no que se refere à resposta à administração do fármaco. Já no caso da remissão da sintomatologia as razões de probabilidade seguem o mesmo padrão de diminuição constante ao longo das duas semanas, sendo que a partir do 3º dia começam a perder a sua relevância estatística. [49]

Os resultados revelam um potencial interessante tanto de resposta ao tratamento como de remissão da sintomatologia por parte da cetamina, principalmente a curto prazo, com uma perda de eficácia considerável a partir dos primeiros dias do tratamento. [49]

Noutra metanálise, 64 ensaios clínicos randomizados, duplo ou pelo unicamente cegos foram tidos em conta, onde grande parte deles, mais concretamente, 40 analisaram a eficácia e segurança da cetamina ou da escetamina, em relação a placebo em 48 dos 64 ensaios, ou outros fármacos com indicação terapêutica para o tratamento da depressão em 16 dos 64 ensaios. Os ensaios clínicos analisados incluíam participantes com diagnósticos de quadros de depressão distintos, onde 29 deles apenas recrutaram participantes com pelo menos quadros de depressão moderada, 17 apenas doentes com depressão severa e 19 com DRT, tendo apenas sido selecionados ensaios onde pelo menos 80% dos doentes tivessem um diagnóstico de depressão unipolar. [50]

Os *outcomes* primários avaliados foram a eficácia do tratamento em produzir respostas com redução de pelo menos 50% dos sintomas em relação aos valores de base nas escalas de HMD-1 e MADRS, bem como a frequência e gravidade dos efeitos adversos que surgiram com o tratamento. Os resultados obtidos foram concordantes com os apresentados na outra metanálise apresentada neste tema. A cetamina quando comparada com placebo produziu valores de razão de probabilidade de 3,94 em comparação ao placebo no que se refere à eficácia do tratamento 24

horas depois da administração, de 15,84 após 72 horas e de 3,76 após 7 dias, com os valores obtidos a partir das duas semanas a perderem relevância estatística. [50]

A escetamina quando comparada com o placebo também produziu valores de razões de probabilidade positivas, seguindo a mesma tendência da cetamina de produzir valores mais relevantes nos primeiros dias após a administração que gradualmente iam perdendo a relevância estatística. [50]

Os resultados obtidos nestas metanálises comprovam a eficácia do tratamento com cetamina e escetamina para doentes com DRT. Mais estudos têm de ser feitos para analisar ainda mais a eficácia dos mesmos, especialmente quando administrados mais do que uma vez ao longo do período de análise, para avaliar os seus efeitos a médio e longo prazo, especialmente após as duas semanas e para aprofundar mais no perfil de efeitos adversos que em todos os ensaios analisados mostraram-se ser mais frequentes e graves que no placebo. [49] [50]

Como abordado ao longo deste tema, os efeitos terapêuticos da cetamina quando utilizada para o tratamento de TDM e principalmente DRT são claros e sua eficácia é provada pelos vários ensaios clínicos feitos, em especial a curto prazo nas primeiras duas semanas após a administração do tratamento. [49]

Diferentes agentes reguladores como a EMA e a FDA já aprovam o uso terapêutico do fármaco em casos específicos de depressão resistente a tratamento, sempre em ambiente controlado e acompanhado por um profissional de saúde. [45]

A escetamina, enantiómero S (+) da mistura racêmica da cetamina, tem um perfil de eficácia e segurança mais interessantes no que se refere ao tratamento de transtornos depressivos, permitindo para além disso a administração nasal ao invés da mais comum via intravenosa, conferindo um maior conforto ao doente aquando do tratamento. Mais estudos especialmente em torno da escetamina devem ser feitos, com o intuito de comprovar esse perfil de eficácia e segurança superior. [45] [49] [50]

O uso do fármaco para tratamento da depressão introduz uma nova arma no arsenal de combate a DRT, tendo a particularidade de induzir efeito terapêutico de forma muito mais rápida que outras opções terapêuticas. Mesmo no caso da escetamina, os efeitos adversos como alucinações, dissociação da realidade e aumento da pressão arterial característicos do fármaco devem ser tidos em conta, tal como o risco do seu uso como droga de abuso. [35] [37] [45]

Ainda assim, o potencial da escetamina quer em monoterapia, mas em especial, em associação com outros antidepressivos como SSRI ou SNRI para o tratamento de DRT é bastante interessante e tem revelado resultados positivos, sendo essencial continuar a investigação do perfil de segurança do fármaco, a sua eficácia, principalmente a partir das primeiras semanas de introdução do tratamento e a evolução da sintomatologia dos doentes. [49] [50]

Conclusão global

Ao longo destes seis meses que constituíram a etapa final do meu percurso académico, pude compreender a cada dia a verdadeira importância que o estágio curricular tem para um estudante de Ciências Farmacêuticas, e em especial, para a preparação de um futuro Farmacêutico.

Durante o meu estágio fui constantemente desafiado, quer pela equipa que trabalhava comigo, quer pela exigência inerente à prestação de cuidados de saúde à população, obrigando-me a expandir horizontes, questionar sempre o que me rodeava e crescer enquanto pessoa e profissional. Todos estes desafios fizeram-me querer ir ainda mais além, despertando em mim uma sede por conhecimento, não só pelo simples facto de saber, mas para poder transmitir tudo o que aprendesse, quer diretamente aos meus colegas, quer em cada atendimento e cada intervenção, marcando de forma positiva a vida de cada pessoa que passasse pelo meu caminho.

Tive a oportunidade de contactar com duas realidades muito distintas durante o meu estágio, que de facto pediam características muito distintas. Em Farmácia Comunitária pude contactar diretamente com a comunidade, exigindo de mim um desenvolvimento não só científico, mas também humano, melhorando significativamente a minha capacidade de comunicação e de criação de uma conexão com cada utente, atributos esses essenciais tanto para um bom aconselhamento farmacêutico como para um acompanhamento adequado do doente. Já em Farmácia Hospitalar, apesar do contacto com o utente ser reduzido em comparação à outra vertente do estágio, a responsabilidade e exigência do trabalho do farmacêutico são de igual importância. Integrado numa equipa multidisciplinar, pude acompanhar todo o circuito do medicamento no hospital, e entender com mais detalhe a responsabilidade que a profissão acarreta, onde uma intervenção feita por um farmacêutico pode fazer toda a diferença na vida de um doente.

É com a sede por conhecimento que acima falei, que parto para o mercado de trabalho, ciente dos desafios que ser um profissional de saúde acarreta, das dificuldades inerentes a uma profissão tão importante para o mundo em que vivemos, mas com ainda quase tudo por aprender, pois num mundo cada vez mais tecnológico, com cada vez mais mudança, a saúde e os seus profissionais, não podem em nenhum instante parar de aprender.

Assim concluo meu relatório de estágio, feliz pela experiência que vivi nos últimos meses e que permitiu sentir-me preparado para o que o futuro aguarda, feliz por tudo o que aprendi e vivi ao longo destes cinco anos, mas em particular, feliz pela escolha que fiz de ser farmacêutico.

Bibliografia

- [1] Dickinson, B. "Drug Interactions between Oral Contraceptives and Antibiotics." *Obstetrics & Gynecology*, vol. 98, no. 5, Nov. 2001, pp. 853–860, [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01532-0](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01532-0).
- [2] De Lima, Fabrícia Morgana Teixeira, et al. "Anticoncepcionais Hormonais: Interações Que Podem Comprometer Sua Eficácia / Hormonal Contraceptives: Interactions That Can Commit Your Effectiveness." *Brazilian Journal of Health Review*, vol. 4, no. 6, 14 Dec. 2021, pp. 27708–27720, <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-326>.
- [3] Dada, O.A., and O.O. Martins. "Drug Effects on the Intestinal Absorption of Estrogens." *Journal of Steroid Biochemistry*, vol. 19, no. 1, July 1983, pp. 821–825, [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(83\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(83)90018-3). Accessed 8 May 2023.
- [4] Zhanel, George G, et al. "Antibiotic and Oral Contraceptive Drug Interactions: Is There a Need for Concern?" *The Canadian Journal of Infectious Diseases*, vol. 10, no. 6, 1999, pp. 429–433, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3250726/.
- [5] LLP, Mid Atlantic Orthopedic Associates. "What Is Arthrosis and How Can You Treat It." *Mid Atlantic Orthopedic Associates, LLP: Orthopedic Surgery: North & East Brunswick, NJ*, 21 July 2021, www.midatlanticorthonj.com/what-is-arthrosis-and-how-can-you-treat-it/.
- [6] Lozano, Maria José. "Arthrosis. What It Is, Symptoms, Diagnosis and Treatment. Clínica Universidad de Navarra." <https://www.cun.es>, www.cun.es/en/diseases-treatments/diseases/arthrosis.
- [7] Reginster, Jean-Yves, et al. "Role of Glucosamine in the Treatment for Osteoarthritis." *Rheumatology International*, vol. 32, no. 10, 30 Mar. 2012, pp. 2959–2967, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3456914/, <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2416-2>.
- [8] Lopes Júnior, O. V., & Inácio, e A. M. (2013). Uso de glucosamina e condroitina no tratamento da osteoartrose: uma revisão da literatura. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 48(4), 300–306. <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2012.09.007>
- [9] Vera-González, A. (2022). *Pathophysiological Mechanisms Underlying the Etiologies of Seizures and Epilepsy* (S. J. Czuczwar, Ed.). PubMed; Exon Publications. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580618/>

- [10] Podell, M., Volk, H. A., Berendt, M., Löscher, W., Muñana, K., Patterson, E. E., & Platt, S. R. (2016). 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 477–490. <https://doi.org/10.1111/jvim.13841>
- [11] Charalambous, M., Brodbelt, D., & Volk, H. A. (2014). Treatment in canine epilepsy – a systematic review. *BMC Veterinary Research*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0257-9>
- [12] Packer, R., Nye, G., Porter, S., & Volk, H. A. (2015). Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0340-x>
- [13] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Zerbaxa [Internet]. [cited 2024 April 17]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisaavancada.xhtml>.
- [14] Zhanel, G. G., Chung, P., Adam, H., Zelenitsky, S., Denisuik, A., Schweizer, F., Lagacé-Wiens, P. R. S., Rubinstein, E., Gin, A. S., Walkty, A., Hoban, D. J., Lynch, J. P., & Karlowsky, J. A. (2013). Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination with Activity Against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs*, 74(1), 31–51. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0168-2>
- [15] Gallagher, J. C., Satlin, M. J., Elabor, A., Saraiya, N., McCreary, E. K., Molnar, E., El-Beyrouy, C., Jones, B. M., Dixit, D., Heil, E. L., Claeys, K. C., Hiles, J., Vyas, N. M., Bland, C. M., Suh, J., Bason, K., McCoy, D., King, M. A., Richards, L., & Harrington, N. (2018). Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: A Multicenter Study. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(11). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy280>
- [16] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Brometo de Ipratrópio [Internet]. [cited 2024 April 25]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisaavancada.xhtml>.
- [17] Saab, H., Aboeed, A., & Patel, P. (2023, May 26). *Ipratropium*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544261/>
- [18] Costa, R., Pinto Ferreira, C., Vicente, C., Castro, D., Torrado, D., Silva, E., Mendes, G., Simões, J. A., Barbosa, M. J., Fonte, P., Varela, T., & Maricoto, T. (2021). *Guia Prático de Gestão da DPOC nos Cuidados de Saúde Primários*.
- [19] 2024 REPORT Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global

Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2024).

[20] Borrelli, P., & Geyer, K. (2014). *Guideline for Preoperative Medication Management.*

[21] Springman, S., J. Trapskin, P., Hennes, A., & Vanderloo, J. (2022). *Perioperative Medication Management - Adult/Pediatric - Inpatient/Ambulatory Clinical Practice Guideline.*

[22] Moster, M., & Bolliger, D. (2022). Perioperative Guidelines on Antiplatelet and Anticoagulant Agents: 2022 Update. *Current Anesthesiology Reports*, 12. <https://doi.org/10.1007/s40140-021-00511-z>

[23] National Institute of Mental Health. (2024b, May). *Post-traumatic stress disorder*. National Institute of Mental Health. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/post-traumatic-stress-disorder-ptsd>

[24] Martin, A., Naunton, M., Kosari, S., Peterson, G., Thomas, J., & Christenson, J. K. (2021). Treatment guidelines for PTSD: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(18). <https://doi.org/10.3390/jcm10184175>

[25] University of Calgary. (2013). Post-Traumatic Stress Disorder: Pathogenesis and clinical findings. In *The Calgary Guide to understanding disease*. <https://calgaryguide.ucalgary.ca/post-traumatic-stress-disorder-ptsd/>

[26] Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., Milad, M. R., & Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(11), 769–787. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>

[27] Kenny, D. (2011). *The Psychology of Music Performance Anxiety*. Oxford University Press. https://www.researchgate.net/publication/229064976_The_Psychology_of_Music_Performance_Anxiety

[28] Salmon, P. G. (1990). A Psychological Perspective on Musical Performance Anxiety: A Review of the Literature. *Medical Problems of Performing Artists*, 5(1), 2–11. <http://www.jstor.org/stable/45440271>

[29] Srinivasan, A. (2019). Propranolol: A 50-year historical perspective. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 22(1), 21–26. https://doi.org/10.4103/aian.aian_201_18

[30] Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven

traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 42(6), 503–506. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.05.006>

[31] Hoge, E. A., Worthington, J. J., Nagurney, J. T., Chang, Y., Kay, E. B., Feterowski, C. M., Katzman, A. R., Goetz, J. M., Rosasco, M. L., Lasko, N. B., Zusman, R. M., Pollack, M. H., Orr, Scott. P., & Pitman, R. K. (2011). Effect of Acute Posttrauma Propranolol on PTSD Outcome and Physiological Responses During Script-Driven Imagery. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 18(1), 21–27. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00227.x>

[32] Brantigan, C. O., Brantigan, T. A., & Joseph, N. (1982). Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. *The American journal of medicine*, 72(1), 88–94. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90592-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90592-7)

[33] Hallstrom, C., Treasaden, I., Edwards, J. G., & Lader, M. (1981). Diazepam, propranolol and their combination in the management of chronic anxiety. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 139, 417–421. <https://doi.org/10.1192/bjp.139.5.417>

[34] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Propranolol [Internet]. [cited 2024 September 06]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisaavancada.xhtml>.

[35] Lépine, J. P., & Briley, M. (2011). The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 7(Suppl 1), 3–7. <https://doi.org/10.2147/NDT.S19617>

[36] McLaughlin K. A. (2011). The public health impact of major depression: a call for interdisciplinary prevention efforts. *Prevention science : the official journal of the Society for Prevention Research*, 12(4), 361–371. <https://doi.org/10.1007/s11121-011-0231-8>

[37] Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian journal of psychiatry*, 27, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>

[38] Voineskos, D., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2020). Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 221–234. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>

[39] McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Baune, B. T., Berk, M., Demyttenaere, K., Goldberg, J. F., Gorwood, P., Ho, R., Kasper, S., Kennedy, S. H., Ly-Uson, J., Mansur, R. B., McAllister-Williams, R. H., Murrough, J. W., Nemeroff, C. B., Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Sanacora, G., Schatzberg, A. F., Shelton, R., ... Maj, M. (2023). Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection,

management, and investigational interventions. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 22(3), 394–412. <https://doi.org/10.1002/wps.21120>

[40] Wilson, S., Vaidyanathan, U., Miller, M. B., McGue, M., & Iacono, W. G. (2014). Premorbid risk factors for major depressive disorder: are they associated with early onset and recurrent course?. *Development and psychopathology*, 26(4 Pt 2), 1477–1493. <https://doi.org/10.1017/S0954579414001151>

[41] National Institute Of Mental Health. (2024, March). *Depression*. National Institute of Mental Health. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression>

[42] Peng, G. J., Tian, J. S., Gao, X. X., Zhou, Y. Z., & Qin, X. M. (2015). Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression. *Current neuropharmacology*, 13(4), 514–523. <https://doi.org/10.2174/1570159x1304150831120428>

[43] Li, L., & Vlisides, P. E. (2016). Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 612. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00612>

[44] Zanos, P., & Gould, T. D. (2018). Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular psychiatry*, 23(4), 801–811. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.255>

[45] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Spravato [Internet]. [cited 2024 September 12]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisaavancada.xhtml>.

[46] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. In: Cetamina [Internet]. [cited 2024 September 12]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisaavancada.xhtml>.

[47] Floriano, I., Silvinato, A., & Bernardo, W. M. (2023). The use of esketamine in the treatment of patients with oral antidepressant-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 69(6), e2023D696. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.2023D696>

[48] Mandal, S., Sinha, V. K., & Goyal, N. (2019). Efficacy of ketamine therapy in the treatment of depression. *Indian journal of psychiatry*, 61(5), 480–485. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_484_18

[49] Newport, D. J., Carpenter, L. L., McDonald, W. M., Potash, J. B., Tohen, M., Nemeroff, C. B., & APA Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments (2015). Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *The*

American journal of psychiatry, 172(10), 950–966.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040465>

[50] Dean, R. L., Hurducas, C., Hawton, K., Spyridi, S., Cowen, P. J., Hollingsworth, S., Marquardt, T., Barnes, A., Smith, R., McShane, R., Turner, E. H., & Cipriani, A. (2021). Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD011612.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011612.pub3>

Anexos

Anexo 1 - Formação sobre interações medicamentosas entre anticoncepcionais orais e antibióticos



Interações medicamentosas entre Anticoncepcionais Orais e Antibióticos

Francisco Peixoto Dias de Almeida e Silva
Estágio Curricular - Farmácia 5 de Outubro
12 de agosto de 2024

Anticoncepcionais Orais?

Caraterísticas:

- Análogos sintéticos de Estrogénios/Progesterona
- Mimetizam o efeito das hormonas endógenas, controlando a ovulação
- Sofrem metabolização hepática pelo complexo Citocromo P450, sendo eliminadas pela bÍlis
- Sofrem reabsorção no intestino grosso por ação da Microbiota

De que forma interagem com os Antibióticos?

Existem 2 mecanismos de interação medicamentosa propostos, sendo eles:

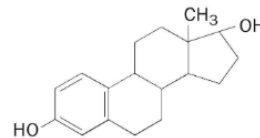
Interação por indução
do Citocromo P450

Interação por alteração
da Microbiota intestinal

A evidência clínica existente para cada um destes mecanismos difere, tal como o impacto que cada classe de antibiótico terá sobre eles

Interação por indução do Citocromo P450

Anticoncepcionais orais têm grande afinidade para o Citocromo P450 por serem derivados de esteróides



- São metabolizados em compostos conjugados e eliminados pela biliar
- Uma indução do citocromo P450 vai aumentar a sua capacidade de metabolizar

Mais anticoncepcional será eliminado, logo a atividade de controlo hormonal e da ovulação poderá ser comprometida

Quais antibióticos são mais prováveis de causar essa indução?

Das várias famílias de antibióticos avaliadas nos artigos usados, destacam-se:

Rifampicina: Único antibiótico com interação demonstrada clinicamente

Doxiciclina: Reduz os níveis de estrogênios séricos, mas ainda não se provou correlação dessa redução com a ovulação

Penicilinas/Cefalosporinas/Macrolídeos: Não se detetou qualquer efeito indutor no citocromo, pelo que não influenciam os níveis séricos hormonais

Interação por alteração da Microbiota Intestinal

Mecanismo com menos evidência clínica, até ao momento não se verificou todo potencial das alterações séricas provocadas

- A terapêutica com antibióticos é responsável pela alteração da grande variedade de estirpes da microbiota
- Essa alteração vai influenciar o processo de reabsorção de estrogénios
- Menor reabsorção de estrogénios tem potencial de influenciar o seu nível sérico, influenciando a ovulação

Quase todos os antibióticos têm influência sobre a microbiota, sendo assim um possível mecanismo de interação importante de se estudar

Conclusão:

- Assim, pela evidência clínica existente, apenas a rifampicina possui uma interação medicamentosa verificada e documentada com anticoncepcionais
- Outros antibióticos foram documentados como indutores do citocromo P450, pelo que é importante avaliar-se e estudar-se os efeitos da sua toma nos níveis séricos de estrogénios
- Antibióticos da família das penicilinas, cefalosporinas e macrólidos não induzem o citocromo, mas irão provocar alterações na microbiota, sendo importante continuar a avaliar esse impacto na atividade dos anticoncepcionais

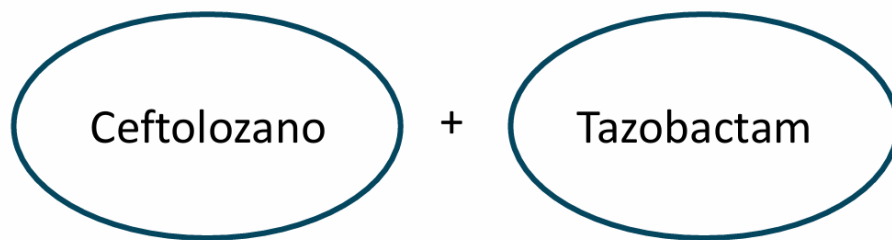
Anexo 2 - Formação sobre o uso combinado de ceftalozano e tazobactam em meio hospitalar

Zerbaxa - Ceftolozano + Tazobactam

Francisco Silva e Marta Martins

Estágio Curricular – Hospital CUF Tejo

06 de março de 2024



- Antibiótico da família das Cefalosporinas
- Atividade bactericida por inibição da síntese da parede celular bacteriana
- Inibidor beta-lactâmico
- Afinidade para alguns grupos de beta-lactamases inibindo a sua síntese

- Pó diluível em solução NaCl 0,9% para perfusão intravenosa por um período de 1 hora
- Antibiótico de largo espectro, utilizado em casos de bactérias multirresistentes.

Posologia e Modo de Administração

(Adulto)

Tipo de infecção	Dose	Frequência	Tempo de perfusão	Duração do tratamento
Infeção intra-abdominal complicada	1 g ceftolozano/ 0,5g tazobactam	8h/8h	1h	4-5 dias (Podendo estender até 14 dias)
Infeção complicadas das vias urinárias; Pielonefrite aguda	1 g ceftolozano/ 0,5g tazobactam	8h/8h	1h	7 dias
Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador	2 g ceftolozano/ 1g tazobactam	8h/8h	1h	8-14 dias

Posologia e Modo de Administração

(Pediatria)

Tipo de infecção	Dose	Frequência	Tempo de perfusão	Duração do tratamento
Infeção intra-abdominal complicada	30mg/kg até uma dose máxima de 1,5g	8h/8h	1h	4-5 dias (Podendo estender até 14 dias)
Infeção complicada das vias urinárias; Pielonefrite aguda	30mg/kg até uma dose máxima de 1,5g	8h/8h	1h	7-14 dias

Contraindicações e Reações Adversas

- Gravidez
- Amamentação
- Alergia a Cefalosporinas ou Beta-lactâmicos
- Falência Renal

- Náuseas, vômitos e diarreia
- Tonturas e cefaleias
- Trombocitose
- Colite associada a *C.difficile*
- AST, ALT e F.A elevados

- Candidíase vulvovaginal
- Infecção por *C.difficile*
- Anemia
- AVC
- Teste Coombs Positivo

Contraindicações e Reações Adversas

Depuração de creatinina estimada (ml/min)	Infeções intra-abdominais complicadas das vias urinárias, e pielonefrite aguda	Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador
30 a 50	750mg via intravenosa a cada 8h	1,5g via intravenosa a cada 8h
15 a 29	375mg via intravenosa a cada 8h	750mg por via intravenosa a cada 8h
<15 (Doença renal terminal, submetido a hemodiálise)	Uma dose de 750mg, seguida após 8h de uma dose de manutenção de 150mg administrada a cada 8h durante o resto do período de tratamento	Uma dose de 2,25g, seguida após 8h de uma dose de manutenção de 450mg administrada a cada 8h durante o resto do período de tratamento

**Obrigado
pela atenção!**

Anexo 3 - Tabela de suspensão de fármacos em regime peri-operatório

Classes e Fármacos (anti-hipertensores)	O que fazer no pré?	O que fazer no pós
IECAs (Lisinopril, Ramipril, Captopril)	Suspender na manhã da cirurgia (Em caso de hipertensão mal controlada considerar manter)	Reintroduzir assim que possível nas primeiras 48h após cirurgia
ARAs (Losartan, Valsartan, Candesartan)	Suspender na manhã da cirurgia (Em caso de hipertensão mal controlada considerar manter)	Reintroduzir assim que possível nas primeiras 48h após cirurgia
Diuréticos (Furosemida, Espironolactona, Indapamida, Clortalidona)	Suspender na manhã da cirurgia (Em caso de insuficiência cardíaca ou hipertensão mal controlada considerar manter)	Reintroduzir assim que possível nas primeiras 48h após cirurgia
Inibidores da Renina diretos (Aliscireno)	Suspender na manhã da cirurgia (Em caso de insuficiência cardíaca ou hipertensão mal controlada considerar manter)	Reintroduzir assim que possível nas primeiras 48h após cirurgia
Bloq. Canais de Cálcio (Verapamil, Amlodipina, Nifedipina, Diltiazem)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Bloqueadores Beta Adrenérgicos (Propranolol, Bisoprolol, Carvedilol, Atenolol)	Manter a terapêutica (Pacientes em fase 1 de estimulação cerebral profunda para tratamento de distonias a tomar beta bloqueadores para tremores devem parar na noite anterior)	Continuar terapêutica
Antiarrítmicos (Amiodarona, Digoxina, Sotalol, Flecainida)	Manter a terapêutica (No caso da Amiodarona pode ser suspensa na noite anterior por ter grande t1/2)	Continuar terapêutica

Classes e Fármacos (Antidislipídemicos)	O que fazer no pré?	O que fazer no pós
Estatinas (Rosuvastatina, Sinvastatina, Atorvastatina)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Dislipídemicos não estatinas (Ezetimiba, Fenofibrato, Colestiramina)	Suspender no dia anterior da cirurgia	Reintroduzir assim que possível

Classes e Fármacos (Anti-Diabéticos)	O que fazer no pré?	O que fazer no pós
Metformina	Suspender na manhã da cirurgia	Reintroduzir assim que possível (Caso seja usado contraste ou TFG < 60, interromper por 48h)
Inibidores SGLT-2 (Dapaglifozina, Empaglifozina)	Suspender 3 a 4 dias antes da cirurgia	Reintroduzir assim que o doente comece a alimentar-se
Inibidores GLT-1 (semaglutido, liraglutido)	Suspender na manhã da cirurgia (Em caso de administração semanal, pode ser suspensa a toma da semana da cirurgia)	Reintroduzir assim que possível o esquema habitual
Sulfonilureia e Meglitinidas (Repaglinida)	Suspender na manhã da cirurgia	Reintroduzir assim que o doente comece a alimentar-se

Classes e Fármacos (Insulinas)	O que fazer no pré?	O que fazer no pós
Ação Curta (Humalog, Novolog, Apidra)	Suspender antes da cirurgia	Reintroduzir o esquema habitual assim que o doente comece a alimentar-se
NPH	Reduzir para metade a dose da manhã	Reintroduzir o esquema habitual assim que o doente comece a alimentar-se
Combinada (Humuline, Mistura de Novolog)	Reduzir para um terço a dose da manhã	Reintroduzir o esquema habitual assim que o doente comece a alimentar-se
Ação Longa (Degludec, Detemit, Glargine)	Manter dose (Caso ocorram episódios hipoglicémicos reduzir dose em 20% até 3 dias antes)	Reintroduzir o esquema habitual assim que o doente comece a alimentar-se

Classes e Fármacos (SNC)	O que fazer no pré?	O que fazer no pós
Bupiriona e Benzodiazepinas (Diazepam, Lorazepam, Bromazepam)	Manter a terapêutica (Os efeitos causados pelo síndrome de abstinência não compensam parar a toma)	Continuar terapêutica

Antipsicóticos (Haloperidol, Risperidona, Quetiapina, Olanzapina)	Manter a terapêutica (Realizar ECG caso não exista, e avaliar risco de prolongamento do intervalo QT)	Continuar terapêutica
Anti-depressivos SSRI (Sertralina, Fluoxetina, Escitalopram, Paroxetina)	Manter a terapêutica (Fazer análise risco/benefício entre o risco dos efeitos do síndrome de abstinência e o risco de hemorragia pela toma)	Continuar terapêutica (Se retirada recomeçar assim que possível)
Bupropion e Anti-depressivos SNRI (Venlafaxina, Duloxetina, Desvenlafaxina)	Manter a terapêutica (Fazer análise risco/benefício entre o risco dos efeitos do síndrome de abstinência e o risco de hemorragia pela toma)	Continuar terapêutica (Se retirada recomeçar assim que possível)
Antidepressivos Tricíclicos (Clomipramina, Imipramina, Amitriptilina)	Manter a terapêutica (Especialmente em doses mais altas, mas se risco de arritmias for alto, descontinuar de 7 a 14 dias antes)	Continuar terapêutica (Se retirada recomeçar assim que possível)
Estabilizantes de Humor (Lítio)	Suspender a terapêutica um dia antes da cirurgia	Reintroduzir assim que possível
Estabilizantes de Humor (Valproato, Levetiracetam)	Manter terapêutica	Continuar terapêutica
Anticonvulsivantes (Gabapentina, Pregabalina, Lamotrigina)	Manter terapêutica	Continuar terapêutica
Antiepilépticos (Carbamazepina, Levetiracetam, Fenitoína, Valproato)	Manter terapêutica	Continuar terapêutica

Anti-Parkinsonianos (Amantidina, Carbidopa/Levodopa)	Manter terapêutica (Pacientes em Fase 1 de estimulação cerebral profunda devem descontinuar no dia da cirurgia.	Continuar terapêutica
Inibidores Acetilcolinesterase (Donepezilo, Memantina, Rivastigmina)	Manter terapêutica	Continuar terapêutica
Psicoestimulantes (Metilfenidato, Dextroanfetamina)	Suspender um dia antes da cirurgia	Reintroduzir assim que possível

Classes e Fármacos (Analgésicos e Anti-Inflamatórios)	O que fazer no pré?	O que fazer no pós
Opióides (Fentanilo, Morfina, Codeína, Tramadol)	Manter a terapêutica (Adiar para a anestesia pré-operatório)	Continuar terapêutica
Paracetamol e Metimazol	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Agonistas GABA (Gabapentina, Pregabalina)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Relaxantes músculo-esqueléticos (Baclofeno, Metocarbamol, Tizanidina, Ciclobenzaprina)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
AINes não seletivos (Naproxeno, Diclofenac, Nimesulida)	Suspender 1 a 3 dias antes da cirurgia	Reintroduzir assim que possível
AINes seletivos da COX-2 (Celecoxib, Etoricoxib)	Suspender 3 dias antes da cirurgia (Se existir dor intensa e sensível a estes fármacos, ponderar não suspender a terapêutica devido a baixa afinidade para a COX-1)	Reintroduzir assim que possível

Classes e Fármacos (Endócrinos)	O que fazer no pré?	O que fazer no pós
Antitiroideos e Hormonas da Tiróide (Levotiroxina, Propiltiouracil, Metimazol)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica

Contracetivos Orais (Análogos de Estrogénios e Progesterona)	Manter terapêutica (Em caso de risco elevado de tromboembolismo, suspender terapêutica 4 a 6 semanas antes)	Continuar terapêutica (Se interrompida Reintroduzir assim que possível)
Terapia de Reposição Hormonal (Análogos de estrogénios)	Manter terapêutica (Em casos de risco médio a elevado de tromboembolismo suspender a terapêutica 2 semanas antes)	Continuar terapêutica (Se interrompida Reintroduzir assim que possível)
Inibidores da Aromatase (Anastrozol, Exemestano)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Glicocorticóides Sistémicos (Dexametasona, Prednisolona)	Manter a terapêutica (Atentar se quando usados para doença reumática ou imunossupressão se o doente está controlado, e se não, analisar segurança de realizar cirurgia)	Continuar terapêutica

Classes e Fármacos (Fármacos Inalados)	O que fazer no pré?	O que fazer no pós
Anticolinérgicos (Ipratrópio, Tiotrópio, Glicopirrónio)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Beta agonistas (Salmeterol, Albuterol)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Inibidores Leucotrieno (Montelukast, Zafirlukast)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Glicocorticóides Inalados (Budesonida, Fluticasona)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica

Classes e Fármacos (Outros)	O que fazer no pré?	O que fazer no pós
Bloq. Alfa Adrenérgicos (Hiperplasia B. Prostata) (Doxazosina, Prazosina, Tansulosina)	Manter a terapêutica (Em caso de cirurgia às cataratas, discutir com oftalmologista sobre interromper terapêutica)	Continuar terapêutica
Inibidores 5-alfa redutase (Dutasterida, Finasterida)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Antihistamínicos (Cetirizina, Bilastina, Desloratadina)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Antiespasmódicos (Oxibutinina, Darifenacina)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Inibidor da Bomba de Protões (Omeprazol, Pantoprazol)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Bloqueadores dos Recetores H2 (Cimetidina, Ranitidina)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Inibidores síntese Ac. Úrico (Alopurinol, Febuxostato, Colchicina)	Manter a terapêutica (No caso da colchicina, interromper terapêutica se existirem problemas renais associados)	Continuar terapêutica
Antivíricos (Aciclovir, Valaciclovir)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica
Antiretrovíricos (Abacavir, Efavirenz, Ritonavir)	Manter a terapêutica	Continuar terapêutica

Imunossupressores e Antirreumáticos	Avaliar conforme situação (Se usados em caso de transplante, não interromper exceto sob indicação médica explícita; Se usados para tratamento de outras doenças inflamatórias deve-se analisar caso a caso o risco/benefício da interrupção)	Continuar terapêutica (Caso seja interrompida retomar assim que possível)
Inibidores fosfodiesterase tipo 5 (Tadalafil, Sildenafil)	Suspender terapêutica 3 dias antes da cirurgia (se usado para tratamento da disfunção eretil)	Reintroduzir assim que seguro e necessário
Tratamento Enxaquecas (Zolmitriptano, Almotriptano)	Suspender terapêutica 1 dia antes de cirurgia	Reintroduzir assim que seguro e necessário
Bifosfonatos (Alendronato; Risendronato; Ac. Zolendróico)	Suspender terapêutica 1 dia antes de cirurgia	Reintroduzir assim que possível
Antivertiginoso (Beta-Histina)	Manter terapêutica (Interromper terapêutica se existir receios sobre efeito hipotensor e vasodilatador do fármaco)	Reintroduzir assim que possível
Aminossalicatos (Sulfassalazina, Mesalamina)	Suspender terapêutica 1 dia antes de cirurgia	Reintroduzir assim que seja seguro (risco de hemorragia)

Classes e Fármacos (Suplementos e Multivitamínicos)	O que fazer no pré?	O que fazer no pós
A evidência indica que suplementos e multivitamínicos devem ser considerados para se manter a terapêutica caso seja comprovado que não provocam interações e riscos no procedimento da cirurgia, e caso exista uma clara necessidade e benefício para a sua suplementação e um risco considerável associado a interrupção temporária da sua toma		
Valeriana	Suspender terapêutica 7 a 15 dias	Reintroduzir assim que necessário
Melatonina	Suspender terapêutica 7 a 15 dias	Reintroduzir assim que necessário

Suplementos de cafeína	Suspender terapêutica 7 a 15 dias	Reintroduzir assim que necessário
Ferro	Manter terapêutica	Reintroduzir assim que possível
Ac. Fólico	Manter terapêutica	Reintroduzir assim que possível
Zinco	Manter terapêutica	Reintroduzir assim que possível
Cálcio	Manter terapêutica	Reintroduzir assim que possível
Potássio	Manter terapêutica	Reintroduzir assim que possível
Fósforo	Manter terapêutica	Reintroduzir assim que possível
Vitamina A	Manter terapêutica	Reintroduzir assim que possível
Complexo Vit. B	Manter terapêutica	Reintroduzir assim que possível
Vitamina C	Manter terapêutica	Reintroduzir assim que possível
Colecalciferol (Vit. D)	Manter terapêutica	Reintroduzir assim que possível

Vitamina E	Suspender terapêutica 7 a 15 dias	Reintroduzir assim que necessário
Ginseng	Suspender terapêutica 7 a 15 dias	Reintroduzir assim que necessário
Gingko Biloba	Suspender terapêutica 7 a 15 dias	Reintroduzir assim que necessário
Gengibre	Suspender terapêutica 7 a 15 dias	Reintroduzir assim que necessário
Ômega-3	Suspender terapêutica 7 a 15 dias	Reintroduzir assim que necessário
Glucosamina	Suspender terapêutica 7 a 15 dias	Reintroduzir assim que necessário
Cannabidiol	Suspender terapêutica 7 a 15 dias	Reintroduzir assim que necessário
Cúrcuma	Suspender terapêutica 7 a 15 dias	Reintroduzir assim que necessário
Erva de S. João	Suspender terapêutica 7 a 15 dias	Reintroduzir assim que necessário

Classes e Fármacos (Antiagregantes Plaquetares)		O que fazer no pré?	O que fazer no pós
Ácido acetilsalicílico	Para prevenção primária	Suspender terapêutica 3 a 5 dias antes da cirurgia	Reintroduzir assim que seguro
Ácido acetilsalicílico	Para prevenção secundária	Manter terapêutica	Reintroduzir assim que possível
Inibidores do receptor P2Y12	Ticagrelor	Suspender terapêutica 3 a 5 dias antes da cirurgia	Reintroduzir assim que seguro
	Clopidogrel	Suspender terapêutica 5 dias antes da cirurgia	Reintroduzir assim que seguro
	Prasugrel	Suspender terapêutica 7 dias antes da cirurgia	Reintroduzir assim que seguro

Classes e Fármacos (Anticoagulantes)	O que fazer no pré?	O que fazer no pós
Inibidor da Vitamina K (Varfarina)	Suspender terapêutica 4 a 5 dias antes da cirurgia (Pode ser substituído por um regime de bridging com Heparinas de baixo PM se risco de trombose for elevado)	Reintroduzir assim que possível
Inibidor Direto do Fator Xa (Apixabano, Rivaroxabano)	Suspender terapêutica 2 a 3 dias antes da cirurgia (dependendo da função renal)	Reintroduzir assim que possível
Inibidor Direto da Trombina (Dabigatran)	Suspender 3 a 5 dias antes da cirurgia, dependendo da função renal (>50mL/min suspender 3 dias, <30mL/min suspender 5 dias)	Reintroduzir assim que possível



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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