



# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO**

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Inês Alexandra Pereira Fernandes**

**M**

2023-2024

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

# **Relatório de Estágio Curricular**

**Inês Alexandra Pereira Fernandes**

**Farmácia Barreiros Bessa**

**Hospital da Luz Arrábida**

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Ana Seabra Figueiredo

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Alexandra Vieira

Novembro de 2024

## **Declaração de Integridade**

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 11 de Novembro de 2024

Inês Alexandra Pereira Fernandes

## Resumo

O presente relatório compreende todas as componentes, atividades e temas desenvolvidos ao longo do estágio curricular, realizado na Farmácia Barreiros Bessa e no Hospital da Luz Arrábida.

Na componente de farmácia comunitária é feita uma contextualização do local e do seu funcionamento, e são apresentadas algumas atividades realizadas durante os 4 meses. Em resposta a casos pertinentes que foram surgindo durante o estágio foram selecionadas 3 atividades focadas nas consequências das infeções sexualmente transmissível durante a adolescência, numa molécula promissora para a hiperpigmentação e na trombocitopenia em crianças e potenciais opções terapêuticas.

Relativo à componente da farmácia hospitalar, é igualmente descrito o funcionamento dos serviços farmacêuticos, e apresentadas atividades realizadas ao longo do estágio. Com o desenrolar do estágio, foram desenvolvidas 3 atividades baseadas em casos observados no quotidiano dos serviços farmacêuticos, como o uso e a teratogénese da lenalidomida, um fármaco usado no mieloma múltiplo, a importância da monitorização da vancomicina numa situação hospitalar e a frequente prescrição de um anticoagulante, a enoxaparina, na ortopedia.

Na segunda parte são apresentados dois temas de relevância científica, o primeiro sobre o recente aumento de casos de pertússis e o impacto nos indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crónica, com uma descrição de cada patologia, assim como do seu diagnóstico, tratamento e prevenção, e uma breve correlação entre as duas doenças. O segundo tema abordado trata do uso de quetiapina para o tratamento de psicoses na doença de Parkinson. Após uma breve descrição da patologia, do seu diagnóstico, avaliação e tratamento usual, é feita uma breve descrição do fármaco, a quetiapina, da sua pertinência na doença de Parkinson e da sua possível interação com medicamentos frequentemente usados no tratamento desta doença.

Em todas as atividades e temas selecionados foi salientada a relevância da intervenção farmacêutica para um melhor conhecimento e gestão das doenças, da sua prevenção e tratamento.

## **Agradecimentos**

Durante estes últimos meses, embora tenha sido um curto período em comparação aos 5 anos deste percurso, a necessidade de sair da minha zona de conforto e ser exposta a um mundo totalmente diferente, levou-me a uma evolução tanto como futura profissional quanto a nível pessoal. Portanto, queria, primeiramente, agradecer ao corpo docente da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto pela formação e transmissão de conhecimentos, com especial apelo à Professora Doutora Susana Casal por me orientar nestes últimos meses conclusivos desta etapa.

À equipa da Farmácia Barreiros Bessa, por me receberem de braços abertos de uma forma tão acolhedora, e por me proporcionarem um ambiente onde me senti confortável e segura, mesmo perante desafios e novas situações. Queria agradecer, em especial a Dra. Alexandra Vieira por me ter orientado e, também, pela sua disponibilidade e auxílio durante estes meses.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Luz Arrábida, por me integrarem tão rapidamente num ambiente tão familiar e acolhedor, pela transmissão de conhecimentos de um setor no qual estava totalmente alheia. Agradeço, em especial à Dra. Ana Seabra Figueiredo pela orientação e atenção dada durante os 2 meses.

E como este percurso demorou uns longos, mas curtos, 5 anos, queria começar por agradecer à casa de farmácia, pelo acolhimento e uma integração que jamais conseguiria alcançar sozinha.

À Marisa, Leo, Rua, Semedo, Patrícia, Sabrina, Joana, Mariana, Catarina, Raquel e finalmente à Outra Joana (das jardineiras) por serem a minha gente favorita, pelo vosso apoio incondicional e por terem feito a faculdade a minha 2ª casa. Fazem uma pessoa querer e chorar por mais anos de faculdade.

À miss Tatiana. Acarretaste-me pelo fim deste curso e apanhaste-me nos meus piores momentos, e por isso, não sei como começar por te agradecer. Sei que o apoio foi mútuo, mas muito obrigada pela ajuda física, mental e por TUDO mais que me deste. És a minha bestie e não sei como iam ser estes anos sem a tua presença.

Aos meus pais, que me direcionaram para o caminho que agora tomo, por estarem sempre lá quando necessito, por serem o meu braço direito, por nunca me limitarem, mas

especialmente por me darem espaço para abrir as asas. E obrigada pai, por matares aranhas durante 23 anos.

À Cláudia, que se manteve ao meu lado durante estes longos 8 anos que somos irmãs. Desde pequena que foste o meu porto de abrigo, e, ao longo dos anos, esse refúgio só tem crescido e se tornado cada vez mais forte. E apesar de ser a irmã mais nova chata, obrigada por me aturares nos meus 5 minutos e por seres mais do que uma sister.

À Luninha, que apesar de uma dolorosa partida, vou sempre me lembrar dos teus doces olhinhos e lanchinhos partilhados. Foste uma irmãzinha pequena que nunca tive, fizeste-me a pessoa que sou hoje. Por isso, obrigada!

E finalmente, ao Bicho, que apesar de não ter nem olhos nem ouvidos para ler e ouvir estas palavras, me manteve de pé e impediu-me de desistir tão facilmente dos meus objetivos. E graças a este espécime pude desenvolver e manter amizades que tomo como especiais para a vida.

“Mas aqui começa já uma nova história, a história do renascimento gradual de um homem, da passagem gradual de um mundo para outro, do conhecimento de uma nova realidade até então completamente desconhecida.”

Fiódor Dostoievski, Crime e Castigo

# Índice Geral

|                                                                                                 |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Declaração de Integridade .....                                                                 | iii  |
| Resumo .....                                                                                    | iv   |
| Agradecimentos .....                                                                            | v    |
| Índice Geral .....                                                                              | viii |
| Índice de Tabelas .....                                                                         | x    |
| Índice de Figuras .....                                                                         | x    |
| Índice de Anexos .....                                                                          | x    |
| Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos .....                                                 | xi   |
| Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular .....                         | 1    |
| SECÇÃO A – Farmácia Comunitária .....                                                           | 1    |
| 1. Contextualização do estágio curricular .....                                                 | 1    |
| 2. Cronograma e sua explicação .....                                                            | 2    |
| 3. Exemplo de atividades desenvolvidas .....                                                    | 4    |
| Atividade 1: Infecções Sexualmente Transmissíveis na adolescência e as suas consequências ..... | 4    |
| Atividade 2: A 2-mercaptionicotinil glicina no tratamento da hiperpigmentação .....             | 5    |
| Atividade 3: Trombocitopenia imune na infância .....                                            | 8    |
| SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar .....                                                            | 11   |
| 1. Contextualização do estágio curricular .....                                                 | 11   |
| 2. Cronograma e sua explicação .....                                                            | 12   |
| 3. Exemplo de atividades desenvolvidas .....                                                    | 14   |
| Atividade 1: Teratogénese associada à lenalidomida .....                                        | 14   |
| Atividade 2: Vancomicina e a importância da sua monitorização .....                             | 16   |
| Atividade 3: A escolha da enoxaparina em prescrições na ortopedia .....                         | 18   |
| Parte 2. Temas de desenvolvimento .....                                                         | 20   |
| Tema 1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e a intervenção na Pertússis .....                   | 20   |
| 1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica .....                                                     | 20   |
| 1.1. Introdução .....                                                                           | 20   |
| 1.2. Diagnóstico .....                                                                          | 20   |
| 1.3. Tratamentos e prevenção .....                                                              | 22   |
| 2. Pertússis .....                                                                              | 23   |
| 2.1. Introdução .....                                                                           | 23   |
| 2.2. A bactéria Bordetella pertussis .....                                                      | 23   |



|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.3. Diagnóstico e tratamento .....                                                         | 25        |
| 2.4. Plano de prevenção .....                                                               | 25        |
| 2.5. Vacina de célula inteira vs. vacina acelular .....                                     | 26        |
| 3. DPOC e Pertússis .....                                                                   | 27        |
| 4. Conclusão .....                                                                          | 28        |
| <b>Tema 2. O uso da quetiapina como tratamento de psicoses na Doença de Parkinson .....</b> | <b>30</b> |
| 1. Doença de Parkinson .....                                                                | 30        |
| 1.1. Introdução .....                                                                       | 30        |
| 1.2. Diagnóstico e Avaliação .....                                                          | 30        |
| 1.3. Tratamento .....                                                                       | 31        |
| 2. Uso de quetiapina na Doença de Parkinson .....                                           | 34        |
| 2.1. A quetiapina .....                                                                     | 34        |
| 2.2. Doença de Parkinson e antipsicóticos .....                                             | 35        |
| 2.3. Interação da quetiapina com medicamentos antiparkinsonianos .....                      | 36        |
| 3. Conclusão .....                                                                          | 37        |
| Conclusão global .....                                                                      | 38        |
| Bibliografia .....                                                                          | 39        |
| Anexos .....                                                                                | 42        |

## **Índice de Tabelas**

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio na Farmácia Barreiros Bessa ..... | 2  |
| Tabela 2- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio no Hospital da Luz Arrábida ..... | 12 |

## **Índice de Figuras**

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| Figura 1- Esquema da síntese de melanina .....    | 6  |
| Figura 2- Mecanismo de ação da lenalidomida ..... | 15 |
| Figura 3- Sistema de avaliação GOLD/ABE .....     | 21 |
| Figura 4- Sintomas em cada fase da doença .....   | 24 |

## **Índice de Anexos**

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Anexo 1- Apresentação da formação interna sobre o 2-MNG como alternativa no tratamento da hiperpigmentação ..... | 42 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos**

**2-MNG** - 2-Mercaptonicotinoil Glicina

**DIDU** - Distribuição Individual em Dose Unitária

**DP** - Doença de Parkinson

**DPOC** - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

**DT** - Bronzeamento Retardado, do inglês *Delayed Tanning*

**DTP** - Difteria, Tétano e Pertússis

**DTPa** - Difteria, Tétano e Pertússis acelular

**HFA** - Hemaglutinina Filamentosa

**HLA** - Hospital da Luz Arrábida

**IPD** - Escurecimento Imediato do Pigmento, do inglês *Immediate Pigment Darkening*

**IST** - Infecções Sexualmente Transmissíveis

**PPD** - Escurecimento Persistente do Pigmento, do inglês *Persistent Pigment Darkening*

**TP** - Toxinas Pertússicas

**ROS** - Espécies Reativas de Oxigénio

**TEV** - Tromboembolismo Venoso

**TIH** - Trombocitopenia Induzida por Heparina

**UV** - Ultravioleta

**VEF1** - Volume Expiratório Forçado por 1 segundo

**wP** - Célula Inteira da Pertússis, do inglês *Whole-cell Pertussis*

# **Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular**

## **SECÇÃO A – Farmácia Comunitária**

### **1. Contextualização do estágio curricular**

O estágio curricular em farmácia comunitária teve a duração de 4 meses, de 4 de março a 28 de junho, e decorreu na Farmácia Barreiros Bessa. Uma vez que a Farmácia Barreiros Bessa pertence ao grupo Barreiros, nas primeiras duas semanas de estágio pude presenciar e realizar a manipulação de medicamentos homeopáticos e alopáticos na Farmácia Barreiros.

A farmácia Barreiros Bessa está em funcionamento 365 dias por ano, das 8:30h às 21:00h nos dias úteis e das 9:00h às 19:00h nos sábados, domingos e feriados. A equipa é composta por 5 farmacêuticas e uma técnica de farmácia, com direção técnica da Dra. Alexandra Vieira. Está localizada na Rua O Primeiro de Janeiro, 424, perto do Estádio do Bessa, numa zona residencial com escolas, escritórios e clínicas médicas de fertilidade, endocrinologia e dentária na proximidade. A farmácia é frequentada regularmente por utentes habituais, por norma idosos, havendo uma maior facilidade na comunicação com os mesmos e, também, o conhecimento dos problemas de saúde no ato de dispensação da medicação habitual.

Dentro dos serviços que a Farmácia Barreiros Bessa fornece, consta o atendimento farmacêutico, na dispensa e aconselhamento de medicamentos alopáticos ou homeopáticos, assim como a dispensa e aconselhamento de medicamentos de uso veterinário. O acompanhamento e administração de medicação de procriação medicamente assistida encontra-se bastante desenvolvida nesta farmácia devido à proximidade de uma clínica de fertilidade. Uma vez que esta farmácia apresenta uma grande variedade de gamas e produtos dermocosméticos, assim também como um vasto conhecimento por parte da equipa que regularmente frequenta formações sobre novos produtos, a mesma apresenta-se altamente capaz de fornecer um bom aconselhamento dermocosmético. Também as consultas de nutrição, a medição de parâmetros bioquímicos

e a administração de injetáveis estão integrados nos serviços que esta farmácia é apta a fornecer à população.

A farmácia está também incluída no programa Farma2Care de dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade: este regime garante o acesso do utente ao medicamento de forma cómoda (numa farmácia da sua preferência) e segura (dispensa e aconselhamento efetuado exclusivamente por farmacêuticos).

## 2. Cronograma e sua explicação

Na Tabela 1 encontram-se detalhadas as principais atividades realizadas e desenvolvidas durante o estágio curricular.

*Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio na Farmácia Barreiros Bessa*

| Atividades                                               | Março | Abril | Maio | Junho |
|----------------------------------------------------------|-------|-------|------|-------|
| Manipulação de medicamentos homeopáticos e alopáticos    |       |       |      |       |
| Rotulagem e embalagem                                    |       |       |      |       |
| Receção e conferência de encomendas                      |       |       |      |       |
| Armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde |       |       |      |       |
| Devoluções a fornecedores                                |       |       |      |       |
| Verificação de prazos de validade                        |       |       |      |       |
| Gestão de stock                                          |       |       |      |       |
| Observação de Atendimentos                               |       |       |      |       |
| Atendimento                                              |       |       |      |       |
| Medição de parâmetros bioquímicos                        |       |       |      |       |
| Formações                                                |       |       |      |       |

Conforme mencionado, durante as primeiras semanas de março, pude presenciar e realizar a manipulação de medicamentos no laboratório de manipulação da Farmácia Barreiros. O laboratório é composto por uma secção para a composição das fichas de preparação de medicamentos manipulados, para a receção de pedidos de manipulados e para a rotulagem e embalagem dos mesmos. É composta por mais 3 laboratórios individuais, o de preparações homeopáticas, o de medicamentos alopáticos com

formulações semissólidas e líquidas e o de medicamentos alopáticos de formulações sólidas. Na primeira semana observei e procedi à realização de medicamentos homeopáticos e de formulações semissólidas e líquidas. Na semana seguinte procedi à manipulação de formulações sólidas, principalmente cápsulas. Durante as 2 semanas procedi em simultâneo à rotulagem e embalagem dos medicamentos manipulados.

De seguida na Farmácia Barreiros Bessa, iniciei o estágio com a introdução do funcionamento do *backoffice*, com a receção e conferência de encomendas e armazenamento de medicação e de produtos de saúde. Também tive a oportunidade de realizar devoluções ao fornecedor e verificar os prazos de validade.

Após a consolidação do funcionamento do *backoffice*, iniciei na observação de atendimentos, realizando o meu primeiro atendimento assistido na semana seguinte, passando, gradualmente, para atendimentos autónomos. Durante este período pude assimilar conhecimentos relativos à dispensa de medicamentos através de receitas eletrónicas e manuais, à introdução e gestão de reservas, e especialmente ao aconselhamento farmacêutico, onde necessitei de auxílio mais frequentemente.

Em simultâneo, pude observar a mediação de parâmetros bioquímicos, como a mediação da pressão arterial e glicemia, passando, posteriormente, a realizar a medição da pressão arterial autonomamente. Também tive uma pequena introdução ao funcionamento de alguns dos injetáveis de procriação medicamente assistida, como o Gonal-F, Ovitrelle, Pergoveris e Ovaleap.

Também, durante o estágio, tive o privilégio de assistir a várias formações internas, online e presenciais, facultadas pela farmácia:

- Formações internas, como a formação da Théa sobre o olho seco e limpeza das pálpebras; dos suplementos alimentares da Arkopharma; de métodos contraceptivos de emergência da Perrigo; de solares da Heliocare e da Isdin; da gama completa da Phyto; entre outros.
- Formações online, sobre as novidades da Caudalie e da Lierac, realizadas, respetivamente, nos dias 29 de abril e 27 de junho.
- Formações presenciais, sobre a gama completa da SVR realizada no dia 9 de abril; o uso da carbocisteína na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica no dia 18 de abril; as novidades de fotoproteção pediátrica da La Roche-Posay no dia 28 de maio e

finalmente a formação da Vichy sobre a gama capital soleil e as novidades no dia 5 de junho.

### **3. Exemplo de atividades desenvolvidas**

#### **Atividade 1: Infecções Sexualmente Transmissíveis na adolescência e as suas consequências**

Na última semana de maio, foi-me proposta a ida à Escola Secundária de Fontes Pereira de Melo para assistir e auxiliar uma apresentação dada pela Farmácia Barreiros Bessa sobre Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). O tema suscitou a minha curiosidade relativamente às IST e os seus problemas associados durante a adolescência, pelo que fiz uma breve revisão sobre o tema.

As IST incluem qualquer tipo de infeção bacteriana, fúngica, vírica ou parasítica em que a principal via de contágio seja sexual. Devido a uma evolução frequentemente assintomática e a estigmas associados, as IST apresentam um diagnóstico difícil e, por vezes, tardio, que pode levar a uma negligência na procura de cuidados de saúde<sup>[1]</sup>. É de sublinhar que a população mais jovem está mais suscetível às IST por razões comportamentais, dado que os adolescentes demonstram comportamentos de risco, como a falta de preservativo durante a relação sexual, de apresentarem múltiplos parceiros, assim como o uso de álcool ou drogas antes da relação<sup>[2]</sup>. De um ponto de vista biológico, com a mudança hormonal dos adolescentes, neste caso do sexo feminino, pode-se verificar uma menor produção de muco cervical, assim também como uma ectopia cervical, que se traduz na presença de células colunares no colo do útero, tornando-o mais sensível e suscetível a uma IST<sup>[2, 3]</sup>. Também a falta de imunidade contra esses agentes infecciosos pode colocar os adolescentes numa situação mais vulnerável<sup>[3]</sup>. Portanto, sabendo que as mulheres são mais afetadas com IST que os homens<sup>[4]</sup>, determina-se que uma jovem adolescente tenha uma probabilidade maior de que uma mulher adulta de ser infetada<sup>[2]</sup>.

Durante a exposição ao tema na escola, foram apresentadas algumas IST, como a gonorreia, clamídia, HPV, herpes genital, sífilis, entre outros, abordando em cada uma delas as principais complicações e consequências, que podem impactar a saúde do adolescente com repercussões a longo prazo.

A clamídia, em particular, é uma das infecções mais recorrentes e pode causar danos sérios e permanentes na saúde reprodutiva. Uma vez que é frequentemente assintomática, quando não tratada, na população feminina, pode conduzir à doença inflamatória pélvica, uma das maiores causas da infertilidade, resultando em gravidez ectópica, parto prematuro, aborto, recém-nascidos com um baixo peso e com infecções como pneumonia e conjuntivite<sup>[4]</sup>.

Foi ainda explicado, quando infetado com uma IST, o sistema imunitário está mais debilitado, facilitando a probabilidade de contrair o vírus da imunodeficiência humana (VIH)<sup>[2]</sup>.

Portanto, depois de presenciar a reação e o tipo de questões que a turma propôs após a apresentação, seria relevante normalizar e ter mais discussões com os adolescentes sobre este tipo de temas. Deveriam ocorrer mais intervenções para fornecer uma melhor educação sexual que dê o devido destaque ao perigo de uma IST numa idade tão jovem, realçando a necessidade de proteção e do uso do preservativo durante a relação sexual.

Assim, realça-se que uma abordagem sobre as IST neste tipo de população revelasse benéfica, pois pode levar à sua identificação precoce, resultando assim num tratamento mais imediato e ainda numa consciencialização das prevenções destas infecções, que por consequência vai diminuir tanto a morbilidade como a mortalidade provocadas pelas IST e prevenindo também as complicações associadas e as suas sequelas.

## **Atividade 2: A 2-mercaptomicotinoil glicina no tratamento da hiperpigmentação**

No decorrer do meu estágio fui questionada por alguns utentes sobre manchas na pele e produtos que poderiam reduzir as mesmas eficazmente. Portanto, decidi realizar uma pesquisa sobre as alternativas no controlo da hiperpigmentação, tendo-me deparado com a molécula recentemente descoberta, a 2-mercaptomicotinoil glicina (2-MNG). O interesse por esta molécula resultou na realização da formação interna, cuja apresentação está contemplada no Anexo 1.

A hiperpigmentação é um problema cutâneo comum, caracterizado pela presença de manchas escuras na pele. Estas podem ser devidas à exposição solar, ter origem genética, resultar de distúrbios hormonais, lesões cutâneas ou, também, de certos processos inflamatórios. Por consequência, ocorre um excesso de produção de melanina



que, por sua vez, irá formar depósitos na pele, dando assim origem à hiperpigmentação localizada<sup>[5]</sup>. Existem assim, vários tipos de manchas na pele, induzidas pela exposição solar, pela idade, pós-inflamatórias, melasmas, sardas, hiperpigmentação periorbital e maturacional, ou seja, um tipo de mancha que se desenvolve de forma gradual após exposição solar crônica que ocorre numa população de fotótipo mais elevado<sup>[5]</sup>.

A síntese de melanina, representada na Figura 1, ocorre na camada basal da epiderme, onde a L-tirosina convertida em L-DOPA e posteriormente em DOPA quinona através da tirosinase que, por sua vez, dá origem aos polímeros da melanina : a feomelanina e a eumelanina<sup>[6]</sup>.

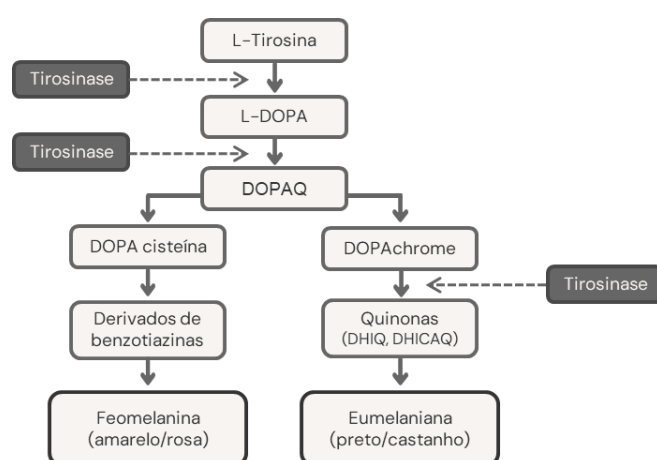


Figura 1- Esquema da síntese de melanina<sup>[6, 7]</sup>

Durante a exposição solar, os raios ultravioleta (UV) vão estimular a melanogênese, devido a um aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS) que irão desencadear um processo inflamatório que, ao estimular a expressão do gene da tirosinase nos melanócitos, origina um aumento da formação de melanina<sup>[7]</sup>.

A pele pode reagir de forma diferente aos raios UV, com o escurecimento imediato do pigmento (IPD), o escurecimento persistente do pigmento (PPD) e o bronzeamento retardado (DT)<sup>[8]</sup>. Tanto o IPD como o PPD consistem numa foto-oxidação e redistribuição da melanina e dos seus precursores pré-existentes, sendo que o primeiro surge após alguns minutos a exposição solar enquanto que o segundo persiste por vários meses. Já o DT resume-se pela nova formação de melanina dentro de 3 a 5 dias após repetida exposição solar<sup>[8]</sup>.

No mercado existem várias moléculas para o tratamento da hiperpigmentação, como os inibidores da tirosinase, o 4-n-butilresorcinol e o ácido kójico, sendo que o último apresenta estudos comprovando a sua instabilidade e carcinogênese<sup>[8]</sup>.

Os antioxidantes tópicos, como a vitamina C, vão prevenir o aparecimento de ROS com a exposição solar, logo apresentam a capacidade de prevenir tanto o IPD como o PPD, no entanto vai ter um menor impacto em relação ao DT<sup>[8]</sup>. Também os retinoides podem ajudar na redução de manchas devido à estimulação da renovação celular. No entanto, estes podem induzir intolerância na pele<sup>[8]</sup>.

Uma referência para o tratamento de hiperpigmentações é também a hidroquinona, que não só vai inibir a tirosinase, como também vai reduzir a formação dos melanossomas. Contudo, apresenta características melanotóxicas, ou seja, o seu uso constante leva à necrose dos melanócitos, podendo causar hipopigmentação, mostrando efeitos carcinogénicos<sup>[8]</sup>.

Num mercado onde a maior parte dos inibidores da melanogénese se encontra dentro da categoria dos inibidores da tirosinase, a 2-MNG destaca-se pela sua capacidade de inibir a síntese de melanina através da ligação covalente dos seus grupos tiol aos precursores de melanina (DOPA quinona, Dihidroxiindol (DHI) e Dihidroxiindol-2-carboxílico (DHICA)), prevenindo a integração desses precursores na síntese de melanina, impedindo o DT, sem comprometer a viabilidade do melanócito. Assim, é possível verificar uma inibição do IPD e uma prevenção do PPD. *In vitro*, foi comprovado que a 2-MNG é capaz de reduzir a quantidade de ROS presentes nos melanócitos<sup>[6]</sup>.

É de sublinhar que a conjugação da 2-MNG com a niacinamida é benéfica, uma vez que cada molécula vai atuar em locais diferentes na inibição da síntese da melanina, pois a niacinamida é um inibidor da transferência da melanina para os melanossomas<sup>[6]</sup>. É também relevante mencionar que a conjugação com o ecamsule e/ou um lipo-hidroxiácido auxilia a potenciar o efeito despigmentante da 2-MNG<sup>[8]</sup>.

Apesar da 2-MNG parecer uma molécula promissora para o tratamento de hiperpigmentações, existe a possibilidade de futuramente se enfrentar novas questões relativamente à mesma, uma vez que, atualmente, os estudos são ainda poucos, com uma avaliação de parâmetros como a absorção, toxicidade e metabolismo apenas testados *in silico*, e com ensaios clínicos realizados apenas em fotótipos de III a V<sup>[6, 8]</sup>. Existe ainda a questão da possibilidade da existência de um conflito de interesse, visto que esta molécula

foi patenteada pelo grupo L'OREAL e os estudos existentes foram financiados pelo grupo, colocando a veracidade dos investigadores integrados em causa.

### **Atividade 3: Trombocitopenia imune na infância**

No decorrer do meu estágio curricular, deparei-me com uma mãe com dúvidas sobre umas pequenas manchas vermelhas que o seu filho (implicando que era uma criança) apresentava pelo corpo, particularmente no torso. Na sequência, foram-me mostrados os exames bioquímicos da criança recentemente realizados, onde se verificava uma anomalia no número de plaquetas no qual rondavam um valor próximo de  $100 \times 10^9/L$ , um valor baixo para a idade, com valores de referência plaquetário pediátrico a variar entre  $150-400 \times 10^9/L$ . Também foi comunicado pela mãe, que a mesma suspeitava de reações alérgicas e que a criança tomava desloratadina 5mg todas as noites.

Pela existência de uma trombocitopenia, as manchas poderiam ser pequenos pontos hemorrágicos, ou seja, petéquias ou púrpura. Portanto, decidi investigar sobre as possíveis causas da ocorrência de uma trombocitopenia na infância.

A trombocitopenia imune caracteriza-se por uma resposta imune mediada pela destruição e diminuição da produção de plaquetas. Pode apresentar-se de forma aguda, mais comum em crianças que normalmente recuperam espontaneamente num período de 3 a 6 meses, ou de forma crónica, mais frequente em adulto<sup>[9]</sup>. Pode ser devida a uma doença autoimune, infeções virais, medicamentos ou pode apenas desenvolver-se espontaneamente, sem nenhuma causa associada<sup>[9, 10]</sup>.

Geralmente, nos sintomas mais frequentes destacam-se as petéquias, púrpura e/ou equimoses, que surgem devido a pequenas hemorragias. No entanto epistaxis e estomatorragia podem acompanhar a condição, assim como, em casos mais graves hemorragias gastrointestinais, hematúria ou menorragia<sup>[9]</sup>.

Portanto, a diminuição de plaquetas pode ser causada por um aumento de anticorpos, especialmente pela imunoglobulina G (IgG)<sup>[9]</sup>. Quando o organismo desenvolve uma resposta imune inadequada, resulta num influxo de autoanticorpos que se ligam às glicoproteínas das membranas plaquetárias, formando plaquetas revestidas por anticorpos. Assim, esses autoanticorpos vão ser reconhecidos por recetores Fcγ das células efectoras, levando a uma destruição acelerada das plaquetas por parte dos macrófagos

presentes no baço e/ou no fígado, resultando numa redução do seu tempo de semi-vida<sup>[10]</sup>. Portanto, a presença de anticorpos anti-plaquetários é fundamental para o início de uma trombocitopenia<sup>[9]</sup>.

Além disso, após a apresentação de antígenos de plaquetas fagocitadas a recetores das células T, verifica-se a ativação das células Th1 e Th17, tipicamente associadas a respostas autoimunes e inflamatórias<sup>[9]</sup>. Estas células podem atacar indiretamente as plaquetas ou os megacariócitos (células produtoras de plaquetas), através da ativação de macrófagos e produção de autoanticorpos, assim como diminuir a atividade das células T reguladoras, amplificando a resposta autoimune, promovendo a diminuição da produção e a destruição plaquetária<sup>[11]</sup>.

As formas de tratamento mais comuns podem englobar a administração de:

- Imunoglobulinas endovenosas, quando se pretende um rápido aumento de plaquetas, através da inibição dos recetores Fc<sup>[10, 12]</sup>.
- Imunoglobulina anti-D, administrada em doentes com RhD positivo, resultando num aumento de plaquetas excessivamente rápido, podendo negativamente levar a uma anemia hemolítica<sup>[10, 12]</sup>.
- Prednisolona oral, um glucocorticoide anti-inflamatório e imunossupressor, que inibe imunorreações agudas<sup>[12, 13]</sup>. Os corticosteroides são a primeira linha de tratamento para hemorragias menores<sup>[10]</sup>.
- Agonistas dos recetores da trombopoietina, que estimula a diferenciação de megacariócitos e síntese plaquetária, usada em casos crónicos de trombocitopenia imune<sup>[12]</sup>.
- Transfusão plaquetária em casos de hemorragias graves<sup>[12]</sup>.
- Coadministração de corticosteroides com imunoglobulinas endovenosas, resultando num efeito sinérgico positivo, apenas utilizado em situações mais graves<sup>[10]</sup>.

Portanto, uma vez que a criança tomava desloratadina, um anti-histamínico indicado em casos de rinite alérgica e urticária<sup>[14]</sup>, e devido à suspeita de reação alérgica, provavelmente urticária, por parte da mãe, a trombocitopenia identificada pelo exame bioquímico pode, por vezes, ser confundida com reações alérgicas.

A conjugação de resultados de exames bioquímicos e a sua interpretação, com uma comunicação eficaz através da partilha destes conhecimentos clínicos com famílias diante

casos delicados, como a trombocitopenia em crianças, é uma atividade que deve ser utilizada pelo farmacêutico durante os atendimentos. A fim de evitar confusões com outro tipo de distúrbios, como as alergias, é importante promover a consciencialização sobre o problema e, conseqüentemente, assegurar um tratamento adequado e seguro, com o devido encaminhamento médico em caso de necessidade.

## **SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar**

### **1. Contextualização do estágio curricular**

O estágio curricular em farmácia hospitalar teve duração de 2 meses, entre dia 1 de julho a 30 de agosto, e foi realizado no Hospital da Luz Arrábida (HLA), sob orientação da Dra. Ana Seabra.

O HLA está localizado na rua Praceta de Henrique Moreira, em Vila Nova de Gaia, fazendo parte do grupo Luz Saúde. Sendo o maior da rede Hospital da Luz no norte de Portugal, o HLA presta apoio a unidades hospitalares da Póvoa de Varzim, Aveiro, Guimarães, Vila Real e várias clínicas situadas na região norte.

Os Serviços Farmacêuticos do HLA, estão situados no piso 1, partilhando o espaço com o Serviço de Aprovisionamento. Este espaço é composto por uma zona de armazenamento de medicamentos, uma sala de reembalamento, um laboratório para a preparação de soluções não estéreis e uma sala onde é armazenada a documentação e medicação para ensaios clínicos. Os estupefacientes e psicotrópicos estão armazenados num cofre com acesso restrito apenas a pessoal autorizado. Adicionalmente, no piso 4 encontra-se uma unidade de preparação de citotóxicos, no piso 8 um armazém de segurança e no exterior do edifício um armazém de inflamáveis e gases medicinais.

A equipa dos Serviços Farmacêuticos é composta por 4 farmacêuticos e 3 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica sob direção técnica da Dra. Alexandra Madureira.

Os Serviços Farmacêuticos apresentam um horário de funcionamento das 9:00h às 18:00h de segunda a sexta, exceto feriados.

Relativamente a softwares usados no Serviço Farmacêutico, pude contactar com xFarma®, MedicineOne® e ONCOPHARM®. No qual, respetivamente, é utilizado para a verificação da distribuição individual em dose unitária (DIDU) e para o controlo de stocks; para a validação de prescrições médicas; e para a validação de terapêuticas de oncologia.

Os Serviços Farmacêuticos visam garantir que a terapêutica do utente seja conduzida com eficácia, segurança e elevados padrões de qualidade.

## 2. Cronograma e sua explicação

Na Tabela 2 encontram-se detalhadas as principais atividades realizadas e desenvolvidas durante o estágio curricular.

*Tabela 2- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio no Hospital da Luz Arrábida*

| Atividades                                                     | Julho | Agosto |
|----------------------------------------------------------------|-------|--------|
| Distribuição clássica da medicação                             |       |        |
| Distribuição individual em dose unitária (DIDU)                |       |        |
| Devolução de medicamentos                                      |       |        |
| Reembalagem de medicamentos                                    |       |        |
| Observação e auxílio na preparação de medicamentos citotóxicos |       |        |
| Verificação dos prazos de validade                             |       |        |
| Formação “ICH Boas práticas clínicas E6 (R2)”                  |       |        |
| Observação e validação de prescrições médicas                  |       |        |
| Observação da validação de protocolos oncológicos              |       |        |
| Observação e dispensação de estupefacientes e psicotrópicos    |       |        |
| Observação da preparação de não estéreis                       |       |        |
| Ensaios clínicos                                               |       |        |

Desde o primeiro dia, pude auxiliar na realização da distribuição clássica da medicação, onde era necessária uma especial atenção relativamente a prazos de validade em certos pedidos, como no armazém de segurança e nos carrinhos de emergência, uma vez que estes serviços apenas são utilizados esporadicamente devido a ruturas de stock ou ao encerramento dos Serviços Farmacêuticos.

Também, desde o primeiro dia, pude participar na DIDU, que se caracteriza pela separação e distribuição de medicamentos específicos da terapêutica de cada utente, posteriormente colocada em carrinhos designados a cada piso de internamento.

Relativamente à preparação de medicamentos citotóxicos, pude observar a sua realização e apoiar na dupla validação farmacêutica dos protocolos oncológicos, assim também como na preparação de tabuleiros com material e medicação descrita no protocolo. Ainda, na sala limpa ou branca (sala de preparação de citotóxicos), pude auxiliar

na passagem e limpeza do material com âmbito a garantir a esterilidade do processo. Também pude verificar que o HLA fornece medicamentos citotóxicos a unidades hospitalares do grupo Luz Saúde da Póvoa de Varzim, Guimarães e Vila Real, uma vez que estas não apresentam meios para a sua preparação.

Nos dias 30 de julho e 17 de agosto acompanhei um farmacêutico numa consulta de seguimento de medicação oncológica. Estas consultas consistem numa primeira consulta com a explicação do medicamento e a sua posologia, e numa de seguimento em casos de renovação da medicação, onde o utente é questionado sobre a introdução de nova medicação, estilos de vida e potenciais efeitos secundários devidos à medicação oncológica. Através desta interação com o utente, é possível garantir a sua segurança e a eficácia terapêutica.

No mês de agosto pude observar e realizar com supervisão a validação de prescrições médicas através do MedicineOne®, programa este extremamente acessível, uma vez que tanto farmacêuticos como médicos e enfermeiros tem acesso à mesma informação, facilitando a comunicação entre serviços. O papel do farmacêutico passa por verificar as interações medicamentosas, o cumprimento e a adequação da posologia, sendo que a última é realizada através de exames bioquímicos, especialmente através dos níveis de creatinina e consequentemente a sua clearance. Juntamente observei o sistema utilizado para validação da prescrição de antibióticos, que consiste num Programa de Apoio à Prescrição de Antibióticos (PAPA) que visa prevenir resistências a antibióticos. Neste programa estão integrados farmacêuticos e médicos, e através de reuniões diárias, presenciais ou à distância, é permitido discutir a antibioterapia prescrita para um controlo e análise da mesma. O farmacêutico também tem o papel de analisar, classificar e registar todos os antibióticos prescritos numa folha excel, para um melhor controlo das prescrições.



### **3. Exemplo de atividades desenvolvidas**

#### **Atividade 1: Teratogênese associada à lenalidomida**

Durante o meu estágio em farmácia hospitalar, surgiu a oportunidade de observar e ler um pequeno panfleto informativo disponibilizado por um farmacêutico, que abordava os avisos a fornecer aos doentes sobre a administração da lenalidomida. Após a análise do panfleto, a lenalidomida suscitou o meu interesse por se tratar de um medicamento utilizado na oncologia com um forte impacto na segurança devido aos riscos teratogénicos associados.

A lenalidomida é um imunossupressor indicado no tratamento do mieloma múltiplo<sup>[15]</sup>. Está indicada em doentes recém-diagnosticados ilegíveis para transplante autólogo de células estaminais e em doentes com mieloma múltiplo recidivo ou refratário no qual, pelo menos um dos tratamentos prévios falhou<sup>[16]</sup>. No caso da terapêutica combinada, a lenalidomida está frequentemente associada à dexametasona, podendo ser prescrito também um anticorpo monoclonal ou inibidores do proteossoma<sup>[15, 16]</sup>. A lenalidomida pode ainda ser usada em monoterapia apenas em casos de manutenção em doentes recém-diagnosticados após transplante autólogo de células estaminais<sup>[15, 17]</sup>.

Resumidamente, o mieloma múltiplo é caracterizado por uma hiperproliferação dos plasmócitos clones na medula óssea, que por sua vez vão produzir imunoglobulinas clones e ineficientes, ocorrendo uma acumulação da imunoglobulina monoclonal que leva a disfunções hematológicas e a danos graves em órgãos alvo específicos<sup>[18]</sup>. O mieloma múltiplo pode ser diagnosticado através de análises ao sangue, especificamente da contagem de plasmócitos anormais<sup>[18]</sup>.

Na Figura 2 está representado um breve esquema do mecanismo de ação da lenalidomida. Resumidamente, a lenalidomida tem a capacidade de se ligar a uma proteína intracelular, a cereblon (CRBN), formando um complexo ubiquitina ligase E3 com as proteínas 1 ligante do DNA danificado (DDB1) e culina 4 (CUL4)<sup>[15, 19]</sup>. Assim, a lenalidomida recruta e induz a ubiquitinação seletiva dos fatores de transcrição das células B, Ikaros (IKZF1) e Aiolos (IKZF3), promovendo a degradação proteossomal destes dois fatores, que por consequência, leva à apoptose das células do mieloma, uma vez que estes fatores promovem a sobrevivência das mesmas<sup>[15, 19]</sup>.

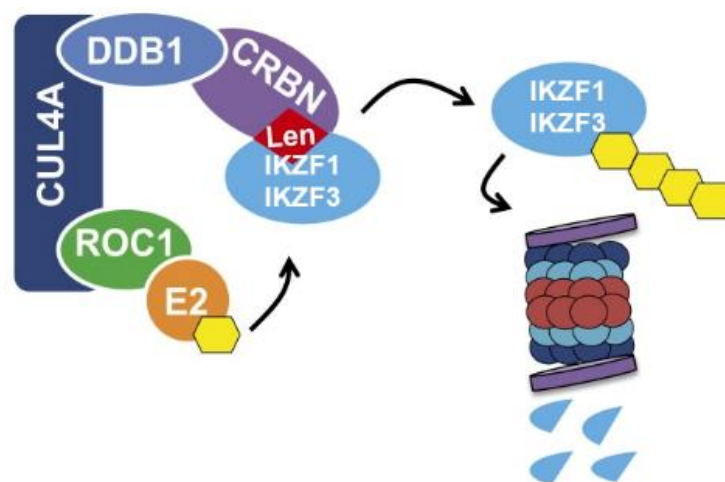


Figura 2- Mecanismo de ação da lenalidomida<sup>[19]</sup>

A lenalidomida é um derivado da talidomida, molécula esta conhecida pela sua teratogénese. Uma vez que são moléculas análogas, as mesmas partilham o mecanismo de ação no organismo, causando teratogenicidade mediada pela sua ligação à proteína cereblon<sup>[19]</sup>. Tal como a talidomida, a lenalidomida provoca malformações ou morte fetal<sup>[20]</sup>. Portanto, está contraindicada em mulheres grávidas ou com potencial para engravidar, exceto quando há cumprimento do programa de prevenção da gravidez<sup>[15, 20]</sup>.

Primeiramente, é necessário realizar uma entrevista no início do tratamento, que passa por explicar ao doente que a lenalidomida causa deformações congénitas. Assim, se se tratar de uma doente com potencial de engravidar, deve-se explicar os passos necessários para evitar uma gravidez e a necessidade de utilizar um método contraceutivo eficaz por 4 semanas antes, durante e após 4 semanas a interrupção do tratamento, exceto quando há laqueação das trompas. Se se tratar de um doente do sexo masculino, mesmo em casos de vasectomia, explicar que o uso de preservativo é necessário durante e após 7 dias a interrupção do tratamento se tiverem uma parceira grávida ou que não tenha nenhum método contraceutivo eficaz. No entanto, é indicado o uso de métodos contraceutivos durante 4 semanas após a interrupção do tratamento<sup>[20]</sup>.

A prescrição da lenalidomida pode durar até 12 semanas, exceto em mulheres com potencial de engravidar, que apenas é fornecido um tratamento para 4 semanas, sendo necessário apresentar um teste de gravidez negativo no ato de cada prescrição<sup>[20]</sup>.

Portanto, durante o tratamento com lenalidomida é fundamental assegurar o seguimento do doente, tanto em termos de eficácia terapêutica, como no cumprimento do

programa de prevenção da gravidez, garantindo a segurança do doente e prevenindo qualquer risco de exposição fetal.

## **Atividade 2: Vancomicina e a importância da sua monitorização**

Como anteriormente referido, o Programa de Apoio à Prescrição de Antibióticos (PAPA) visa prevenir resistência a antibióticos, evitando as prescrições desnecessárias e a otimização da terapêutica. Portanto, durante o meu estágio pude observar como se procedia à monitorização especial da vancomicina.

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo cíclico utilizado no tratamento de infeções graves causadas por bactérias gram-positivas, sendo administrado por via endovenosa e eliminado predominantemente pela urina, através de filtração glomerular<sup>[21]</sup>.

A vancomicina apresenta a sua ação bactericida, principalmente durante a divisão celular das bactérias, pela inibição da síntese da parede celular bacteriana, ligando-se com elevada afinidade ao terminal D-alanil-D-alanina dos precursores da parede celular. Ainda, altera a permeabilidade da membrana celular bacteriana e interfere na síntese de RNA<sup>[21]</sup>.

Antes de iniciar a terapêutica com vancomicina, é importante considerar a indicação clínica, o local de infeção e os resultados de culturas microbianas, permitindo a correta administração da dose de carga e de manutenção inicial<sup>[22]</sup>. A dose de carga é utilizada para atingir rapidamente concentrações terapêuticas adequadas, enquanto que a dose de manutenção é ajustada com base na função renal do doente e de resultados dos doseamentos colhidos<sup>[22]</sup>. O ajuste adequado da dose de manutenção é crucial, especialmente, em doentes com insuficiência renal, uma vez que a clearance renal destes está comprometida, resultando num maior tempo de semi-vida do fármaco e, consequentemente, numa maior acumulação sérica<sup>[21]</sup>.

A vancomicina pode ser administrada tanto por perfusão intermitente como por perfusão contínua, sendo a primeira a escolha preferencial. No entanto, a perfusão contínua é considerada em estados críticos, visto que atinge o alvo farmacocinético mais rapidamente e mantém os níveis séricos do fármaco mais estáveis, desenvolvendo um menor risco de toxicidade<sup>[22]</sup>.

Na monitorização da perfusão intermitente, realiza-se a colheita de amostras de sangue para o doseamento da vancomicina sérica. As amostras são recolhidas 1 a 2 horas após a administração, no pico, e 30 minutos a 1 hora antes da próxima administração, no vale. Estas amostras devem ser colhidas no *steady state* que se considera ser atingida após 2 tomas, normalmente entre 24 a 48 h após início do tratamento<sup>[22]</sup>.

Para calcular e ajustar a dose da vancomicina, são considerados fatores como a idade, altura, peso, IMC e os níveis de creatinina sérica. Assim, é possível realizar o cálculo da clearance da creatinina através da equação de Cockcroft-Gault. No entanto, em populações especiais, como doentes obesos, amputados, subnutridos ou idosos, o valor da clearance da creatinina obtida pode ser considerado irreal. Por isso, recomenda-se a utilização do peso corporal ajustado em vez do peso corporal total, de forma a obter uma previsão mais precisa da clearance<sup>[22]</sup>. Após a obtenção dos picos e vales, utiliza-se o programa DoseMe® para o ajuste da dose de vancomicina, onde a área sob a curva (AUC) deve estar compreendida entre 400 e 600 mg x h/L, valor este que garante eficácia clínica máxima com um menor risco de toxicidade<sup>[22]</sup>.

No caso da perfusão contínua, a primeira amostra é recolhida após 24 horas do início da administração, enquanto que as colheitas seguintes são recolhidas no estado intermediário, cerca de 12 horas após o início da nova perfusão. A concentração eficaz deve estar compreendida entre 17 a 25 mg/L, valores estes ligeiramente superiores aos da perfusão intermitente (15 a 20 mg/L). É relevante mencionar, que em doentes em estado crítico ou com alterações rápidas da função renal, as colheitas devem ser realizadas com maior frequência, garantindo um melhor ajuste da dose, otimizando as concentrações séricas<sup>[22]</sup>.

Tendo uma janela terapêutica estreita, a vancomicina exige uma monitorização rigorosa. A sua sobredosagem apresenta um risco acrescido de desenvolver nefrotoxicidade e ototoxicidade e enquanto que a subdosagem leva a uma menor eficácia clínica, comprometendo o tratamento, podendo levar à resistência de antibióticos<sup>[21]</sup>.

A monitorização da vancomicina revela um papel importante tanto no combate de agentes infecciosos graves, evitando o desenvolvimento de resistências antimicrobianas, como no controlo da toxicidade do fármaco, auxiliando no desfecho clínico destes doentes. Portanto, a monitorização contínua da vancomicina é crucial para garantir a segurança e

eficácia do tratamento, especialmente em populações com condições clínicas mais instáveis.

### **Atividade 3: A escolha da enoxaparina em prescrições na ortopedia**

Ao longo do meu estágio, durante a observação e validação de prescrições médicas, verifiquei que a enoxaparina é frequentemente prescrita na ortopedia. Dada a sua recorrência, decidi aprofundar este tópico através de uma pesquisa.

A enoxaparina é um derivado da heparina com um baixo peso molecular e uma ação anticoagulante e antitrombótica, indicada no tromboembolismo venoso (TEV), como a trombose venosa profunda e o embolismo pulmonar, assim, como na profilaxia e para anticoagulação peri-operatória<sup>[23, 24]</sup>. É um fármaco administrado por via subcutânea, apresentando uma ação mais rápida<sup>[23]</sup>.

A enoxaparina é um anticoagulante indireto que estabelece ligação à antitrombina III, potenciando o efeito desta. Consequentemente a inibição da protease serina vai desencadear a formação de um complexo que inativa o fator Xa, resultando num bloqueio da síntese de trombina, e numa diminuição de fibrinas que dariam forma ao coágulo<sup>[24]</sup>.

Após uma cirurgia ortopédica é previsível uma diminuição da mobilidade, aumentando, assim, o risco da formação de coágulos<sup>[23]</sup>. Por isso, a enoxaparina é uma escolha farmacológica para a prevenção de TEV nestes indivíduos. A enoxaparina deve ser mantida como profilaxia pelo menos até 7 a 10 dias, podendo ser descontinuada somente quando não houver uma redução significativa da mobilidade após o período mínimo de tratamento<sup>[23, 25]</sup>. No entanto, em casos de cirurgia ortopédica major, é recomendado uma extensão da profilaxia até 5 semanas<sup>[23]</sup>.

Relativamente à dose, é recomendada a administração de 20mg diários de enoxaparina em doentes de moderado risco de desenvolver TEV, sendo que, mostrou ter eficácia e segurança quando administrada no pré-operatório. No entanto, em doentes com elevado risco de acontecimentos trombóticos, é recomendada a administração de 40mg diários 12 horas antes e após a cirurgia<sup>[23]</sup>.

Devido a certas complicações derivadas da enoxaparina, como hemorragias e em casos raros, osteoporose e trombocitopenia induzida por heparina (TIH), é necessário um

cuidado acrescido na sua posologia, particularmente em populações especiais, como doentes idosos, com insuficiência renal ou obesidade<sup>[23, 24]</sup>.

O ajuste de dose da enoxaparina em doentes com uma função renal comprometida é de extrema importância, uma vez que esta população está mais propensa a sofrer hemorragias como efeito adverso. Doentes com um compromisso renal ligeiro a moderado, com níveis de clearance superior a 30 ml/min, não necessitam de um ajuste de dose, no entanto é relevante a sua monitorização. Portanto, em doentes com uma clearance renal inferior a 30 ml/min é recomendado o uso diário de apenas 20mg de enoxaparina, sendo que indivíduos com doença renal terminal, ou seja, com uma clearance inferior a 15 ml/min, não é recomendado o uso da enoxaparina<sup>[23]</sup>.

Embora as hemorragias sejam o principal efeito adverso da enoxaparina, a sua ocorrência é mínima, assim como os casos de TIH, que são excecionalmente raros. No entanto, é necessário a monitorização dos níveis de anti-fator Xa, de plaquetas ou dos níveis de creatinina, para o ajuste de dose ou descontinuação do tratamento<sup>[23, 24]</sup>.

De acordo com a norma publicada pela Direção-Geral da Saúde em 2012 sobre a profilaxia de TEV na ortopedia, também pode ser considerado o uso de fondaparinux, dabigatrano e rivaroxabano para certas situações peri-operatórias<sup>[26]</sup>. No entanto, os anticoagulantes orais apenas devem ser prescritos em situações pós-operatórias de artroplastias do joelho ou da anca, uma vez que estes podem aumentar o risco de hemorragia no local cirúrgico comparativamente à enoxaparina, aumentando o risco de infeção, retardando a cicatrização e, conseqüentemente, a mobilidade<sup>[25, 27, 28]</sup>.

Apesar da enoxaparina ser a escolha preferencial na prevenção de TEV na ortopedia, a sua monitorização ainda é necessária, particularmente em populações especiais como doentes com função renal comprometida, obesos e idosos, para evitar efeitos adversos graves.

Logo, a monitorização das complicações da enoxaparina é algo que requer a colaboração de profissionais de saúde, sendo crucial o papel do farmacêutico com o controlo e ajuste da dose de acordo com as necessidades do doente.

## **Parte 2. Temas de desenvolvimento**

### **Tema 1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e a intervenção na Pertússis**

#### **1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica**

##### **1.1. Introdução**

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma patologia crónica respiratória associada a uma inflamação progressiva do trato respiratório, caracterizada pela obstrução persistente ou parcialmente reversível das vias respiratórias, no qual poderá ocorrer a remodelação de certos tecidos pulmonares, desencadeando bronquite crónica, bronquiolite e/ou enfisema pulmonar<sup>[29, 30]</sup>.

A DPOC é causada principalmente pela inalação de agentes nocivos, principalmente o fumo do tabaco, causando uma inflamação crónica, que por consequência se manifesta através de uma tosse com expectoração, dispneia e reduzida tolerância ao exercício físico, aumentando a sua prevalência com a idade<sup>[29, 30]</sup>.

Em 2021 a DPOC foi reportada como a quarta maior causa de morte no mundo. Contudo, a presença de comorbilidades, especialmente as doenças cardiovasculares e a diabetes, aumenta significativamente a taxa de mortalidade<sup>[30, 31]</sup>.

##### **1.2. Diagnóstico**

Atualmente não existe cura para a DPOC, no entanto, o seu diagnóstico precoce e terapia adequada podem aliviar os sintomas e as comorbilidades tanto pulmonares como extrapulmonares<sup>[30]</sup>.

O diagnóstico deve ser efetuado idealmente através de uma espirometria, que consiste na realização de uma inspiração profunda, uma rápida expiração forçada e finalmente uma lenta expiração forçada com o intuito de expirar o máximo de ar possível dos pulmões para o bucal de um espirómetro. No entanto existem outras formas de alcançar o diagnóstico, através de uma gasimetria arterial, que consiste na análise de gases

presentes no sangue, como os níveis de oxigênio, e de uma pletismografia, que avalia os volumes pulmonares<sup>[30]</sup>.

De acordo com as guidelines publicadas em 2024 pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), após a confirmação do diagnóstico da DPOC por espirometria, é obtido o grau e severidade da obstrução das vias respiratórias, através do volume expiratório forçado por 1 segundo (VEF1) após o uso de broncodilatadores. Assim é possível identificar o estágio da doença. Também, para a melhoria da terapêutica, são avaliados os sintomas e o número de exacerbações por ano com objetivo de classificar um indivíduo num grupo específico ABE<sup>[32]</sup>.

As classificações *COPD Assessment Test* (CAT™) e *modified Medical Research Council* (mMRC) avaliam sintomas característicos da DPOC. O primeiro é um questionário formado por 8 perguntas sobre a intensidade da tosse, dispneia, e qualidade de vida, onde o resultado final está compreendido entre 0-40, enquanto o segundo apresenta 5 graus de dispneia (0-4) com uma breve descrição de cada. Para a classificação ABE apenas é necessária uma das avaliações<sup>[32]</sup>. Na Figura 3 verifica-se um breve resumo das classificações GOLD e ABE.

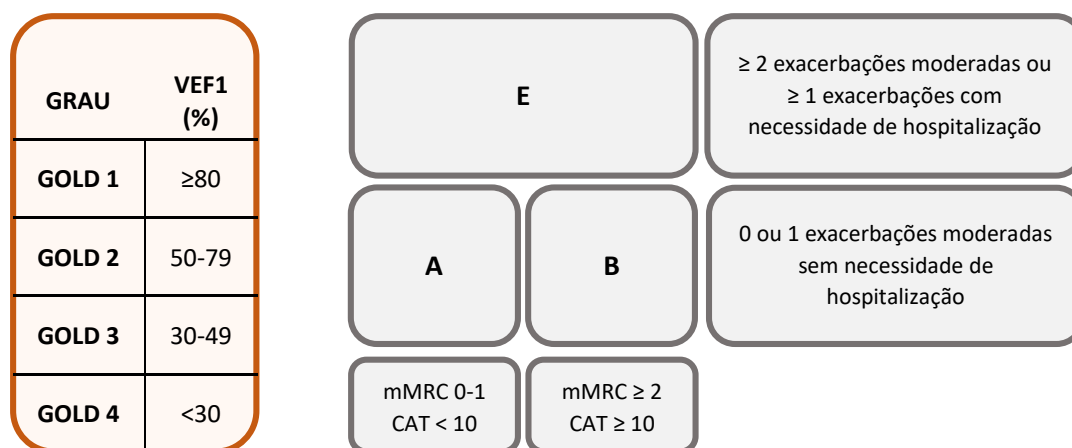


Figura 3- Sistema de avaliação GOLD/ABE<sup>[32]</sup>

Assim, um indivíduo com um VEF1 < 30%, um resultado CAT™ ≥ 10 e com 2 exacerbações moderadas durante o ano pode ser classificado como grau GOLD 4, grupo E.



### 1.3. Tratamentos e prevenção

Conforme as guidelines GOLD, uma intervenção farmacológica englobando agonistas  $\beta_2$  e antagonistas muscarínicos apresenta benefícios para a redução dos sintomas agudos da DPOC<sup>[32]</sup>.

Tanto os agonistas  $\beta_2$  como os antagonistas muscarínicos vão relaxar a musculatura lisa das vias respiratórias, contrariando a broncoconstrição. Os agonistas  $\beta_2$  vão, através da estimulação dos recetores adrenérgicos  $\beta_2$ , aumentar a quantidade de AMP cíclica, promovendo a broncodilatação. Já os antagonistas muscarínicos vão inibir a ação da acetilcolina nos recetores muscarínicos M3, havendo também um aumento de AMP cíclica. É preferencial a coadministração diária dos dois tipos de broncodilatadores de longa duração ao invés de broncodilatadores de curta duração, pois melhora significativamente a função respiratória, aumenta o VEF1 e reduz o número de sintomas e exacerbações<sup>[32]</sup>.

A adição de corticosteroides à terapia broncodilatadora mostrou um menor declínio da função respiratória, reduzindo as exacerbações. A conjugação de corticosteroides inalados com agonistas  $\beta_2$  de longa duração demonstrou ser mais eficaz no controlo no agravamento dos sintomas da DPOC em vez dos componentes isolados. No entanto os corticosteroides inalados alteram o microbioma respiratório, enfraquecendo o sistema imunitário, aumentando a prevalência de infeções. Assim sendo, apenas é recomendado a doentes privados de infeções respiratórias recorrentes, com histórico de hospitalizações relacionadas à DPOC, com uma contagem de eosinófilos maior que 300 células por  $\mu\text{L}$  e que apresentem 2 ou mais casos de exacerbações moderadas por ano<sup>[32]</sup>.

Dado que o fumo do tabaco é uma das principais causas da DPOC, uma intervenção não farmacológica passa pela cessação de fumar ou da exposição direta ao mesmo. A imunização também consta como prevenção, seguindo as recomendações do plano de vacinação, com foque em agentes patogénicos pulmonares<sup>[30]</sup>. Também a prática de exercício físico, oxigenoterapia de longa duração, ventilação não invasiva, terapia para redução do volume pulmonar e transplante pulmonar oferecem uma forma de intervir na DPOC<sup>[30, 32]</sup>.

Ainda, o uso de mucolíticos num período mínimo de 2 meses, com especial atenção à carbocisteína, mostrou ser uma alternativa adjuvante ao tratamento da DPOC com a redução na exacerbação dos sintomas, pelo facto de ser capaz de modular a função das

mucinas e dos cílios, oferecendo uma proteção celular, que por consequência proporciona a capacidade de neutralizar agentes infecciosos e o stress oxidativo. Apresenta também características anti-inflamatórias e potencia o efeito dos corticosteroides<sup>[33]</sup>.

## **2. Pertússis**

### **2.1. Introdução**

A tosse convulsa, também denominada de tosse coqueluche ou pertússis, caracteriza-se por uma infeção respiratória de origem bacteriana causada pelas toxinas produzidas da *Bordetella pertussis*, propagando-se através de gotículas no ar, por indivíduos numa fase inicial da doença. É extremamente contagiosa e endémica pelo mundo, com tendência cíclica, atingindo picos a cada 3-5 anos<sup>[34]</sup>.

Geralmente afeta uma população mais jovem, sendo mais predominante em lactentes, crianças e adolescentes, uma vez que a incidência é elevada neste grupo específico<sup>[34]</sup>. Também se constam a maioria das hospitalizações nesta faixa etária. É particularmente perigosa em recém-nascidos e lactentes podendo acarretar danos pulmonares e neurológicos permanentes, deficiências nutricionais ou morte. Complicações pulmonares apresentam uma ocorrência mais frequente, com infeções adicionais de pneumonia, hipertensão pulmonar e falência respiratória<sup>[35]</sup>.

A pertússis tem ressurgido recentemente atingindo cada vez mais a população adulta. Nos primeiros 4 meses e meio de 2024, Portugal sofreu um aumento de novos casos reportados de pertússis (265 casos), relativamente à totalidade dos anos anteriores como 2023 (22 casos) e 2019 (66 casos). Em 2024 a pertússis afetou todos os grupos etários, com a maioria dos casos confirmados em indivíduos de idade inferior a 20 anos e vacinados<sup>[36]</sup>.

### **2.2. A bactéria *Bordetella pertussis***

A *B. pertussis* é um bacilo gram-negativo com um período de incubação entre 7 a 10 dias, sendo a infeção caracterizada por 3 fases: a catarral, paroxística e de convalescência<sup>[37]</sup>. A fase catarral consiste no aparecimento de catarro, rinorreia, podendo surgir uma ligeira febre ou tosse e espirros durante 1 a 2 semanas. A fase paroxística é marcada pela tosse persistente, tosse esta que vai intensificando, aumentando

gradualmente a sua frequência e severidade, podendo gerar repetidas crises de tosse, deixando o indivíduo ofegante com falta de ar, geralmente apresenta uma duração de 1 a 6 semanas. Cianose e vômitos podem ser uma consequência destas crises<sup>[35, 37]</sup>. Finalmente, a fase de convalescência caracteriza-se pelo desaparecimento gradual dos sintomas por várias semanas<sup>[37]</sup>. Na Figura 4 pode-se observar os sintomas presentes em cada fase da doença.

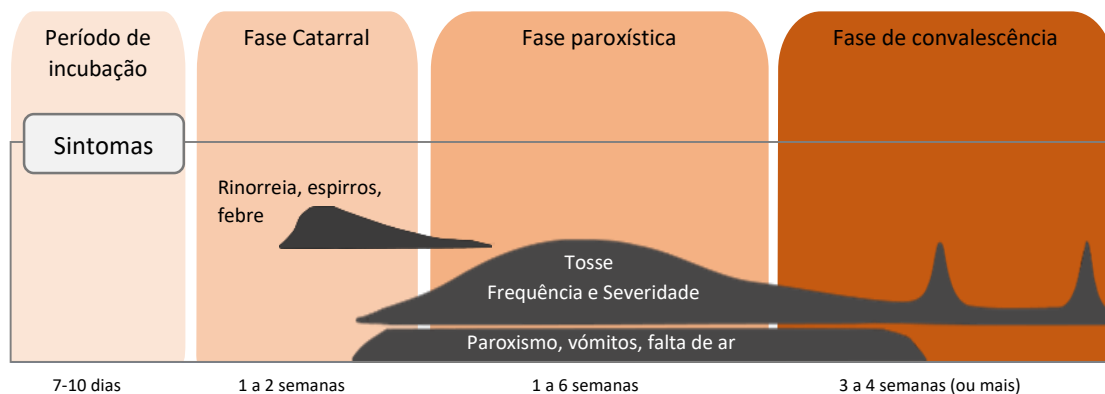


Figura 4- Sintomas em cada fase da doença<sup>[37]</sup>

Esta bactéria contém vários antígenos como toxina pertússica (TP), hemaglutininas filamentosas (HFA), pertactinas, aglutinogénios das fimbrias, toxinas adenilato ciclase, citotoxinas traqueais, toxinas termolábeis e endotoxinas que são necessários para o organismo induzir uma infeção<sup>[35]</sup>.

Através das HFA, pertactinas e das fimbrias, a bactéria vai aderir ao epitélio ciliado respiratório, e por consequência, as citotoxinas traqueais vão paralisar e danificar o epitélio<sup>[35]</sup>. A TP é composta pelos domínios A (subunidade S1) e B. Após a endocitose da TP na célula, esta vai ser transportada para o retículo endoplasmático, onde o ATP se liga ao domínio B, dividindo os 2 domínios. No citosol, a subunidade S1 vai hidrolisar o NAD<sup>+</sup> celular, que vai libertar a parte ADP-ribose, sendo transferida para a proteína G, promovendo a desregulação da mesma, que por sua vez previne a inibição da adenilato ciclase, havendo uma acumulação intracelular de AMP cíclico, interferindo com a resposta imune, provocando linfocitose, sensibilidade às histaminas e inibição da fagocitose. Também a toxina adenilato ciclase afeta a sinalização celular pela acumulação de AMP

cíclico através da estimulação do seu domínio adenilato ciclase após a toxina ser incorporada na membrana celular do hospedeiro<sup>[38]</sup>.

### **2.3. Diagnóstico e tratamento**

O diagnóstico de pertússis passa pela deteção por PCR numa fase inicial da doença, podendo ser realizado desde o início da fase catarral. A pesquisa através de uma cultura bacteriana não é idealmente aconselhada numa fase inicial da doença, sendo preferencial a sua utilização aquando o aparecimento de tosse. Também a serologia, usualmente utilizada em ensaios clínicos ou estudos epidemiológicos, é um método de diagnóstico, dependente dos níveis de anticorpos no soro. É usualmente usado durante a fase de convalescência devido ao elevado número de anticorpos presentes<sup>[35]</sup>.

Relativamente a tratamentos disponíveis para a pertússis, destaca-se o uso de antibióticos, especificamente macrólidos como azitromicina e claritromicina. Idealmente o uso de macrólidos deveria ser introduzida no início dos sintomas, com objetivo de diminuir a duração e severidade da infeção<sup>[35]</sup>.

No entanto existem algumas estirpes de *B. pertussis* resistentes a macrólidos com prevalência acrescida na China, tendo sido observada ocasionalmente em outras regiões<sup>[35]</sup>.

### **2.4. Plano de prevenção**

Uma vez que a imunização é a forma mais eficaz de prevenção contra a pertússis, a vacina da DTPa contra a difteria (D), o tétano (T) e pertússis acelular (Pa), que em Portugal, de acordo com o Programa Nacional de Vacinação, devem ser administradas 5 doses da vacina aos 2, 4, 6 e 18 meses e 5 anos de idade<sup>[39]</sup>. Visto que durante os primeiros 2 meses de vida, o lactente está desprovido de uma proteção contra a pertússis, estando mais suscetível a uma infeção e consequentemente em risco de vida, existe a recomendação da administração da vacina DTPa em grávidas para a proteção do feto<sup>[34, 35, 39]</sup>. A administração desta vacina durante a gravidez, vai resultar num aumento de anticorpos que atravessam a placenta, e, por consequência numa melhor proteção nos primeiros 2 meses de vida. Existe apenas um obstáculo nesta situação, com a diminuição moderada da resposta dos

anticorpos do lactente após a administração da primeira e segunda dose da vacina, sem alteração da terceira à quinta dose<sup>[35]</sup>. No entanto, é preferível a administração da vacina durante a gravidez, mesmo com o conhecimento de um risco de uma resposta imune diminuída por 4 meses.

Contudo, como a vacina da DTPa abrange e cobre uma faixa etária apenas até os 5 anos de idade, é esperado uma diminuição da resposta imune contra o agente patogénico ao longo dos anos<sup>[39, 40]</sup>. No Programa Nacional de Vacinação consta a administração de doses de reforço da vacina apenas contra o tétano e difteria aos 10 anos e em cada 20 anos a partir dos 25 anos, passando a ser uma dose decenal a partir dos 65 anos<sup>[39]</sup>.

No entanto, certos países ocidentais, um programa de imunização recomenda uma dose de reforço da vacina da DTPa de 10 em 10 anos, especialmente a grupos de risco, como indivíduos que sofrem de DPOC, substituindo a vacina contra o tétano e difteria<sup>[40]</sup>.

## **2.5. Vacina de célula inteira vs. vacina acelular**

Na década de 1940, a descoberta de vacinas contra a pertússis feitas a partir de suspensões de organismos inativos, ou seja, compostas pela célula inteira da pertússis (*wP*), mostraram eficácia clínica, ficando disponíveis juntamente com a vacina contra a difteria e tétano (DTP). Com a introdução da vacina DTP, os casos de pertússis e mortalidade reduziram significativamente. No entanto, na administração da vacina *wP*, ocorriam efeitos secundários frequentes como edema, eritema e dor no local de injeção, febre, sonolência, irritabilidade e choro prolongado e inconsolável. Estes efeitos adversos ocorriam aproximadamente em metade da população na administração da vacina DTP. Foram reportadas reações adversas graves, como encefalopatias agudas ou convulsões febris, sendo que as toxinas tanto da difteria como do tétano apresentam uma percentagem excessivamente baixa na evolução destes efeitos<sup>[35]</sup>.

Em certos estudos realizados com vacinas acelulares, não só se demonstrou uma segurança superior, devido a uma redução significativa de casos com efeitos secundários graves, como também uma eficácia significativamente superior<sup>[35]</sup>. Estes parâmetros revelam-se importantes, uma vez que se trata de uma vacina que deve ser administrada nos primeiros meses do lactente.

Portanto, na década de 1980, com o desenvolvimento de vacinas acelulares, eventualmente, a vacina da DTP foi substituída pela DTPa. Inicialmente, a meados da década de 1970 no Japão, no processo de desenvolvimento da porção Pa, esta era composta predominantemente por HFA e TP inativas. Nos anos seguintes a porção Pa continha partes iguais de ambas, podendo conter pertactina e proteínas das fimbrias<sup>[35]</sup>.

Relativamente à comparação entre vacinas, compostas de células inteiras ou acelulares, utilizando o modelo animal na infecção com *B. pertússis*, verificou-se um aumento da resposta dos linfócitos Th1 e Th17 após a infecção natural ou após a vacinação com a *wP*, já a administração da vacina acelular leva a uma estimulação da resposta mediada por linfócitos Th2 e Th17<sup>[35]</sup>. A resposta imune mediada pelos linfócitos Th1 e Th17 é necessária para uma imunização ideal. Uma vez que Th1 é antagonista de Th2 e vice-versa, a resposta mediada com Th2 demonstrou não melhorar significativamente a proteção<sup>[35, 41]</sup>.

Ainda, relativamente ao modelo animal usado, apesar da vacina *wP* apresentar efeitos adversos mais fortes, quando infetados, havia uma menor colonização nasofaríngea do agente patogénico e também uma neutralização da bactéria mais rápida, enquanto que os animais administrados com a vacina acelular, após uma infecção, apresentavam ligeiros sintomas, porém possuíam uma forte colonização nasofaríngea, facilitando a propagando da bactéria<sup>[35]</sup>.

### **3. DPOC e Pertússis**

O diagnóstico da DPOC é geralmente realizado quando os sintomas estão exacerbados, ou seja, agravados numa fase avançada da patologia, usualmente numa população adulta a idosa, onde também é esperado verificar uma diminuição da reposta imunológica. Por isso é necessária uma especial atenção a doentes com DPOC, uma vez que demonstram um risco acrescido de contrair pertússis, que por consequência leva a um aumento da incidência nesta população e a um maior número de hospitalizações<sup>[29, 40]</sup>.

Pode-se caracterizar como um ciclo vicioso, uma vez que doentes crónicos já debilitados e suscetíveis a pertússis, vão apresentar um agravamento dos sintomas da DPOC após entrada do agente infeccioso, que por sua vez torna os indivíduos ainda mais suscetíveis a contrair outro tipo de infeções, havendo simultânea progressão da DPOC e da

infecção. Este ciclo de múltiplas infecções pode ser suportado pela presença de IgG anti-TP em testes serológicos num grupo de indivíduos com DPOC, evidenciando um histórico de infecções persistente. Uma vez que a IgG é um anticorpo de resposta secundária, com tendência a diminuir os seus níveis serológicos quando não exposta nem ao agente infeccioso nem a uma vacina, seria de esperar uma IgG não detetável. No entanto após repetidas exposições, os níveis de IgG elevam-se devido à reativação das células de memória, explicando os resultados obtidos em indivíduos com DPOC<sup>[40]</sup>.

Relativamente ao tratamento da DPOC, sabe-se que tanto os agonistas  $\beta_2$  como os antagonistas muscarínicos vão aumentar a quantidade de AMP cíclica, mimetizando a ação das toxinas pertússicas e adenilato ciclase, explicando uma das razões pela debilitação da imunidade destes doentes<sup>[32, 38]</sup>. Também o uso de corticosteroides inalados na terapia, debilitam o sistema imune, devido à capacidade de alterar o microbioma respiratório, aumentando a probabilidade de contrair infecções, como a pertússis<sup>[32]</sup>.

Uma vez que as 5 doses da vacina DTPa são administradas durante a infância, com o avançar da idade, a proteção serológica tem tendência a diminuir, havendo a possibilidade de indivíduos infecciosos assintomáticos ou doentes com DPOC (pois os sintomas da pertússis mimetizam os da DPOC) se tornarem reservatórios da bactéria, podendo transmitir a uma população debilitada ou ainda não vacinada como lactentes de idade inferior a 2 meses<sup>[40]</sup>.

A pertússis é especialmente perigosa em recém-nascidos e lactentes, pois apesar de ser uma infecção altamente contagiosa, a mesma provoca danos pulmonares graves e irreversíveis, com sequelas como a DPOC, ou seja, a pertússis pode se caracterizar como um fator de risco para o desenvolvimento de DPOC<sup>[35]</sup>. Portanto, um lactente ainda não vacinado apresenta uma maior probabilidade de vir a desenvolver DPOC, devido aos danos causados pela pertússis.

#### **4. Conclusão**

Devido às sérias sequelas e mortalidade causada pela *B. pertussis*, especialmente durante a infância, a vacinação contra este microrganismo é urgente para prevenir danos no organismo, como o desenvolvimento de uma doença crónica grave, progressiva e irreversível como a DPOC.

Portanto, deve-se procurar medidas de prevenção da pertússis através de planos de vacinação que ofereça uma imunização duradora, com capacidade de proteger do transporte e transmissão, como as vacinas *wP*, mantendo os níveis de segurança da atual vacina acelular.

Também, devido a uma diminuição da resposta imune ao avançar da idade, é importante apelar à instalação de programas de vacinação com doses de reforço contra a *B. pertussis*, especialmente em grupos suscetíveis a infecções como indivíduos com DPOC.

Finalmente, também apelar à realização de um diagnóstico precoce da DPOC, especialmente em indivíduos fumadores, com objetivo de melhor evitar futuras, repetidas e persistentes infecções no trato respiratório, que consequentemente podem agravar o estado da doença.



## **Tema 2. O uso da quetiapina como tratamento de psicoses na Doença de Parkinson**

### **1. Doença de Parkinson**

#### **1.1. Introdução**

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa, caracterizada primeiramente por tremores, bradicinesia, ou seja, movimentos voluntários letárgicos, e rigidez, seguida por uma instabilidade postural. Associado a uma progressão da doença a nível neurológico, pode ocorrer comprometimento de funções cognitivas e desencadear depressão e/ou ansiedade, perturbações de memória, demência, psicose e distúrbios no sono. É geralmente idiopática e detetada numa faixa etária adulta envelhecida, sendo que apenas 5 a 10% dos casos apresentam causas genéticas, frequentemente verificados em doentes mais novos<sup>[42]</sup>. Uma vez que a doença não afeta apenas neurónios motores, mas também neurónios serotoninérgicos, noradrenérgicos e colinérgicos, numa fase avançada, acaba por afetar a maior parte dos tecidos no organismo<sup>[42]</sup>.

A DP explica-se pela degeneração dos neurónios dopaminérgicos na substância negra, responsável pela função motora e cognitiva, e pela presença de corpos de Lewy<sup>[42]</sup>. Os corpos de Lewy caracterizam-se pela inclusão da proteína alfa-sinucleína nas células neuronais, que, devido a anomalias no *folding* das proteínas, formam-se agregados fibrilares, contribuindo para a toxicidade e neurodegeneração<sup>[43]</sup>. Devido à sua toxicidade, os corpos de Lewy capturam uma mistura de componentes, como mitocôndrias, autofagossomas, endossomas e vesículas lisossomais, que impede o funcionamento normal da célula<sup>[43]</sup>. Esta acumulação atrasa os mecanismos de degradação celular, como a apoptose e autofagia, resultando num aumento do stress oxidativo e degeneração neuronal<sup>[43]</sup>.

#### **1.2. Diagnóstico e Avaliação**

O diagnóstico da DP é geralmente realizado através de uma avaliação clínica dos sintomas motores, sendo também útil a realização de uma ressonância magnética para um

diagnóstico diferencial<sup>[42, 44]</sup>. Contudo, a administração de levodopa em casos de suspeita de DP pode servir como uma ferramenta adicional de diagnóstico, dependendo da resposta do indivíduo. Uma vez que a levodopa repõe os níveis de dopamina, espera-se observar uma resposta clara e evidente em doentes com DP, com a melhoria dos sintomas motores<sup>[42]</sup>.

A avaliação da DP geralmente inicia-se com o histórico e observação de sintomas presentes no estado físico do indivíduo<sup>[42]</sup>. Através da avaliação *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) publicada pela *International Parkinson and Movement Disorder Society* é possível a quantificação do estado mental, comportamental, motor e não-motor experienciados diariamente pelo doente através de questionários. Ainda, é feita uma avaliação motora observada por um examinador, com parâmetros como a fala, tremores, rigidez, marcha, postura e movimentos<sup>[45]</sup>. Esta avaliação é relevante para o fornecimento de uma terapia adequada e ajustada ao doente<sup>[42]</sup>.

### 1.3. Tratamento

A DP é uma doença progressiva sem cura, embora existam tratamentos para atenuar e melhorar os sintomas. No entanto, a qualidade de vida destes doentes raramente é considerada ótima. À medida que a DP progride, vai afetando outros sistemas para além do nervoso, agravando os sintomas motores e comportamentais, o que torna necessário uma monitorização contínua para garantir uma terapia adequada e ajustada a cada doente<sup>[42]</sup>.

A maioria dos medicamentos antiparkinsónicos oferece um bom controlo dos sintomas durante 3 a 6 anos. Com a progressão da doença, a eficácia desses medicamentos tende a diminuir, em parte devido ao desenvolvimento de resistência à terapia, o que pode levar fenómenos de “on/off” na resposta à medicação<sup>[42, 46]</sup>.

De acordo com as guidelines publicadas pela *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) em 2017, apesar da levodopa ser o fármaco principal no tratamento da DP, a terapêutica pode conter outros medicamentos, como agonistas dopaminérgicos e inibidores da MAO-B, para um melhor controlo e eficácia da terapêutica<sup>[44]</sup>.

Uma vez que a dopamina é incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica para exercer atividade no sistema nervoso central, são utilizados **percursores** da mesma, como a **levodopa**. No cérebro, através de descarboxilação, a levodopa é convertida em dopamina<sup>[46]</sup>. Assim a levodopa permite o aumento dos níveis de dopamina no cérebro, sendo recomendado o seu uso quando os sintomas motores se apresentam visíveis<sup>[44]</sup>.

Tanto a **carbidopa** como a **benserazida** são fármacos que não apresentam um efeito antiparkinsoniano quando administrados isoladamente, uma vez que são muito polares e incapazes de atravessar a barreira hematoencefálica. No entanto, como são **inibidores periféricos da dopa descarboxilase**, ou seja, agentes conservadores da dopamina, ambos são capazes de inibir a descarboxilação extracerebral da levodopa, resultando num aumento do tempo de semi-vida da levodopa e numa maior biodisponibilidade plasmática da mesma para ser transportada ao cérebro<sup>[46, 47]</sup>. Assim, a **carbidopa** e a **benserazida** permitem, indiretamente, numa redução da quantidade da levodopa a administrar.

Fármacos combinados com levodopa devem ser iniciados na menor dose existente (por vezes fracionando os comprimidos) administrada no mínimo 3 vezes ao dia. Para um ajuste de posologia, recorrer a um gradual aumento da dose<sup>[46, 47]</sup>. No entanto, com o gradual aumento da dose, apesar de raro, pode-se desenvolver síndrome de desregulamento da dopamina, que leva a um uso incorreto da medicação e ao seu abuso, excedendo a dose necessária, resultando em discinesias graves<sup>[42, 46, 47]</sup>. Pode também desencadear, mais frequentemente, efeitos secundários como movimentos involuntários comparativamente à administração isolada da levodopa, necessitando de reduzir a dose diária do fármaco combinado<sup>[46]</sup>.

São verificados fenómenos “*on/off*” em doentes com tratamento prolongado com levodopa isolada ou combinada com **inibidores da dopa descarboxilase**<sup>[46]</sup>. Estes fenómenos baseiam-se na flutuação da resposta medicamentosa ao longo do dia, com a ocorrência de discinesias devido ao pico da dose e um efeito de deterioração de “fim-de-dose” caracterizado no aparecimento dos sintomas da DP, como os tremores<sup>[46, 47]</sup>. Portanto, é recomendado a administração de comprimidos ou cápsulas de libertação prolongada para reduzir o tempo “*off*”, substituindo-o pelo tempo “*on*”<sup>[46, 47]</sup>. No entanto, o doente está propenso a ser alvo de discinesias mais frequentemente, podendo ser necessário aumentar o intervalo entre doses<sup>[47]</sup>.

A monoamina oxidase B (MAO-B) tem como função a metabolização intracerebral da dopamina. Portanto, quando os sintomas motores ainda não impacta a qualidade de vida dos doentes, ou seja, numa fase inicial da doença ainda com produção de dopamina, pode ser recomendado o uso de **inibidores da MAO-B**<sup>[44]</sup>. Uma vez que os níveis de MAO-B podem estar compreendidos desde normais a elevados num indivíduo com DP, é aconselhado tanto o uso isolado como combinado de inibidores da MAO-B, prevenindo a formação de ROS e a degradação da dopamina, aumentando a sua biodisponibilidade<sup>[44, 48]</sup>.

A selegilina, rasagilina e a safinamida são os inibidores da MAO-B mais utilizados no tratamento da DP, podendo, também, ser administrados como adjuvantes à levodopa em casos onde o doente desenvolve fenómenos “*on/off*” ou discinesias<sup>[44, 48]</sup>.

Assim como os inibidores da MAO-B, os **agonistas da dopamina** estão apenas recomendados em doentes em início de tratamento ou como adjuvante em fenómenos “*on/off*” ou discinesias<sup>[44]</sup>. Estes agonistas vão mimetizar a ação da dopamina, através da estimulação de recetores dopaminérgicos, como o recetor D1 no caso de agonistas derivados da ergotamina, D3 nos não derivados da ergotamina e D2 em ambos<sup>[49]</sup>.

Mais recentemente os alcaloides derivados da ergotamina tem sido desaconselhado na DP, devido a grave efeitos adversos como a fibrose cardíaca e pulmonar com o uso crónico <sup>[44, 50]</sup>. Portanto, alcaloides não derivados da ergotamina, como o pramipexol e o ropinirol, são os mais frequentemente prescritos na doença<sup>[44, 49]</sup>.

A **amantadina** apresenta efeitos de **libertação de dopamina** e **inibição da recaptação da dopamina**, fazendo-a permanecer mais tempo na fenda sináptica<sup>[51]</sup>. Como requer a integridade funcional dos neurónios dopaminérgicos, é recomendada na fase inicial, quando o único sintoma a controlar são os tremores<sup>[42, 44]</sup>. Mas também pode ser prescrita em situações combinadas com levodopa após fenómenos “*on/off*” ou discinesias<sup>[42, 44, 51]</sup>.

Ainda, o uso combinado de **inibidores da COMT** com levodopa, pode oferecer uma alternativa aos inibidores da metabolização da dopamina, uma vez que a COMT também é um metabolizador da dopamina<sup>[44]</sup>. Existem formulações de **inibidores da COMT**, como a entacapona, combinadas com levodopa e carbidopa, e é indicada numa situação onde

ainda não ocorreu estabilização dos sintomas com o tratamento de apenas levodopa e carbidopa ou outro inibidor da dopa descarboxilase. Isto porque, quando há inibição da dopa descarboxilase, a COMT passa a ser a principal via metabólica da dopamina, formando um metabolito da levodopa potencialmente nocivo<sup>[52]</sup>.

Também, devido aos danos que a DP causa pelo organismo, pode ser aconselhado certos medicamentos para o controlo de<sup>[42, 44]</sup>:

- Sonolência diária com modafinil.
- Demência com inibidores da colinesterase.
- Hipotensão ortostática com midodrina, após a verificação da medicação que o doente toma, pois, antidepressivos, anti-hipertensores, medicamentos dopaminérgicos e anticolinérgicos contribuem para a redução da tensão arterial.
- Obstipação com polietilenoglicol.
- Sialorreia (excesso de produção de saliva) com brometo de glicopirrónio.
- Depressão e ansiedade com alguns SSRI.
- Cansaço com metilfenidato.
- Psicoses com quetiapina ou clozapina.

## **2. Uso de quetiapina na Doença de Parkinson**

### **2.1. A quetiapina**

A quetiapina está indicada no tratamento da esquizofrenia, perturbação bipolar e como terapia adjuvante na perturbação depressiva *major*. No entanto pode também ser utilizada para regularizar distúrbios de ansiedade, psicose em indivíduos com DP, insónia, stress pós-traumático, ansiedade, agitação ou agressão em doenças psiquiátricas<sup>[53, 54]</sup>.

A quetiapina é um antipsicótico atípico que apresenta afinidade aos recetores dopaminérgicos D1 e D2 e serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>, sendo antagonista dos recetores D2 e 5-HT<sub>2</sub><sup>[53, 54]</sup>. Comparativamente aos antipsicóticos típicos, a quetiapina apresenta um baixo risco de provocar efeitos extrapiramidais indesejáveis devido a uma maior seletividade aos recetores 5-HT<sub>2</sub> comparativamente aos recetores D2<sup>[54]</sup>. No entanto, ocorre comumente sonolência, sedação e tonturas, hipotensão ortostática e taquicardia devido ao

antagonismo dos recetores H1 e  $\alpha 1$ <sup>[53]</sup>. Decorrente do antagonismo dos recetores  $\alpha 1$ , a toma diária da quetiapina pode desencadear doenças coronárias, acidente vascular cerebral e miocardite<sup>[53]</sup>.

## **2.2. Doença de Parkinson e antipsicóticos**

De acordo com as guidelines NICE, a quetiapina pode ser utilizada como terapia adjuvante em casos de psicose relacionada à DP em indivíduos sem comprometimento cognitivo<sup>[44]</sup>.

Também pode ser recomendado o uso de clozapina, também um antipsicótico atípico, quando o tratamento com quetiapina não é eficaz<sup>[44]</sup>. No entanto, não é recomendado o uso nem de olanzapina nem de antipsicóticos típicos, como fenotiazinas e butirofenonas<sup>[44]</sup>. No caso da olanzapina, apesar de ser um antipsicótico atípico, apresenta uma afinidade mais elevada para os recetores D2 comparativamente à quetiapina e à clozapina, causando mais efeitos extrapiramidais como os antipsicóticos típicos<sup>[55]</sup>.

Comparativamente a antipsicóticos típicos, com a administração crónica de quetiapina, a mesma não produz hipersensibilidade dos recetores D2<sup>[54]</sup>. Esta informação é relevante, pois, devido à hipersensibilização do recetor, os antipsicóticos típicos desenvolvem mais facilmente discinesia tardia, que se caracteriza por movimentos involuntários descontrolados, devido a um bloqueio mais forte dos recetores dopaminérgicos<sup>[54, 56]</sup>. Enquanto que a quetiapina apenas produz uma ligeira catalepsia, ou seja, uma ligeira incapacidade de movimentação e, geralmente, transitória<sup>[54]</sup>. Assim, a quetiapina apresenta-se como uma escolha preferencial na coadministração de medicamentos dopaminérgicos, uma vez que apresenta uma menor probabilidade de piorar sintomas motores, como os tremores<sup>[44]</sup>.

Também, uma vez que apresenta seletividade pelo sistema límbico, a quetiapina não inibe os neurónios dopaminérgicos da substância negra numa situação de administração crónica<sup>[54]</sup>. Apresentando mais uma razão para a escolha da quetiapina na DP.

Numa população idosa, a quetiapina deve ser utilizada com precaução durante a fase inicial da terapia, podendo ser necessária um ajuste da posologia, reduzindo a dose diária e introduzindo-a lentamente, por exemplo, 2 comprimidos diários de 25mg em vez

de 1 comprimido de 50mg<sup>[54]</sup>. Isto, porque doentes idosos mostram uma eliminação plasmática média da quetiapina reduzida em 30-50% comparativamente a uma população mais jovem<sup>[54]</sup>.

Adicionalmente, em doentes idosos com DP, é recomendado a utilização da quetiapina durante o menor período de tempo possível<sup>[44, 54]</sup>. Havendo a necessidade de reavaliar a necessidade do uso de antipsicóticos, pelo menos, num intervalo de 6 em 6 semanas, devido a possíveis efeitos extrapiramidais<sup>[44]</sup>.

### **2.3. Interação da quetiapina com medicamentos antiparkinsonianos**

Na DP, a terapia com levodopa combinada com carbidopa é usualmente a mais utilizada no controlo da doença, devido à sua eficácia<sup>[44]</sup>. No entanto a mesma pode provocar distúrbios psicóticos, podendo piorar uma psicose pré-existente ou desencadear uma<sup>[46]</sup>. Portanto, a quetiapina quando coadministrada com a formulação combinada de levodopa e carbidopa, pode potenciar efeitos secundários frequentes comuns a ambos, como a indução da sonolência e a hipotensão ortostática<sup>[46, 54]</sup>. No caso da hipotensão ortostática também é necessário um cuidado acrescido quando a coadministração de inibidores da MAO-B que também induzem uma diminuição da tensão arterial<sup>[46]</sup>.

Ainda, antipsicóticos que tenham alguma ação no bloqueio dos recetores D2, podem interferir na eficácia da levodopa, reduzindo os seus níveis<sup>[46]</sup>. No entanto, como a quetiapina não tem tanta afinidade para este tipo de recetores, as complicações podem ser menos graves, relativamente a antipsicóticos típicos<sup>[46]</sup>.

Contudo, com a administração de antipsicóticos, é fundamental estar ciente da síndrome maligna dos neurolépticos, um efeito adverso raro, mas potencialmente grave, que está associado ao uso de antipsicóticos<sup>[54]</sup>. Caso ocorra, deve-se interromper o tratamento imediatamente, e considerar a utilização de relaxantes musculares, como agonistas dopaminérgicos ou a amantadina, conforme o indicado<sup>[49, 54]</sup>.

Portanto, apesar da maior afinidade pelos recetores serotoninérgicos por parte da quetiapina, haverá sempre algum bloqueio dos recetores D2. Por isso, para contrariar alguns dos efeitos extrapiramidais causados pela quetiapina, pode ser recomendado novamente a coadministração de agonistas dopaminérgicos<sup>[49]</sup>. Contudo, esta abordagem pode resultar numa exacerbação dos sintomas psicóticos<sup>[49]</sup>.

Portanto, quando o aparecimento de psicoses é crucial um acrescido cuidado nestes doentes, com a necessidade de monitorização.

### **3. Conclusão**

Na gestão diária dos pacientes com DP, o farmacêutico desempenha um papel fundamental, na monitorização da medicação, procurando evitar qualquer tipo de reações farmacológicas, uma vez que a DP engloba vários sistemas para além do nervoso, resultando numa terapêutica extensa e complexa.

Ainda, é crucial manter uma comunicação clara e aberta com os doentes, transmitindo informações relevantes sobre a doença e as suas possíveis complicações, contribuindo para uma melhor compreensão e adesão à terapêutica. Também é essencial englobar a família e o cuidador do doente desde o início da doença, com objeto de educá-los sobre a mesma, encorajando-os a participar ativamente nas decisões terapêuticas.

Portanto, juntos, estes elementos podem auxiliar para uma melhoria na qualidade de vida e da gestão da DP e as suas complicações.



## Conclusão global

O estágio curricular marca a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, onde pude aplicar alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo de cinco anos na prática profissional, com a oportunidade de experienciar de perto as realidades da farmácia comunitária e hospitalar, adquirindo novos conhecimentos e competências essenciais para o futuro.

Na Farmácia Barreiros Bessa, tive a oportunidade de vivenciar o funcionamento diário de uma farmácia comunitária, onde a organização do *backoffice* se revelou crucial para a eficiência das atividades diárias. Esta experiência reforçou a importância do papel do farmacêutico na sociedade, permitindo-me desenvolver uma proximidade maior com o utente, seja no ato da dispensa de medicamentos e produtos de saúde ou no aconselhamento farmacêutico.

Nos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Luz Arrábida, entrei em contacto com uma realidade bastante distinta, pautada por uma abordagem multidisciplinar focada na prestação dos melhores cuidados ao doente. Neste ambiente, o farmacêutico assume especial importância no acompanhamento e monitorização do doente, garantindo a segurança e adequação da medicação.

Durante estes seis meses de estágio, tive a oportunidade de consolidar e aplicar conhecimentos técnicos enquanto desenvolvia competências práticas essenciais. Esta experiência fortaleceu a minha confiança para abordar futuros desafios e garantiu-me uma base sólida para exercer o papel de profissional de saúde com responsabilidade e dedicação.

## Bibliografia

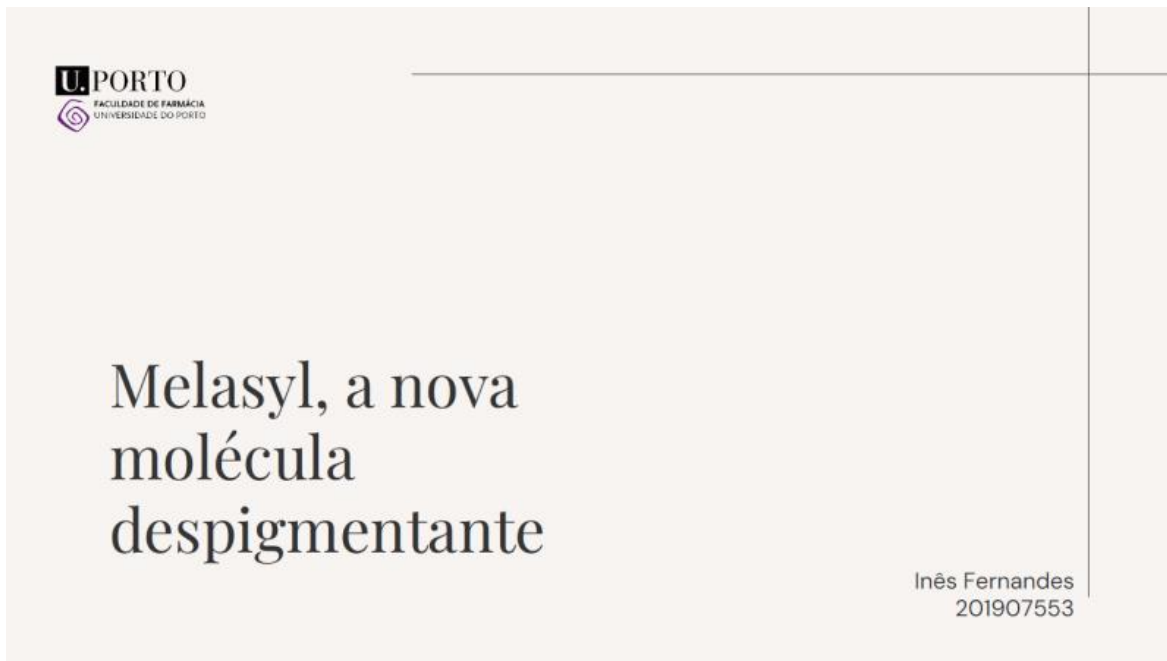
1. Moleiro, P., et al., *Abordagem Sindrômica das Infecções Sexualmente Transmissíveis em Adolescentes*. 2015.
2. Shannon, C.L. and J.D. Klausner, *The growing epidemic of sexually transmitted infections in adolescents: a neglected population*. *Curr Opin Pediatr*, 2018. **30**(1): p. 137-143.
3. Agwu, A., *Sexuality, Sexual Health, and Sexually Transmitted Infections in Adolescents and Young Adults*. *Top Antivir Med*, 2020. **28**(2): p. 459-462.
4. Van Gerwen, O.T., C.A. Muzny, and J.M. Marrazzo, *Sexually transmitted infections and female reproductive health*. *Nat Microbiol*, 2022. **7**(8): p. 1116-1126.
5. Fisher, J., *Demystifying hyperpigmentation: Causes, types, and effective treatments*. 2024, Harvard Medical School.
6. Sextius, P., et al., *2-Mercaptonicotinoyl glycine, a new potent melanogenesis inhibitor, exhibits a unique mode of action while preserving melanocyte integrity*. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2024. **37**(4): p. 462-479.
7. Videira, I.F., D.F. Moura, and S. Magina, *Mechanisms regulating melanogenesis*. *An Bras Dermatol*, 2013. **88**(1): p. 76-83.
8. de Dormael, R., et al., *2-Mercaptonicotinoyl glycine prevents UV-induced skin darkening and delayed tanning in healthy subjects: A randomized controlled clinical study*. *J Cosmet Dermatol*, 2024. **23**(5): p. 1745-1752.
9. Lee, J.M., *Advances in management of pediatric chronic immune thrombocytopenia: a narrative review*. *J Yeungnam Med Sci*, 2023. **40**(3): p. 241-246.
10. *Immune Thrombocytopenia* Pietras NM, Gupta N, Justiz Vaillant AA, et al. *Immune Thrombocytopenia*. [Updated 2024 May 5]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
11. Kuter, D.J., *The treatment of immune thrombocytopenia (ITP)—focus on thrombopoietin receptor agonists*. *Annals of Blood*, 2021. **6**.
12. Videira-Amaral, J.M., *Trombocitopenia e Trombocitose*, in *Tratado de Clínica Pediátrica*. 2022, Círculo Médico: Lisboa.
13. INFARMED, *Resumo das Características do Medicamento Lepicortinolo 5mg comprimido (aprovado em 22-04-2022)*.
14. INFARMED, *Resumo das Características do Medicamento Aerius 5mg comprimido revestido por película*.
15. INFARMED, *Resumo das Características do Medicamento Lenalidomida Generis 10mg cápsula (aprovado em 05-04-2024)*.
16. eVIQ, *Protocols: Multiple myeloma DRd (daratumumab subcutaneous lenalidomide dexamethasone) V.1*. 2024: Cancer Treatments Online, Cancer Institute NSW.
17. eVIQ, *Protocols: Multiple myeloma lenalidomide maintenance post autologous transplant V.3*. 2021: Cancer Treatments Online, Cancer Institute NSW.
18. Albagoush, S.A., C. Shumway, and A.M. Azevedo, *Multiple Myeloma*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
19. Fink, E.C. and B.L. Ebert, *The novel mechanism of lenalidomide activity*. *Blood*, 2015. **126**(21): p. 2366-9.
20. *Lenalidomide Pregnancy Prevention Programme*. 2022: Pathfinder risk management platform
21. INFARMED, *Resumo das Características do Medicamento Vancomicina Hikma 1000mg Pó para concentrado para solução para perfusão (aprovado em 18-04-2024)*.
22. *SHC Vancomycin Dosing Guide (aprovada 03-2023)*. 2015, Stanford Health Care.
23. INFARMED, *Resumo das Características do Medicamento Lovenox 40mg/0,4ml Solução injetável (aprovado em 06-02-2022)*.

24. Jupalli, A. and A.M. Iqbal, *Enoxaparin*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
25. NICE, *Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism*. NICE guideline [NG89]. 2018.
26. *Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 026/2012 - Profilaxia do Trombo Embolismo Venoso em Ortopedia*. 2012, Direção-Geral da Saúde: Lisboa.
27. NICE, *Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults*. NICE technology appraisal guidance [TA170]. 2009.
28. NICE, *Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults*. NICE technology appraisal guidance [TA245]. 2012.
29. Bettoncelli, G., et al., *The clinical and integrated management of COPD. An official document of AIMAR (Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease), AIPO (Italian Association of Hospital Pulmonologists), SIMER (Italian Society of Respiratory Medicine), SIMG (Italian Society of General Medicine)*. Multidiscip Respir Med, 2014. **9**(1): p. 25.
30. Kahnert, K., et al., *The Diagnosis and Treatment of COPD and Its Comorbidities*. Dtsch Arztebl Int, 2023. **120**(25): p. 434-444.
31. WHO, *The top 10 causes of death*. 2024, World Health Organization.
32. *Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention*. 2024, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
33. Pace, E., et al., *Clinical Efficacy of Carbocysteine in COPD: Beyond the Mucolytic Action*. Pharmaceutics, 2022. **14**(6).
34. *Expert Consultation on Pertussis*. 2012, European Centre for Disease Prevention and Control.
35. Decker, M.D. and K.M. Edwards, *Pertussis (Whooping Cough)*. J Infect Dis, 2021. **224**(12 Suppl 2): p. S310-S320.
36. Saúde, D.-G.d., *DGS alerta tosse convulsa*. 2024, Ordem dos Médicos.
37. Lauria, A.M. and C.P. Zabbo, *Pertussis*. [Updated 2022 Oct 7]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
38. Carbonetti, N.H., *Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of Bordetella pertussis and cell biology tools*. Future Microbiol, 2010. **5**(3): p. 455-69.
39. Saúde, S.N.d., *Programa Nacional de Vacinação*. 2023, Serviço Nacional de Saúde.
40. Blasi, F., et al., *The unmet need for pertussis prevention in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Italian context*. Hum Vaccin Immunother, 2020. **16**(2): p. 340-348.
41. Tesmer, L.A., et al., *Th17 cells in human disease*. Immunol Rev, 2008. **223**: p. 87-113.
42. Zafar, S. and S.S. Yaddanapudi, *Parkinson Disease*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
43. Mahul-Mellier, A.L., et al., *The process of Lewy body formation, rather than simply alpha-synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020. **117**(9): p. 4971-4982.
44. NICE, *Parkinson's disease in adults*. NICE guideline [NG71]. 2017.
45. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results*. Mov Disord, 2008. **23**(15): p. 2129-70.
46. INFARMED, *Resumo das Características do Medicamento Sinemet 25mg + 100 mg comprimido (aprovado em 26-04-2024)*.
47. INFARMED, *Resumo das Características do Medicamento Madopar 200mg + 50mg comprimido (aprovado em 17-03-2023)*.
48. Tong, J., et al., *Brain monoamine oxidase B and A in human parkinsonian dopamine deficiency disorders*. Brain, 2017. **140**(9): p. 2460-2474.
49. Choi J, Horner KA. *Dopamine Agonists*. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
50. MHRA, *Drug Safety Update Vol. 1*. 2008.

51. INFARMED, *Resumo das Características do Medicamento Parkadina 100mg cápsula (aprovado em 06-08-2024)*.
52. INFARMED, *Resumo das Características do Medicamento Levodopa + Carbidopa + Entacapona Ratiopharm 100mg + 25mg + 200mg comprimido revestido com película (aprovado em 27-10-2021)*.
53. Maan, J.S., et al., *Quetiapine*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
54. INFARMED, *Resumo das Características do Medicamento Quetiapina Alter 100 mg comprimido revestido com película (aprovado em 02-08-2024)*.
55. Whitton, A.E., et al., *Potent Dopamine D2 Antagonists Block the Reward-Enhancing Effects of Nicotine in Smokers With Schizophrenia*. *Schizophr Bull*, 2019. **45**(6): p. 1300-1308.
56. Vasan S, Padhy RK. *Tardive Dyskinesia*. [Updated 2023 Apr 24]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.

## Anexos

*Anexo 1- Apresentação da formação interna sobre o 2-MNG como alternativa no tratamento da hiperpigmentação*



|        |                      |
|--------|----------------------|
| Índice |                      |
| 01     | A hiperpigmentação   |
| 02     | Síntese de melanina  |
| 03     | O Melasyl            |
| 04     | Outras moléculas     |
| 05     | O produto no mercado |
| 06     | Conclusões           |

## 01. A hiperpigmentação

Problema cutâneo caracterizado por manchas escuras na pele.

Causas:

- Exposição solar;
- Idade;
- Distúrbios hormonais;
- Lesões cutâneas;
- Processos inflamatórios.

Tipos de manchas:

- Induzidas pelo sol;
- De idade;
- Melasma;
- Pós-inflamatória.

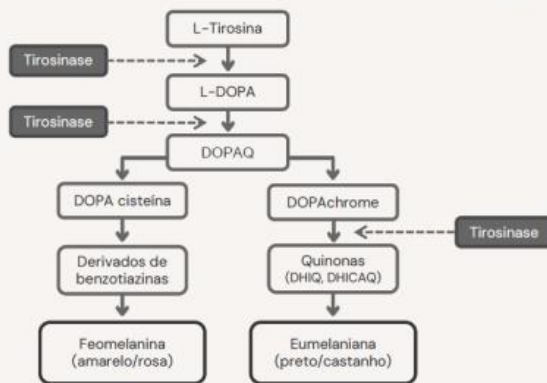
Fisher, J. Demystifying hyperpigmentation: Causes, types, and effective treatments. 2024, Harvard Medical School.



## 02. Síntese de melanina

Ocorre na camada basal da epiderme

**Sabe-se** que os raios UV estimulam a síntese de melanina:



Sextius P, Warrick E, Prevot-Gueguinat A, Lereaux G, Boire F, Baux L, et al. 2-Mercaptosuccinoyl glycine, a new potent melanogenesis inhibitor, exhibits a unique mode of action while preserving melanocyte integrity. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2024;37(4):462-79.  
Videira IF, Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol.* 2013;88(1):76-83.

## 02. Síntese de melanina

IPD → escurecimento imediato do pigmento → após alguns minutos  
PPD → escurecimento persistente do pigmento → vários meses

Foto-oxidação e redistribuição da melanina e dos seus precursores pré-existentes

DT → bronzeamento retardado → 3 a 5 dias após exposição solar

Síntese de nova melanina

de Dormael R, Sextius P, Bourakba N, Mainguene E, Tachon R, Gaurav K, et al. 2-Mercaptonicotinoyl glycine prevents UV-induced skin darkening and delayed tanning in healthy subjects: A randomized controlled clinical study. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(5):1745–52.

## 03. O Melasyl (2-MNG)

Inibe a síntese de melanina

Forma ligação covalente entre o grupo tiol e os precursores de melanina

↓  
DOPAQ, DHIQ, DHICAQ

Também reduz a quantidade de ROS

Impede a integração destes precursores na síntese de melanina

Impede o DT, IPD e PPD

Sextius P, Warrick E, Prevot-Gueguiniat A, Lereaux G, Boirre F, Baux L, et al. 2-Mercaptonicotinoyl glycine, a new potent melanogenesis inhibitor, exhibits a unique mode of action while preserving melanocyte integrity. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2024;37(4):462–79.

## 04. Outras moléculas

### Niacinamida

Estrutura semelhante à 2-MNG  
Inibibe a transferência de melanina para os melanossomas

⌘ Grupo tiol

### Inibidores da tirosinase

- 4-n-butilresorcinol;
- Ácido kójico; ⚠
- ...

### Antioxidantes tópicos

Poder antioxidante → reduz ROS

Só previne o IPD e PPD

### Retinoides

Estimula a renovação celular

Intolerâncias na pele

### Hidroquinona

Inibe a tirosinase e formação de melanossomas

Uso constante → melanotóxico ⚠

de Dormael R, Sextius P, Bourkba N, Mainguene E, Tachon R, Gaurav K, et al. 2-Mercaptionicotinoyl glycine prevents UV-induced skin darkening and delayed tanning in healthy subjects: A randomized controlled clinical study. J Cosmet Dermatol. 2024;23(5):1745-52.  
Sextius P, Warrick E, Prevot-Gueguinat A, Lereaux G, Boire F, Baux L, et al. 2-Mercaptionicotinoyl glycine, a new potent melanogenesis inhibitor, exhibits a unique mode of action while preserving melanocyte integrity. Pigment Cell Melanoma Res. 2024;37(4):462-79.

## 04. Outras moléculas

### Comparativamente com 2-MNG

Vitamina C → bom efeito até 4 dias

Hidroquinona → bom efeito até 1 mês

2-MNG → **1º lugar** com eficácia muito forte a forte desde o fim da exposição até **1 mês**



**Efeito imediato a duradouro**

de Dormael R, Sextius P, Bourkba N, Mainguene E, Tachon R, Gaurav K, et al. 2-Mercaptionicotinoyl glycine prevents UV-induced skin darkening and delayed tanning in healthy subjects: A randomized controlled clinical study. J Cosmet Dermatol. 2024;23(5):1745-52.  
Sextius P, Warrick E, Prevot-Gueguinat A, Lereaux G, Boire F, Baux L, et al. 2-Mercaptionicotinoyl glycine, a new potent melanogenesis inhibitor, exhibits a unique mode of action while preserving melanocyte integrity. Pigment Cell Melanoma Res. 2024;37(4):462-79.



## 05. O produto no mercado

Mela B3 da La Roche-Posay:

- Gel de limpeza
  - Sérum
  - Protetor SPF30
- Mexoryl / ecamsule +
- Ácido salicílico caprílico +

Conjugação com niacinamida → melhor eficácia

Cada molécula atua em diferentes locais da síntese de melanina



de Dormael R, Sextius P, Bourakba N, Mainguene E, Tachon R, Gaurav K, et al. 2-Mercaptionicotinoyl glycine prevents UV-induced skin darkening and delayed tanning in healthy subjects: A randomized controlled clinical study. J Cosmet Dermatol. 2024;23(5):1745-52.  
Mela B3 - Nova Gama com Niacinamida e Melasyll | La Roche-Posay [Internet]. Laroche-posay.pt. 2021. Available from: <https://www.laroche-posay.pt/mela-b3>

## 06. Conclusões

Molécula promissora

Desvantagens:

- Poucos estudos e apenas recentes
- Absorção, toxicidade e metabolismos testados apenas *in silico*
- Ensaios clínicos apenas em fototípicos III a V
- Conflito de interesse (estudo financiado pela L'OREAL)



Veracidade posta em causa

de Dormael R, Sextius P, Bourakba N, Mainguene E, Tachon R, Gaurav K, et al. 2-Mercaptionicotinoyl glycine prevents UV-induced skin darkening and delayed tanning in healthy subjects: A randomized controlled clinical study. J Cosmet Dermatol. 2024;23(5):1745-52.





# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA  
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL  
[www.ff.up.pt](http://www.ff.up.pt)