



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Adriana Marina da Silva Nunes

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Toxicidade dos Inibidores Seletivos de Serotonina no Homem” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Rita Oliveira, do Dr. Paulo César Esteves dos Santos e da Professora Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Adriana Marina da Silva Nunes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Toxicidade dos Inibidores Seletivos de Serotonina no Homem” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da, Dr.<sup>a</sup>. Rita Oliveira e do Dr. Paulo César Esteves dos Santos e Professora e da Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa da apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2019

## Declaração

Eu, Adriana Marina da Silva Nunes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011128027, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Toxicidade de Inibidores Seletivos de Serotonina no Homem” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 12 de julho de 2019.



## **Agradecimentos**

Quero agradecer a todos que tornaram este percurso possível.

Em primeiro lugar aos meus tios, Elisa e Zé Carlos, sem vocês não seria possível. Agradecida pela grande ajuda e paciência.

À minha orientadora da monografia, Professora Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa por me ter aceite, pela sua disponibilidade e compreensão.

Ao Dr. Paulo Santos e ao Dr. Vitor Rodrigues pelo apoio e o voto de confiança que depositaram em mim.

À Faculdade de Farmácia de Coimbra e a todos os professores que fizeram parte da minha formação académica.

À minha mãe por sempre me fazer rir, até nos momentos mais difíceis.

E à restante família por sempre estarem presentes.

Obrigada do fundo do coração!

# Índice

## Parte I

Abreviaturas .....	7
Resumo .....	8
I-Introdução.....	9
2- Hospital CUF Infante Santo .....	10
2.1 Serviços farmacêuticos .....	10
3- Análise SWOT.....	10
3.1.Pontos fortes.....	10
3.1.1 Gestão e organização dos serviços farmacêuticos.....	10
3.1.2 Gestão de <i>grVg</i> .....	11
3.1.3 Distribuição de medicamentos.....	12
3.1.4 Reembalagem e rotulagem .....	15
3.1.5 Validação farmacêutica da prescrição médica.....	16
3.1.6 Farmotecnia .....	17
3.2 Pontos fracos .....	19
3.2.1 Não comprimento integral do plano de estágio.....	19
3.2.2 Não inclusão de outros sectores farmacêuticos no plano de estágio.....	19
3.2.3 Ausência de avaliação por parte do estagiário .....	19
3.3 Oportunidades.....	20
3.3.1 Contacto com sector hospitalar .....	20
3.4 Ameaças .....	20
3.4.1 Farmácia clínica .....	20
4. Bibliografia .....	20
Anexos.....	21

## Parte II

Abreviaturas .....	25
Resumo .....	26
I.Introdução .....	27
2. Resenha histórica e enquadramento geral.....	27
3. Análise SWOT .....	28
3.1 Pontos fortes.....	28
3.1.1 Equipa de trabalho.....	28
3.1.2 Pedido, receção e armazenamento de encomendas .....	28
3.1.3 Prazos de validade e notas de devolução.....	30
3.1.4 Dispensa de medicamentos.....	31
3.1.5 Contacto com dispositivos médicos .....	33
3.1.6 Proximidade ao utente e outros profissionais de saúde .....	33

3.2 Pontos fracos .....	33
3.2.1 Formação extra.....	33
3.2.2 Serviços diferenciados .....	34
3.2.3 Pouca diversidade de utentes .....	34
3.3 Ameaças .....	34
3.3.1 Programa spharma .....	34
3.3.2 Diminuição dos utentes .....	35
3.4 Oportunidades.....	35
3.4.1 Utentes pertencentes às forças militares.....	35
4. Bibliografia .....	36
Anexos.....	37
<b>Parte III</b>	
Abreviaturas .....	41
Resumo .....	42
1. Introdução .....	43
2. Depressão e ansiedade .....	44
2.1 Definição e fisiopatologia .....	44
2.2 Dados epidemiológicos .....	45
3. Inibidores seletivos de recaptção de serotonina.....	46
3.1 Indicação terapêutica, mecanismo de ação e efeitos secundários .....	46
3.2 Farmacocinética.....	47
3.3 Farmacogenética .....	48
3.4 Consumo de antidepressivos- dados epidemiológicos.....	51
4- Toxicidade em ISRS .....	52
4.1 Dose tóxica .....	53
4.2 Dados epidemiológicos .....	54
4.3 Risco durante a gravidez e no recém-nascido.....	54
4.3.1 Malformações congénitas.....	54
4.3.2 Problemas na gravidez, reações adversas no recém-nascido e na amamentação .....	56
4.4 Hemorragia .....	57
4.5 Hiponatremia .....	58
4.6 Osteoporose e risco de fratura .....	59
4.6.1 Depressão e osteoporose .....	60
4.6.2 ISRS, risco de fraturas e mineralização óssea .....	60
4.7 Cardiotoxicidade .....	61
4.8 Suicídio .....	62
4.9 Síndrome serotoninérgico .....	63
5. Considerações finais.....	66
6. Bibliografia .....	67
Anexos.....	76

# **Parte I**

## **Relatório de Farmácia Hospitalar**

## **Abreviaturas**

**AAM** - Auxiliar de Ação médica

**CFT** - Comissão de Farmácia e Terapêutica

**DCI** - Denominação Comum Internacional

**DDD** - Distribuição em Dose Unitária

**FH** - Farmácia hospitalar

**HCD** - Hospital CUF Descobertas

**HCIS** - Hospital CUF Infante Santo

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**SF** - Serviços Farmacêuticos

**UCIP** - Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente

**UCPA** - Unidade de Cuidados Paliativos Agudos

**UMI** - Unidade de Misturas Intravenosas

**UPC** - Unidade de Preparação de Citotóxicos

## **Resumo**

O presente relatório foi escrito no âmbito da realização do estágio em Farmácia Hospitalar incluído no curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, orientado pela Dr<sup>a</sup> Rita Oliveira.

O relatório está orientado segundo análise SWOT das atividades desenvolvidas em estágio.

## **Palavras-chave**

Farmácia Hospitalar; Análise SWOT

## **Abstract**

This Report was written as part of the Hospital Pharmacy internship included in the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra, under the direction of Dr. Rita Oliveira.

The report is oriented according to the SWOT analysis of the activities carried out in.

## **Key words**

Hospital Pharmacy; SWOT Analysis

## I - Introdução

O presente relatório foi escrito no âmbito do estágio curricular incluído no curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

No sentido de conhecer o trabalho desenvolvido pelo farmacêutico hospitalar e alargar oportunidades futuras de emprego decidi realizar o estágio em farmácia hospitalar.

O estágio curricular decorreu entre 8 de janeiro de 2018 e 28 de fevereiro de 2018 nos serviços farmacêuticos da Companhia União Fabril (CUF) Infante Santo pertencente ao grupo José de Mello Saúde. A orientação do estágio esteve a cargo da Farmacêutica Diretora Técnica Rita Oliveira.

Parte do período de estágio decorreu na CUF Descobertas, no período de 12 de fevereiro de 2018 a 16 de fevereiro de 2018, possibilitando acompanhar atividades farmacêuticas que não se exercem na CUF Infante Santo, nomeadamente a Farmotecnia.

O plano de Estágio facultado pela orientadora compreendeu as seguintes atividades:

- Dose unitária, assumindo aqui, para além da distribuição de medicamentos, as funções de farmacêutico clínico nos diferentes serviços;
- Reembalagem;
- Distribuição de estupefacientes;
- Verificação de prazos de validade.

Pretendo assim, com este relatório descrever e analisar as atividades desenvolvidas com base na análise SWOT, abordando os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças.

## **2 - Hospital CUF Infante Santo**

O Hospital CUF Infante Santo foi fundado em 1945, pertence ao grupo José de Mello Saúde e integra uma rede de unidades hospitalares, clínicas e um instituto distribuídos pelo País.

“O hospital é uma referência de qualidade de cuidados hospitalares privados em Portugal, com uma vasta oferta de serviços, com o apoio da tecnologia mais recente, e mantendo uma relação privilegiada e centrada no doente”<sup>1</sup>.

O hospital dispõe de internamento, bloco operatório, atendimento permanente, consulta pediátrica não programada, consultas de especialidade e uma oferta alargada de exames.

### **2.1 Serviços Farmacêuticos**

Dos serviços farmacêuticos (SF) fazem parte 1 farmacêutica Coordenadora, 1 farmacêutica Diretora Técnica, 5 farmacêuticos e 5 auxiliares de ação médica (AAM).

Os SF têm como missão “promoção de prestação de cuidados farmacêuticos de modo a garantir uma terapêutica farmacológica segura e efetiva, para alcançar resultados em saúde e qualidade de vida”<sup>1</sup>.

Os SF estão organizados em diferentes zonas: zona da receção de encomendas, armazém, reembalagem e receção de citotóxicos, dose unitária e gabinete de diretora técnica.

## **3 - Análise SWOT**

### **3.1 Pontos Fortes**

#### **3.1.1 Gestão e Organização dos Serviços Farmacêuticos**

Este é um sector que compreende a seleção, aquisição, receção, armazenamento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos e a gestão de *stocks*.

A seleção de medicamentos é da responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) constituída por médicos e farmacêuticos e tem por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) a partir do qual elabora o Formulário José de Mello Saúde.

A aquisição é da responsabilidade do farmacêutico hospitalar sendo efetuada pelos serviços farmacêuticos em conexão com o serviço de aprovisionamento.

A receção e armazenamento é feita por pessoal administrativo e AAM.

Na parte final de estágio tive oportunidade de participar também da receção de encomendas. Deste modo, conferi qualitativa e quantitativamente os medicamentos e produtos farmacêuticos, fazendo a verificação da conformidade da guia de remessa com a nota de encomenda, do lote e dos prazos de validade. Seguidamente o auxiliar de ação médica (AAM) procede ao registo da entrada dos produtos.

### **Armazenamento**

De acordo com critérios de conservação, termos legais e perigosidade, temos o armazenamento geral e o especial.

O espaço físico destinado ao armazenamento geral está dividido em zonas. São elas:

- zona dourada corresponde a zona de maior rotação de *stock*;
- zona azul escura, com menor rotatividade de *stock*;
- zona vermelha, destinada a medicamentos potencialmente perigosos que requerem especial atenção, como sejam os eletrólitos de alta concentração;
- zona de frio com frigoríficos;
- zona destinada a produtos farmacêuticos, que não medicamentos, que se encontram fora deste espaço físico, em frente a porta de entrada das encomendas.

Esta organização por zonas de maior e menor rotatividade de *stock* facilita a comunicação e minimiza o movimento do pessoal.

Os medicamentos encontram-se por ordem alfabética nas respetivas zonas e de forma individualizada e identificados, prontos a serem distribuídos.

Do armazenamento especial fazem parte, os estupefacientes que estão em armário com fechadura de segurança, inflamáveis, medicamentos e reagentes que necessitem de refrigeração e gases medicinais que estão no exterior da farmácia, em local próprio.

### **3.1.2 Gestão de Stocks**

A gestão de *stocks* é uma atividade que tem como objetivo proporcionar ao doente o medicamento prescrito, na hora certa e na quantidade certa. Para assegurar que não haja rutura de *stock* os SF dispõem de uma planificação onde é definido o *stock* mínimo, a partir do qual se faz uma nova encomenda. Para tal são colocados cartões de sinalização *in loco*, o

*kanban*, no ponto de encomenda. Quando se chega a este ponto, retira-se o *kanban* e procede-se a uma nova encomenda da quantidade assinalada no cartão que perfaz o *stock* máximo definido.

Toda esta organização e logística fazem parte do sistema *Kaisen*, adotado pelas unidades de saúde José e Mello. “Este projeto teve como objetivo reorganizar o circuito logístico do medicamento das farmácias. A reorganização da infra-estrutura das Unidades de Farmácia permitiu aumentos de produtividade, tendo ainda contribuído para a motivação e espírito de equipa. O projeto teve igualmente impacto na redução do valor do *stock* médio em 20 por cento e na redução de ruturas”<sup>3</sup>.

Considero um fator positivo, ter participado em algumas fases iniciais do circuito do medicamento, como a receção e armazenamento. Embora a receção seja executada por AAM e não estivesse contida no plano de estágio, foi importante ficar com uma visão geral do processo.

A arrumação de medicamentos foi uma atividade continuada ao longo do estágio que me permitiu a familiarização com a denominação comum internacional (DCI) e com a localização dos medicamentos, ajudando-me posteriormente na participação da distribuição de medicamentos.

Por outro lado, o contacto com uma nova logística do medicamento que até então desconhecia, o sistema *Kaisen*, mostrou-me mais uma perspetiva de gestão e organização.

### **3.1.3 Distribuição de medicamentos**

A distribuição de medicamentos é sempre da responsabilidade de um farmacêutico hospitalar, que previamente terá de validar a prescrição médica.

No HCIF a distribuição é feita por 3 sistemas:

- Distribuição em dose unitária (DDU);
- Sistema de distribuição por reposição de *stock*;
- Distribuição em ambulatório.

#### **Distribuição em dose unitária DDU**

A distribuição é feita para doentes que estão internados nas enfermarias e bloco operatório. É feita diariamente e, dependendo do serviço, pode ser feita mais que uma vez. É o caso do bloco operatório onde há muita rotatividade de doentes, pelo que é feita às 15 e às 20 horas. Já nas enfermarias faz-se somente às 15 horas.

Se os SF tiverem encerrados ao fim de semana ou feriados os medicamentos são distribuídos para um período de 48 ou 72 horas.

Diariamente às 8 horas são distribuídos medicamentos referentes a alterações das prescrições feitas pelos médicos.

Se durante a noite for prescrito medicamentos que não se encontrem nos serviços clínicos, o enfermeiro responsável para o efeito poderá ir a farmácia levá-los deixando o seu registo.

É gerado um mapa de Distribuição de Medicamentos por doente, onde consta o nome do doente, o serviço, o médico, a dieta (importante em doentes que estejam a fazer nutrição parentérica pois é necessário triturar os comprimidos), a designação do nome dos medicamentos, dosagem, forma farmacêutica, via de administração e frequência da toma.

Os medicamentos são colocados manualmente por farmacêuticos ou AAM, em cassetes identificadas com o nome do doente, o serviço, a ala do hospital e o nº da cama. A cassete tem 4 divisões a separar a medicação da manhã, da tarde, da noite e S.O.S.

É obrigatório que todos os medicamentos a serem distribuídos estejam identificados com o nome, dosagem, prazo de validade e lote de fabrico.

Todos os medicamentos que não foram administrados quer por mudança de prescrição ou alta médica por exemplo, retornam à farmácia e voltam a ser arrumados, no caso de não terem sido abertos e de se apresentarem em bom estado de conservação.

Durante o início do estágio observei os procedimentos a ter na DDU e só depois de me familiarizar com o espaço e o processo colaborei com os AAM na DDU.

### **Distribuição por reposição de stocks**

Os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos nos serviços clínicos tem um *stock* mínimo e máximo, definido por farmacêuticos e enfermeiros responsáveis pelos respetivos serviços. O AAM repõe diariamente os *stocks* na maioria dos serviços:

- Blocos operatórios 1, 2 e 3;
- Serviços Paliativos;
- Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP).

Serviços de Ambulatório que integram gabinetes de consultas externas, salas de meio de diagnóstico e exames especiais.

Este *stock* de medicamentos é utilizado quando se encontram em falta nas gavetas da DDU, em alterações terapêuticas ou entradas de doentes fora do horário de validação farmacêutica e em serviços que não possuem o sistema de DDU. A UCIP é exemplo deste

último caso, onde o abastecimento de medicamentos é feito unicamente pelo sistema de reposição de *stocks*.

Durante o estágio observei os AAM nesta tarefa e acompanhei-os em alguns serviços como a UCIP, enfermarias, bloco operatório e serviço de gastroenterologia. Este acompanhamento deu-me uma visão geral dos serviços hospitalares e sua relação com os SF.

### **Distribuição em Regime de ambulatório**

A cedência em regime de ambulatório a doentes em tratamento ambulatório cujos medicamentos prescritos só se encontrem nos SF hospitalares. É o caso do Hospital de dia, onde os doentes oncológicos se dirigem a este serviço para receber terapêutica oral e/ou intravenosa.

Fiz uma visita breve ao Hospital de Dia com o farmacêutico responsável deste serviço. Pude observar as instalações que dispõem de cadeirões e camas onde os doentes recebem tratamento quimioterapia. Para além disso são também realizadas técnicas de diagnóstico e terapêutica, como punções lombares para mielograma e drenagens torácicas.

A validação e preparação da terapêutica oncológica é feita na CUF Descobertas, quando chega á CUFIS os citotóxicos são rececionados e distribuídos pelo responsável.

### **Medicamentos sujeitos a circuito especial de Distribuição - Estupefacientes e Psicotrópicos**

Psicotrópicos e Estupefacientes são medicamentos que causam tolerância e dependência quer física quer psíquica sendo por isso muitas vezes alvo de uso abusivo e de desvios. Requerem, portanto, um controlo especial para aquisição, armazenamento e distribuição.

No HCUFIS diariamente os serviços de internamento fazem a requisição manual aos SF para a distribuição destas substâncias através do preenchimento do anexo X.

Onde consta o serviço, nome do medicamento por denominação comum internacional (DCI), forma farmacêutica, dosagem, nomes dos doentes, quantidade pedida.

Durante o estágio a distribuição de estupefacientes foi das atividades que mais exerci, preenchi novas requisições para os serviços, com registo das entradas e saídas e posterior acondicionamento. No final, todas as requisições de distribuição foram validadas pelos farmacêuticos. A maior parte dos fármacos distribuídos são opiáceos e derivados, o caso da morfina e fentanil por exemplo, utilizados como analgésicos nas dores mais intensas em

serviços como a Unidade de cuidados Paliativos Agudos (UCPA) ou o Remifentanilo de ação ultracurta utilizado como anestésico antes de intervenções cirúrgicas nos Blocos Operatórios. O contacto com este circuito especial por um lado permitiu-me familiarizar com estas substâncias e fazer uma revisão da farmacologia, por outro consciencializar para a importância do papel do farmacêutico no controlo das mesmas.

### **3.1.4 Reembalagem e rotulagem**

Medicamentos sólidos orais que não contenham na sua embalagem primária individual uma das seguintes informações: nome do princípio ativo, dosagem, lote e prazo de validade têm que ser reembalados e rotulados, bem como medicamentos cuja dosagem prescrita não se encontre disponível. Neste caso é necessária a sua fragmentação em metades ou quartos. A reembalagem é feita automaticamente pelo equipamento Multiblist KRZ\_HCP.

No sistema informático colocam-se os dados acima referidos e o código do utilizador. No caso de medicamentos desblisterados o prazo de validade é de 6 meses contabilizados a partir da data de reembalagem.

É necessária a validação informática do rótulo por um farmacêutico que obrigatoriamente confere se os dados introduzidos correspondem aos dados inscritos no blister ou embalagem original.

Depois de reembalados o farmacêutico ou AAM faz a validação do rótulo, confere novamente os dados acima referidos e ainda a uniformidade do tamanho dos comprimidos fragmentados, quantidade de comprimidos por invólucro e a quantidade de comprimidos reembalados. Comprimidos com validade de 6 meses são assinalados com rótulos vermelhos contendo a informação: "prazo de validade curto".

No final no Dossier de Registo é agrafado um exemplar de cada rótulo de cada lote, registada a quantidade utilizada e libertada, para controlo de desperdícios. Regista-se a data de validade, número do lote do fabricante, assinatura da pessoa que reembalou e da responsável pela libertação do lote. Estas informações ficam arquivadas durante 18 meses.

Durante o estágio a reembalagem foi outra das atividades que mais exerci, sempre validada por um farmacêutico ou AAM. Como uma das etapas que antecede a distribuição constatei a sua importância na prevenção de erros relacionados com a medicação. Por ser um ponto crítico, é sempre sujeito a dupla verificação.

### 3.1.5 Validação farmacêutica da prescrição médica

Após a prescrição médica segue-se a validação farmacêutica da mesma, que é da competência exclusiva do Farmacêutico.

Durante a semana de estágio na CUF Descobertas tive a oportunidade de acompanhar a validação farmacêutica em doentes oncológicos.

A validação faz-se através de programa informático o Gliint, onde contém a ficha clínica e terapêutica.

São vários os parâmetros de verificação, aqui estão alguns deles:

- Nome do doente;
- Protocolo de quimioterapia- verifica-se se o diagnóstico está de acordo com os protocolos publicados na literatura, tendo por base *guidelines* internacionais como “*Chemotherapy Protocols-BC Cancer*” e “*National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*”;
- Número de ciclo de quimioterapia, verificando-se se a data do último e próximo tratamento respeitam os tempos necessários entre cada ciclo;
- Peso e a altura do doente- importantes para calcular a dose de fármaco;
- Soluções de diluição- importantes na avaliação da compatibilidade com os fármacos e na concentração final da solução;
- Tempo de perfusão e via de administração- importantes para evitar extravasamentos;
- Parâmetros laboratoriais- existem parâmetros especialmente críticos a avaliar como a hemoglobina, glóbulos brancos, proteína C reativa, pois existe um risco elevado de desenvolver anemia pelo efeito mielossupressor da quimioterapia e de neutropenia que pode originar infeções. É importante assim assegurar no doente as condições necessárias para suportar estes tratamentos agressivos.

A validação é sempre feita por um segundo farmacêutico.

Depois de validadas as prescrições médicas é gerado um mapa de produção com a terapêutica por cada doente a ser preparada na unidade de citotóxicos.

Considero bastante positivo e enriquecedor ter acompanhado a função do farmacêutico clínico em especial na área da oncologia por ser bastante complexa e desafiante, pois mobiliza vários conhecimentos. Por outro lado, percecionei a alta responsabilidade que acarreta a função do farmacêutico clínico assim como de todo o pessoal envolvido, médicos e enfermeiros, no sucesso das terapêuticas.

### **3.1.6 Farmotecnia**

Durante a semana no HCUFD tive oportunidade de participar nas preparações galénicas estéreis e não estéreis.

O sector da farmotecnia compreende a manipulação de medicamentos com qualidade e segurança dirigidos a um doente particular. É composto pela Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC), Unidade de Preparação de Misturas Intravenosas (UMI) e Unidade de Preparação de Medicamentos não estéreis.

#### **Preparação de formas farmacêuticas não estéreis**

Nesta unidade são preparados diariamente medicamentos manipulados para doentes hospitalizados de forma individual como sejam, soluções e suspensões orais, cápsulas e papeis medicamentosos. Estas formulações colmatam o problema da não comercialização de diferentes dosagens ou formas farmacêuticas, como no caso da pediatria onde são necessárias diluições para ajuste de dose.

É permitido ao estagiário realizar toda a preparação sempre com a supervisão de um farmacêutico.

Inicialmente tem de se realizar a abertura do lote de preparação na folha de registo de lotes, seguidamente proceder à preparação baseado nos protocolos de preparação elaborados pelos SF. Os cálculos e pesagens são anotados nestes protocolos e validados por um segundo farmacêutico. O controle de qualidade é sempre realizado no final, no caso das matérias primas verifica-se a validade, nos manipulados a cor, volume, peso e pH quando aplicável.

Durante o estágio preparei uma Suspensão Oral de Bochechos de Nistatina Compostos (Anexo I e II), Ácido Tricloroacético a 35% e Solução Aquosa de Lactose.

#### **Preparação de formas farmacêuticas estéreis**

Deste sector constituem as unidades de UMI e UPC, onde se preparam as misturas Intravenosas para nutrição parentérica e os citotóxicos, respetivamente.

Ambas as unidades contêm uma antecâmara de entrada para higienização e proteção do operador de forma a garantir condições assépticas. Um guichet com porta dupla para entrada e saída de material.

Contêm a sala de preparação com câmara de fluxo laminar horizontal no caso da UMI para garantir a esterilidade das preparações e uma câmara de fluxo laminar vertical no caso da UPC para garantir também a esterilidade das preparações e a proteção do operador em relação aos citotóxicos.

Em todas as preparações é efetuado o controlo microbiológico através de dois meios de cultura, um em placa de meio de gelose de sangue para a deteção de bactérias e o outro em placas de Sabouraud para a deteção de fungos. Os controles são aplicados:

- às amostras da preparação final;
- aos dedos do operador;
- ao ar da câmara do fluxo laminar horizontal e vertical (as placas ficam abertas durante todo o procedimento).

### **Nutrição parentérica**

A nutrição parentérica é usada para doentes que não sejam capazes de se alimentar pela via convencional, sendo um meio de administrar macronutrientes e micronutrientes.

A preparação é sempre feita por dois farmacêuticos, sendo um deles que presta auxílio e faz uma dupla validação dos cálculos e medições. Durante o estágio assumi a posição do farmacêutico que presta auxílio.

É preparado o tabuleiro na antecâmara, contendo as folhas de prescrição, material de limpeza da câmara, bolsas para preparações de nutrição parentérica, agulhas, seringas, soros de diluição, luvas e compressas.

Durante o estágio preparou-se misturas separadas, uma contendo glicose, aminoácidos, eletrólitos, vitaminas hidrossolúveis e oligoelementos e outra com emulsão de lípidos e vitaminas lipossolúveis. Existem bolsas onde se misturam as fases hídricas e lipídicas, mas por serem preparações mais instáveis, podendo originar rotura da emulsão e precipitados, geralmente não são utilizadas.

No final as bolsas são enviadas no caso da CUFD aos serviços de Neonatologia e Pediatria e quando requeridas pelo Hospital de Braga ou HCIS, são colocadas em malas térmicas e enviadas pelo um AAM.

### **Citotóxicos**

É na unidade de UPC que os citotóxicos administrados por via intravenosa são preparados. Também aqui a responsabilidade compete a dois farmacêuticos. Devido ao elevado risco de exposição a estes fármacos não é permitido aos estagiários participarem, pelo que a minha experiência foi de carácter observatório.

Depois de validar a prescrição medica (protocolo de quimioterapia, a solução de diluição e o volume), é colocado na antecâmara o tabuleiro com os medicamentos respetivos, o protocolo, solução de diluição, agulhas, seringas, rótulos e soluções desinfetantes. Antes da preparação há uma dupla verificação pelo segundo farmacêutico. Na sala de preparação

procede-se então à reconstituição e diluição da terapêutica. Seguidamente são acondicionados e rotulados com uma etiqueta vermelha, “CITOTÓXICO”. Os fotossensíveis são envoltos em papel de alumínio.

Por último são colocados em sacos próprios e levados pelo AAM aos serviços do Hospital de Dia e Internamento.

A CUFD funciona como uma unidade centralizada de preparação de citotóxicos fornecendo a outros hospitais como o HCIS e Hospital CUF Cascais.

Considero bastante positiva e enriquecedora a minha experiência no sector da Farmotecnia, não só pude aplicar conhecimentos adquiridos em Galénica e Farmácia Hospitalar como acrescentou algumas noções na preparação da terapêutica oncológica.

## **3.2 PONTOS FRACOS**

### **3.2.1 Não cumprimento integral do plano de estágio**

Segundo o plano que me foi dado pela orientadora de estágio inicialmente estava previsto em cada semana acompanhar o farmacêutico responsável por cada unidade hospitalar; UCIP, Hospital de Dia, Bloco operatório e enfermarias; nas funções do Farmacêutico Clínico e Dose Unitária. Embora tenha feito uma visita breve ao Hospital de Dia e às enfermarias considero que teria sido mais vantajoso despende menos tempo em tarefas que não cabem ao farmacêutico e aproveitá-lo na aprendizagem na área da Farmácia Clínica.

No entanto quando questionei acerca deste problema foi-me dito pelos farmacêuticos que foi um período complicado de transição de pessoal, o que dificultou um acompanhamento mais próximo.

### **3.2.2 Não inclusão de outros sectores farmacêuticos no plano de estágio**

Considero importante, quando possível, o estagiário passar pelas diferentes áreas de intervenção do Farmacêutico Hospitalar de forma a adquirir uma visão geral. No HCIS também fazem parte do circuito especial de Distribuição os Hemoderivados e medicamentos de Ensaio Clínico.

Julgo que teria sido uma mais valia terem incluído estas atividades no plano de estágio de forma a poder acompanhar todo o circuito e adquirir conhecimento na área.

### **3.2.3 Ausência de avaliação por parte do estagiário**

No Manual da qualidade dos Serviços Farmacêuticos do HCIS consta um item onde prevê a avaliação do estágio por parte dos estagiários. Considero que teria sido útil e justo

ter feito um balanço do estágio com a equipa e um questionário de forma que ficasse documentado os pontos fortes e fracos e com sugestões para melhorias futuras.

### **3.3 OPORTUNIDADES**

#### **3.3.1 Contacto com sector Hospitalar**

O Estágio curricular em Farmácia Hospitalar permitiu-me experienciar o ambiente e a dinâmica hospitalar, no que respeita à relação existente entre os diferentes sectores da farmácia com as várias interfases do Hospital e de todo o circuito do medicamento. Permitiu-me aplicar conhecimentos adquiridos ao longo do curso, nomeadamente as disciplinas de Farmácia Hospitalar, Tecnologia Farmacêutica, Farmacologia entre outras.

Ainda que o tempo tenha sido curto, deu-me uma visão geral do papel do farmacêutico na área da oncologia.

De uma forma geral o estágio permitiu-me contactar e adquirir competências no aspeto mais prático da profissão.

### **3.4 AMEAÇAS**

#### **3.4.1 Farmácia Clínica**

Considero a área da farmácia clínica uma ameaça na profissão farmacêutica, devido a ser uma área disputada entre farmacêuticos e a classe médica.

A falta de formação reconhecida, assim como os poucos registos da intervenção farmacêutica e o seu impacto na área da Farmácia Clínica comprometem o futuro da profissão nesta área.

## **4 - Bibliografia**

- 1 **Hospital CUF Infante Santo** – Missão, visão e valores [Acedido a 14 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/infante-santo/centros/servicos-farmaceuticos/missao-visao-e-valores>
- 2 **Kaizen Institute**<sup>®</sup> – Quem Somos [Acedido a 14 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/kaizen-institute.html>

# ANEXOS

## Anexo I

### Folha de preparação da suspensão oral de bochechos de nistatina compostos



#### Folha de Preparação de Preparações Galénicas Estéreis e Não Estéreis

HCD.JMP.1114.00

Medicamento: **Bochechos de Nistatina Compostos – Suspensão Oral**

Teor em substância ativa: **9 M U.I. de Nistatina**

Forma Farmacêutica: **Suspensão Oral**

Data de Preparação: \_\_\_\_\_

Nº de Lote: \_\_\_\_\_

Quantidade a preparar: **500 ml**

Doente/Serviço: \_\_\_\_\_

Médico: \_\_\_\_\_

#### COMPOSIÇÃO:

Matéria Prima	Lote/ Validade	Fornecedor	Farmacopeia	Quantidade	Rubrica operador e data	Rubrica do supervisor e data
Bicarbonato de Sódio 1,4% - 500 ML			F.P.	q.b.p.500 ml		
Nistatina Sol Oral (30ml)			BP2000	90 ml		
Lidocaína 2% Gel (30g)			F.P.	60 g		

#### PREPARAÇÃO:

Rúbrica do Operador

1) Num almofariz mistura-se a geleia de lidocaína a 2% com a nistatina	
2) Passa-se a mistura para um copo graduado de 500 ml	
3) Lava-se o almofariz com a solução de bicarbonato e transfere-se para o copo graduado	
4) Completa-se o volume até 500 ml com a solução de bicarbonato	
5) Homogeneizar a solução	
6) Transferir para frasco de vidro âmbar tipo III de capacidade adequada e rotular	

#### ROTULAGEM:

Proceder à elaboração do rótulo:

Hospital / Clínica CUF

Director Técnico: \_\_\_\_\_ Identificação do doente  
Serv. Farmacêuticos Procº \_\_\_\_\_  
Telefone: \_\_\_\_\_

Preparação Galénica – Forma Farmacêutica

Composição: \_\_\_\_\_  
Via de Administração: \_\_\_\_\_ Posologia: \_\_\_\_\_ Conservação: \_\_\_\_\_  
Observações: \_\_\_\_\_

Nº Lote: \_\_\_\_\_ Volume Total: \_\_\_\_\_ Validade: / / \_\_\_\_  
Preparado por: \_\_\_\_\_ Verificado por: \_\_\_\_\_  
Manter fora do alcance das crianças

JMP.1113.00

#### EQUIPAMENTO:

Balança de precisão : KERN ABT 220-4

Nº de série: WB 11B0085

Medicamento: **Bochechos de Nistatina Compostos – Suspensão Oral**

**EMBALAGEM:**

Tipo de embalagem: frasco de vidro âmbar tipo III  
Capacidade do recipiente: 250 ml

Material de Embalagem	Número Lote	Origem
Frasco de vidro âmbar tipo III		

**PRAZO DE UTILIZAÇÃO E CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO**

Condições de conservação: Conservar no frigorífico (2º a 8º C).

Operador : \_\_\_\_\_

Prazo de Utilização: 10 dias após preparação.

Operador : \_\_\_\_\_

**CONTROLO DE QUALIDADE**

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		CONFORME	NÃO CONFORME	
COR	Amarelo opaco			
QUANTIDADE	500 mL			
pH	Entre 7.0 – 8.0			

Rubrica Operador \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

Rubrica do Supervisor \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

**Referências Bibliográficas:**

1. Farmacopeia Portuguesa 9 (FP IX).2008.

## Anexo II

### Rótulo da suspensão oral de bochechos de nistatina compostos



*Hospital Cuf Descobertas*

Director Técnico: Ana Margarida Freitas

Ident. do doente \_\_\_\_\_

Serv. Farmacéuticos

Telefone: 210025590/1

Procº : \_\_\_\_\_

## Bochechos de Nistatina Compostos- Suspensão Oral

Composição: Nistatina 90 ml, Lidocaína 2% 60g, Bicarbonato de sódio 1,4% q.b.p. 500 ml

Via de Administração: Oral

Conservação: FRIGORIFICO

Posologia: \_\_\_\_\_

Observações: AGITAR ANTES DE USAR; NÃO DEGLUTIR; Manter fora do alcance das crianças

Nº Lote: \_\_\_\_\_

Volume Total: \_\_\_\_\_

Prazo de Utilização: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Preparado por: \_\_\_\_\_

Verificado por: \_\_\_\_\_

HCD.IMP.1113.00

## **Parte II**

### **Relatório de Farmácia comunitária**

## **Abreviaturas**

**ADM** - Assistência na Doença aos Militares

**CSMC** - Centro de Saúde Militar de Coimbra

**DCI** - Denominação Comum Internacional

**DFA** - Deficientes das Forças Armadas

**FC** - Farmácia Comunitária

**FH** - Farmácia Hospitalar

**GNR** - Guarda Nacional Republicana

**HMC** - Hospital Militar de Coimbra

**INFARMED** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

**LAC** - Laboratório de Análises Clínicas

**LMPQF** - Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos

**LMC** - Laboratório Militar de Coimbra

**LOE** - Lei do Orçamento de Estado

**MNSRM** - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**PSP** - Polícia de Segurança Pública

**PM** - Prescrição Manual

**PEM** - Prescrição Eletrónica Materializada

**PED** - Prescrição Eletrónica Desmaterializada

**VP** - Preço de Venda ao Público

**SAD** - Serviços de Assistência na Doença

**SNS** - Serviço Nacional de Saúde

**SWOT** - Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês “*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, and Threats*”)

## **Resumo**

O presente relatório foi escrito no âmbito da realização do estágio em Farmácia Comunitária incluído no curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, orientado pelo Diretor Técnico e Major Paulo César Esteves dos Santos.

O relatório está orientado segundo análise SWOT das atividades desenvolvidas em estágio.

## **Palavras-chave**

Farmácia Comunitária, análise SWOT

## **Abstract**

This report was written in the framework of the internship in Community Pharmacy included in the Integrated Masters in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra, guided by Technical Director and Major Paulo César Esteves dos Santos.

The report is oriented according to the SWOT analysis of the activities carried out in.

## **Keywords**

Community pharmacy, SWOT analysis

## **I- Introdução**

“A farmácia Comunitária é a face mais visível da profissão”<sup>1</sup>. O farmacêutico que exerce a sua atividade nesta área é muitas vezes o primeiro profissional de saúde com quem o doente contacta. É por isso uma unidade de saúde estratégica integrada na rede de serviços primários e cujas funções engloba: aconselhamento farmacoterapêutico, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, prevenção da doença e promoção da saúde.

O estágio em farmácia comunitária apresenta-se assim como uma oportunidade de colocarmos em prática os conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica. E de uma forma particular traz-nos uma nova realidade, o contacto com o público.

O presente relatório foi escrito no âmbito do estágio curricular incluído no curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

O estágio curricular decorreu entre 1 de março de 2018 a 19 julho de 2018 na Farmácia do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF) em Coimbra sob a orientação do Diretor Técnico e Major Dr. Paulo Santos.

A análise das atividades realizadas durante o estágio está organizada mediante a análise SWOT.

## **2- Resenha Histórica e Enquadramento geral**

A Farmácia Central do Exército nasceu em 1918 em Lisboa, com objetivo de fornecer medicamentos e material farmacêutico às forças armadas, Exército, Marinha e militares presentes nas colónias portuguesas<sup>2</sup>.

Em 1947 a Farmácia Central do Exército passa a designar-se por Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF), cujo papel foi fulcral no abastecimento de medicamentos e material sanitário aos soldados em combate.

O LMPQF atualmente possui sucursais distribuídas pelo país. Localizam-se em Lisboa, Porto, Coimbra, Santa Margarida e Évora. Situam-se junto às Unidades de saúde militar.

Na sucursal de Coimbra, o Laboratório Militar de Coimbra (LMC) situa-se junto ao Hospital Militar de Coimbra (HMC) e ao Centro de Saúde Militar de Coimbra (CSML). Integra uma equipa de 4 pessoas: Diretor Técnico e farmacêutico Dr. Paulo Santos (Major do

Exército), o farmacêutico Dr. Vítor Rodrigues, auxiliar de farmácia Micael Duarte (cabo) e a técnica administrativa Celeste Casquilho.

### **3 - ANÁLISE SWOT**

#### **3.1 Pontos Fortes**

##### **3.1.1 Equipa de trabalho**

A equipa de trabalho do LMPQF foi um dos pontos fortes do estágio. Para além de competências técnicas, ensinou-me o significado de união e como isso afeta todo o trabalho final.

Inicialmente tive dificuldades, mas desde logo mostraram-se bastante compreensivos e deram-me um voto de confiança, que foi vital para a minha integração na equipa e posterior desenvolvimento, a nível técnico e humano.

Desde da segunda semana que começámos a fazer atendimento ao balcão, e embora com todas as dificuldades e erros que cometemos, nunca deixámos de ter acompanhamento, apoio e esclarecimento de qualquer dúvida que nos surgisse.

A importância do esforço e espírito de sacrifício em prol de uma causa maior, o direito do ser humano a uma assistência em saúde com qualidade, foi outro valor muito presente entre os membros desta equipa. E poder ter tido esse exemplo de perto fez-me refletir o quanto é importante a contribuição de cada um na construção de um sistema de saúde de qualidade, nunca perdendo o foco da missão, o doente.

##### **3.1.2 Pedido, Receção e Armazenamento de encomendas**

###### **Pedidos de encomenda**

O pedido de encomenda (Anexo I) de medicamentos e outros produtos farmacêuticos do LM é feito diariamente ao final do dia, através do programa informático Spharma, à Coopprofar que é o armazenista principal. Caso o produto esteja esgotado existe um segundo fornecedor a Empifarma a quem se recorre.

Outras encomendas fazem-se por via telefónica:

- no caso do produto estar rateado e;
- no caso de dispositivos médicos que se adquiram na Ortostar.

O LMC é responsável pelo pedido de encomenda referente aos produtos do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) e aos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos da Farmácia hospitalar (FH), do HMC.

O circuito processa-se da seguinte forma:

O LAC e FH fazem o pedido de encomenda ao LMPQF, que seguidamente verifica se existe orçamento. Este orçamento tem por base a lei dos compromissos e cabimentos em atraso (LCPA). Esta lei está incluída na Direção Geral do Orçamento, que faz parte da política orçamental do Estado, e tem como objetivo o controlo da execução orçamental e garantir que não se acumulem pagamentos em atraso.

Para cada categoria de produtos (reagentes, dispositivos médicos e medicamentos), é atribuído um número de cabimento/compromisso, mensalmente ou semestralmente, que é autorizado pela Sede do Laboratório Militar em Lisboa.

Os valores monetários do cabimento para os medicamentos do LMC, são calculados tendo por base a média do mês anterior.

Após verificação da existência de cabimento faz-se uma nota de encomenda aos fornecedores, como a Abbot, Apex, Talinamed.

### **Recção de encomendas**

Em relação a receção de encomendas (Anexo II), as provenientes da Cooprofar são rececionadas diariamente até as 10 horas da manhã e as da Empifarma são rececionadas à tarde. As restantes encomendas relativas ao LAC e FH, vão sendo rececionadas ao longo do dia.

A procedimento é feito informaticamente no programa Spharma.

As guias de remessa vêm acompanhadas da fatura. A partir desta calcula-se o Preço de Venda ao Público (PVP) para Produtos de Venda livre, tendo por base o preço de venda ao LMC, o Imposto de Valor Acrescentado (IVA) e as diferentes margens de lucro que a sucursal determina, que dependem do tipo de artigo: dispositivos médicos, reagentes e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). O PVP para os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), são tabelados pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED).

Faz-se a leitura ótica de cada medicamento, confirmam-se as quantidades, prazos de validade e preços de venda à farmácia e ao público.

No final emitem-se duas copias da nota de receção, a uma delas agrava-se a fatura original e o duplicado que vai para a sede em Lisboa e à outra agrafa-se uma copia da fatura original e fica em arquivo no LM.

## **Armazenamento de encomendas**

Seguidamente processa-se ao armazenamento dos medicamentos nas respetivas gavetas por ordem alfabética no armazém e os medicamentos não sujeitos a receita medica (MNSRM), suplementos alimentares, produtos cosméticos e de higiene corporal e produtos veterinários também por ordem alfabética na área de atendimento ao público por detrás do balcão. Os restantes produtos do LAC e FH são levados para os respetivos locais pelos responsáveis.

Considero bastante positiva a oportunidade de participar na realização destas etapas iniciais.

Pude me familiarizar com o espaço, os medicamentos e outros produtos hospitalares e do LAC, como reagentes e próteses dentárias, que numa farmácia comunitária comum não é possível.

Percecionei melhor como o LM se articula a nível administrativo com os diferentes órgãos e entidades: Estado, fornecedores, LAC E FH.

Deu-me a perceção de uma forma geral da importância da gestão de uma farmácia comunitária no que respeita à gestão de *stocks* e faturação.

É fundamental assegurar ao doente a medicação necessária atempadamente e este aspeto assume maior relevância quando se tratam de medicamentos rateados, colocando em causa a continuação da terapêutica do doente. Quando possível encomendávamos uma quantidade maior destes medicamentos para prevenir situações destas. Por outro lado, é importante também garantir um sortido variável, para fidelizar o doente, em que alguns produtos eram selecionados pelos pedidos pontuais dos utentes.

### **3.1.3 Prazos de validade e Notas de Devolução**

O sistema Spharma, permite rastrear os prazos de validade dos medicamentos, mas como é uma farmácia que recebe frequentemente estagiários, está sujeita a erros na introdução de dados no sistema, nomeadamente os prazos de validade, e portanto, requer que façamos esta tarefa manualmente.

Mensalmente verificamos os prazos de validade, e todos os que medicamentos e produtos farmacêuticos cuja validade expire em 3 meses, são retirados e guardados em gavetas à parte. Ficam em quarentena. É possível a sua dispensa ao doente se forem garantidas as condições de conservação, isto é, a duração do tratamento não seja superior à data de expiração do medicamento, neste caso podemos dispensa-lo.

São devolvidos todos os medicamentos e produtos farmacêuticos ao respetivo fornecedor os:

- produtos que se encontrem fora de prazo de validade;
- produtos enviados incorretamente e em estado de má conservação;
- produtos farmacêuticos que tenham indicação para serem retirados do mercado,

através das circulares da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED).

O processo de devolução é feito através do programa informático Sfarma.

Na nota de devolução (Anexo III) consta: o número da fatura da receção de cada artigo, o nome, o código, quantidades dos produtos e o motivo da devolução.

No final são gerados 3 triplicados, que deverão ser assinados e datados pela pessoa que tratou do processo. O original e o duplicado acompanham a devolução da encomenda para o fornecedor e o triplicado fica arquivado no LM.

Esta é uma tarefa crucial para garantir a qualidade dos produtos e não colocar em risco o estado de saúde do doente. Por outro lado, é um procedimento que faz parte da gestão de stocks, fundamental para o bom funcionamento da farmácia. Pessoalmente foi bastante positivo, assim como as tarefas referidas no item anterior estas também me ajudaram a desenvolver competências organizacionais.

### **3.1.4 Dispensa de Medicamentos**

A dispensa de medicamentos e outros produtos Farmacêuticos é uma das competências farmacêuticas mais importantes. O farmacêutico é o primeiro ou o último profissional de saúde a quem o doente recorre. Tem, portanto, um papel fundamental na resolução de problemas menores, evitando deslocações do doente muitas vezes desnecessárias por um lado e por outro na promoção da saúde e adesão á terapêutica.

Quanto á dispensa de medicamentos estes são classificados em medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, (MSRM) e (MNSRM), respetivamente.

Os MSRM são todos os medicamentos que não necessitam de receita médica e podem ser dispensados por um farmacêutico ou técnico de farmácia. Normalmente são medicamentos que são indicados pelo o farmacêutico ou procurados pelo próprio doente.

Os MNSRM são todos os medicamentos que só podem ser dispensados mediante prescrição médica.

Existem três tipos de receitas: Prescrição Manual (PM), Prescrição Eletrónica Materializada (PEM) e Prescrição Eletrónica Desmaterializada (PED). A PM só é permitida

quando existe falha do sistema informático. A PE tem a vantagem de se poder prescrever em simultâneas diferentes tipologias de medicamentos (comparticipados e não participados), a possibilidade de levantar parte dos medicamentos em diferentes datas, que a recita manual não permite.

Em todas elas é necessário a validação pelo farmacêutico do prazo de validade, dados do doente, do prescriptor, assinatura e vinheta do médico, nome do medicamento, dosagem e forma farmacêutica. Existe um limite de embalagens de medicamentos que podem ser prescritos. Nas PEM e PM permite o máximo de 4 medicamentos distintos, 4 embalagens por receita e 2 embalagens no máximo por cada medicamento. Nas PED para medicamentos de curta duração no máximo 2 embalagens e de longa duração 6 embalagens.

É importante verificar as possíveis interações entre medicamentos.

As entidades de participação mudaram durante o estágio. No início do estágio em março as entidades de participação pertenciam a diferentes subsistemas, 15-ADM (Assistência na Doença aos Militares); 40-SAD.GNR (Guarda Nacional Republicana); 50-SAD-PSP (Polícia de Segurança Pública) e S9-DFAs (Deficientes das Forças Armadas); PI-dispositivos médicos para DFAs.

Em maio passaram a ser participadas pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS). Esta mudança deve-se à alteração da Lei do Orçamento de Estado (LOE) de 2018<sup>3</sup>. Com esta mudança todos os militares passaram ter direito aos produtos para a diabetes, antes disse era somente reservada aos DFAs.

A dispensa de estupefacientes e psicotrópicos exige uma receita especial para o efeito. É necessário apresentar identificação do doente e de quem levanta. São registados os dados referentes ao doente, prescriptor, o medicamento dispensado, quantidade e qual o tratamento a que se destina. Estes dados são arquivados durante 3 anos. Estes medicamentos são armazenados numa gaveta à parte dos restantes medicamentos.

Considero bastante positivo, poder aplicar os conhecimentos teóricos de farmacologia e farmacoterapia, que adquiri ao longo da formação académica e poder integra-los na prática diária. Percebi que houve uma evolução bastante positiva no atendimento ao balcão, no reconhecimento dos fármacos, no manuseamento das diferentes receitas que até aí era um pouco vago para mim e principalmente na indicação de MNSRM. Ganhei mais confiança perante dúvidas que os doentes me colocavam. No início recorria aos responsáveis, mas com a prática que fui adquirindo e autonomia na busca de informação percebi-me um pouco mais independente. Fica, contudo, a certeza que tenho imenso ainda para aprender.

### **3.1.5 Contacto com dispositivos médicos**

O LMC é responsável pelos pedidos de orçamento e aquisição de dispositivos médicos destinados aos DFAs. De acordo com o orçamento permitido, o Drº Paulo Santos determina, a qual a empresa que o LMC vai adquirir os dispositivos médicos. Estes englobam cadeira de rodas, próteses dos membros superiores e inferiores, meias de coto, aparelhos auditivos entre outros.

Outros dispositivos médicos como meias de compressão ortopédicas também estão disponíveis. Durante o estágio acompanhei vários doentes nas medições ortométricas para determinar o tamanho das meias. Seguidamente realiza-se os pedidos aos fornecedores, Ortostar e Talinamed da classe de meias prescritas pelo médico.

Foi positivo o contato com dispositivos médicos, pude-me familiarizar com alguns deles e tomar conhecimento de outros como as meias de compressão que até então desconhecia.

### **3.1.6 Proximidade ao utente e outros profissionais de saúde**

O LMC como instituição militar que é tem uma população muito específica.

Este fato leva a que o LM tenha doentes fidelizados a quem servem há muitos anos. Permite assim, um melhor acompanhamento do doente e do seu historial farmacoterapêutico.

O facto de grande parte das receitas serem provenientes do HMC permite o contacto com prescritores e outros profissionais de saúde. Estas interações são importantes na comunicação, troca de experiências e na resolução de problemas.

Este foi um dos pontos que mais me motivou durante o estágio, o lado humano da profissão. Os utentes procuram-nos não só para esclarecimento de dúvidas relacionadas com questões de saúde, mas também e muitas vezes para apoio psicológico. Senti-me contente por ter aliviado alguns dos pacientes das suas preocupações.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 Formação extra**

A profissão farmacêutica exige formação continua que passa muitas vezes por ações de formação. As minhas colegas de estágio que iniciaram mais cedo tiveram a oportunidade de assistir a algumas ações dadas pelos laboratórios. Infelizmente no período em que estive presente nenhuma formação surgiu. Considero um ponto fraco, este teria sido uma

oportunidade de adquirir mais conhecimentos e melhorar o meu desempenho enquanto farmacêutica.

### **3.2.2 Serviços diferenciados**

O LMC tem alguns serviços que estão disponíveis como medição da tensão arterial, glicémia, colesterol e triglicéridos. Contudo na prática diária são poucas vezes que estes serviços são solicitados. Deve-se ao facto destas medições serem feitas no CSMC, junto ao LMC.

Outras consultas diferenciadas prestadas em farmácias comunitárias como administração de vacinas, consulta antitabágicas e do pé diabético não se prestam no LMC.

Considero um ponto fraco do estágio não ter tido oportunidades de realizar estas medições e poder acompanhar mais de perto o estado de saúde do doente assim como a evolução e eficácia da terapêutica através do controlo destes parâmetros.

A falta de outros serviços diferenciados também foi um ponto fraco já que enriqueceria a minha formação em áreas tão crucias como a diabetes e o tabagismo, por exemplo.

### **3.2.3 Pouca diversidade de utentes**

A maioria da população de utentes do LMC são idosos e, portanto, a maior parte das terapêuticas com que contactei foram as mais prescritas nesta faixa etária, como dislipidémicos, anti-hipertensores, antidepressivos e ansiolíticos, de uma forma geral. Na altura da primavera contactei com alguns produtos veterinários e antialérgicos. A dermocosmética foi uma área com a qual contactei pouco, já que a maior parte dos utentes são homens e idosos. A área da puericultura foi uma área com a qual nunca contactei. Nunca fiz atendimento destinado a bebés ou crianças.

Considero um ponto fraco do estágio não ter tido oportunidade de contactar com todas as faixas etárias e diversidade de utentes de forma a ter uma experiência mais abrangente.

## **3.3 Ameaças**

### **3.3.1 Programa Spharma**

O *SParm* é o sistema informático utilizado pelo LMC. É um sistema acessível e apresenta-se de uma forma simples. É através dele que realizamos tarefas referentes ao atendimento ao balcão e trabalho de *back-office*. Como a dispensa de medicamentos, receção e pedido de encomendas, reservas, consultar o historial de receitas entre outras. Contudo o

*Sfarma2000*<sup>®</sup> é o programa informático mais utilizado nas farmácias comunitárias. Considero por isso uma ameaça na procura de emprego, pois não adquiri experiência neste *software*.

### **3.3.2 Diminuição dos utentes**

O número de utentes tem vindo a diminuir nos últimos anos por duas razões principais, deixaram de prestar serviços à comunidade civil, apesar de poderem continuar a dispensar MNSRM a esta população, e de algumas unidades e consultas no HMC fecharem. Com a nova lei do orçamento de 2018, em que a entidade de comparticipação é o SNS, tem-se esperança que o HMC volte novamente a servir aos civis, mas esta não é uma certeza. Pelo que a diminuição de utentes continua a ser uma ameaça ao futuro do LMC.

## **3.4 Oportunidades**

### **3.4.1 Utesntes pertencentes às forças militares**

Considero uma oportunidade ter contacto com estes utentes particulares. Muitos deles serviram o País durante a guerra colonial. Dai resultaram indivíduos com traumas psicológicos e físicos irremediáveis. Durante o estágio tive oportunidade de comunicar com pacientes habituais que sofriam destes danos. Houve situações particularmente delicadas, com pacientes que sofrem de stress crónico permanente, e facilmente se alteravam dentro da farmácia. Outro paciente a quem atendi que apresentava dificuldades para dormir desde a guerra, disse-mo visivelmente comovido pelas experiências traumáticas por que passou. Este tipo de situações requer capacidade de empatia e compreensão e fundamentalmente de uma palavra de apoio.

Como referi anteriormente o lado humano da profissão farmacêutica foi um dos pontos que mais me motivou neste estágio, e considero uma oportunidade ter contactado com esta população peculiar.

#### 4 - Bibliografia

1. **Ordem dos Farmacêuticos/ A farmácia Comunitária.** (Acedido em 1 de julho de 2019). Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>

2. **CMDLog. Laboratorio Militar de Produtos Quimicos e Farmacêuticos.** (Acedido em 20 de agosto de 2018). Disponível em: <https://www.exercito.pt/pt/quemsomos/organizacao/ceme/cmdlog/Impqf>.

3. **Art.o 197 da Lei do Orçamento de Estado de 2018.** (Acedido em 20 de agosto de 2018) Disponível em:

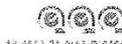
[http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei\\_mostra\\_articulado.php?artigo\\_id=2825A0197&nid=2825&tabela=leis&pagina=1&ficha=1&so\\_miolo=&nversao=#artigo](http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?artigo_id=2825A0197&nid=2825&tabela=leis&pagina=1&ficha=1&so_miolo=&nversao=#artigo).

# ANEXOS

## Anexo I. Pedido de encomenda



**COOPROFAR, CRL**  
 Rua Pedro José Ferreira, 200/210  
 4420 612 GONDOMAR  
 Capital Social: VARIÁVEL  
 EMAIL: coopprofar@coopprofar.pt URL: www.coopprofar.pt  
 IBAN: PT50 0010 0000 37745770001 59  
 d8dM-Processado por programa certificado nº 1877/AT  
 Carga: GONDOMAR  
 Rua Pedro José Ferreira, 200/210  
 4420-612 GONDOMAR



Tel: 223401000 Fax: 223401055 NIF: PT 500 336 512  
 C.R.C. de Gondomar n.º: 500336512

**FACTURA F F/17978505**  
**AG** PÁGINA: 1 / 2  
 DATA: 2018-03-10  
 GUIA Nº: 24587609  
 IMPRESSÃO: 2018-03-10 01:57  
 NORMAL 20%  
 V/REF: 15438

**23888 LABORATORIO MILITAR-COIMBRA (SUCURSAL)**  
 DE PROD. QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS  
 RUA VANDELLI (JARDIM BOTÂNICO)  
 3000 237 COIMBRA  
 Contrib. nº PT 600019675

Dep- LABORATORIO MILITAR-COIMBRA (SUCURSAL)  
 Carga: RUA VANDELLI (JARDIM BOTÂNICO)  
 3000 237 COIMBRA

**20023888**



27754804

CÓDIGO	DESIGNAÇÃO	PED.	ENV.	V.UNIT	PVA	DESC	IVA	INFORM.	P.V.F.	VAL(EUR)	CAIXA
7068460	A-DERMA EXOMEGA GEL CORPO E CABELO 500ML	1	1	10,00	NETT		23%	F122	10,00	10,00	108701
6565192	BARRAL CREME GORDO (BOIAO) 200 GRS	2	2	9,80	NETT		23%	A15747	9,80	19,60	108701
6870956	BARRAL CREME GORDO C/OLEO AMENDOAS 200ML	1	1	12,38	NETT		23%	A1621M7	12,38	12,38	108701
6150920	BETALFATRUS TRAT. UNHAS 3,3 ML	1	1	18,10	NETT		23%	186M	18,10	18,10	108701
B1 8660811	BRUFEN - 600 MG 60 COMP REV PEL	2	2	6,18	4,59		6%	83779PC	4,95	9,90	108701
B4 5037601	CIRCACIN 2 MG 21 COMPRIMIDOS LP	1	1	19,57	13,58		6%	70116	14,97	14,97	108701
6874667	ELGYDIUM CLINIC RECARGA RED 3 UNI.	1	1	2,83	NETT		23%	088171434	2,83	2,83	108701
B4 5351432	ESOMEPRAZOL TOLIFE 40 MG 56 COMP.	1	1	16,54	10,92		6%	172652	12,26	12,26	108701
8834101	EUPHON 70 PAST.	2	2	5,11	NETT		6%	DS1092	5,11	10,22	108701
6961961	FILORGA HYDRA-HYAL 30 ML	1	1	31,76	NETT		23%	ZUF07CS	31,76	31,76	108701
B2 2223980	FLUTAIDE INALADOR NASAL AQUOSO X 120	2	2	8,59	5,83		6%	VN2Y	6,48	12,96	108701
9084210	HEXTRIL SOLUTO 400 ML.	1	1	8,60	NETT		6%	K2365AR	8,60	8,60	108701
B3 3212289	HYTACAND 16 MG 28 COMPRIMIDOS	1	1	10,95	7,29		6%	U1134B	8,15	8,15	108701
6834937	LETI AT-4 FACIAL FP20 50 ML	1	1	9,08	NETT		23%	L1701	9,08	9,08	108701
B2 5594510	LISONORM 20 MG + 10 MG 30 COMPRIMIDOS	2	2	8,97	5,16		6%	T77308B	6,82	13,64	108701
7386227	MAXNESIO CARDIO 60 CAPSULAS	1	1	9,27	NETT		23%	MA0116	9,27	9,27	108701
9679720	NASORHINATHIOL NEBULIZADOR 15 ML	1	1	4,56	NETT		6%	71498	4,56	4,56	108701
7393249	NEURALEX 60 CAPSULAS	1	1	12,01	NETT		23%	H0694	12,01	12,01	108701
B1 5033451	PANTOPRAZOL ALTER 40 MG 56 COMP GASTRO	2	2	5,20	3,73		6%	N011A	4,06	8,12	108701
7357160	PRESERVISION 3 60 CAPS	1	1	15,82	NETT		23%	H07850	15,82	15,82	108701
B1 8414425	RIVOTRIL - 2 MG 30 COMPRIMIDOS	1	1	4,29	2,94		6%	PSI. 17JQ100	3,25	3,25	108701
6598052	ROCHE POSAY KERIUM INTENSIVO CH. 125 ML	1	1	7,90	NETT		23%	44PO05	7,90	7,90	108701
B1 2055184	SIRDALUD 2 MG 10 COMPRIMIDOS	1	1	2,42	1,30		6%	K0753	1,58	1,58	108701
3700481	STREPFEN MEL E LIMAO 8,75MG 16 PASTILHAS	1	1	5,07	NETT		6%	DA563	5,07	5,07	108701

A TRANSPORTAR:

262,03

## Anexo II. Receção de encomendas

L.M.P.Q.F. Suc.COIMBRA (NIF: 600019675)

sexta-feira, 9 de Março de 2018

### Recepção de Encomenda Nº: 6910

Fornecedor: Empifarma (22100294)				Operador: ESTAGIÁRIA FARM1			Moeda		
Data Recepção: 09-03-2018 15:48:13				Doc. Fornecedor: Factura 621343			09-03-2018	Euro	
Código	Nome Comercial	Enc	Rec	Bon	IVA	Val.	P.V.P.	P.V.F.	Valor
6466797	DUCRAY KELUAL EMULSAO50ML		2	0	23%	06-2020	12,18 €	7,13 €	14,26 €
4361788	VISACOR 10 MG 10 MG 60 COMP. REVEST. POR PE		2	0	6%	05-2020	42,11 €	31,67 €	63,34 €

Taxa	Cálculos SPharm			Documento Fornecedor		
	Incidência	IVA	Total	Incidência	IVA	Total
6%	63,34 €	3,80 €	67,14 €	63,33 €	3,80 €	67,13 €
23%	14,26 €	3,28 €	17,54 €	14,25 €	3,28 €	17,53 €
<b>Total</b>	<b>77,60 €</b>	<b>7,08 €</b>	<b>84,68 €</b>	<b>77,58 €</b>	<b>7,08 €</b>	<b>84,66 €</b>

# Anexo III. Nota de devolução

L.M.P.Q.F. Suc.COIMBRA

De:  
 Direcção Técnica: Dr. Paulo César E. Santos  
 L.M.P.Q.F. Suc. Coimbra  
 3000-237 COIMBRA  
 Telef.: 239 701772  
 Fax : 239 780892  
 Nº. Contribuinte : 600019675  
 C.R.C. 99001  
 Matrícula Nº. 99001  
 Capital Social

## Nota de Devolução Nº:71828/31

(Triplicado)

Código AT: 6262736070

Exmo(s) Sr(s):

**COOPROFAR**

Z.I. PORTELINHA - RUA PEDRO J. FERREIRA, 200/210

GONDOMAR

GONDOMAR

4429-209 GONDOMAR

Nº. Contribuinte 500 336 512

Data: 12-03-2018 11:18:01 V/Doc.:

Código	Nome Comercial	Validade	Qtyd	Bon	IVA	P.V.P.	P.V.F.	Valor
<b>Retirado Mercad</b>								
5667027	Tramadol + Paracetamol Krka 75 Mg + 65		2	0	6%	7,89 €	5,84 €	11,68 €
<b>Documento Origem:</b> Factura F /F16018144 // 15-11-2016								
			2					11,68 €
Carga . . . : L.M.P.Q.F. Suc. Coimbra 3000-237 COIMBRA Data: 12-03-2018 Hora: 11:47 Viatura:								
Descarga : Z.I. PORTELINHA - RUA PEDRO J. FERREI 4429-209 GONDOMAR Data: Hora: 00-00-01								
RETIRADO DO MERCADO								

*Ana Almeida*  
  
 12-03-2018 MILITAR

Resumo de Totais por IVAS			
Taxa	Incidência	I.V.A.	TOTAIS
6,0%	11,68 €	0,70 €	12,38 €
	11,68 €	0,70 €	12,38 €

MF9y-Processado por programa certificado n.8478/AT  
 [Sobre Licença de SoftReis - Informática, Unipessoal, Lda.] [9981]

[SPharm v4.48.5s]

(Mod. DV001)

Este documento não serve de factura  
 Página 1 de 1

## **Parte III**

### **Toxicidade de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina no Homem**

## 5VfYj ]Uhi fUg

**AAPCC** - American Association of Poison Control Centers

**ADT** - Antidepressivos Tricíclicos

**AINES** - Anti-Inflamatórios Não Esteróides

**CPIC** - Clinical Pharmagenetics Implementation Consortium

**CYP450** - Citocromo P450

**DMO** - Densidade Mineral Óssea

**ECG** - Electrocardiogramas

**EUROCAT** - European Surveillance of Congenital Anomalies

**FAERS** - Adverse Event Reporting System

**FDA** - Food and Drug Administration

**HAD** - Hormona Antidiurética

**HGI** - Hemorragia Gastrointestinal

**HPA** - Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

**IMAO** - Inibidores da Monoamina Oxidase

**IRSN** - Inibidores de Recaptação de Serotonina e Noroadrenalina

**ISRS** - Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

**LQTS** - Long Qt Syndrome

**MCC** - Malformações Congénitas Cardíacas

**MCM** - Malformações Congénitas Major

**MHRA** - Healthcare Products Regulatory Agency

**OCDE** - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PET** - Tomografia de Emissão de Positrões

**SERT** - Recetores de Recaptação de Serotonina

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**TCA** - Antidepressivos Tricíclicos

**TdP** - Torsade Pointes

**TGI** - Trato Gastrointestinal

**TOF** - Teralogy of Fallop

**YLDs** - Years Lived with Disability

**WHO** - World Health Organization

**5-HT** - Serotonina

**5-HTR** - Receptor de Serotonina

**5-HIAA** - Ácido 5-hidroxi-indolacético

**5-HT1A** - 5-Hidroxitriptamina 1A

## **Resumo**

O ISRS são a classe de antidepressivos mais prescritos, tendo se verificado nos últimos 20 anos um aumento das reações tóxicas e adversas associada ao seu uso. Partindo destes factos o presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão das reações tóxicas/adversas mais graves, a partir de evidência científica mais recente. Sendo as reações mais evidentes para os ISRS: risco de malformações congénitas no feto e reações adversas no recém-nascido, hiponatremia, hemorragia, risco de fraturas ósseas, risco de suicídio em adolescentes e síndrome serotoninérgica.

Os ISRS são considerados os mais seguros em casos de overdose, raramente são fatais. Em doses terapêuticas apresentam alguns riscos de reações adversas em populações de risco e em interações com outros medicamentos.

## **Palavras-chave**

ISRS, Toxicidade, Reações adversas, Depressão

## **Abstract**

SSRIs are the most commonly prescribed class of antidepressants, with an increase in toxic and adverse reactions associated with its use in the last 20 years. Based on these facts the present work aims to review the most serious adverse / toxic reactions, based on more recent scientific evidence. The most frequent reactions for SSRIs are: risk of congenital malformations in the fetus and adverse reactions in the newborn, hyponatremia, hemorrhage, risk of bone fractures, risk of suicide in adolescents and serotonergic syndrome.

SSRIs are considered the safest in overdose cases, and are rarely fatal. At therapeutic doses they present some risks of adverse reactions in populations at risk and in interactions with other medicines.

## **Key words**

SSRIs, Toxicity, Adverse Reactions, Depression

## I - Introdução

Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) são fármacos pertencentes à classe dos antidepressivos. Surgiram na década de 80 e, sendo mais seletivos que os antidepressivos anteriores, os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e antidepressivos tricíclicos (TCA), são, desde então, os mais prescritos como fármacos de primeira linha no tratamento da depressão maior (DM) e distúrbios de ansiedade, apresentando menos efeitos adversos, eventos de *overdose* e melhor tolerabilidade<sup>1,2</sup>

A Organização Mundial de Saúde (OMS) no relatório de 2017 estima a prevalência das desordens mentais mais comuns, que correspondem a desordens depressivas e de ansiedade. O número total de pessoas estimado a viver com depressão e desordens de ansiedade, a nível mundial, correspondem a 322 milhões e 264 milhões, respetivamente, isto é, a proporção da população global com depressão em 2015 foi estimada em 4,4% enquanto que a ansiedade situa-se nos 3,6% da população mundial. Ambas as desordens são mais comuns na mulher estando em muitos casos os indivíduos associados simultaneamente às duas condições.<sup>3</sup>

O aumento destes distúrbios está associado ao aumento do consumo de antidepressivos, em particular dos ISRS. Embora estes sejam dos mais seguros não estão isentos de provocarem reações adversas e tóxicas.

A prevalência de intoxicações por ISRS aumentou drasticamente nos últimos 20 anos<sup>4</sup>. Este aumento está associado ao uso prolongado e/ou em associação com outros fármacos. A maioria destas situações resulta em eventos clínicos leves a moderados, outros, menos frequentes, podem representar risco de vida, no caso de toxicidade provocada pela *overdose* dos níveis de serotonina.

É neste enquadramento que se desenvolve o presente trabalho, tendo como objetivos:

- fazer uma revisão da literatura, no que respeita à toxicidade dos ISRS;
- compilar os eventos adversos mais relevantes no que respeita à gravidade e evidência científica.

## 2 - Depressão e Ansiedade

### 2.1 Definição e fisiopatologia

A depressão é um dos transtornos mentais mais comuns conhecidos na atualidade. As desordens depressivas são caracterizadas por sentimentos de tristeza, perda de interesse e prazer, sentimentos de culpa, baixa autoestima, cansaço e déficit de concentração. A depressão pode ser duradoura ou recorrente prejudicando substancialmente a vida quotidiana de uma pessoa, sendo que na forma mais grave pode levar ao suicídio. Estão classificadas em duas subcategorias, segundo a OMS<sup>3</sup>:

- depressão *major* que pode variar de leve, moderada a severa, dependendo do número e severidade dos sintomas;

- distímia uma forma persistente ou crónica de depressão ligeira.

As desordens de ansiedade referem-se a um grupo de perturbações mentais caracterizadas por sentimentos de ansiedade e medo, onde se incluem perturbações de ansiedade generalizada, perturbações de pânico, perturbações fóbicas (i.e., fobia social), perturbações obsessivo-compulsivo e perturbações de stress pós-traumático. Os sintomas também podem variar de ligeiros a graves.<sup>3</sup>

Por serem distúrbios de etiologia multifatorial e de fenómenos complexos existem várias explicações sobre a sua origem: a hipótese monoaminérgica, fatores genéticos, ambientais, endócrinos e imunológicos.<sup>5</sup>

A terapêutica farmacológica assenta fundamentalmente na hipótese monoaminérgica. Esta hipótese assenta em vários pressupostos sendo a diminuição de noradrenalina, dopamina e serotonina o mais aceite atualmente. O sistema monoaminérgico que integra o noradrenérgico e seretonérgico modela vários comportamentos que estão alterados na depressão. Os tratamentos baseiam-se na regulação deste sistema.

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) está amplamente distribuída no sistema nervoso central e está envolvida na sensação de dor, regulação do apetite, agressão, humor, círculo circadiano e função sexual. A sua desregulação relaciona-se com mudanças de comportamento e alterações somáticas verificadas na depressão e ansiedade. Esta hipótese foi primeiramente suportada pelo uso de antidepressivos IMAO que aumentam os níveis de 5-HT, noradrenalina e dopamina e, mais tarde, pelo uso de ISRS que aumentam os níveis de serotonina. Estes últimos provaram ser eficazes, usados isoladamente, no tratamento dos sintomas da depressão<sup>6</sup>.

Alguns estudos de revisão suportam a teoria da desregulação do sistema serotoninérgico<sup>5,6</sup>:

- estudos *pós-mortem* verificaram níveis baixos de 5-HT no cérebro;
- níveis baixos do metabolito de serotonina, ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), no líquido cefalorraquidiano;
- diminuição dos recetores 5-Hidroxitriptamina 1A (5-HTR<sup>1A</sup>), um subtipo de recetor de 5-HT, demonstrada através da Tomografia de Emissão de Positrões;
- alterações no número e afinidade de subtipos de recetor de serotonina 5-HTR1 e 5-HTR2 e hipersensibilidade dos recetores  $\alpha_2$  pré-sináptico que modela libertação de noradrenalina, verificadas através de estudos biomoleculares.

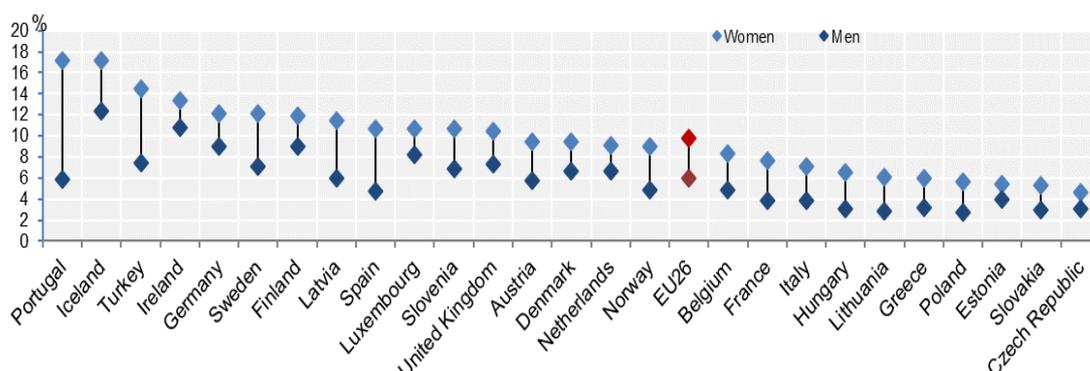
Baseado nestas evidências os fármacos mais utilizados no tratamento da depressão modulam o sistema monoaminérgico, sendo os ISRS os mais prescritos.

## 2.2 Dados epidemiológicos

O primeiro estudo epidemiológico nacional de saúde mental realizado no âmbito do *World Mental Health Survey* comprovou que existe em Portugal uma das prevalências mais altas de doenças mentais da Europa<sup>7,8</sup>.

Segundo o estudo *Global Burden of Disease*, em 2016 a depressão foi a terceira causa de incapacidade em Portugal medida em termos de “*years lived with disability*” (YLDs)<sup>3</sup>, prevendo-se que passe à primeira causa de incapacidade em 2030<sup>8</sup>.

De acordo com indicadores mais recentes, apresentados no relatório de *Health at a Glance 2017*, da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), Portugal tem a mais alta prevalência de depressão da Europa (Fig. 1)<sup>9</sup>.

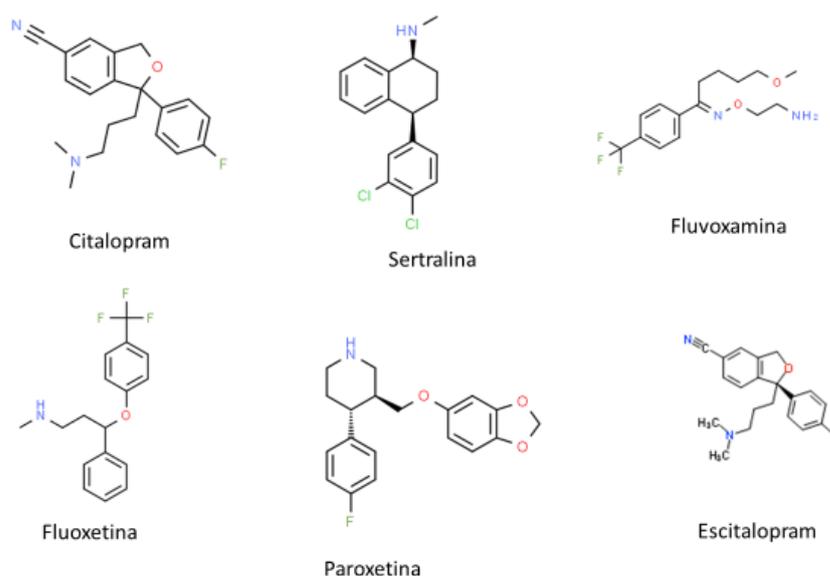


**Figura 1** - Prevalência de Depressão Crónica em 2014. Adaptado da *Eurostat Database*, 2017.

### 3 - Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

#### 3.1 Indicação terapêutica, Mecanismo de Ação e Efeitos Secundários

Os ISRS são psicofármacos que atuam a nível do Sistema Nervoso Central (SNC) e pertencem à classe dos antidepressivos de segunda geração. Desta classe fazem parte Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina e Sertralina (Fig. 2).

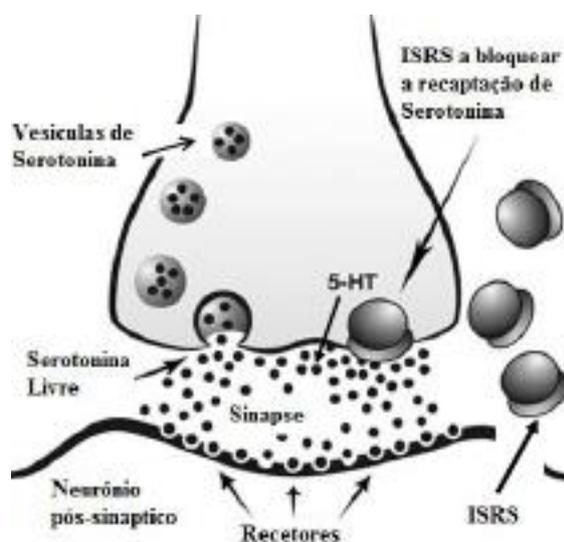


**Figura 2** - Estrutura química dos Inibidores de Recaptação de Serotonina (ISRS) mais prescritos. Retirado de: Chemistry R.S., 2019<sup>10</sup>.

São indicados no tratamento de primeira linha na depressão. Adicionalmente são usados para tratar desordens obsessiva-compulsiva, desordem de pânico, alcoolismo, obesidade, ansiedade e desordens psicológicas várias como a enxaqueca e dores crônicas.

A 5-HT é uma amina biogénica sintetizada a partir do aminoácido triptofano no SNC, plaquetas e células enterocromafins. É armazenada em vesículas pré-sinápticas nos neurónios serotoninérgicos, glândula pineal e neurónios catecolaminérgicos. Na membrana pré-sináptica é libertada 5-HT que se liga aos receptores na membrana pós-sináptica. Adicionalmente existem autoreceptores na membrana pré-sináptica que regulam o mecanismo de *feed-back* negativo. Após a libertação de 5-HT esta é removida da fenda sináptica pela ligação aos transportadores de recaptação de serotonina (SERT)<sup>11</sup>.

Os ISRS bloqueiam então seletivamente os SERT, resultando num aumento de 5-HT na fenda-sináptica, estimulando vários subtipos de 5-HTR (Fig. 3).



**Figura 3** - Mecanismo de ação dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS). Retirado de Keri A. Lattimore *et al.*, 2005<sup>12</sup>.

Inicialmente estimula os autoreceptores na membrana pré-sináptica 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>, que reduz a síntese de 5-HT. Com o tratamento continuado há uma dessensibilização deste mecanismo dos autoreceptores, o que pode explicar os efeitos tardios destes fármacos, podendo mesmo os sintomas da depressão piorarem nesta fase inicial. Embora seja seletivo, bloqueia também com menor afinidade os receptores de recaptação de noradrenalina e dopamina no terminal pré-sináptico<sup>13,14</sup>. Esta selectividade aos 5-HTR tornou-os mais seguros em relação aos IMAO e ATC, apresentando por isso um menor risco de crises hipertensivas, de alteração na condução cardíaca, efeitos anticolinérgicos e sedativos. Os seus efeitos secundários mais comuns são: disfunção sexual, transtornos gastrointestinais, insónias e cefaleias e estão relacionados com a estimulação dos 5-HTR<sub>2</sub> e 5-HTR<sub>3</sub><sup>15</sup>.

### 3.2 Farmacocinética

A maioria dos ISRS são absorvidos oralmente e, por serem lipofílicos apresentam um largo volume de distribuição. Ligam-se em grande extensão às proteínas plasmáticas e têm um tempo de semivida ( $t/2$ ) de 1 dia para a fluvoxamina, paroxetina e sertralina, 1,5 dia para citalopram e 2-3 dias para fluoxetina<sup>16</sup>.

Os ISRS são metabolizados no fígado principalmente através do sistema hepático citocromo P450 (CYP450), tornando esta classe de medicamentos um alvo provável para a interação medicamentosas quando usados com fortes indutores ou inibidores do CYP450. São exemplos: a fluoxetina e o seu metabolito norfluoxetina (fortes inibidores do CYP2D6, inibidores moderados do CYP3A4 e CYP2C9), paroxetina (inibidor muito forte do CYP2D6),

sertralina (inibição dose-dependente do CYP2D6 em dosagens de pelo menos 150 mg por dia), e fluvoxamina (inibidor forte do CYP1A2 e CYP2C19)<sup>17</sup>.

Relativamente aos metabolitos estes são obtidos a partir de uma reação de desmetilação pelos respetivos CYPs. A norfluoxetina metabolito da fluoxetina contribui significativamente para o efeito clínico, já a norsesralina proveniente da sertralina tem uma potência muito menor que esta, e portanto, não se considera que tenha efeito clínico. O desmetilcitalopram o principal metabolito do citalopram é farmacologicamente ativo apesar de possuir uma potência mais baixa que o citalopram. O Escitalopram é o S-enantiómero ativo do citalopram e liga-se com alta afinidade ao transportador de serotonina. Os metabolitos da fluvoxetina e paroxetina são inativos<sup>16</sup>.

As principais diferenças nas propriedades farmacocinéticas determinadas por pequenas variações estruturais de cada ISRS estão sumariadas na Tabela I.

**Tabela I** - Parâmetros farmacocinéticos e interações clínicas no CYP mais relevantes<sup>16</sup>.

	Dose /dia (mg)	$T_{1/2}$	Tempo para estado de equilíbrio	$V_d$ (L/Kg)	Cinética linear	CYP	CYP inibidor
Fluoxetina	20-80	1-4 dias	> 4 semanas	14-100	Não	CYP 2D6; CYP 2C9; CYP 3A4	CYP 2D6
Norfluoxetina		7-15 dias					CYP 2D6; CYP 3A4
Fluvoxetina	50-300	15 hr	10 dias	5	Não	CYP 2D6; CYP1A2;	CYP1A2; CYP2C19
Paroxetina	20-50	20 hr	7-14 dias	3-12	Não	CYP 2D6	CYP 2D6
Sertralina	50-150	26 hr	5-7 dias	20	Sim	CYP 3A4	Mínimo
Citalopram	10-60	36 hr	6-10 dias	14-16	Sim	CYP 3A4 CYP2C19	Não relevante

### 3.3 Farmacogenética

A farmacogenética estuda os fatores genéticos que estão na base da variação das respostas dos indivíduos aos fármacos, englobando a pesquisa de variações genéticas respeitantes aos genes relacionados com a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos.

Estes marcadores genéticos são candidatos que podem prever na prática clínica, que pacientes irão beneficiar de determinado fármaco e a dose certa, limitando assim a falta de eficácia do tratamento e reações adversas/tóxicas que levam muitas vezes à não adesão da terapêutica e em casos mais graves, danos que podem comprometer a vida do doente<sup>18</sup>.

Os polimorfismos existentes nos genes que codificam os transportadores SERT, receptores de 5-HT (5-HTR), nomeadamente o 5-HTR1A, o 5-HTR1B, o 5-HTR2A, o 5-HTR3A e o 5-HTR3B e, os genes dos principais citocromos P450 envolvidos na metabolização dos ISRS, nomeadamente CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 e CYP2C9 serão responsáveis por afetar as respostas clínicas ao tratamento<sup>19,20</sup>.

Existe evidência relativamente consistente que sugere que na população caucasiana o 5-HTTLPR genótipo (S/S), região promotora dos SERT, está associado taxas de remissão da doença mais baixas, aumento dos efeitos adversos e intolerância aos ISRS. Exemplos de efeitos adversos associados ao genótipo S/S são: insônia e agitação durante o tratamento; mania induzida por antidepressivos; efeitos gastrointestinais como náusea e diarreia; alteração da função plaquetária e hemorragia. O genótipo (L<sub>A</sub>/L<sub>A</sub>) sugere uma maior eficácia e tolerabilidade aos ISRS<sup>21,19</sup>.

Teoricamente estes resultados são explicados pelos genótipos de baixa expressão resultarem numa diminuição da densidade de transportadores SERT que levam a um grande aumento de 5-HT na fenda sináptica na presença da mesma dose de ISRS. Este excesso interage com os recetores de 5-HT resultando em efeitos serotoninérgicos exagerados que se manifestam como reações adversas<sup>21</sup>.

Alguns estudos sugerem que os efeitos destes genótipos diferem entre populações não se podendo estender á população asiática. A frequência dos alelos L é de 60% nos caucasianos, 75% nos Afro-Americanos e 25% nos Asiáticos. Esta diferença afeta o poder estatístico dos estudos<sup>22</sup>.

Algumas plataformas comerciais têm disponível a genotipagem do 5-HTTLPR, para melhorar a decisão terapêutica na prática clínica, mas ainda não existem guias clínicas por falta de mais e maiores ensaios randomizados controlados<sup>21</sup>.

Os polimorfismos dos genes que codificam o CYP2D6 e CYP2C19 são os mais estudados, por terem um maior impacto na resposta diferenciada aos ISRS.

São classificados fenotipicamente como metabolizadores: ultra-rápidos- função enzimática aumentada (UM); extensivos- função enzimática normal (EM); intermédios- função enzimática diminuída (IM) e pobres- função enzimática nula (PM). São exemplos das variantes alélicas mais reportadas: CYP2D6\*1, 2\* (EM), CYP2D6\*9, \*10, \*41 (IM) e CYP2D6\*3, \*4, \*5, \*6 (PM). Da mesma forma para a CYP2C19 as variantes alélicas mais reportadas são: CYP2C19\*1 (EM), CYP2C19\*2, \*3 (PM) e CYP2C19\*17 (UM)<sup>23</sup>.

A frequência fénotípica para metabolizadores da CYP2D6 é: UM (1-2%), EM (77-92%), IM (2-11%), PM (5-10%) e para a CYP2C19 são: UM (5-30%), EM (35-50%), IM (18-45%) e PM (2-15%). As frequências são baseadas em dados provenientes da população caucasiana e podem diferir para outras etnias<sup>24</sup>.

Do ponto de vista da toxicidade dos ISRS o fenótipo PM é o mais preocupante pois está relacionado com a maior probabilidade de ocorrerem reações adversas, resultando num aumento dos níveis plasmáticos de fármaco com um aumento de risco de toxicidade/intolerabilidade dose-dependente. Existe uma forte evidência da relação entre

eventos adversos e variação genotípica para o caso do citalopram e prolongamento da onda QT<sub>c</sub>. A *Food and Drug Administration* (FDA) recomendou a prescrição da dose máxima diária de 20 mg e identificou os fenótipos PM para o CYP2C19 como fator que contribui para o risco de prolongamento. Outro exemplo, é o caso do tratamento nas primeiras semanas com fluoxetina e paroxetina que são potentes inibidores da CYP2D6 que em combinação com a variante fenotípica PM o risco de toxicidade é maior. Este facto pode ser relevante no aviso do rótulo com “caixa negra” para a fluoxetina feito pela FDA, que o tratamento inicial com fluoxetina comparado com o placebo aumenta o risco de pensamento e comportamento suicida em crianças adolescentes e adultos jovens<sup>25</sup>.

O fenótipo IM apresenta uma atividade enzimática diminuída podendo também levar a reações adversas, embora com menor risco que os PM. Os fenótipos EM<sub>s</sub> e IM<sub>s</sub> podem converter-se em PM<sup>25</sup>.

A *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) elaborou, em 2015, uma *guideline* com as respetivas recomendações para dosagens dos ISRS nos genótipos CYP2D6/CYP2C19 (Tabela 2)<sup>24</sup>.

**Tabela 2-** Recomendações no doseamento dos ISRS para os indivíduos PM relativamente às CYP2D6 e CYP2C19. Adaptado de Hicks *et al.*, 2015<sup>24</sup>.

CYP/ ISRS	Recomendações
CYP2D6-paroxetina e fluvoxamina	Substituição por ISRS não extensivamente metabolizado pela CYP2D6, ou caso seja necessário manter o mesmo fármaco sugere-se 50% de redução da dose inicial para paroxetina e 30% para fluvoxamina. Titular a resposta.
CYP2D6- fluoxetina	Não existem dados suficientes para recomendar dosagens baseado no fenótipo, no entanto recomenda-se precaução em doentes com síndrome congénita prolongamento QT.
CYP2C19-citalopram, escitalopram, sertralina	Substituição por ISRS não extensivamente metabolizado pela CYP2C19, se necessário manter o mesmo fármaco sugere-se redução da dose inicial para 50% e titular a resposta. No caso do citalopram e escitalopram a dose máxima diária recomendada é de 20 mg devido ao risco de prolongamento da onda QT.

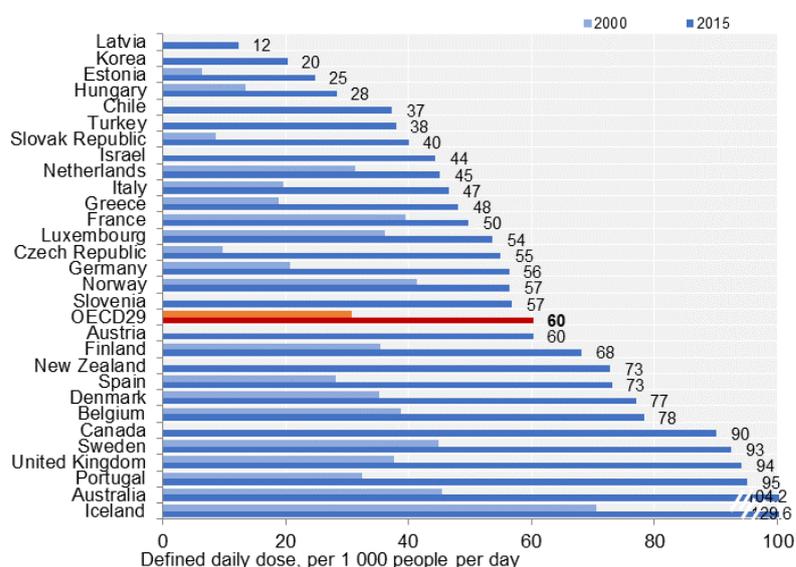
Outros alvos genéticos têm sido estudados com o objetivo de desenvolver um painel de biomarcadores genéticos que possam predizer terapias mais eficazes e reduzir a toxicidade. São exemplos: o gene (ABCB1) que codifica uma glicoproteína PI de efluxo no endotélio cerebral, o gene (BDNF) que codifica para o fator de crescimento neurotrófico derivado do cérebro e o metilenotetrahydrofolato redutase enzima que sintetiza metilfolato regulando a síntese de neurotransmissores monoaminérgicos (MTHFR)<sup>26,19</sup>.

É ainda importante considerar outros fatores como a epigenética, dieta, comorbidade e medicação associada. O desenvolvimento de um algoritmo farmacogenético de decisão clínica onde se incluam, fatores ómicos, fatores pessoais e fatores ambientais, são objetivos futuros que garantem uma medicina mais precisa e direcionada ao indivíduo<sup>27</sup>.

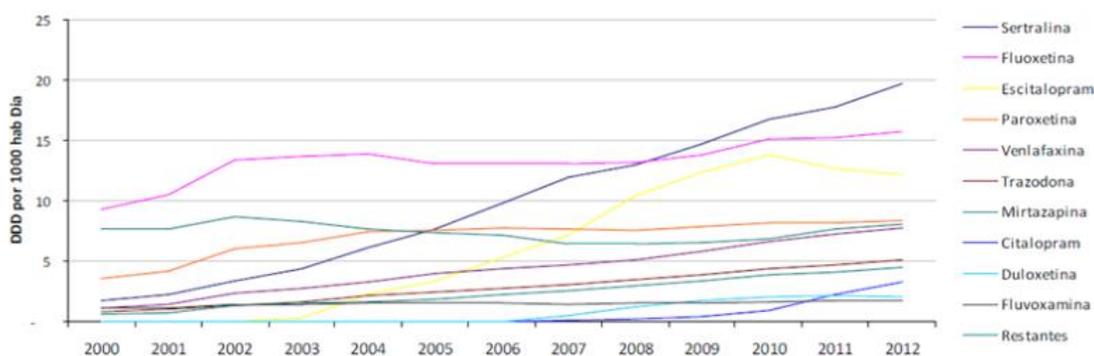
### 3.4 Consumo de Antidepressivos- Dados Epidemiológicos

Segundo os indicadores no relatório de *Health at a Glance 2017* da OCDE, Portugal é o terceiro País que mais consome antidepressivos (Fig. 4).<sup>9</sup> Noutro estudo, abrangendo 27 Países Europeus, Portugal mostra ser o país que mais consome antidepressivos.<sup>28</sup>

A nível nacional o estudo feito pelo Infarmed sobre a evolução do "Consumo de Psicofármacos em Portugal Continental de 2000-2012", revela um aumento bastante significativo no consumo de antidepressivos com especial destaque para os ISRS (Fig. 5).<sup>29</sup>



**Figura 4-** Consumo de antidepressivos de 2000 a 2015. Retirado de *Health at a Glance 2017*, OCDE indicators<sup>9</sup>.



**Figura 5-** Evolução do consumo de antidepressivos em Portugal Continental entre 2000 e 2012. Retirado de Furtado, Cláudia 2013<sup>29</sup>.

Nas últimas décadas o aparecimento de antidepressivos mais seguros e toleráveis tem levado a um crescimento considerável do consumo de antidepressivos a nível mundial e, em Portugal, devido ao aumento de doenças mentais. Estes dados são alarmantes relativamente ao estado de saúde mental da população quer à exposição a uma quantidade cada vez maior de antidepressivo conducentes a uma maior incidência de reações adversas e eventos tóxicos.

#### **4 - Toxicidade em ISRS**

A toxicidade pode ser definida como a capacidade de um agente provocar dano a um organismo vivo. Esse dano pode ser uma reação adversa em saúde que pode estar associada a uma mudança, redução ou perda da função vital. Uma reação tóxica corresponde a uma mudança que pode ser morfológica, fisiológica, de desenvolvimento e crescimento que conduz a um prejuízo das capacidades funcionais, podendo mesmo levar à morte.

A toxicidade não é uma característica intrínseca da substância, o que determina a sua capacidade de toxicidade vai depender do seu potencial tóxico, da dose, duração da exposição, do ambiente, idade e de fatores genéticos.

Existem vários tipos de toxicidade de fármacos:

- Reações dose-dependente que podem ocorrer em doses terapêuticas (efeitos adversos) ou sobredosagens e neste caso trata-se de toxicidade aguda,
- Interações farmacológicas, que podem ocorrer a nível da absorção, das proteínas plasmáticas, interações no metabolismo e farmacodinâmicas<sup>30</sup>.

Assim os ISRS podem apresentar efeitos adversos e tóxicos que provêm de diferentes fatores e mecanismos. Inicialmente os efeitos secundários como náusea, vômitos, diarreia, insónia e dor de cabeça normalmente são transitórios e desaparecem após as primeiras semanas de tratamento. Contudo, com o uso prolongado, comorbidades associadas, a toma durante a gravidez e interações com outros fármacos podem levar a efeitos indesejados mais graves. Vários estudos têm demonstrado a relação entre os ISRS e risco de toxicidade durante a gravidez, hemorragia, hiponatremia, osteoporose e risco de fraturas, cardiotoxicidade e suicídio<sup>1,31,32</sup>.

Pelo fato destas reações ocorrerem normalmente em doses terapêuticas denominam-se de reações adversas. Quando ocorre sobredosagem quer pela toma isolada de ISRS quer em combinação com outros fármacos, estamos perante um caso de toxicidade aguda denominado de síndrome serotoninérgico. Os ISRS são considerados dentro da classe de antidepressivos os menos tóxicos em casos de *overdose*, raramente levam à morte quando tomados isoladamente<sup>4,11</sup>.

## 4.1 Dose tóxica

Os ISRS têm uma larga margem de segurança, contudo vários estudos reportam reações adversas que ocorrem em doses terapêuticas, sendo a maioria reações *minor* a moderadas.

A dose tóxica é difícil de estabelecer pela pouca informação na literatura e a larga margem terapêutica podendo variar de 10 a 30 vezes a dose diária habitual<sup>33</sup>. Em *overdoses* acima de 30 vezes a dose diária habitual, os sintomas são *minor* ou ausentes, em doses maiores, os sintomas incluem secura das mucosas, tremor e vômitos. Doses extremamente elevadas (75 vezes a dose diária habitual) apresentam efeitos tóxicos mais severos como convulsões, alterações do eletrocardiograma e distúrbios de consciência<sup>34</sup>.

Estudos conduzidos por um painel da *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC) conclui que doses maiores que 5 vezes a dose terapêutica inicial (citalopram 100 mg, escitalopram 50 mg, fluoxetina 100 mg, fluvoxamina 250 mg, paroxetina 100 mg, sertralina 250 mg) para doentes com sintomas leves devem ser referenciados aos cuidados de saúde. O citalopram é considerado o ISRS com maior potencial tóxico<sup>33</sup>.

A Tabela 3 mostra a dose terapêutica inicial, dose terapêutica máxima diária e dose mínima necessária para produzir efeito tóxico acima do moderado em adultos e crianças, de acordo com a AAPCC para casos de toxicidade aguda<sup>33</sup>.

**Tabela 3-** Dose terapêutica inicial diária, dose terapêutica máxima diária e dose mínima associada a casos de toxicidade aguda em adultos (A) e crianças (C) para ISRS. Adaptado da Lewis S. Nelson *et al*, 2008<sup>33</sup>.

<b>Fármaco</b>	<b>Dose terapêutica diária inicial em A/C (anos)</b>	<b>Dose terapêutica máxima diária em A/C</b>	<b>Dose mínima necessária para produzir efeito tóxico acima do moderado em A/C</b>
Citalopram	20 mg	60 mg	400 mg
Escitalopram	10 mg	20 mg	100 mg/100 mg
Fluoxetina	20 mg/10 mg (6-18)	80mg/20 mg	-----/100 mg
Fluvoxamina	50 mg/25 mg (8-17)	300 mg/200 mg	750 mg/400 mg
Paroxetina	20 mg/10 mg	60 mg/60 mg	360 mg
Sertralina	50 mg/25 mg (6-12)	200 mg/200 mg	500 mg/400 mg

## 4.2 Dados epidemiológicos

Segundo o relatório anual de 2018 da AAPCC-*National Poison Data System* (NPDS)<sup>35</sup> os antidepressivos estão no top 4 das substâncias com maior taxa de crescimento de eventos adversos severos no período de 2000-2017. São reportados mais de 57,000 casos de overdose onde os ISRS são mencionados, destes, 84 casos foram fatais sendo que em todos eles à exceção de 1 caso verificou-se a co-ingestão com outras substâncias.

Apresenta-se ainda uma tabela com o número de exposições para cada fármaco isoladamente:

- dentro da classe de antidepressivos os ISRS são os que apresentam mais casos reportados,
- a sertralina e fluoxetina foram os ISRS mais administrados em excesso.
- relativamente a severidade da exposição, o fluoxetina e sertralina apresentaram maior número de casos de severidade major seguidos do citalopram e escitalopram.
- houve três mortes, uma associada ao citalopram e duas à fluoxetina<sup>35</sup>.

## 4.3 Risco durante a gravidez e no recém-nascido

A depressão pode ocorrer durante a gravidez, no pós-parto ou ser recorrente.

Estima-se que 10 a 20% das mulheres grávidas sofrem de depressão. Das que receberam tratamento farmacológico, 63%-85% são tratadas com ISRS. O facto dos antidepressivos atravessarem a placenta, barreira hematoencefálica e passarem para o leite tem sido associado a um risco de malformações congénitas no feto, complicações na gravidez e reações adversas no recém-nascido<sup>36,37,38,39</sup>.

### 4.3.1 Malformações congénitas

Em 2005 a FDA<sup>36</sup> advertiu para o uso da paroxetina poder aumentar o risco de malformações congénitas com destaque para as malformações cardíacas no primeiro trimestre da gravidez. Desde então vários estudos foram realizados destacando-se a complexidade deste tópico e a necessidade de entender melhor o efeito potencial do diagnóstico psiquiátrico subjacente.

Shan-Yan Gao e colaboradores<sup>36</sup>, realizaram um estudo de meta-análise, associando os ISRS usados desde o primeiro trimestre de gravidez, o risco de malformações congénitas major (MCM) e malformações congénitas cardíacas (MCC), com especial atenção para variáveis que podem causar um revés, como a própria depressão.

Mostrou uma pequena associação mas, significativa, entre MCM e a exposição aos ISRS, no entanto, para mulheres com depressão que pararam o tratamento no primeiro trimestre da gravidez a correlação não foi significativa. O risco de malformações associado ao uso de ISRS foi relacionado com o aumento de defeitos no tubo neural, doença cística do rim, defeitos na parede abdominal, pé torto e gastroquise.

A relação entre MCC e ISRS foi a mais acentuada, com aparecimento de defeitos do septo atrial, septo ventricular e defeitos no ventrículo direito e esquerdo, no coração, sendo este risco semelhante a todos os ISRS exceto, para a sertralina que apresenta aproximadamente o dobro do risco<sup>36</sup>.

Outros estudos aproximam-se dos resultados obtidos para malformações MCC acrescentando na MCM defeitos musculoesqueléticos e craniossinostose<sup>40,41</sup>.

Estudos de meta-análise específicos para a sertralina<sup>42</sup>, fluoxetina<sup>37</sup> e paroxetina<sup>38</sup> obtiveram os mesmos resultados para MCC, no entanto não obtiveram alterações significativas a nível das MCM.

No estudo sistemático a nível Europeu baseado em registos obtidos a partir da European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT), relativamente aos estudos anteriores acrescentam associação moderada com *Teralogy of Fallop* (TOF) e associação forte com malformação cardíaca severa e anomalia de Ebstein. Mostraram ainda que a associação de MCC não é específica do tipo de ISRS<sup>43</sup>.

Na prática existe uma forte associação entre exposição a ISRS no primeiro trimestre de gravidez e um largo espectro de anomalias congénitas, no entanto, não podemos afirmar a relação de causalidade. Pode-se sim estimar segundo os dados adquiridos da EUROCAT que numa população de 10000 mulheres grávidas das quais 4 000 tomam ISRS no primeiro trimestre, 28 casos nascerão com anomalias congénitas major, das quais menos de metade serão malformações cardíacas<sup>43</sup>.

A hipótese do efeito teratogénico em humanos, em especial, no coração, tem vindo a ser sustentado por estudos que verificam a presença dos fármacos e seus metabolitos no fluido amniótico e cordão umbilical. A 5-HT tem um papel importante na cardionogénese e, níveis anormais de 5-HT devido à atividade dos ISRS em período crítico têm vindo a demonstrar alterações morfogénicas em modelos animais<sup>43,36</sup>.

Apesar do risco de teratogénese existir, este é pequeno na maior parte das malformações, destacando-se as MCC com um risco maior e cujo resultados são transversais a quase todos os estudos, sendo o primeiro trimestre de gravidez o período mais crítico.

Com a prevalência do uso de ISRS a aumentar torna-se um problema de saúde pública importante, justifica portanto a ponderação na decisão de continuar ou parar o tratamento

durante a gravidez. O prejuízo poderá ser maior que o risco para o bebê no caso de interromper o tratamento em grávidas com depressão major. Aconselha-se a manter a dose mínima efetiva e seguimento médico no diagnóstico de malformações congênitas<sup>36,43</sup>.

Os ISRS são categorizados pela FDA *Pregnacy Category* e incluídos nos grupos C ou D segundo a capacidade teratogénica e potencial tóxico<sup>44</sup> (Anexo I).

#### **4.3.2 Problemas na gravidez, reações adversas no recém-nascido e na amamentação**

De acordo com estudos epidemiológicos os efeitos do tratamento da depressão com ISRS estão relacionados com nascimento prematuro, síndrome de abstinência no recém-nascido e no bebê durante a amamentação e hipertensão pulmonar persistente (HPP). Contudo a depressão não tratada afeta a saúde da mãe e da criança. As complicações associadas à mãe incluem aumento de morbidade, incluindo a pré-eclampsia e eclampsia, tendências suicidas e quebra do vínculo mãe-filho. Na criança, peso reduzido, parto prematuro e aumento da irritabilidade<sup>45</sup>.

Sinais clínicos e sintomas, que podem aparecer, associados à exposição aos ISRS no recém-nascido e durante a amamentação são: hipoglicémia, irritabilidade, choro anormal, tremor, vômitos, dificuldade em alimentar, requerendo por isso hospitalização prolongada, alimentação por sonda e suporte respiratório para o recém-nascido. Estes factos podem indicar toxicidade direta de ISRS ou a síndrome de abstinência<sup>45,15,46,39</sup>.

O tema é complexo e controverso. Segundo estudo de coorte de Malm, H. e colaboradores,<sup>39</sup> o tratamento de transtornos psiquiátricos maternos com ISRSs durante a gravidez foi associado a um menor risco de parto prematuro e cesariana, mas um risco maior de má adaptação neonatal.

Na meta-análise realizada por AC Eke e colaboradores<sup>46</sup>, os resultados divergem, apresentando para o grupo de mulheres tratadas com ISRS, uma maior incidência de parto prematuro comparado com mulheres com depressão e sem tratamento. Este risco é maior no primeiro trimestre da gravidez. Verificaram ainda risco significativo de baixo peso à nascença e síndrome de stress respiratório no grupo exposto a ISRS. Outro estudo suporta os resultados do anterior acrescentando que nem a depressão nem fatores genéticos e ambiente familiar podem explicar a relação de ISRS com parto prematuro e baixo peso à nascença<sup>47</sup>.

A HPP é outra reação adversa grave que pode acontecer nas primeiras horas após nascimento. A alta resistência vascular pulmonar resulta numa diminuição do fluxo sanguíneo com conseqüente hipoxia profunda, requerendo intubação e ventilação mecânica. Alguns

estudos verificaram um risco baixo de HPP com a exposição aos ISRS, mas esse risco duplica no último trimestre da gravidez. O risco é similar em toda a classe de ISRS. Aconselha-se à mãe estar vigilante do risco de HPP, pode surgir alguns dias depois do parto<sup>48,49,50,39</sup>.

Os resultados divergentes ou convergentes sobre esta matéria sugerem que as decisões clínicas sobre o uso de ISRSs durante a gravidez devem ser individualizadas, levando em consideração a história psiquiátrica e reprodutiva da mãe<sup>45</sup>.

#### **4.4 Hemorragia**

Vários estudos têm vindo a associar o uso de ISRS com alterações do sistema hematólogo, referente a episódios de hemorragia em intervenções cirúrgicas, pós-operatório e espontâneas, particularmente no trato gastrointestinal superior e hemorragia cerebral. De forma geral, existe um baixo risco quando usados isoladamente, aumentando esse risco quando associados à aspirina, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), anticoagulantes e antiplaquetários<sup>51,52,1,32</sup>.

A meta-análise de estudos coorte e estudos caso controle mostraram que a exposição a ISRS aumenta o risco de hemorragia severa em 36% e 41%, respetivamente, comparado com os não expostos. A meta-análise de ambos os estudos revelou que a maioria dos casos é referente a hemorragia gastrointestinal e com menor incidência a hemorragia cerebral. O teste de sensibilidade revelou que o risco se mantém estatisticamente significativo quando considerado somente os ISRS. Particular atenção à prescrição de antidepressivos ISRS para pacientes com risco hemorrágico, particularmente aqueles que administram fármacos antitrombóticos e / ou AINEs<sup>53</sup>.

Noutro estudo, foram incluídos casos de hemorragia durante e pós-operatório (cirurgias ortopédicas, coronárias, parto e pós-parto, à mama) em pacientes expostos a ISRS, concluindo que estes indivíduos apresentaram maior risco de complicações, como a necessidade de transfusão sanguínea e de segunda intervenção cirúrgica por perda de sangue<sup>51</sup>.

Na avaliação ao risco de hemorragia intracraniana espontânea (HIE) em utilizadores de ISRS, os autores concluíram que existe um risco aumentado de HIE, principalmente nos primeiros 30 dias. Esse risco é substancialmente aumentado quando usados concomitantemente com anticoagulantes orais, ao contrário dos antiplaquetários, em que o risco se manteve. Verificaram ainda a influência das diferentes afinidades dos ISRS obtendo um aumento de 25% do risco para os ISRS de alta afinidade (fluoxetina, paroxetina e sertralina).<sup>52</sup>

O uso de antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico e o clopidogrel em doentes após infarto do miocárdio que estejam a fazer terapêutica antidepressiva com ISRS tem um

risco aumentado de hemorragia e o risco aumenta se associação for dois anti-plaquetários e ISRS<sup>54</sup>.

O risco de hemorragia intracerebral primária entre uso concomitante de varfarina/ISRS e, o uso de varfarina isoladamente, aumenta o risco para a associação suportando os resultados anteriores<sup>55</sup>.

Teoricamente a hemorragia associada aos ISRS tem por base os seguintes factos:

As plaquetas não são capazes de sintetizar 5-HT e, portanto, armazenam interiormente 5-HT proveniente do plasma sob a forma de grânulos densos e cuja secreção é um dos fatores essenciais na ativação plaquetária. Desta secreção resulta a potenciação da agregação, aumento de produção de fibrina e fortes propriedades vasoativas. Os ISRS ao bloquearem a recaptação de serotonina para o interior das plaquetas diminuem secreção desta e conseqüentemente a agregação plaquetária<sup>52,54,55,51</sup>.

Por outro lado, as possíveis causas que explicam o local mais frequente onde os episódios de hemorragia acontecessem, o trato gastrointestinal (TGI) e o cérebro, apontam para o facto de serem órgãos altamente vascularizados e no caso das intervenções cirúrgicas do TGI, per si, serem mais frequentes na população. Por outro lado, é colocada a hipótese farmacológica do efeito negativo dos ISRS na secreção intestinal de serotonina, cerca de 10% é sintetizada no SNC e 90% nas células entecromafins do TGI<sup>53</sup>.

Segundo os estudos, terá que ser equacionado o risco/ benefício da suspensão do tratamento com ISRS antes de intervenções cirúrgicas bem como é recomendado evitar a combinação de ISRS e qualquer medicação que aumente o risco de hemorragia antes de intervenções cirúrgicas.

## 4.5 Hiponatremia

A hiponatremia é o distúrbio eletrolítico mais comum na prática clínica com uma maior incidência em doentes hospitalizados, nos cuidados intensivos ou em ambulatório. A incidência aumenta com a idade, sendo mais prevalente na população idosa.<sup>56,57</sup>

Apresenta um largo espectro de sintomas dependendo da gravidade, pode ir de náuseas, fadiga, contrações musculares a sintomas neurológicos mais graves como edema cerebral, confusão, agitação, letargia, convulsões e morte.

É definida como a concentração plasmática de sódio abaixo de 130mmol/L. Normalmente resulta de um desequilíbrio hídrico, em que a hormona antidiurética (HAD) está aumentada por causas endógenas como a hipovolémia, cirrose hepática e insuficiência

cardíaca ou causas exógenas, cujo fator principal são fármacos, como os diuréticos tiazídicos e antidepressivos<sup>57</sup>.

Dentro da classe de antidepressivos os estudos apontam um maior risco para ISRS comparado com ADT<sup>1,58,57,59,32</sup>. A incidência de hiponatremia relacionada com ISRS é aproximadamente de 20%<sup>56</sup>, iniciando-se e acentuando-se nas primeiras 2 semanas de tratamento<sup>58,57,15</sup>. O citalopram e sertralina apresentam risco maior em relação aos restantes ISRS<sup>57,60</sup>.

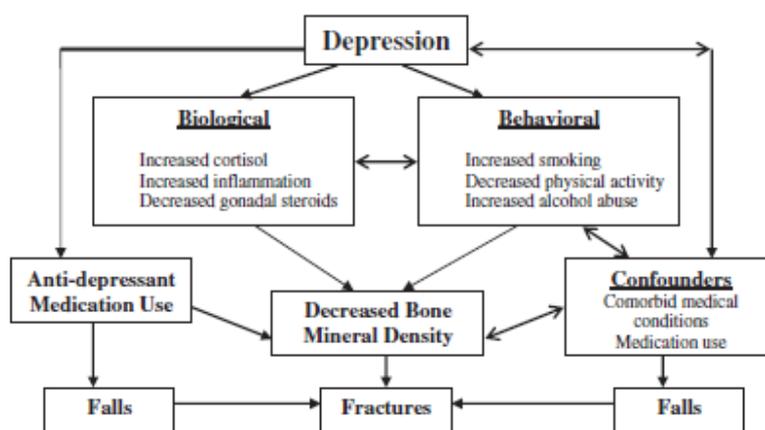
Estudos de revisão apontam como fatores de risco para desenvolver hiponatremia em doentes expostos a ISRS: idade avançada, associação com diuréticos tiazídicos, episódios prévios de hiponatremia e sexo feminino<sup>15,32,61,59,61</sup>.

## 4.6 Osteoporose e risco de fratura

Osteoporose é doença caracterizada por perda de massa óssea, deterioração do tecido ósseo e aumento da reabsorção óssea que não é compensada pelo aumento da formação do osso e conseqüentemente leva a um risco aumentado de fraturas. Devido à prevalência a nível mundial é considerado um sério problema de saúde pública.

Osteoporose primária advém do processo natural de envelhecimento. A osteoporose secundária tem na sua base vários fatores entre os quais têm sido apontados os antidepressivos. O uso crónico destes tem sido referenciado como uma das causas secundárias de osteoporose e, em particular os ISRS são os que maior risco apresenta. Os ISRS têm sido associados com a redução da densidade mineral óssea (DMO) e consistente risco de fraturas ósseas<sup>31,32,62,63,64</sup>.

Existe uma relação complexa entre depressão, ISRS, fraturas e osteoporose, representada na ilustração da Figura 6.



**Figura 6** - Vias que interrelacionam depressão, baixa densidade óssea mineral, antidepressivos e fraturas. Retirado de Chen. F. *et al.*, 2012<sup>65</sup>.

#### 4.6.1 Depressão e Osteoporose

Existe uma relação entre depressão e osteoporose, encontrada em pacientes deprimidos que apresentavam uma DMO baixa na espinha dorsal, cabeça do fêmur e fêmur<sup>66</sup>.

Existem vários mecanismos possíveis que explicam a redução da DMO em indivíduos com depressão. A regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) está alterada na depressão e/ou a presença de concentrações altas de citocinas pró-inflamatórias podem justificar esta relação<sup>67,63</sup>.

#### 4.6.2 ISRS, Risco de fraturas e Mineralização óssea

Vários estudos observacionais de caso-controle, coorte e meta-análises destes têm sido feitos. Carol Coupland e colaboradores<sup>31</sup> mostrando que ISRS estão associados a um risco aumentado de fraturas e quedas comparado com períodos de tempo em que os indivíduos não tomam a medicação. O citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina e venlafaxina foram os que apresentaram maior risco de fraturas. Ambos os grupos etários dos 20-44 anos e dos 45-64, foram associados ao risco de quedas e fraturas.

Noutro estudo, os resultados também sugerem que a relação é dose-dependente entre doses altas de ISRS e aumento de risco de fraturas<sup>68,69</sup> e, que os ISRS apresentam um maior risco quando comparados com os ATC<sup>69</sup>.

Vários estudos de revisão obtiveram os mesmos resultados e acrescentam que o risco de fratura é independente da depressão<sup>70,63</sup>.

A influência do tempo de tratamento foi igualmente referenciada em alguns estudos. O risco de fratura aumenta nas primeiras duas semanas de tratamento com ISRS, diminuindo a *posteriori* mas, mantendo-se ao longo do tempo<sup>66,65</sup>. Estes resultados contrastam com a meta-análise mais recente, em que o risco de fratura aumenta substancialmente com o tempo e mantem-se após 5 anos de tratamento<sup>64</sup>.

O impacto dos ISRS nas fraturas pode estar ligado ao efeito na mineralização do osso. Vários estudos de revisão<sup>71,66</sup> e coorte<sup>72,65</sup> demonstram a relação de uso de ISRS e diminuição de DMO. A maior parte dos estudos são na população idosa, sendo apontado como fatores de viés as comorbidades associadas. Estudos<sup>73,74</sup> na população jovem dos 12-25 anos demonstraram uma diminuição da DMO em doentes expostos ISRS, sendo estes uma forma de eliminar o viés daqueles.

A relação entre ISRS e osteoporose tem por base estudos em modelos animais que estão em investigação.

Os ISRS estão mais concentrados no osso medular comparado com o sangue e cérebro, existe, portanto, uma preocupação relativa ao impacto no metabolismo ósseo. O

papel da 5-HT no osso foi documentado pela primeira vez em 2001 quando investigadores demonstraram a presença de recetores de 5-HT, neurotransmissores e transportadores nos osteoblastos e osteoclastos<sup>62</sup>. É colocada a hipótese que os ISRS influenciam o metabolismo do osso através da modulação dos níveis de 5-HT. A ação da 5-HT no osso tem efeitos opostos dependendo da sua origem. Se for periférica proveniente do intestino (95%) reduz a proliferação dos osteoblastos afetando levando á perda óssea, se for proveniente do SNC aumenta a massa óssea através da diminuição do SN simpático <sup>62,66</sup>.

Assim é recomendado aos clínicos que estejam conscientes deste potencial risco de fraturas, aconselhem aos pacientes medidas preventivas (otimização da dieta, exercício físico, evitar álcool) e evitem a prescrição de outros fármacos que afetem o equilíbrio postural como ansiolíticos, para evitar o risco de quedas. Adicionalmente e quando apropriado o médico deverá considerar uma avaliação da DMO em subgrupos de risco, como os idosos e se necessário adicionar terapêutica indicada para a osteoporose<sup>68,63</sup>.

#### 4.7 Cardiotoxicidade

Os ISRS são considerados mais seguros relativamente aos ATC e IMAO por apresentarem menos efeitos anticolinérgicos e efeitos cardíacos adversos. Contudo, está descrito casos de arritmias, hipotensão ortostática e prolongamento do intervalo QTc em electrocardiogramas (ECG) de doentes a tomarem ISRS e sem doença cardíaca associada<sup>32,15,1</sup>.

O prolongamento do intervalo QTc, representa a duração da sístole elétrica ventricular- despolarização e repolarização ventricular- corrigido à frequência cardíaca, que pode induzir a arritmias ventriculares letais, como *torsades pointes* (TP) e ser uma das causas de morte súbita cardíaca<sup>75</sup>. A FDA providência definições de mudanças no intervalo QTc clinicamente relevantes. Medicação que prolongue a media do intervalo QTc mais de 20 ms apresenta um risco aumentado para TP<sup>76</sup>.

Dentro da classe de ISRS, o citalopram é o mais associado ao aumento do intervalo QTc clinicamente relevante e a casos raros de TP<sup>75,77,78</sup>.

A FDA em 2011<sup>75,76</sup>, com base em vários tipos de estudos, veio limitar a dose máxima diária para o citalopram, 40 mg em adultos, 20 mg em doentes hepáticos, indivíduos com mais de 60 anos, PM da CYP2C19 e uso concomitante de inibidores desta. Contraindicou o seu uso em pacientes com Long Qt Syndrome (LQTS- arritmia genética), concomitante uso de fármacos que prolonguem o intervalo QT e indivíduos que apresentem intervalo QT persistente superior a 500 ms.

Nenhuma recomendação foi feita para o escitalopram, mas a *British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA), recomendou, baseado nos mesmos estudos da

FDA, uma dose máxima diária de 20 mg para adultos, 10 mg para doentes hepáticos e com mais de 65 anos e contraindicou o seu uso em doentes com LQTS, em associação com fármacos que prolonguem o intervalo QT e, em doentes que apresentem a *priori* prolongamento do intervalo QT > 500 ms<sup>79,76</sup> (Anexo II).

Após estes alertas, vários estudos de investigação têm sido feitos em relação à cardiotoxicidade dos ISRS<sup>80,81,82</sup>.

Embora estes eventos sejam raros, por serem graves é necessária vigilância na prática clínica aquando na presença de fatores de risco.

## 4.8 Suicídio

A associação entre comportamento suicida e antidepressivos tem sido um tema bastante debatido e controverso. Os primeiros casos reportados remontam aos anos 90, em adolescentes a tomarem fluoxetina. Em 2004 a FDA baseada em ensaios clínicos randomizados com ISRS, obtiveram para doentes menores de 18 anos aumento de risco de comportamento e pensamento suicida de 4% nos expostos a ISRS comparado com 2% expostos a placebo. Este facto levou a FDA a colocar aviso de risco de comportamento suicida para crianças e adolescentes até aos 18 anos, nas embalagens dos antidepressivos.<sup>1,32,83</sup> No ano de 2007 a FDA estendeu este aviso aos jovens adultos até aos 25 anos<sup>84,85</sup>.

O estudo de Ryogo Umetsu e colaboradores<sup>84</sup>, a partir de dados obtidos da FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS), conclui que os ISRS estão associados a maior risco de eventos suicidas e comportamentos de auto-ferimento em crianças, adolescentes e adultos jovens. A associação foi mais forte para a faixa etária <18 anos. Na faixa etária dos 24- 64 anos não houve associação entre ISRS e risco de suicídio. Estudo de coorte<sup>86</sup>, suporta estes resultados.

Parece haver um consenso quanto ao potencial risco de suicídio nas faixas etárias mais jovens, já nos jovens adultos os resultados divergem. Segundo um estudo de revisão sistemática e meta-análise<sup>87</sup> e Jakob N., e colaboradores<sup>88</sup> os ISRS são benéficos na população com mais de 24 anos e neutro na faixa etária dos 18-24 anos. Neste caso os ISRS são um fator de proteção contra o suicídio nos adultos e idosos.

Embora os estudos digam que o benefício é maior que o risco, sobretudo para os adultos, são precisos mais estudos para a população jovem, sendo arriscado assumir que os efeitos adversos são os mesmos. Crianças e adolescentes têm uma farmacodinâmica e farmacocinética diferente e a idade é um fator determinante na expressão dos efeitos adversos.<sup>83</sup>

## 4.9 Síndrome Serotoninérgico

Com o aumento substancial nas duas últimas décadas de antidepressivos a síndrome serotoninérgica tornou-se uma preocupação médica. A verdadeira incidência é difícil de determinar por ser subdiagnosticada devido, aos sintomas moderados que são desvalorizados, não suspeita desta condição ou atribuição a outra causa. Contudo, não deve ser considerada como uma reação extremamente rara como a síndrome neuroléptica maligna, mas como uma progressão da toxicidade serotoninérgica que pode ocorrer em qualquer idade<sup>89</sup>.

Trata-se de uma condição potencialmente fatal causada pelo excesso de 5-HT nos recetores pós-sinápticos 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub> no SNC e periférico.

Os sintomas após uma *overdose* de ISRS são tipicamente moderados e manifestam-se primeiramente pela depressão do SNC. Convulsões e alterações cardíacas (geralmente prolongamento do intervalo QTc) podem ocorrer, sendo o citalopram o mais reportado. Consequentemente, efeitos clínicos podem resultar de qualquer ISRS devido ao desenvolvimento desta síndrome, que se manifesta pela seguinte tríade:

- alterações mentais - agitação, confusão, desorientação e ansiedade;
- disfunção autonómica - febre, aumento da frequência cardíaca, diarreia, vômitos, sudorese;
- excitação neuromuscular- mioclonia, rigidez muscular, clonus induzido, hiperreflexia e ataxia<sup>90,91</sup>.

Os sintomas aparecem normalmente dentro de um intervalo de 6 horas, após a ingestão do fármaco e desenvolvem-se gradualmente. Podem ser moderados e de curta duração, ou serem mais prolongados e resultarem em complicações mais severas. Neste caso, o indivíduo pode ter acidose, coma, coagulação vascular disseminada, hepatite, rabdomiólise e convulsões. Uma progressão repentina de sintomas moderados a severos pode acontecer, mas a maioria dos casos tratam-se em 24 horas, podendo a recuperação demorar 3-4 dias, sendo raro os casos fatais<sup>92</sup>.

Os fármacos, drogas de abuso e suplementos são as principais causas para o aumento da 5-HT, contudo os fármacos são os que, mais frequentemente estão na base desta síndrome.

Esta síndrome, também pode ocorrer pela ingestão isolada de um agente serotoninérgico como os ISRS, resultante de sobredosagem ou em doses terapêuticas e, em pacientes que tomam cronicamente ISRS. As interações de fármacos serotoninérgicos são frequentes sobretudo nos casos mais graves<sup>91</sup>.

Os fármacos que são associados com esta síndrome podem ser classificados em 5 categorias segundo o seu mecanismo e estão sumariadas na Tabela 4.

**Tabela 4** - Mecanismo das drogas associadas à síndrome serotoninérgica. \* Agentes confirmados que precipitam a síndrome serotoninérgica. Os restantes não foram confirmados e são baseados em relatos de caso. Retirado de: Robert Z. Wang *et al.*, 2016<sup>90</sup>.

<b>Mecanismo</b>	<b>Agentes serotoninérgicos</b>
Diminuição da degradação de 5-HT	IMAO*: fenelzina, tranilcipromina, isocarboxazida, moclobemida, selegilina, rasagilina Antibióticos: linezolida, tedizolida Outros: azul-de-metileno, procarbazida
Diminuição da recaptção de 5-HT	ISRS*: todos IRSN*: venlafaxina, duloxetine, milnaciprano ATC: clomipramina, imipramina Erva de são João Opióides*: tapentanol, tramadol, fentanil dextrometorfano, meperidina, bupronorfina Antiepiléticos: valproato, carbamazepina Antieméticos: ondasetron, metoclopramida
Aumento de 5-HT por agonistas ou precursores	Triptofano; lítio; fentanil; ácido lisérgico dietilamida (LSD)
Aumento da libertação de serotonina	Drogas de abuso: anfetaminas*, cocaína, metilenedioximetanfetamina *(MDMA, Ecstasy), Anoréticos*: fenfluramina dexfenfluramina fentermina
Inibidores da CYP2D6 e CYP3A4	Antibióticos: eritromicina, ciprofloxacina; Antifúngico: fluconazol; Antirretroviral: ritonavir

Os IMAO, ISRS, IRSN e libertadores de 5-HT estão confirmados como os principais fármacos que precipitam esta síndrome e, igualmente, responsáveis pelos casos mais severos. Os ISRS são os mais implicados por serem os mais prescritos<sup>90</sup>.

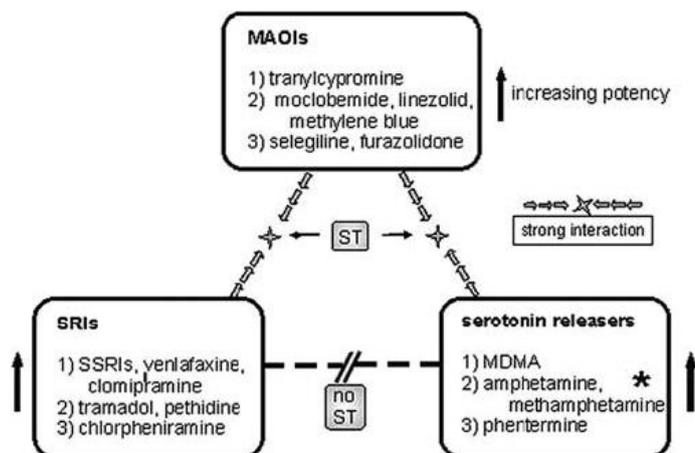
São raros os casos de toxicidade severa para os ISRS tomados isoladamente, a toma concomitante com os IMAO parece ser a combinação de fármacos com maior potencial de toxicidade severa. Trata-se da combinação do aumento de 5-HT e a inibição da clearance extracelular desta.<sup>90,93</sup>

A interação de ISRS com a linezolida e o azul-de-metileno são outro exemplo, sendo estes últimos inibidores do MAO e desta forma aumenta a atividade dos ISRS<sup>94,93</sup>.

Outro mecanismo envolvido é a inibição da CYP450 pelos próprios ISRS ou outros fármacos. A inibição da CYP2D6 e CYP3A4 pelos ISRS resulta num aumento de alguns agentes

serotonérgicos (venlafaxina, metadona, tramadol, fentanil, oxycodona, respiridona, dextrometorfano e fentermina) que são metabolizados por estas enzimas, criando um *loop* de exacerbação<sup>9195</sup>). Por outro lado, fármacos que inibem a CYP2D6 e CYP3A4 podem levar à acumulação de ISRS<sup>9691</sup>.

Na Figura 7 estão esquematizadas as interações entre as 3 classes de agentes serotonérgicos que determinam a severidade da toxicidade, em doses terapêuticas.



**Figura 7-** Triângulo da toxicidade de serotonina. Potência indicada: 1) forte, sérias interações são prováveis, 2) média, possíveis interações, 3) fraca, interações improváveis. Retirado de: SC Stanford et al, 2010<sup>93</sup>.

O tratamento é sintomático, de suporte e o agente descontinuado. Deve-se proceder à reposição de fluidos, correção dos sinais vitais e administração de benzodiazepinas para controlar os sintomas. Antieméticos não serotonérgicos são aconselhados nos casos moderados, nos casos mais severos os doentes devem ser sedados, paralizados e intubados para controlo da hipertermia e rigidez.

A ciproheptadina é o antídoto mais utilizado nos casos leves a moderados.

A prevenção começa pela educação dos profissionais de saúde e doentes. É importante que o doente saiba reconhecer os sintomas e os profissionais de saúde estejam alerta para as interações medicamentosas. A combinação de ISRS e IMAO é a que apresenta o maior risco, pelo que é contraindicada<sup>90,92</sup>.

## 5 - Considerações finais

Os ISRS apresentam um mecanismo de ação mais seletivo eliminando as reações adversas que os antidepressivos IMAO e ATC apresentavam. Contudo a sua alta seletividade para os transportadores de 5-HT está relacionado a um maior risco de hiponatremia e hemorragia comparado com as classes anteriores.

Os ISRS são os mais seguros em casos de *overdose* dentro da classe dos antidepressivos. Contudo, combinações de fármacos e ISRS podem ser fatais.

Os ATC apresentam um maior risco de reações cardíacas adversas, mas, os ISRS não estão totalmente isentos de risco cardiotoxíco. O prolongamento do interval QTc mostra consistentemente ser um problema para o citalopram.

Estudos epidemiológicos, principalmente em indivíduos com mais de 50 anos e expostos a ISRS, mostram um maior risco para fraturas ósseas, desconhecendo-se o seu mecanismo.

Em geral, os ISRS não são considerados teratogênicos, mas vários estudos têm demonstrado que existe uma relação entre a exposição a estes fármacos e o aparecimento de malformações fetais, em especial a nível cardíaco. A paroxetina parece ser a que mais risco apresenta segundo a FDA. A HPP é outra reação adversa no recém-nascido importante, para o qual profissionais de saúde e a mãe devem estar atentos a esta possível reação.

O risco de suicídio nas fases iniciais do tratamento é outra reação adversa preocupante sobretudo em jovens com idade inferior a 18 anos.

Os clínicos e todos os profissionais de saúde devem estar conscientes desta problemática na prescrição de antidepressivos (ISRS) e devem educar, avaliar, agir e difundir informação com vista à manutenção e promoção da saúde e qualidade de vida de cada indivíduo e da população.

## 6 - Bibliografia

1. WANG, S.-M., HAN, C., BAHK, W.-M., LEE, S.-J., PATKAR, A. A., MASAND, P. S. and PAE, C.-U. **Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review.** *Chonnam Med. J.* 54, (2018) 101–112.
2. STEVEN S. CLEVENGER, E. **The role of selective serotonin reuptake inhibitors in preventing relapse of major depressive disorder.** *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 8, (2018) 49–58.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and other common mental disorders: global health estimates.** *World Heal. Organ.* (2017) 1–24 doi:CC BY-NC-SA 3.0 IGO
4. BEAUNE, S., CURIS, E., CASALINO, E., JUVIN, P. and M??GARBANE, B. **Do serotonin reuptake inhibitors worsen outcome of patients referred to the emergency department for deliberate multi-drug exposure?** *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 116, (2015) 372–377.
5. JESULOLA, E., MICALOS, P. and BAGULEY, I. J. **Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet?** *Behav. Brain Res.* 341, (2018) 79–90.
6. FEKADU, N., SHIBESHI, W. and ENGIDAWORK, E. **Major Depressive Disorder: Pathophysiology and Clinical Management.** *J. Depress. Anxiety* 06, (2017) 1–7.
7. CALDAS DE ALMEIDA, J., XAVIER, M., CARDOSO, G., PEREIRA, M., GUSMÃO, R., CORRÊA, B., GAGO, J., TALINA, M. and SILVA, J. *Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental - 1.º Relatório.* Lisboa. Faculdade de Ciências Médicas, da (2013).
8. PROGRAMA NACIONAL PARA A SAÚDE MENTAL. **Programa Nacional para a Saúde Mental 2017.** *Direção-Geral da Saúde* (2017) 19.
9. INDICATORS, O. *Health at a Glance 2017.* (2017). doi:10.1787/health\_glance-2017-en
10. CHEMISTRY, R. S. OF. **ChemSpider Search and Share Chemistry.** (2019).
11. FITZGERALD, K. T. and BRONSTEIN, A. C. **Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure.** *Top. Companion Anim. Med.* 28, (2013) 13–17.
12. LATTIMORE, K. A., DONN, S. M., KACIROTI, N., KEMPER, A. R., NEAL, C. R. and VAZQUEZ, D. M. **Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: A meta-analysis.** *J. Perinatol.* 25, (2005) 595–604.

13. KULIKOV, A. V., GAINETDINOV, R. R., PONIMASKIN, E., KALUEFF, A. V., NAUMENKO, V. S. and POPOVA, N. K. **Interplay between the key proteins of serotonin system in SSRI antidepressants efficacy.** *Expert Opin. Ther. Targets* 22, (2018) 319–330.
14. GILMAN'S, G. &. *The pharmacological Basis of Therapeutics.* (2011).
15. C., M., M., I. and M., B. **Review: Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors.** *J. Psychopharmacol.* 23, (2009) 967–974.
16. HIEMKE, C. and HÄRTTER, S. **Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors.** 85, (2000) 11–28.
17. HOFFELT, C., GROSS, T. and CYP, M. **PHARMACOKINETICS IN PSYCHIATRY AND NEUROLOGY A review of significant pharmacokinetic drug interactions with antidepressants and their management Pharmacokinetics of the Newest Antidepressants and Significant Drug.** (2016) 0–6 doi:10.9740/mhc.2016.01.035
18. TESEMA, S., KEBAMO, S., GELETA, B. and PATHWAYS, T. S. **Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: Applications in Drug Development and Therapeutics.** (2016) 131–142.
19. BOLAND, J. R., DUFFY, B. and MYER, N. M. **Clinical utility of pharmacogenetics-guided treatment of depression and anxiety.** *Pers. Med. Psychiatry* 7–8, (2018) 7–13.
20. THOMAS, K. L. H. and ELLINGROD, V. L. **Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions.** *Pharmacotherapy* 29, (2009) 822–831.
21. JING ZHU, MICHELE KLEIN-FEDYSHIN, J. S. **Serotonin transporter gene polymorphisms and tolerability: review of pharmacogenetic evidence.** *Am. Coll. Clin. Pharm. J.* 37, (2017) 1089–1104.
22. STEVENSON, J. M. **Insights and barriers to clinical use of serotonin transporter pharmacogenetics in antidepressant therapy.** *Pharmacogenomics* 19, (2018) 167–170.
23. SOLOMON, H. V., CATES, K. W. and LI, K. J. **Does obtaining CYP2D6 and CYP2C19 pharmacogenetic testing predict antidepressant response or adverse drug reactions?** *Psychiatry Res.* 271, (2019) 604–613.
24. HICKS, J. K., BISHOP, J. R., SANGKUH, K., MULLER, D. J., JI, Y., LECKBAND, S. G., LEEDER, J. S., GRAHAM, R. L., CHIULLI, D. L., LLERENA, A., SKAAR, T. C., SCOTT, S. A., STINGL, J. C., KLEIN, T. E., CAUDLE, K. E. and GAEDIGK, A. **Clinical Pharmacogenetics**

- Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors.** *Clin. Pharmacol. Ther.* 98, (2015) 127–134.
25. NASSAN, M., NICHOLSON, W. T., ELLIOTT, M. A., VITEK, C. R. R., BLACK, J. L. and FRYE, M. A. **Pharmacokinetic Pharmacogenetic Prescribing Guidelines for Antidepressants: A Template for Psychiatric Precision Medicine.** *Mayo Clin. Proc.* 91, (2016) 897–907.
  26. BARRON, C. R., TONARELLI, S., DELOZIER, A., BRIONES, D. F., SU, B. B., RUBIN, L. P. and XU, C. **Pharmacogenetics of Antidepressants, A Review of Significant Genetic Variants in Different Populations.** *Clin. Depress.* 02, (2017).
  27. BOUSMAN, C. A., FORBES, M., JAYARAM, M., EYRE, H., REYNOLDS, C. F., BERK, M., HOPWOOD, M. and NG, C. **Antidepressant prescribing in the precision medicine era: A prescriber’s primer on pharmacogenetic tools.** *BMC Psychiatry* 17, (2017) 1–7.
  28. LEWER, D., O’REILLY, C., MOJTABAI, R. and EVANS-LACKO, S. **Antidepressant use in 27 European countries: Associations with sociodemographic, cultural and economic factors.** *Br. J. Psychiatry* 207, (2015) 221–226.
  29. FURTADO, C. **Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012).** *Gab. Estud. e Proj. Infarmed, I.P.* (2013) 1–21.
  30. CURTIS D. KLAASSEN. *Casarett & Doull’s Toxicology: The Basic Science of Poisons.* (2013).
  31. ARTHUR, A., COUPLAND, C., MOORE, M., HIPPISEY-COX, J., HILL, T. and MORRIS, R. **Antidepressant use and risk of adverse outcomes in people aged 20-64 years: cohort study using a primary care database.** *BMC Psychiatry* 15, (2018) 1–25.
  32. CARVALHO, A. F., SHARMA, M. S., BRUNONI, A. R., VIETA, E. and FAVA, G. A. **The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature.** *Psychother. Psychosom.* 85, (2016) 270–288.
  33. NELSON, L. S., ERDMAN, A. R., BOOZE, L. L., COBAUGH, D. J., CHYKA, P. A., WOOLF, A. D., SCHARMAN, E. J., WAX, P. M., MANOQUERRA, A. S., CHRISTIANSON, G., CARAVATI, E. M. and TROUTMAN, W. G. **Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management.** *Clin. Toxicol.* 45, (2008) 315–332.
  34. J. K. ARONSON. **Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs).** *Meyler’s Side Effects of Drugs The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions* (2016) 317–337 doi:10.1002/9781119958338.ch8.

35. GUMMIN, D. D., MOWRY, J. B., SPYKER, D. A., BROOKS, D. E., OSTERHALER, K. M. and BANNER, W. **2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report.** *Clin. Toxicol.* 56, (2018) 1213–1415.
36. GAO, S. Y., WU, Q. J., SUN, C., ZHANG, T. N., SHEN, Z. Q., LIU, C. X., GONG, T. T., XU, X., JI, C., HUANG, D. H., CHANG, Q. and ZHAO, Y. H. **Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: A systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births.** *BMC Med.* 16, (2018) 1–14.
37. GAO, S.-Y., WU, Q.-J., ZHANG, T.-N., SHEN, Z.-Q., LIU, C.-X., XU, X., JI, C. and ZHAO, Y.-H. **Fluoxetine and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies.** *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2017) doi:10.1111/bcp.13321
38. BÉRARD, A., IESSA, N., CHAABANE, S., MUANDA, F. T., BOUKHRIS, T. and ZHAO, J. P. **The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: A systematic review and meta-analysis.** *Br. J. Clin. Pharmacol.* 81, (2016) 589–604.
39. MALM, H., SOURANDER, A., GISSLER, M., GYLLENBERG, D., HINKKA-YLI-SALOMÄKI, S., MCKEAGUE, I. W., ARTAMA, M. and BROWN, A. S. **Pregnancy complications following prenatal exposure to SSRIs or maternal psychiatric disorders: Results from population-based national register data.** *Am. J. Psychiatry* 172, (2015) 1224–1232.
40. BÉRARD, A., ZHAO, J. P. and SHEEHY, O. **Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations.** *Am. J. Obstet. Gynecol.* 212, (2015) 795.e1-795.e12
41. BÉRARD, A., ZHAO, J. P. and SHEEHY, O. **Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: An updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort.** *BMJ Open* 7, (2017) 1–13.
42. SHEN, Z. Q., GAO, S. Y., LI, S. X., ZHANG, T. N., LIU, C. X., LV, H. C., ZHANG, Y., GONG, T. T., XU, X., JI, C., WU, Q. J. and LI, D. **Sertraline use in the first trimester and risk of congenital anomalies: a systemic review and meta-analysis of cohort studies.** *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83, (2017) 909–922.
43. WEMAKOR, A., CASSON, K., GARNE, E., BAKKER, M., ADDOR, M. C., ARRIOLA, L., GATT, M., KHOSHNOOD, B., KLUNGSOYR, K., NELEN, V., O'MAHONEY, M., PIERINI, A., RISSMANN, A., TUCKER, D., BOYLE, B., DE JONG-VAN DEN BERG, L. and DOLK, H. **Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk**

- of specific congenital anomalies: a European register-based study. *Eur. J. Epidemiol.* 30, (2015) 1187–1198.
44. ELIZABETH O’CONNOR, PHD, REBECCA C ROSSOM, MD, MSCR, MICHELLE HENNINGER, PHD, HOLLY C GROOM, MPH, BRITTANY U BURDA, MPH, JILLIAN T HENDERSON, PHD, KESHIA D BIGLER, BS, AND EVELYN P WHITLOCK, MD, M. **Screening for Depression in Adult.** in *U.S. Preventive Services Task force Evidence Syntheses Formely Systematic Evidence Reviews* (ed. Agency for Healthcare Research and Quality (US)) (2016).
  45. DUBOVICKY, M., BELOVICOVA, K., CSATLOSOVA, K. and BOGI, E. **Risks of using SSRI / SNRI antidepressants during pregnancy and lactation.** *Interdiscip. Toxicol.* 10, (2017) 30–34.
  46. EKE, A. C., SACCONI, G. and BERGHELLA, V. **Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis.** *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 123, (2016) 1900–1907.
  47. NEZVALOVÁ-HENRIKSEN, K., SPIGSET, O., BRANDLISTUEN, R. E., YSTROM, E., KOREN, G. and NORDENG, H. **Effect of prenatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) exposure on birthweight and gestational age: A sibling-controlled cohort study.** *Int. J. Epidemiol.* 45, (2016) 2018–2029.
  48. KRISTA F. HUYBRECHTS, MS, PHD, BRIAN T. BATEMAN, MD, MSc, KRISTIN PALMSTEN, SCD, RISHI J. DESAI, PHD, ELISABETTA PATORNO, MD, DRPH, CHANDRASEKAR GOPALAKRISHNAN, MD, MPH, RAISA LEVIN, MS, HELEN MOGUN, MS, AND SONIA HERNANDEZ-DIAZ, MD, D. **Antidepressant Use Late in Pregnancy and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn.** *JAMA Intern. Med.* 21, (2015) 2142–2151.
  49. BÉRARD, A., SHEEHY, O., ZHAO, J. P., VINET, É., BERNATSKY, S. and ABRAHAMOWICZ, M. **SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn.** *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83, (2017) 1126–1133.
  50. KIELER, H., ARTAMA, M., ENGELAND, A., ERICSSON, O., FURU, K., GISSLER, M., NIELSEN, R. B., NRØGAARD, M., STEPHANSSON, O., VALDIMARSDOTTIR, U., ZOEGA, H. and HAGLUND, B. **Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: Population based cohort study from the five Nordic countries.** *BMJ* 344, (2012) 1–9.
  51. STEVEN P. ROOSE, MD AND BRET R RUTHERFORD, M. **Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Operative Bleeding Risk: A Review of the Literature.** *J Clin Psychopharmacol.* 18, (2016) 704–709.
  52. RENOUX, C., VAHEY, S., DELL’ANIELLO, S. and BOIVIN, J.-F. **Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With the Risk for Spontaneous Intracranial**

- Hemorrhage.** *JAMA Neurol.* 74, (2017) 173.
53. LAPORTE, S., CHAPELLE, C., CAILLET, P., BEYENS, M. N., BELLET, F., DELAVENNE, X., MISMETTI, P. and BERTOLETTI, L. **Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies.** *Pharmacol. Res.* 118, (2017) 19–32.
54. CHRISTOPHER LABOS MD CM, KABERI DASGUPTA MD MSc, HACENE NEDJAR MSc, GUSTAVO TURECKI MD PHD, E. R. P. **Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction.** *Cmaj* 183, (2011) 1819–1820.
55. LÖPPÖNEN, P., TETRI, S., JUVELA, S., HUHTAKANGAS, J., SALOHEIMO, P., BODE, M. K. and HILLBOM, M. **Association between warfarin combined with serotonin-modulating antidepressants and increased case fatality in primary intracerebral hemorrhage: a population-based study.** *J. Neurosurg.* 120, (2014) 1358–1363.
56. GANGULI, A., MASCARENHAS, R. C., JAMSHED, N., TEFERA, E. and VEIS, J. H. **Hyponatremia: incidence, risk factors, and consequences in the elderly in a home-based primary care program.** *Clin. Nephrol.* 84 (2015), (2015) 75–85.
57. FARMAND, S., LINDH, J. D., CALISSENDORFF, J., SKOV, J., FALHAMMAR, H., NATHANSON, D. and MANNHEIMER, B. **Differences in Associations of Antidepressants and Hospitalization Due to Hyponatremia.** *Am. J. Med.* 131, (2018) 56–63.
58. LETH-MØLLER, K. B., HANSEN, A. H., TORSTENSSON, M., ANDERSEN, S. E., ØDUM, L., GISLASSON, G., TORP-PEDERSEN, C. and HOLM, E. A. **Antidepressants and the risk of hyponatremia: A Danish register-based population study.** *BMJ Open* 6, (2016) 1–8.
59. DE PICKER, L., VAN DEN EEDE, F., DUMONT, G., MOORKENS, G. and SABBE, B. G. C. **Antidepressants and the Risk of Hyponatremia: A Class-by-Class Review of Literature.** *Psychosomatics* 55, (2014) 536–547.
60. GANDHI, S., SHARIFF, S. Z., AL-JAISHI, A., REISS, J. P., MAMDANI, M. M., HACKAM, D. G., LI, L., MCARTHUR, E., WEIR, M. A. and GARG, A. X. **Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: A Population-Based Cohort Study of Older Adults.** *Am. J. Kidney Dis.* 69, (2017) 87–96.
61. BOWEN, P. D. **Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in the Treatment of Depression in Older Adults: Identifying and Managing Potential Risk for Hyponatremia.** *Geriatr. Nurs. (Minneapolis)*. 30, (2009) 85–89.
62. WADHWA, R., KUMAR, M., TALEGAONKAR, S. and VOHORA, D. **Serotonin reuptake**

- inhibitors and bone health: A review of clinical studies and plausible mechanisms.** *Osteoporos. Sarcopenia* 3, (2017) 75–81.
63. FERNANDES, B. S., HODGE, J. M., PASCO, J. A., BERK, M. and WILLIAMS, L. J. **Effects of Depression and Serotonergic Antidepressants on Bone: Mechanisms and Implications for the Treatment of Depression.** *Drugs and Aging* 33, (2016) 21–25
  64. KHANASSOV, V., HU, J., REEVES, D. and VAN MARWIJK, H. **Selective serotonin reuptake inhibitor and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor use and risk of fractures in adults: A systematic review and meta-analysis.** *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 33, (2018) 1688–1708.
  65. CHEN, F., HAHN, T. J. and WEINTRAUB, N. T. **Do SSRIs Play a Role in Decreasing Bone Mineral Density?** *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 13, (2012) 413–417.
  66. RIZZOLI, R., COOPER, C., REGINSTER, J. Y., ABRAHAMSEN, B., ADACHI, J. D., BRANDI, M. L., BRUYÈRE, O., COMPSTON, J., DUCY, P., FERRARI, S., HARVEY, N. C., KANIS, J. A., KARSENTY, G., LASLOP, A., RABENDA, V. and VESTERGAARD, P. **Antidepressant medications and osteoporosis.** *Bone* 51, (2012) 606–613.
  67. SCHWEIGER, J. U., SCHWEIGER, U., HÜPPE, M., KAHL, K. G., GREGGERSEN, W., JAUCH-CHARA, K. and FASSBINDER, E. **The use of antidepressive agents and bone mineral density in women: A meta-analysis.** *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15, (2018) 1–11.
  68. C., M., S., B., M., A., A., P., L., B., J., A., D., G., J., P., N., K., T., T., W.D., L., S., K., G., I., L., P. and L.-A., F. **Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: The population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS).** *Osteoporos. Int.* 25, (2014) 1473–1481.
  69. RABENDA, V., NICOLET, D., BEAUDART, C., BRUYÈRE, O. and REGINSTER, J. Y. **Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: A meta-analysis.** *Osteoporos. Int.* 24, (2013) 121–137.
  70. WU, Q., BENCAZ, A. F., HENTZ, J. G. and CROWELL, M. D. **Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: A meta-analysis of cohort and case-control studies.** *Osteoporos. Int.* 23, (2012) 365–375.
  71. TSAPAKIS, E. M., GAMIE, Z., TRAN, G. T., ADSHEAD, S., LAMPARD, A., MANTALARIS, A. and TSIRIDIS, E. **The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors.** *Eur. Psychiatry* 27, (2012) 156–169.
  72. RICHARDS, J. BRENT; PAPAIOANNOU, A. **Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on the Risk of Fracture.** *JAMA Intern. Med.* 167, 188–194.
  73. FEUER, A. J., DEMMER, R. T., THAI, A. and VOGIATZI, M. G. **Use of selective serotonin**

- reuptake inhibitors and bone mass in adolescents: An NHANES study.** *Bone* 78, (2015) 28–33.
74. SEIFERT, C. F. and WILTROUT, T. R. **Calcaneal bone mineral density in young adults prescribed selective serotonin reuptake inhibitors.** *Clin. Ther.* 35, (2013) 1412–1417.
  75. MALJURIC, N. M., NOORDAM, R., AARTS, N., NIEMEIJER, M. N., VAN DEN BERG, M. E., HOFMAN, A., KORS, J. A., STRICKER, B. H. and VISSER, L. E. **Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: The population-based Rotterdam Study.** *Br. J. Clin. Pharmacol.* 80, (2015) 698–705.
  76. FUNK, K. A. and BOSTWICK, J. R. **A Comparison of the Risk of QT Prolongation Among SSRIs.** *Ann. Pharmacother.* 47, (2013) 1330–1341.
  77. KOGUT, C., CROUSE, E. B., VIEWEG, W. V. R., HASNAIN, M., BARANCHUK, A., DIGBY, G. C., KONERU, J. N., FERNANDEZ, A., DESHMUKH, A., HANCOX, J. C. and PANDURANGI, A. K. **Selective serotonin reuptake inhibitors and torsade de pointes: New concepts and new directions derived from a systematic review of case reports.** *Ther. Adv. Drug Saf.* 4, (2013) 189–198.
  78. TAMPI, R. R., BALDERAS, M., CARTER, K. V., TAMPI, D. J., MOCA, M., KNUDSEN, A. and MAY, J. **Citalopram, QTc Prolongation, and Torsades de Pointes.** *Psychosomatics* 56, (2015) 36–43.
  79. BEACH, S. R., CELANO, C. M., SUGRUE, A. M., ADAMS, C., ACKERMAN, M. J., NOSEWORTHY, P. A. and HUFFMAN, J. C. **QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update.** *Psychosomatics* 59, (2018) 105–122.
  80. BEACH, S. R., CELANO, C. M., NOSEWORTHY, P. A., JANUZZI, J. L. and HUFFMAN, J. C. **QTc Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications.** *Psychosomatics* 54, (2013) 1–13.
  81. BEACH, S. R., KOSTIS, W. J., CELANO, C. M., JANUZZI, J. L., RUSKIN, J. N., NOSEWORTHY, P. A. and HUFFMAN, J. C. **Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation.** *J. Clin. Psychiatry* (2014) doi:10.4088/JCP.13r08672
  82. WEI, A., PENG, J., GU, Z. and LI, J. **QTc prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of fluoxetine and amiodarone in a patient with implantable cardioverter-defibrillator.** *Med. (United States)* 96, (2017) 13–16.
  83. GORDON, M. and MELVIN, G. **Selective serotonin re-uptake inhibitors--a review of the side effects in adolescents.** *Aust. Fam. Physician* 42, (2013) 620–3.
  84. UMETSU, R., ABE, J., UEDA, N., KATO, Y., MATSUI, T., NAKAYAMA, Y., KINOSADA, Y. and

- NAKAMURA, M. **Association between selective serotonin reuptake inhibitor therapy and suicidality: Analysis of U.S. food and drug administration adverse event reporting system data.** *Biol. Pharm. Bull.* 38, (2015) 1689–1699.
85. LARSSON, J. **Antidepressants and suicide among young women in Sweden 1999-2013.** *Int. J. Risk Saf. Med.* 29, (2017) 101–106.
86. MATTHEW MILLER, MD, SCD1; SONJA A. SWANSON, SCM2; DEBORAH AZRAEL, P. ET AL. **Antidepressant Dose, Age, and the Risk of Deliberate Self-harm.** *JAMA Intern Med.* 174(6), (2014) 899–909.
87. SHARMA, T., GUSKI, L. S., FREUND, N. and GØTZSCHE, P. C. **Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports.** *Bmj* (2016) i65 doi:10.1136/bmj.i65
88. NÄSLUND, J., HIERONYMUS, F., LISINSKI, A., NILSSON, S. and ERIKSSON, E. **Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on rating-scale-assessed suicidality in adults with depression.** *Br. J. Psychiatry* 212, (2018) 148–154.
89. UDDIN, M. F. **Controversies in Serotonin Syndrome Diagnosis and Management: A Review.** *J. Clin. Diagnostic Res.* 11, (2017) 9–11.
90. WANG, R. Z., VASHISTHA, V., KAUR, S. and HOUCHEMS, N. W. **Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it.** *Cleve. Clin. J. Med.* 83, (2016) 810–817.
91. VOLPI-ABADIE JACQUELINE ET AL. **Serotonin syndrome.** *Ochsner J.* 13, (2014) 533–540
92. BARTLETT, D. **Drug-Induced Serotonin Syndrome.** *Crit. Care Nurse* 37, (2017) 49–55.
93. STANFORD, S. C., STANFORD, B. J. and GILLMAN, P. K. **Risk of severe serotonin toxicity following co-administration of methylene blue and serotonin reuptake inhibitors: An update on a case report of post-operative delirium.** *J. Psychopharmacol.* 24, (2010) 1433–1438.
94. RAMSEY, T. D., LAU, T. T. and ENSOM, M. H. **Serotonergic and Adrenergic Drug Interactions Associated with Linezolid: A Critical Review and Practical Management Approach.** *Ann. Pharmacother.* 47, (2013) 543–560.
95. MOLINA, K. C., FAIRMAN, K. A. and SCLAR, D. A. **Concomitant use of opioid medications with triptans or serotonergic antidepressants in US office-based physician visits.** *Drug. Healthc. Patient Saf.* 10, (2018) 37–43.
96. ABLES, A. Z. and NAGUBILLI, R. **Prevention, diagnosis, and management of serotonin syndrome.** *Am. Fam. Physician* 81, (2010) 1139–1142.

## ANEXOS

### Anexo I- Categorização dos ISRS pela FDA segundo o seu potencial tóxico e teratogénico durante a gravidez e em recém-nascidos.

Generic (Brand Name)	FDA Pregnancy Category*	Drug:Label: Fetal/Neonate Complications	Drug Label: Nursing Considerations	Other Nursing Considerations
<b>SSRIs</b>				
<u>Sertraline</u> (Zoloft)	C	Nonteratogenic effects include complications requiring prolonged hospitalization, <u>respiratory</u> support, and tube feeding upon delivery. Other clinical findings include <u>respiratory</u> distress, cyanosis, apnea, <u>seizures</u> , temperature instability, feeding difficulty, <u>vomiting</u> , <u>hypoglycemia</u> , hypotonia, hypertonia, hyperreflexia, <u>tremor</u> , jitteriness, irritability, and constant crying; infants exposed to SSRIs in <u>pregnancy</u> may have an increased risk PPHN and is associated with substantial neonatal morbidity and mortality. Several recent studies suggest a positive statistical association between SSRI use in <u>pregnancy</u> and PPHN	It is not known whether, and in what amount, <u>sertraline</u> or its metabolites are excreted in human milk. Caution should be exercised when administered to nursing women	Studies generally confirm that the transfer of <u>sertraline</u> and its metabolite to the infant is minimal and attaining clinically relevant <u>plasma</u> levels in infants is remote
<u>Paroxetine</u> (Pereva, Paxil)	D	Epidemiological studies have shown that infants exposed to <u>paroxetine</u> in the first <u>trimester</u> have an increased risk of <u>congenital</u> malformations, particularly cardiovascular malformations; nonteratogenic effects include complications requiring prolonged hospitalization, <u>respiratory</u> support, and tube feeding upon delivery. Other clinical findings include <u>respiratory</u> distress, cyanosis, apnea, <u>seizures</u> , temperature instability, feeding difficulty, <u>vomiting</u> , <u>hypoglycemia</u> , hypotonia, hypertonia, hyperreflexia, <u>tremor</u> , jitteriness, irritability, and constant crying; infants exposed to SSRIs in <u>pregnancy</u> may have an increased risk for PPHN and is associated with substantial neonatal morbidity and mortality. Several recent studies suggest a positive statistical association between SSRI use in <u>pregnancy</u> and PPHN	<u>Paroxetine</u> is secreted in human milk and caution should be exercised when administering to nursing women	Studies suggest minimal to no effect on breastfed infants. Most studies show minimal to no <u>plasma</u> levels in breastfed infants

Generic (Brand Name)	FDA Pregnancy Category*	Drug:Label: Fetal/Neonate Complications	Drug Label: Nursing Considerations	Other Nursing Considerations
<u>Fluvoxamine</u> (Luvox)	C	Increased embryofetal death, increased incidences of <u>fetaleye</u> abnormalities, decreased <u>fetal</u> body weight; nonteratogenic effects include complications requiring prolonged hospitalization, <u>respiratory</u> support, and tube feeding upon delivery. Other clinical findings include <u>respiratory</u> distress, cyanosis, apnea, <u>seizures</u> , temperature instability, feeding difficulty, <u>vomiting</u> , <u>hypoglycemia</u> , hypotonia, hypertonia, hyperreflexia, <u>tremor</u> , jitteriness, irritability, and constant crying; infants exposed to SSRIs in <u>pregnancy</u> may have an increased risk for PPHN and is associated with substantial neonatal morbidity and mortality. Several recent studies suggest a positive statistical association between SSRI use in <u>pregnancy</u> and PPHN	<u>Fluvoxamine</u> is secreted in human <u>breast</u> milk, potential for serious adverse effects from exposure in the nursing infant should be taken into consideration when the decision to continue or discontinue use is made	Data from studies suggests only minuscule amounts of <u>fluvoxamine</u> are transferred to infants, <u>plasma</u> levels in infants are too low to be detected, and no adverse effects have been noted
<u>Fluoxetine</u> (Prozac)	C	<u>Fetal</u> cardiovascular malformations; nonteratogenic effects include complications requiring prolonged hospitalization, <u>respiratory</u> support, and tube feeding upon delivery. Other clinical findings include <u>respiratory</u> distress, cyanosis, apnea, <u>seizures</u> , temperature instability, feeding difficulty, <u>vomiting</u> , <u>hypoglycemia</u> , hypotonia, hypertonia, hyperreflexia, <u>tremor</u> , jitteriness, irritability, and constant crying; infants exposed to SSRIs in <u>pregnancy</u> may have an increased risk for PPHN and is associated with substantial neonatal morbidity and mortality. Several recent studies suggest a positive statistical association between SSRI use in <u>pregnancy</u> and PPHN	Because Prozac is excreted in human milk, nursing while on Prozac is not recommended. Studies show mixed results in nursing infants; some show no adverse effects and others reporting increased crying, <u>sleep disturbance</u> , <u>vomiting</u> , and watery stools in exposed infants.	Women taking <u>fluoxetine</u> should be advised to continue breastfeeding and observe the infant for side effects. Severe colic, fussiness, and crying have been reported.
<u>Escitalopram</u> (Lexapro)	C	Nonteratogenic effects include complications requiring prolonged hospitalization, <u>respiratory</u> support, and tube feeding upon delivery. Other clinical findings include <u>respiratory</u> distress, cyanosis, apnea, <u>seizures</u> , temperature instability, feeding difficulty, <u>vomiting</u> , <u>hypoglycemia</u> , hypotonia, hypertonia, hyperreflexia, <u>tremor</u> , jitteriness, irritability, and constant crying; infants exposed	<u>Escitalopram</u> is excreted in human <u>breast</u> milk, so caution should be exercised and breastfeeding infants should be observed for adverse reactions when administering to nursing women. Some reports of infants experiencing	Recent data concerning use in breastfeeding mothers suggests the relative infant dose is low and <u>plasma</u> levels in breastfed infants are largely undetectable. No adverse

Generic (Brand Name)	FDA Pregnancy Category*	Drug:Label: Fetal/Neonate Complications	Drug Label: Nursing Considerations	Other Nursing Considerations
		to SSRIs in <u>pregnancy</u> may have an increased risk for PPHN and is associated with substantial neonatal morbidity and mortality. Several recent studies suggest a positive statistical association between SSRI use in <u>pregnancy</u> and PPHN	excessive somnolence, decreased feedings, and weight loss	events in infants were reported
<u>Citalopram</u> (Celexa)	C	Nonteratogenic effects include complications requiring prolonged hospitalization, <u>respiratory</u> support, and tube feeding upon delivery. Other clinical findings include <u>respiratory</u> distress, cyanosis, apnea, <u>seizures</u> , temperature instability, feeding difficulty, <u>vomiting</u> , <u>hypoglycemia</u> , hypotonia, hypertonia, hyperreflexia, <u>tremor</u> , jitteriness, irritability, and constant crying; infants exposed to SSRIs in <u>pregnancy</u> may have an increased risk for PPHN and is associated with substantial neonatal morbidity and mortality. Several recent studies suggest a positive statistical association between SSRI use in <u>pregnancy</u> and PPHN-Serotonin syndrome	<u>Citalopram</u> is excreted in human <u>breast</u> milk, caution should be exercised and breastfeeding infants should be observed for adverse reactions when administering to nursing women. Some reports of infants experiencing excessive somnolence, decreased feedings, and weight loss	Reports of excessive somnolence, decreased feeding, and weight loss in breastfed infants. However, majority of studies show no or limited side effects in breastfed infants. Risks of this product are quite low

Retirado de: O'connor Elizabeth et al, 2016<sup>44</sup>.

FDA Pregnancy Categories: Category C = Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of drug in pregnant women despite potential risks; Category D = There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

Abbreviations: DRI = dopamine reuptake inhibitors; FDA = U.S. Food and Drug Administration; PPHN = persistent pulmonary hypertension of the newborn; SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SRI = serotonin reuptake inhibitors; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors; TeCA = tricyclic antidepressant

**ANEXO II- Sumário das recomendações da FDA e MHRA nas restrições de dosagem do citalopram e escitalopram.**

	FDA	MHRA
Do not use citalopram if the following apply	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concomitant QT interval-prolonging medications</li> <li>• Congenital long-QT syndrome</li> <li>• Persistent QTc &gt;500 ms</li> <li>• Bradycardia</li> <li>• Hypokalemia</li> <li>• Hypomagnesemia</li> <li>• Recent acute myocardial infarction</li> <li>• Uncompensated heart failure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concomitant QT interval-prolonging medications</li> <li>• Congenital long-QT syndrome</li> <li>• QTc &gt;500 ms</li> <li>• Preexisting QT interval prolongation</li> </ul>
Maximum dose of citalopram 20 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients &gt; 60 years old</li> <li>• Hepatic impairment</li> <li>• Poor CYP2C19 metabolizers</li> <li>• Use of concomitant CYP2C19 inhibitors<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients &gt; 65 years old</li> <li>• Hepatic impairment</li> </ul>
Maximum dose of citalopram 40 mg	Adult patients	Adult patients
Do not use escitalopram if the following apply	No revised recommendations on dosing	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concomitant QT interval-prolonging medications</li> <li>• Congenital long-QT syndrome</li> <li>• Preexisting QT interval prolongation</li> <li>• QTc &gt;500 ms</li> </ul>
Maximum dose of escitalopram 10 mg	No revised recommendations on dosing	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients &gt; 65 years old</li> <li>• Hepatic impairment</li> </ul>

Abbreviation: FDA, Food and Drug Administration; MHRA, British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency.

<sup>a</sup>Examples of CYP2C19 inhibitors: esomeprazole, fluconazole, fluoxetine, fluvoxamine, ticlopidine, omeprazole, and voriconazole.<sup>8</sup>

Retirado de: Kylee A. Funk et al, 2013<sup>76</sup>.