



Ana Rita Jesus Oliveira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Caracterização de Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Liliana Ribeiro, da Dra. Cláudia Gama e do Professor Doutor Francisco Batel e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Rita Jesus Oliveira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Caracterização de Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Liliana Ribeiro, da Dra. Cláudia Gama e do Professor Doutor Francisco Batel e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Rita Jesus Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011153108, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Caracterização de Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos”, 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, 14 setembro de 2017.

Ana Rita Jesus Oliveira

Aos meus Pais.

Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.

Fernando Pessoa

Agradecimentos

Este trabalho representa o culminar de 5 anos de trabalho, dedicação e amizade. Percorrido este gratificante percurso, não podia deixar de agradecer o apoio, a colaboração e a amizade de todos os que participaram ativamente nesta longa jornada.

Deste modo, quero agradecer aos meus pais pela disponibilidade, pelo apoio e pela motivação e confiança depositadas em mim que me permitiu chegar ao fim deste percurso. Gostaria de agradecer ao meu avô pelas lições essenciais para a conclusão deste trabalho, à minha família e aos meus amigos pelo carinho, preocupação e compreensão.

Ao orientador da monografia, na pessoa do Professor Doutor Francisco Batel Marques, o meu sincero e devido agradecimento pela competência, colaboração e disponibilidade sempre presentes na orientação do trabalho.

À D. Graça e à Dra. Mariana Pinho, Dra. Liliana Ribeiro, Sr. Casimiro e restante equipa técnica da Farmácia Oudinot o meu muito obrigada pela orientação, pelo apoio e pela amizade.

A todos os demais, a minha sincera estima.

| | |
|---|-----------|
| RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA | 1 |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. SWOT | 3 |
| 2.1. Pontos Fortes | 3 |
| 2.1.1. Acompanhamento permanente | 3 |
| 2.1.2. Formações | 3 |
| 2.1.3. Manipulados..... | 3 |
| 2.1.4. Variedade de produtos | 4 |
| 2.2. Pontos Fracos | 4 |
| 2.2.1. Manipulados..... | 4 |
| 2.3. Oportunidades..... | 4 |
| 2.3.1. Variedade de atividades | 4 |
| 2.3.2. Melhoria nos conhecimentos em MNSRM, MNSRM-EF e produtos de cosmética..... | 5 |
| 2.3.3. Testes de rastreio bioquímico | 5 |
| 2.3.4. Tabela de medicação | 5 |
| 2.3.5. Casos práticos | 6 |
| 2.3.6. Apresentação a Escola Secundária | 7 |
| 2.4. Ameaças | 7 |
| 2.4.1. Poucas bases em dermofarmácia e MNSRM-EF..... | 7 |
| 3. CONCLUSÃO | 8 |
| RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA..... | 9 |
| 1. INTRODUÇÃO | 10 |
| 2. SWOT | 11 |
| 2.1. Pontos Fortes | 11 |
| 2.1.1. Acompanhamento da formadora | 11 |
| 2.1.2. Autonomia na elaboração das tarefas | 11 |
| 2.2. Pontos Fracos | 11 |
| 2.2.1. Duração do estágio | 11 |
| 2.3. Oportunidades..... | 11 |
| 2.3.1. Contacto com diversas técnicas..... | 11 |
| 2.4. Ameaças | 13 |
| 2.4.1. Limitação ao Controlo de Qualidade..... | 13 |
| 3. CONCLUSÃO | 14 |
| CARACTERIZAÇÃO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE | 15 |
| ABSTRACT | 16 |
| 1. INTRODUÇÃO | 17 |
| 2. REAÇÕES ADVERSAS..... | 18 |
| 2.1. Imputação de Causalidade | 18 |
| 2.2. Tipo de RAM..... | 19 |
| 2.3. Reações de Hipersensibilidade..... | 19 |
| 2.3.1. Reação do tipo I – Mediada por IgE..... | 20 |
| 2.3.2. Reação do tipo II – Mediada por IgM e IgG..... | 20 |
| 2.3.3. Reação do tipo III – Mediada por Complexos Imunes..... | 20 |
| 2.3.4. Reação do tipo IV – Mediada por Linfócitos T | 21 |
| 2.3.5. Reação mediada por anticorpos | 22 |
| 2.3.6. Reação não imunológica..... | 22 |
| 3. STEVENS-JOHNSON E NECROSE EPITELIAL TÓXICA..... | 22 |
| 4. DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS..... | 24 |
| 5. DRUG INDUCED LIVER INJURY | 26 |
| 6. MÉTODOS | 29 |
| 7. RESULTADOS | 29 |
| 8. CONCLUSÃO | 33 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 34 |
| ANEXOS..... | 37 |

Índice de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Risco de desencadear SJS/TEN..... | 24 |
| Tabela 2 – Fármacos com risco de desencadear DRESS | 25 |
| Tabela 3 – Critérios para o diagnóstico de DRESS..... | 26 |
| Tabela 4 – Fármacos relacionados com a incidência de DILI intrínseca | 28 |
| Tabela 5 – Resultados | 32 |

Índice de Ilustrações

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Placa cromatográfica TLC..... | 12 |
|---|----|

Lista de Abreviaturas

Ac – Anticorpos

Ag – Antígeno

AGEP – *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*

ALP – Fosfatase Alcalina

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

BEC – Bloqueadores da Entrada de Cálcio

CMV – *Cytomegalovirus*

DILI – *Drug induced liver injury*

DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

EBV – *Epstein-Barr virus*

FasL – Ligando Fas

FV – Farmacovigilância

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade

HHV-6 – *Human herpesvirus 6*

HHV-7 – *Human herpesvirus 7*

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HLA – *Human Leukocyte Antigen*

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Pressão

HSV – *Herpes Simplex Virus*

ICH – *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

IECA – Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

IgE – Imunoglobulina do tipo E

IgG – Imunoglobulina do tipo G

IgM – Imunoglobulina do tipo M

IL-12 – Interleucina 12

IL-2 – Interleucina 2

IL-5 – Interleucina 5

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de Massa Corporal

INF- γ – Interferão γ

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

LPS – Lipopolissacarídeos

MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de venda Exclusiva em Farmácia

NAPQI – N-acetil-p-benzoquinonaimina

NE – Notificação Espontânea

OMS – Organização Mundial de Saúde

RAM – Reação Adversa a Medicamentos

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SJS – *Stevens–Johnson Syndrome*

SMQs – *Standardised MedDRA Queries*

TEN – *Toxic Epidermal Necrolysis*

TLC – Cromatografia em Camada Fina

TNF α – Fator de Necrose Tumoral

UFC – Unidade de Farmacovigilância do Centro

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Sob a orientação da Dra. Liana Ribeiro



I. Introdução

Segundo a Diretiva 2013/55/EU “O título de formação de farmacêutico sanciona uma formação de, pelo menos, cinco anos. (...) Quatro anos de formação teórica e prática a tempo inteiro, ministrado numa universidade, num instituto superior de nível reconhecido como equivalente ou sob a orientação de uma universidade. (...) No decurso ou no fim da formação teórica e prática, seis meses de estágio em farmácia aberta ao público ou num hospital, sob a orientação do serviço farmacêutico desse hospital”.¹⁾ Assim, o estágio curricular em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Oudinot, em Aveiro, no decurso dos meses de janeiro a abril de 2017, sob a orientação da Dra. Liliana Ribeiro.

O seguinte relatório de estágio pretende descrever as atividades por mim desenvolvidas, os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio e os casos práticos com maior contributo no crescimento profissional no decorrer do estágio. A sua apresentação segue as normas orientadoras estabelecidas para o ano letivo 2016/2017, apresentando-se sob a forma de uma análise SWOT. Esta análise baseia-se nos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças com que me deparei no decurso do estágio curricular, analisando também a adequação do curso às perspetivas profissionais.

2. Swot

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Acompanhamento permanente

Todo o pessoal técnico da farmácia se disponibilizou, desde o primeiro momento do estágio, a acompanhar-me nas tarefas que me eram destinadas, de forma a explicar todos os procedimentos e responder a todas as questões por mim apresentadas. As áreas de maior importância, como a receção de encomendas, devoluções, testes de rastreio, atendimento e aconselhamento, foram as áreas que mereceram maior acompanhamento. Assim, foi permitido entender todos os processos por forma a melhorar o meu desempenho.

2.1.2. Formações

Os convites e a informação sobre as formações de algumas marcas disponibilizadas ao pessoal técnico da farmácia foram-me também disponibilizados. Tive a oportunidade de estar presente na formação da Rene Furterer e Caudali, ambas na cidade do Porto.

Com alguma regularidade, os delegados de informação médica visitavam a farmácia com o objetivo de falar com o pessoal técnico sobre a sua marca e novidades de algumas gamas. Em todas essas pequenas formações foi-me permitido estar presente e assimilar mais informação sobre uma área onde sentia uma imensa lacuna, uma vez que, durante todo o curso, não fora suficientemente abordada. Tive a oportunidade de assistir a formações sobre Rene Furterer, ADN, Aveeno®, Corega®, Paradontax®, Pensos Tiritas®, Produtos de Ostomia, Bioderma, entre outras.

A participação nas formações permitiu adquirir novos conhecimentos e a sua interligação, contribuindo para o meu crescimento enquanto profissional de saúde e melhor performance no aconselhamento farmacêutico.

2.1.3. Manipulados

Foi-me dada a oportunidade de observar a elaboração de um manipulado de vaselina com enxofre a 3%, onde foi explicada a técnica de espatulação da vaselina com o enxofre por forma a obter um creme com aspeto homogéneo e sem grumos, a elaboração dos rótulos e a elaboração da Ficha de Preparação (Anexo I). Tive a oportunidade de participar na elaboração de um manipulado de álcool a 60% saturado com ácido bórico e foi-me concedida autonomia na elaboração de um manipulado de vaselina salicilada a 6%, vaselina salicilada a 30%, pomada de Dermovate® e Fucidine®, suspensão oral de Trimetoprim a 1% e pó antitranspirante.

A oportunidade de participar na elaboração de manipulados permitiu adquirir conhecimentos numa área atualmente pouco desenvolvida em farmácia comunitária e também de grande importância para os doentes. Os manipulados procuram que o tratamento seja mais direcionado e adequado às necessidades do doente, para que se possa garantir uma maior eficácia e eficiência.

O conhecimento desta área ajudou-me na perceção das necessidades e deveres na manipulação de medicamentos e da sua importância para a personalização dos tratamentos.

2.1.4. Variedade de produtos

A farmácia trabalha com muitas marcas de cosmética, proporcionando uma enorme variedade e opção de escolha ao utente. De entre outras, a farmácia trabalha com Uriage, Vichy, La Roche Posay®, Caudali, Avene, Aderma, Mustela, Avenno®, Neutrogena®, Ducray, Bioderma, Interapothek, Rene Furterer, Eucerin®, Roc® e ISDIN. Para além de cosmética, a farmácia também apresenta produtos de puericultura, produtos para dietas nutricionais, suplementos alimentares, suplementos à base de plantas, perfumes, meias de descanso, produtos de ostomia, entre outros.

A enorme variedade permitiu-me um conhecimento mais alargado sobre as diversas possibilidades de produtos, melhorando consideravelmente o acompanhamento e aconselhamento do utente.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Manipulados

A área dos manipulados não é muito explorada pela farmácia devido à falta de material de produção, como encapsuladora e máquina de compressão. Assim, não tive a oportunidade de observar a manipulação de comprimidos, cápsulas, suspensões e soluções mais complexas.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Variedade de atividades

Estive presente em todas as áreas de atuação do farmacêutico desde a receção de encomendas, devolução de produtos, regularização de devoluções, regularização das notas de crédito, elaboração das encomendas diárias e dos produtos esgotados, verificação dos prazos de validade de produtos, regularização dos prazos de validade, atendimentos, elaboração de manipulados e outros serviços da farmácia como avaliação da tensão arterial e

dos níveis de Glucose, Colesterol total, LDL, HDL, Ácido Úrico, Triglicérides e Hemoglobina.

A passagem pelas diversas áreas de trabalho da farmácia permitiu-me uma maior aquisição de conhecimentos e experiências, necessárias á construção pessoal e profissional que busco.

2.3.2. Melhoria nos conhecimentos em MNSRM, MNSRM-EF e produtos de cosmética

A disponibilidade por parte do pessoal técnico em partilhar conhecimentos, dar a conhecer novos conceitos e a possibilidade de participação em inúmeras formações permitiram-me a aquisição de novos conhecimentos numa área não muito explorada e específica para a prática farmacêutica. A melhoria nos conhecimentos de produtos de venda livre, a par com o acompanhamento prestado no aconselhamento farmacêutico ao utente, permitiu uma melhor *performance* no desempenho das minhas funções.

2.3.3. Testes de rastreio bioquímico

Os testes de rastreio bioquímico são um serviço prestado ao utente pela farmácia. Após um período de observação, foi-me dada a oportunidade de participar na realização destes testes. Tive oportunidade de fazer a avaliação da glicose, colesterol total, LDL, HDL, triglicérides e ácido úrico a utentes, com o intuito de controlar os valores mais preocupantes. Como complemento à realização dos testes bioquímicos foi feito, também, aconselhamento relativamente ao risco cardiovascular e controlo do Índice de Massa Corporal (IMC). O aconselhamento à cerca do risco cardiovascular e controlo do IMC foi-me explicado detalhadamente e foram cedidas tabelas de apoio (Anexo 2) para possibilitar a explicação ao utente do risco inerente aos valores apresentados.

Em caso de valores aumentados, a primeira linha no tratamento que faz parte do aconselhamento prestado, é sempre um tratamento não farmacológico que passa por melhoria na alimentação, prática de desporto e alteração do estilo de vida. Após estas alterações e sem normalização dos valores, o utente é referenciado para uma consulta médica.

2.3.4. Tabela de medicação

O Sr. AB é utente habitual e recorre à farmácia para o controlo da pressão arterial e glicémia. Mesmo após a implementação de medicação anti-hipertensiva, o Sr. AB apresentava valores aumentados de pressão sistólica e diastólica. Depois de uma conversa com o utente,

concluiu-se que a medicação não estava a ser seguida corretamente, uma vez que o utente se apresentava confuso com a posologia de cada medicamento. Foi solicitado ao utente que regressasse à farmácia no dia seguinte com toda a medicação prescrita, para que fosse possível elaborar uma tabela de medicação que facilitasse no seu tratamento. Assim, quando o utente apresentou toda a medicação prescrita, procedeu-se à respetiva explicação e à elaboração de uma tabela de medicação (Anexo 3).

A participação na resolução do caso do Sr. AB permitiu interligar conhecimentos, adquirir novos conceitos e tomar conhecimento da realidade sobre erros de medicação que são comuns na nossa sociedade e muitas vezes são causados por confusão do utente no que respeita à posologia da medicação.

2.3.5. Casos práticos

Caso I:

A Sra. AB, com idade aparente de 35 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de congestão nasal e dificuldade respiratória, solicitando a dispensa de Vibrocil® *spray* nasal. Começamos por fazer uma colheita de dados, com o objetivo de perceber a causa e duração da congestão nasal, outra sintomatologia presente, se tem problemas cardíacos, se tem diabetes e se a utilização já era habitual.

A congestão nasal caracteriza-se por uma vasodilatação dos vasos sanguíneos das fossas nasais. Entre outras, as causas de congestão nasal podem ser sinusite, rinite alérgica, constipação, gripe ou desvio do septo.

A terapêutica não farmacológica, como primeira abordagem, consiste na aplicação de água do mar hipertónica com ação descongestionante. A terapêutica farmacológica, como recurso quando a terapêutica não farmacológica não é eficaz, consiste na aplicação tópica de descongestionantes nasais. Os descongestionantes apresentam-se em duas formulações: gotas para idades inferiores a 6 anos e nebulizadores, preferencialmente para idades superiores a 6 anos.

Os descongestionantes nasais são amins simpaticomiméticas que estimulam os recetores adrenérgicos alfa dos vasos sanguíneos nasais e provocam a contração do músculo liso, aliviando a congestão nasal. Com a sua utilização prolongada (superior a 3-5 dias) podem aparecer efeitos secundários como efeito *rebound*, tolerância e irritação da mucosa nasal.

O efeito *rebound* consiste no aumento da congestão nasal provocada pela utilização excessiva de descongestionantes nasais. A utilização de descongestionantes nasais é contraindicada em doentes cardíacos, diabéticos, grávidas e lactantes.

Após o diálogo com a Sra. AB verificou-se que a mesma não apresenta diabetes, nem patologia cardíaca e também não estava grávida nem a amamentar e a congestão nasal tinha uma duração de 3 dias. O aconselhamento farmacêutico consistiu na utilização de meios não farmacológicos, como a água do mar hipertónica para um efeito descongestionante e foram explicados os efeitos adversos que poderiam advir da utilização de descongestionantes nasais. A utente optou pela terapêutica não farmacológica como primeira linha no tratamento da congestão nasal.

2.3.6. Apresentação a Escola Secundária

Fui convidada pela diretora técnica da farmácia, Dra. Mariana, a acompanhá-la numa visita à turma de química do 12º ano da escola Dr. Mário Sacramento. A apresentação feita à turma de 12º ano teve como objetivo uma exposição acerca da profissão farmacêutica, com maior ênfase na área de farmácia comunitária. A minha intervenção na apresentação permitiu dar uma visão mais realista e partilhar as minhas experiências enquanto estagiária.

Esta apresentação representou um novo desafio para mim, tornando-se numa oportunidade de melhorar a minha capacidade de comunicação.

2.4. Ameaças

2.4.1. Poucas bases em dermofarmácia e MNSRM-EF

Os conhecimentos adquiridos sobre dermofarmácia e cosmética revelaram-se insuficientes na prática de aconselhamento cosmético, uma vez que foi abordado um reduzido número de patologias e casos práticos associados. Este facto contribuiu para uma lacuna no conhecimento de medicamentos de aplicação tópica e em produtos de cosmética. Também o conhecimento de MNSRM se revelou insuficiente. Esta lacuna no conhecimento constituiu uma dificuldade acrescida no aconselhamento farmacêutico, essencial na prática de farmácia comunitária.

3. Conclusão

A experiência vivenciada neste estágio curricular foi bastante positiva e contribuiu, sem dúvida, para o meu crescimento a nível pessoal e profissional. Mais uma vez referencio a completa disponibilidade de toda a equipa técnica para o meu acompanhamento, uma vez que contribuiu ativamente para a melhoria do meu conhecimento teórico e teórico-prático. A possibilidade de contactar com diferentes casos clínicos permitiu a interligação dos conhecimentos adquiridos ao longo destes 5 anos e dos conhecimentos adquiridos no decorrer do estágio.

Os conhecimentos adquiridos durante os 5 anos de formação teórica revelaram-se insuficientes quando confrontada com a realidade da prática farmacêutica, sendo necessária a sua complementação com formações teóricas e teórico-práticas. Com este estágio curricular participei em diversas formações que contribuíram para o preenchimento dessas lacunas, permitindo a aquisição de novos conceitos e um melhor desempenho.

O estágio em farmácia comunitária permitiu concluir à cerca da importância do farmacêutico na promoção da saúde e da utilização responsável de medicamentos. O farmacêutico tem um papel fundamental na população. A procura pelo aconselhamento farmacêutico é crescente, sendo essencial a formação contínua para um melhor desempenho profissional.

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Sob a orientação da Dra. Cláudia Gama

I. Introdução

Segundo a Diretiva 2013/55/EU “O título de formação de farmacêutico sanciona uma formação de, pelo menos, cinco anos. (...) Quatro anos de formação teórica e prática a tempo inteiro, ministrado numa universidade, num instituto superior de nível reconhecido como equivalente ou sob a orientação de uma universidade. (...) No decurso ou no fim do formação teórica e prática, seis meses de estágio em farmácia aberta ao público ou num hospital, sob a orientação do serviço farmacêutico desse hospital”.⁽¹⁾ O estágio curricular em indústria farmacêutica não é reconhecido segundo a diretiva europeia, sendo que constitui um estágio extracurricular de três meses. Assim, o estágio extracurricular decorreu entre os meses de maio a julho na indústria farmacêutica Bluepharma, em Coimbra.

A opção de realização deste estágio extracurricular tem por objetivo alargar os meus conhecimentos nas diversas saídas profissionais e tomar conhecimento das atividades desenvolvidas por um farmacêutico na área industrial.

O seguinte relatório de estágio pretende descrever as atividades por mim desenvolvidas, os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio e os casos práticos com maior contributo no crescimento profissional no decorrer do estágio. A sua apresentação segue as normas orientadoras estabelecidas para o ano letivo 2016/2017, apresentando-se sob a forma de uma análise SWOT. Esta análise baseia-se nos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças com que me deparei no decurso do estágio curricular, analisando também a adequação do curso às perspetivas profissionais futuras.

2. Swot

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Acompanhamento da formadora

O estágio curricular decorreu em duas fases. Uma primeira fase em que estive no controlo de qualidade da matéria-prima e uma segunda fase em que estive no controlo de qualidade do produto semiacabado. Em ambas as fases do estágio fui acompanhada por uma formadora da respetiva área, para me dar formação sobre as técnicas de análise utilizadas.

As formadoras disponibilizaram-se a acompanhar-me na elaboração das tarefas e a explicar-me as técnicas utilizadas. Assim, foi-me permitido entender as técnicas utilizadas na análise, por forma a melhorar o meu desempenho.

2.1.2. Autonomia na elaboração das tarefas

Após um período inicial de formação foi-me concedida, gradualmente, autonomia na realização das tarefas. Assim, foi-me delegada responsabilidade na execução de algumas análises. Contudo, todas as minhas ações eram supervisionadas pela formadora, por forma a garantir a correta execução das técnicas.

Desta forma, foi-me permitido desenvolver capacidades práticas na execução das técnicas analíticas, permitindo uma maior aprendizagem e um melhor desempenho.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Duração do estágio

Três meses de estágio em indústria farmacêutica revelaram-se insuficientes, uma vez que não permitiram a consolidação dos conhecimentos adquiridos durante o estágio, nem a passagem por todas as áreas da indústria farmacêutica.

Deste modo, o estágio curricular não permitiu o contacto com todas as áreas de intervenção farmacêutica e, assim, a construção de uma perspetiva realista da indústria farmacêutica.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Contacto com diversas técnicas

Ao longo das primeiras semanas de estágio foi-me dada formação sobre as técnicas de análise utilizadas para controlo de qualidade de matéria-prima e produto semiacabado. Numa fase inicial do estágio, a formação incidiu no controlo de qualidade da matéria-prima,

abrangendo técnicas como TLC. Numa fase posterior do estágio passei para o controlo de qualidade do produto semiacabado, onde a formação incidu maioritariamente no HPLC.

Ambos os ensaios, HPLC e TLC, são técnicas cromatográficas. A cromatografia consiste numa técnica de separação de componentes de uma mistura, em que estes se distribuem por duas fases: a fase estacionária e a fase móvel que contacta com a fase estacionária.

A técnica de TLC consiste numa cromatografia em camada fina com o objetivo de identificar a presença de alguns componentes na amostra. De um modo geral, nesta técnica a fase estacionária é sólida e forma um fino revestimento na face de uma placa que lhe serve de suporte (metálica, de vidro ou de plástico). A fase estacionária pode ser constituída por adsorventes polares (sílica) ou apolares (carvão ativado) conforme os componentes que se pretende separar. A amostra deve ser preparada com base no procedimento instituído pela empresa e é depois aplicada na placa cromatográfica para posterior desenvolvimento. A amostra deve ser aplicada de forma cuidada, por forma a evitar a danificação do revestimento adsorvente. Deve ser colocada uma pequena gota sobre a placa adsorvente a uma distância de aproximadamente 1,5cm do bordo da placa (Figura 1). Por forma a aumentar a quantidade de amostra aplicada, devem ser efetuadas novas aplicações no mesmo local, após a evaporação do solvente da gota anterior. Após a aplicação da amostra, a placa é colocada numa câmara fechada juntamente com a fase móvel para se proceder ao desenvolvimento do cromatograma. A câmara fechada vai, assim, permitir a saturação da atmosfera com a fase móvel. Por fim é feita a revelação do cromatograma, onde se faz a identificação dos componentes com base na distância percorrida na placa. Tendo em conta as interações dos componentes da amostra com a camada adsorvente, as distâncias percorridas por cada componente vão ser diferentes. Desta forma é, então, possível proceder-se à identificação.²¹

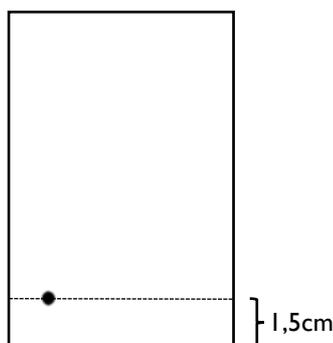


Figura 1 – Placa cromatográfica TLC.

A técnica de HPLC consiste numa cromatografia líquida de alta pressão com o objetivo de identificar e quantificar o princípio ativo e impurezas que possam constar da amostra. As amostras são preparadas segundo os procedimentos instituídos pela empresa e são depois colocadas no aparelho de HPLC. A amostra é então injetada e passa por uma coluna cromatográfica (fase estacionária) onde os componentes são separados, passando posteriormente por um detetor. A natureza dos componentes, a sua quantidade e as condições experimentais vão determinar a resposta dada pelo detetor. Conforme as interações dos componentes da mistura com a coluna, varia a velocidade a que os componentes da mistura são arrastados pela coluna e, assim, difere o tempo de retenção de cada componente. Deste modo é possível identificar e quantificar os componentes presentes na mistura. Para a sua quantificação é necessário o conhecimento da área do pico do cromatograma e de fatores de correção. A área do pico de um componente é proporcional à sua quantidade na mistura. Esta técnica apresenta vantagens ao nível da rapidez e resolução dos resultados, apesar de apresentar custos superiores às outras técnicas de cromatografia.²¹

2.4. Ameaças

2.4.1. Limitação ao Controlo de Qualidade

O estágio curricular decorreu no laboratório de Controlo de Qualidade, não tendo passado pelas restantes áreas de atuação farmacêutica. Deste modo, a limitação dos três meses de estágio ao laboratório de controlo de qualidade não me permitiu ter uma visão global sobre as demais áreas da indústria farmacêutica, não contribuindo para a construção de uma visão realista sobre a atividade farmacêutica.

3. Conclusão

O Controlo de Qualidade tem um papel muito importante na qualidade do produto acabado. Quando um medicamento acabado é lançado para o mercado, é importante que se garanta a qualidade do produto, por forma a evitar possíveis efeitos adversos. Desta forma, o Controlo de Qualidade testa a matéria-prima, o produto semiacabado e tudo o que é utilizado para a obtenção do produto acabado, por forma a eliminar possíveis efeitos adversos que advenham de alterações físico-químicas sofridas.

A experiência vivenciada neste estágio curricular foi bastante positiva e contribuiu para o meu crescimento a nível pessoal e profissional. Referencio novamente que a duração do estágio curricular se revelou insuficiente, não permitindo a passagem por todas as áreas de atuação farmacêutica. Contudo, foi possível conhecer as diferentes metodologias de análise no controlo de qualidade da matéria-prima e do produto semiacabado.

Este estágio curricular permitiu-me contactar com uma parte muito importante da indústria farmacêutica e com isso alargar os meus conhecimentos acerca das possíveis áreas de atuação farmacêutica.

Caracterização de Reações de Hipersensibilidade

Sob a orientação do Professor Doutor Francisco Batel

Abstract

The basis of medical intervention is the use of medications that are often associated with the inherent complications to their use, being one of the main causes of the occurrence of adverse events in health care.

The definition of RAM is vague. It should be made clear that they are not only a result of "(...) *the authorised use of a medicinal product at normal doses, but also from medication errors and uses outside the terms of the marketing authorisation, including the misuse and abuse of the medicinal product (...)*", as referred to in Directive 2010/84/EU.

For the present analysis of hypersensitivity reactions to medications, the collected data belong to a period from January 2009 to December 2014 and were ceded by the Pharmacovigilance Unit of Coimbra. A total of 1278 notifications of RAM were reported, of which 3 on the SJS (prevalence of 0.23%), 2 on the NET (prevalence of 0.16%), 7 concerning DRESS (prevalence of 0.55%) and 2 relating to DILI (prevalence of 0.16%).

Palavras-chave: Reações de hipersensibilidade, Síndrome de Steven-Johnson, Necrose Epitelial Tóxica, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, *Drug induced liver injury*.

I. Introdução

A base da intervenção médica é a utilização de medicamentos que estão muitas vezes associados a complicações inerentes ao seu uso, sendo uma das principais causas da ocorrência de eventos adversos nos cuidados de saúde.³ Qualquer substância com capacidade de produzir efeito terapêutico pode, também, originar um efeito adverso indesejado.⁴ Deste modo, e para garantir a segurança dos medicamentos, estabeleceram-se sistemas de farmacovigilância para a sua avaliação.⁵ Citando a Organização Mundial de Saúde (OMS), entende-se por farmacovigilância (FV) a *“ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas (RAM) ou de qualquer problema relacionado com um medicamento”*. Aludindo mais uma vez a OMS, RAM é definida como uma *“resposta nociva e não intencionada ao medicamento, que ocorre em dose normalmente utilizada no homem em profilaxia, diagnóstico ou terapêutica de doença, ou na modificação de função fisiológica”*.⁵

Os ensaios clínicos não são desenhados de forma a cobrir todo o perfil de segurança do medicamento levando a que, aquando da sua comercialização, ainda não seja conhecido totalmente. Isto deve-se à pequena amostragem, curta duração do ensaio clínico e, acima de tudo, ao facto dos participantes não utilizarem o medicamento de uma forma representativa do seu uso na vida real.^{6,7} Segue-se à introdução do medicamento no mercado a fase IV de estudos clínicos que diz respeito aos estudos farmacoepidemiológicos por forma a avaliar a efetividade, segurança e a sua utilização em larga escala sob condições reais. Os resultados destes estudos revelam os usos para o qual o medicamento é aprovado ou retirado e fornecem dados acerca da incidência e da relevância clínica dos efeitos adversos e interações entre medicamentos. Esta fase de farmacovigilância (FV) é essencial para identificar a ocorrência de efeitos adversos, de forma a prevenir futuras complicações.⁸

Atualmente, o método mais utilizado na farmacovigilância (FV) é a notificação espontânea (NE). Este método está centrado no profissional de saúde como meio de deteção e notificação de RAM. As RAM são registadas nas bases de dados nacionais de FV, após a sua notificação e reportadas às entidades reguladoras.⁵

2. Reações Adversas

A definição de RAM é vaga, referindo apenas que ocorre em situações de profilaxia, diagnóstico e terapêutica da doença ou na modificação da função fisiológica.⁴ Deve esclarecer-se que não são resultantes apenas da “*utilização autorizada de um medicamento em doses normais, mas também dos erros terapêuticos e das utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo*”, como referido na diretiva 2010/84/UE.⁹ A FV tem um papel fundamental na identificação e no estudo de RAM, tendo como objetivo contribuir para a prevenção da sua incidência futura.⁵

A incidência de RAMs tem implicações na saúde pública e a nível económico, constituindo uma taxa significativa de morbilidade e mortalidade. As RAM são responsáveis por 3-7% das hospitalizações, com maior incidência na população idosa e causando um aumento no custo das entidades prestadoras de cuidados de saúde.^{5,3}

2.1. Imputação de Causalidade

As RAM raramente são específicas para um fármaco em questão. Por forma a ultrapassar esta questão, desenvolveu-se uma forma de avaliação da causalidade estruturada e harmonizada.¹⁰ O sistema de imputação de causalidade é constituído por seis graus de causalidade, a saber: Definitiva, Provável, Possível, Improvável, Condicionada e Não Classificável.⁵ Uma RAM é considerada “Definitiva” quando apresenta uma relação plausível entre a administração do medicamento e a sua ocorrência, não se pode explicar pela doença ou outros medicamentos, responde clinicamente de forma plausível à supressão e, se necessário, é considerada definitiva após reintrodução do fármaco. Para ser considerada “Provável” apresenta uma relação razoável entre a administração do medicamento e a sua ocorrência, é improvável que se possa explicar pela doença ou outro medicamento, responde de forma razoável à supressão e não é necessário reintrodução do fármaco. Considera-se uma RAM “Possível” quando apresenta uma relação razoável entre a administração do medicamento e a sua ocorrência e pode explicar-se pela doença ou outro medicamento, a informação quanto à resposta à supressão pode ser pouco clara ou inexistente. Para ser considerada “Improvável” deverá apresentar uma relação improvável entre a administração do medicamento e a sua ocorrência e é plausível que se explique pela doença ou outro medicamento. Considera-se uma RAM “Condicionada” quando são necessários dados adicionais para a avaliação ou quando os dados adicionais se encontram

em avaliação. Por fim, considera-se uma RAM “Não Classificável” quando não é possível avaliar a causalidade por falta de informação ou porque a informação é contraditória.⁽¹⁰⁾

2.2. Tipo de RAM

As RAM podem surgir independentemente de serem ou não seguidas as recomendações do Resumo das Características do Medicamento (RCM).⁽⁸⁾ Por forma a facilitar a caracterização da RAM, estas podem ser incluídas em seis categorias, a saber: categoria A, categoria B, categoria C, categoria D, categoria E e categoria F.⁽¹¹⁾

A “categoria A” caracteriza-se por RAMs que resultam de uma ação farmacológica do fármaco administrado aumentada, são previsíveis, dose-dependente, com morbidade e incidência aumentadas e baixa mortalidade. As RAMs de “categoria B” não são explicadas pelo mecanismo de ação do fármaco, não são dose-dependente, são imprevisíveis, raras e com alta mortalidade. Na “categoria C” estão as RAMs que resultam da ação cumulativa do tratamento prolongado, isto é, do uso crónico do medicamento. A “categoria D” representa as RAMs que surgem um tempo após o término do tratamento com o medicamento e são usualmente dose-dependente. As RAMs de “categoria E” surgem logo após a finalização do tratamento com o medicamento. Por último, na “categoria F” encontram-se as RAM que ocorrem por falha na eficácia do fármaco ou interações com outros fármacos e são dose-dependente.^(4,8,11)

As razões para a maior suscetibilidade a RAM podem ser variações genéticas, idade, género, variabilidade fisiológica, fatores exógenos, co-morbilidades ou até mesmo fatores desconhecidos.⁽¹¹⁾

2.3. Reações de Hipersensibilidade

“Enquanto um único fármaco pode desencadear um largo número de reações, nenhuma reação é específica de um fármaco em particular”.⁽¹¹⁾ No entanto, para alguns fármacos é comum um determinado quadro clínico.

Uma reação de hipersensibilidade a um fármaco é um tipo de suscetibilidade mediada por IgE (Reação do tipo I), por IgM ou IgG (Reação do tipo II), por complexos imunes (Reação do tipo III), por linfócitos T (Reação do tipo IV), por anticorpos (Ac) ou por um mecanismo não-imunológico desconhecido. A nomenclatura europeia classifica as reações de hipersensibilidade como “Mediada por IgE” ou “Não-mediada por IgE”. Clinicamente e por forma a facilitar o diagnóstico, é importante distinguir as reações em “Imediatas”, quando a sua ocorrência se situa na primeira hora após a última administração do fármaco e “Não-

imediate”, quando ocorre mais de uma hora após a última administração do fármaco. Contudo, muitas reações de hipersensibilidade não são classificadas de forma clara numa categoria, mas manifestam-se de forma semelhante a uma reação imunológica.⁽¹⁾

2.3.1. Reação do tipo I – Mediada por IgE

As reações de hipersensibilidade do tipo I são mediadas por Ac específicos do tipo IgE contra o fármaco e ocorrem durante a primeira hora após a administração deste. Estas reações de sensibilização podem ocorrer durante o tratamento com o fármaco, mas também algumas semanas após a sua conclusão.⁽¹⁾

Proteínas, péptidos de alto peso molecular ou pequenos antígenos podem atuar como haptenos e reagir com proteínas do soro, promovendo reações imunológicas mediadas por IgE. Haptenos são antígenos (Ag) de baixo peso molecular que, isolados, não conseguem provocar reação imunológica, mas quando ligados a uma proteína endógena se tornam Ag imunogénicos com múltiplos epítomos. O Ag imunogénico vai, então, ligar-se a Ac do tipo IgE nos mastócitos provocando a sua desgranulação e libertação de mediadores, como por exemplo, a histamina. Estes mediadores são responsáveis pelas manifestações clínicas deste tipo de reações de hipersensibilidade, como por exemplo, urticária e choque anafilático.⁽¹⁾

2.3.2. Reação do tipo II – Mediada por IgM e IgG

Tal como em qualquer reação não-mediada por IgE, como as reações do tipo III e IV, as reações do tipo II costumam ocorrer algumas horas após a última administração do fármaco, habitualmente entre as 24h e 48h após a sua última administração.⁽¹⁾

IgM e IgG específicas ligam-se a Ag do fármaco, localizados na membrana das células, formando um complexo Ag-Ac. Na presença do complemento, o sistema macrófagos-monócitos elimina o complexo Ag-Ac e a célula é destruída. O mecanismo inclui a formação de Ac contra as células precursoras ou a destruição das células periféricas. Um fármaco que tipicamente induz agranulocitose é a Carbamazepina. Já os β -lactâmicos induzem trombocitopenia e anemia hemolítica.⁽¹⁾

2.3.3. Reação do tipo III – Mediada por Complexos Imunes

Na presença de uma quantidade excessiva de Ag podem desenvolver-se complexos de fármaco ou do seu metabolito com Ag que se vão depositar nas paredes dos vasos sanguíneos. Ao ser ativada a cascata do complemento é induzido um estado de inflamação local que resulta em manifestações clínicas como febre, urticária, eritema e artralgias. Estes

sintomas aparecem, habitualmente, uma a três semanas após a última administração do fármaco, mas podem ocorrer no decurso do respetivo tratamento.^[1]

2.3.4. Reação do tipo IV – Mediada por Linfócitos T

As reações de hipersensibilidade do tipo IV são mediadas por linfócitos T específicos para o fármaco em questão e desenvolvem-se, no máximo, dois a três dias após a exposição ao fármaco. Os seus sintomas são dermatite, *rash* maculopapular, AGEP (*acute generalized exanthematous pustulosis*), DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), SJS (*Stevens–Johnson syndrome*) e TEN (*toxic epidermal necrolysis*).^[1]

Estudos imuno-histoquímicos demonstram a presença de linfócitos T CD4 e, num menor número, a presença de linfócitos T CD8, em que pelo menos 20% contêm Perforina e Granzima B que são importantes mediadores destas reações na junção dermo-epidérmica ou na zona da epiderme. As Perforinas e Granzimas B desencadeiam a morte celular através da formação de poros nas membranas da célula-alvo e indução da degradação do material genético. O ligando Fas (FasL) é detetado em quantidades vestigiais, o que sugere que a exocitose dos mediadores Perforina e Granzima B seja o mecanismo dominante na base da destruição dos queratinócitos.^[1]

Para além da destruição celular, os linfócitos T específicos do fármaco estão, também, envolvidos na reação inflamatória da pele através da libertação de um número variado de citocinas inflamatórias, como por exemplo a IL-5, IL-6, TNF α e interferão gama (INF- γ). O aumento da expressão destas citocinas inflamatórias contribui para a formação da eosinofilia característica deste tipo de reações alérgicas induzidas por fármacos.^[1]

Baseado nas diversas formas de recrutamento das células efetoras, as reações do tipo IV foram subclassificadas em reações do tipo IVa, IVb, IVc e IVd. Nas reações do “tipo IVa”, os linfócitos Th1 libertam grandes quantidades de INF- γ que leva à ativação dos macrófagos, à produção de IgG1 e IgG3 e atuam como co-estimulador para respostas pró-inflamatórias – através do TNF- α e de IL-12 – e para respostas por parte dos linfócitos T CD81. As reações do “tipo IVb” correspondem às reações mediadas por linfócitos Th2 que secretam IL-4, IL-5 e IL-13 induzindo a produção de IgE e IgG4 por parte dos linfócitos B, resposta dos eosinófilos e dos mastócitos e desativação de macrófagos. Nas reações do “tipo IVc” os linfócitos T atuam com células efetoras migrando para o tecido e matando as células do tecido alvo através do mecanismo de Perforina/Granzima B e/ou FasL, como por exemplo, hepatócitos ou queratinócitos. Nas reações do “tipo IVd” observa-se uma infiltração de neutrófilos como resultado da atividade dos linfócitos T.^[1]

O quadro clínico de qualquer tipo de reação dependerá da função dos linfócitos T dominantes e das características do recrutamento das células efectoras.^[11]

2.3.5. Reação mediada por anticorpos

Derivado do metabolismo do fármaco formam-se metabolitos instáveis que se podem ligar a macromoléculas ou proteínas, o que leva a um efeito tóxico direto ao nível da pele ou do fígado. Os aductos de proteína formados podem ser reconhecidos como Ag pelo sistema imune, ativando-o e levando à produção de Ac e de uma resposta imune mediada por células que vai levar à destruição das estruturas da pele ou dos hepatócitos. A maior parte das vezes a lesão hepática provocada pelo fármaco desaparece ou fica quiescente quando é retirado o fármaco.^{[11][12]}

2.3.6. Reação não imunológica

A manifestação das reações mediadas por mecanismos não alérgicos é similar às manifestações das reações mediadas por IgE, sendo intituladas de “Reações pseudo-alérgicas”. Um dos exemplos das manifestações clínicas deste tipo de reações é a urticária. Contudo, o seu mecanismo específico não é conhecido.^[11]

3. Stevens-Johnson e Necrose Epitelial Tóxica

A síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a Necrose Epitelial Tóxica (TEN) são caracterizadas por um estado agudo, estando muitas vezes, associadas a RAMs cutâneas. Estas lesões resultam da morte dos queratinócitos que levam à separação das camadas da pele na junção dermo-epidérmica, produzindo um efeito de pele escaldada.^[13] O aparecimento deste tipo de lesões é, frequentemente, após um tempo de latência que consiste em 4 a 8 dias após a administração do fármaco podendo, raramente, estender-se para além das 8 semanas.^[11] Os primeiros 2 meses de tratamento com o fármaco é o período de maior risco para o desenvolvimento de sintomas. O curso destas reações é imprevisível, podendo ter uma rápida progressão.^[13] SJS e TEN apresentam um impacto significativo na saúde pública como resultado da sua elevada mortalidade (20% a 25%) e incapacidade física provocada.^[14]

O diagnóstico diferencial das duas reações adversas é dependente da área de extensão das lesões cutâneas. Assim, SJS é definido como lesões cutâneas que afetam até 10% da superfície corporal, TEN é definido como lesões cutâneas que afetam mais de 30%

da superfície corporal e entre os 10% e os 30% de superfície corporal afetada é considerada uma sobreposição entre SJS e TEN. As lesões cutâneas podem, também, afetar as mucosas, como por exemplo, os lábios, a mucosa oral, a mucosa genital e a conjuntiva, podendo ser acompanhadas de febre, mialgias, artralgias, falha de algum órgão ou sépsis.^[11]

SJS e TEN podem afetar pessoas de todas as idades e etnias. Enquanto TEN tem uma incidência maior na população feminina, SJS afeta majoritariamente a população masculina. Também a idade afeta o desenvolvimento deste tipo de RAM, sendo maior o risco de incidência em idades mais avançadas.^[13] A incidência de SJS/TEN aparenta ter uma predisposição genética associada a um fármaco específico e varia conforme a etnia do doente.^[11] Um exemplo é o Alopurinol que associado ao gene HLA-B5801 induz SJS/TEN em europeus, chineses e coreanos, com maior associação em chineses e coreanos e uma associação mais reduzida em europeus.^{[11][15]} Também os genes HLA-B1502 e HLA-B5801 estão associados ao desenvolvimento de SJS/TEN. O gene HLA-B1502 está associado à indução do síndrome pela Carbamazepina, majoritariamente em chineses (35%) e numa percentagem menor em europeus (6%), enquanto que o gene HLA-B5801 está associado à indução do síndrome pelo Alopurinol em chineses, japoneses e australianos.^[15] Entre outros fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento deste tipo de reações adversas cutâneas podemos contar a existência de co-morbilidades, polimedicação, imunossupressão e uso concomitante de radioterapia e anticonvulsivos.^[13]

Cerca de 50% a 80% dos casos de SJS e de 80% dos casos de TEN são desencadeados pelo uso de medicamentos e os restantes casos têm origem em infeções e outras co-morbilidades. Infeções com *Herpes Simplex Virus* (HSV), *Epstein-Barr Virus* (EBV) *Vírus da imunodeficiência humana* (HIV), micobactérias, micoplasmas e malária podem estar na sua origem.^[13]

Baseado nos estudos RegisSCAR/EuroSCAR, os medicamentos com elevado, moderado e baixo risco de desencadear SJS e TEN estão ordenados como indicado na tabela I.^[13]

Tabela 1 – Risco de desencadear SJS/TEN.

| | |
|-----------------------|--|
| Risco Elevado | Alopurinol, Carbamazepina, Cotrimoxazol, Sulfonamidas, Lamotrigina, Nevirapina, Fenobarbital, Meloxicam |
| Risco Moderado | Cefalosporinas, Macrólidos, Quinolonas, Tetraciclina, Diclofenac |
| Risco Baixo | β -bloqueadores, IECA (inibidores da enzima de conversão da Angiotensina), BEC (bloqueadores da entrada de cálcio), Diuréticos Tiazídicos, Ibuprofeno |

SJS/TEN são reações de hipersensibilidade do tipo IV, isto é, mediadas por linfócitos T citotóxicos. O mecanismo pelo qual se desencadeia este tipo de reações ainda não é totalmente conhecido. A IL-2, encontrada no líquido das vesículas formadas, desempenha um papel importante na ativação dos linfócitos T, já o FasL tem um papel na indução da apoptose dos queratinócitos. Também a Granulinsina está envolvida na apoptose dos queratinócitos, estando intimamente ligada com a severidade da lesão cutânea.¹¹

As lesões cutâneas são atípicas e assemelham-se com dois anéis concêntricos. O *rash* inicia-se na face e na zona do tronco com posterior generalização pelo corpo, podendo atingir a zona palmoplantar. As lesões tornam-se roxas e inicia-se, então, o destacamento da pele, dando origem a vesículas. O sinal de Nikolsky's – epiderme necrosada destaca-se quando sujeita a pressão lateral – é positivo na pele lesionada. O envolvimento das mucosas pode preceder ou seguir o envolvimento da pele e pode afetar a mucosa oral, genital, ocular e vias respiratórias.^{12,13}

A perda de integridade da pele como barreira cutânea vai gerar um aumento de infecções bacterianas secundárias, assim como desequilíbrios eletrolíticos e térmicos.¹³

4. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

DRESS é uma reação de hipersensibilidade do tipo IV com o envolvimento dos linfócitos T, no entanto a sua patogénese ainda não é bem conhecida. Uma hipótese para a sua patogénese é que resulte da interação de vários fatores, entre eles uma deficiência na renovação das enzimas associadas ao processo, a associação com o alelo HLA (*Human Leukocyte Antigen*) e a associação com uma reativação viral, principalmente pelos vírus HHV-6

(*Human herpesvirus 6*), EBV (*Epstein-Barr virus*), CMV (*Cytomegalovirus*), HHV-7 (*Human herpesvirus 7*).^[16]

A deficiência no gene da enzima responsável pelo metabolismo do fármaco, a sobrecarga da capacidade de renovação da enzima e a acumulação de metabolitos devido a falha renal ou hepática, podem levar ao aparecimento de DRESS, como resultado de um mau funcionamento enzimático.^[17] A associação com HLA-A e HLA-B permite determinar a suscetibilidade individual para a ocorrência de DRESS. Existe uma forte associação entre os genes HLA-B1502 e HLA-B5801 e a indução de DRESS pelo Alopurinol, o gene HLA-B1301 e a indução de DRESS pela Carbamazepina e o gene HLA-B5701 e a indução de DRESS pelo Abacavir.^{[15][17]} Por fim, a reativação viral pode ter um papel muito importante na patogênese da DRESS. A reativação de vírus dá lugar a um aumento dos linfócitos T.^[17] Os linfócitos T CD4+ e CD8+ produzem citocinas pró-inflamatórias, entre as quais INF- γ , TNF- α , IL-5, IL-6 e granulosa que estão presentes na fase aguda da doença e contribuem para a severidade das lesões cutâneas. Estas citocinas estão envolvidas nos processos de apoptose dos queratinócitos e consequente necrose epidérmica, sendo, então, responsáveis pelo aparecimento das lesões cutâneas. Os eosinófilos infiltram-se nos órgãos sistémicos, sendo, também, responsáveis pelas lesões tecidulares a nível sistémico.^[12]

Este tipo de reações manifesta-se com o aparecimento de erupções cutâneas, alterações hematológicas – entre as quais aumento dos eosinófilos – e o envolvimento sistémico de um número variado de órgãos, podendo destacar-se o fígado, os rins, os pulmões ou o coração.^{[11][18]} Os sintomas podem manifestar-se duas a seis semanas após o início do tratamento com alguns fármacos (Tabela 2), maioritariamente anticonvulsivantes aromáticos e sulfonamidas.^{[17][18]} Estima-se que a incidência de DRESS seja de 1 caso em cada 10 000 expostos a anticonvulsivantes, como por exemplo a Carbamazepina. Muitos estudos concluíram que não existe uma relação entre a incidência e o sexo ou a idade; no entanto *Kardaun et al.* descrevem uma predominância na população feminina (relação homem/mulher de 0,80).^[17]

Tabela 2 – Fármacos com risco de desencadear DRESS.

| | |
|---------------|---------------------|
| Carbamazepina | Nevirapina |
| Fenitoína | Alopurinol |
| Fenobarbital | Salazosulfapiridina |
| Lamotrigina | Minociclina |
| Abacavir | |

Os sintomas têm um início abrupto, caracterizando-se por febre alta (superior a 38,0°C) acompanhada do aparecimento de *rash* cutâneo. As erupções cutâneas têm início na face e na parte superior do tronco, expandindo-se posteriormente pelo corpo. Numa fase inicial as lesões cutâneas apresentam-se na forma edema com pústulas de tamanho reduzido que podem evoluir para dermatite esfoliativa caso não seja interrompido o tratamento com o fármaco responsável pela reação. Ao contrário de SJS/TEN as mucosas são afetadas numa percentagem minoritária, permitindo fazer a diferenciação entre as patologias. Pode, também, ser detetado numa fase precoce do desenvolvimento da doença linfadenopatias e xerostomia.¹⁷⁾

Os órgãos mais frequentemente envolvidos são o fígado, seguido dos rins, dos pulmões e por último do coração. As alterações hepáticas mais frequentes prendem-se com o aumento do valor de ALT (alanina aminotransferase). A característica principal desta patologia é a alteração dos linfócitos e eosinófilos. A eosinofilia que caracteriza esta patologia pode manter-se até uma a duas semanas após os valores das enzimas hepáticas voltarem ao valor normal.¹⁷⁾

Para um correto diagnóstico de DRESS, têm que estar presentes pelo menos três dos critérios apresentados na tabela 3.^{11,17)}

Tabela 3 – Critérios para o diagnóstico de DRESS.

| |
|--|
| Rash cutâneo |
| Fármaco suspeito de provocar reação adversa |
| Febre superior a 38°C |
| Alterações hematológicas (linfócitos atípicos, eosinofilia, trombocitopenia) |
| Envolvimento de órgão |
| Aumento de nódulo linfático |

5. Drug Induced Liver Injury

DILI é uma reação de hipersensibilidade a um fármaco que se caracteriza por uma alteração nos parâmetros bioquímicos como resultado de uma resposta à exposição, intencional ou não, a um fármaco.¹⁹⁾ O diagnóstico de DILI como reação de hipersensibilidade é dificultado pela sua semelhança a outras lesões hepáticas com causas variadas, contribuindo para a sua sub-notificação.^{19,20)} Assim, DILI é caracterizada pelo

aumento dos valores das Transaminases (ALT e AST), da Bilirrubina ou da Fosfatase Alcalina (ALP) em dois valores acima do valor normal de cada parâmetro.¹⁹⁾

A hepatotoxicidade causada pelos fármacos é característica de cada um. Assim, podemos considerar DILI Hepatocelular, DILI Colestática ou DILI mista. A DILI Hepatocelular é caracterizada pelo aumento dos valores de ALT, a DILI Colestática é caracterizada pelo aumento dos valores de ALP e a DILI mista é caracterizada pelo aumento dos valores de ALT e ALP.¹⁹⁾

A manifestação da patologia pode passar pela assintomatologia, com maior frequência, ou pelo aparecimento de sintomas como náuseas, vômitos, anorexia, dor no quadrante superior direito, *rash* cutâneo, icterícia ou ascite.¹⁹⁾

O mecanismo pela qual DILI se desenvolve não é conhecido na totalidade.¹⁹⁾ A reação imune que dá origem a DILI é desencadeada por neoantigénios apresentados ao Complexo Major de Histocompatibilidade classe II. Estes neoantigénios são formados por aductos fármaco-proteína, oriundos do metabolismo do fármaco e a sua interação com proteínas do hospedeiro. O estado agudo da patologia advém de mecanismos adicionais, como por exemplo inibição de transportadores, *stress* oxidativo, lesões mitocondriais e citocinas pró-inflamatórias.²¹⁾ Conforme a sua etiologia intrínseca ou idiossincrática o mecanismo vai ser diferente. A DILI de etiologia intrínseca, dependente da dose, origina hepatotoxicidade através da acumulação de aductos fármaco-proteína, no organismo. Um exemplo é o Paracetamol que, pela acumulação do seu metabolito N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI) diminui a regeneração da Glutathiona, dando origem a *stress* oxidativo e consequente morte celular. A DILI de etiologia idiossincrática não está tão amplamente estudada, sendo maior a lacuna no seu conhecimento. O estado inflamatório é uma hipótese para a sua causa. A libertação de Lipopolissacarídeos (LPS), como resultado do estado inflamatório, em conjunto com os metabolitos resultantes da transformação do fármaco, desencadeiam lesões a nível hepático. O Diclofnac de Sódio é um exemplo de fármacos que podem desencadear DILI.¹⁹⁾

A baixa incidência de DILI pode ser explicada através dos mecanismos de tolerância existentes no fígado. Para que se desencadeie um processo de DILI os mecanismos de defesa do fígado estão deficientes ou estamos perante uma situação de suscetibilidade individual.¹⁹⁾ Tendo em conta a sua origem, DILI pode ser classificada como intrínseca ou como idiossincrática.⁷⁾

A reação do tipo intrínseca é previsível e dose-dependente, caracterizando-se por uma resposta a uma exposição intencional a um fármaco.^{7,19)} Tendo em atenção o perfil

farmacocinético do fármaco administrado, quanto maior a dose administrada, maior o risco de desenvolvimento de reação adversa. Este tipo de reação pode, então, ser caracterizada como reação de toxicidade a um fármaco. Devido à sua previsibilidade as reações intrínsecas apresentam uma baixa mortalidade, uma vez que podem ser detetadas através da monitorização do doente. A tabela 4 apresenta os fármacos capazes de desenvolver DILI intrínseca.⁷¹

Tabela 4 – Fármacos relacionados com a incidência de DILI intrínseca.

| |
|---------------|
| Acetaminofeno |
| Amiodarona |
| Ciclosporina |
| Tetraciclina |
| Metotrexato |

A reação do tipo idiosincrática não é dose-dependente e caracteriza-se por uma resposta não intencional do organismo à exposição a um fármaco, resultando da combinação de diversos fatores de risco individuais.^{71,191}

Entre outros, os fatores que contribuem para a suscetibilidade individual a DILI são: idade, género, consumo de bebidas alcoólicas, infeções por HIV, Hepatite B e Hepatite C, estado nutricional, polimedicação, polimorfismo genético e dose administrada.^{71,191} O género feminino e idade superior a 55 anos são fatores de risco para o desenvolvimento de DILI, não se podendo generalizar. O consumo de álcool, a má nutrição e a infeção por vírus contribuem para a depleção de Glutathione, diminuindo o sistema de regeneração do fígado, o que leva a uma acumulação de radicais livres e consequente *stress oxidativo*, o que representa um fator de risco. A polimedicação apresenta um risco elevado de interações fármaco-fármaco e fármaco-organismo, contribuindo para um maior risco de hepatotoxicidade. O polimorfismo genético a nível das enzimas hepáticas e proteínas transportadoras vão determinar a velocidade de metabolização e excreção dos fármacos e seus metabolitos, contribuindo para a sua acumulação e posterior efeito tóxico a nível hepático. A presença do gene HLA-B5701 (5% da população) aumenta o risco de DILI para a indução de DILI pela Flucloxacilina, um antibiótico utilizado a nível Europeu. A administração de um fármaco numa dose 50mg superior à estipulada representa, também, um risco para o desenvolvimento de DILI.¹⁹¹

Os fármacos mais relacionados com o aparecimento de DILI são os antibióticos, variando a sua classe com a área geográfica. Na Europa, a Amoxicilina e a Flucloxacilina

apresentam maior relação com o aparecimento desta reação de hipersensibilidade, seguindo-se o Paracetamol.¹⁹⁾ Também anti-inflamatórios não esteroides e anticonvulsivos estão na origem deste tipo de reações de hipersensibilidade.⁷⁾

6. Métodos

Os dados utilizados pertencem à base de dados da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) e dizem respeito ao período entre janeiro de 2009 e dezembro de 2014. Para a sua recolha foi utilizado o *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query* (versão 17.1). MedDRA é um dicionário de terminologia médica desenvolvido na década de 1990 pela *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* com o objetivo de uniformizar a terminologia médica, por forma a permitir a globalização da informação. A informação é organizada segundo uma classificação hierárquica de termos médicos.^{22,23)}

Para a pesquisa de informação utilizando o MedDRA foi necessário aplicar dois termos *Standardised MedDRA Queries (SMQs)*. Para a recolha de dados de SJS, NET e DRESS utilizou-se o termo SMQ “*Hypersensitivity*” (*Narrow Scope Preferred Terms*), enquanto que para a recolha de dados de DILI o termo SMQ utilizado foi “*Hepatic disorders*”. Por forma a aumentar a especificidade do termo SMQ “*Hepatic disorders*”, utilizaram-se dois subtermos com menor posição hierárquica “*Drug-related hepatic disorders— comprehensive search*” (*Narrow Scope*) e “*Drug-related hepatic disorders—severe events only*” (*Narrow Scope*). Desta forma excluem-se problemas hepáticos de origem congénita, familiar, neonatal, infecciosa, relacionado com o consumo de álcool e relacionado com a gravidez.

7. Resultados

No período de janeiro de 2009 e dezembro de 2014 foram reportadas à UFC um total de 1278 notificações, das quais 430 de reações de hipersensibilidade e 17 de problemas hepatobiliares. De entre as 430 notificações de reações de hipersensibilidade reportadas, 3 casos estão relacionados com SJS, 2 casos com NET e 7 casos com DRESS. Quanto às 17 notificações de problemas hepatobiliares reportadas, apenas 2 delas estão relacionados com DILI.

Os três casos de SJS reportados foram descritos em dois doentes de género masculino e uma doente de género feminino, com idades entre os 36-76 anos, representando uma prevalência de 0,23%. As RAM's têm como medicamentos suspeitos fármacos pertencentes a diferentes grupos terapêuticos, entre eles fármacos anti-infecciosos (Nevirapina, Sulfametoxazol + Trimetoprim), fármacos do sangue (Dabigatrano) e fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (Celecoxib). Esta RAM encontra-se descrita no RCM dos medicamentos supra indicados, à exceção do Dabigatrano, para o qual não se encontra descrita. No caso da notificação com a Nevirapina como medicamento suspeito, a causalidade da reação é identificada como "Possível". A causalidade para os três medicamentos suspeitos, no caso da notificação com o Dabigatrano, o Sulfametoxazol + Trimetoprim e o Celecoxib, é "Provável". Para a notificação com o Sulfametoxazol + Trimetoprim como medicamentos suspeitos, a causalidade identificada é "Definitiva". Quanto à gravidade da reação nos três casos reportados, todos são classificados como "Grave", uma vez que levou à hospitalização, pôs em risco a vida do doente e, num dos casos, levou à morte do doente.

Os dois casos de NET reportados foram descritos em dois doentes de género masculino e com idades entre 38-63 anos, representando uma prevalência de 0,16%. Os medicamentos suspeitos de desencadear esta RAM pertencem a diferentes grupos terapêuticos, entre eles fármacos anti-infecciosos (Sulfametoxazol + Trimetoprim), fármacos do sangue (Dabigatrano), fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (Celecoxib) e fármacos para o aparelho locomotor (Alopurinol). Esta RAM encontra-se descrita no RCM dos medicamentos referidos, à exceção do Dabigatrano, para o qual não se encontra descrita. No caso da notificação com o Dabigatrano, o Sulfametoxazol + Trimetoprim e o Celecoxib como medicamentos suspeitos, a causalidade da reação é identificada como "Provável". A causalidade da reação ao Alopurinol foi identificada como "Definitiva". Para os dois casos reportados a gravidade das reações é classificada como "Grave", uma vez que levou à hospitalização, pôs em risco a vida do doente e, num dos casos, levou à morte do doente.

Relativamente aos sete casos de DRESS reportados, estes foram descritos em quatro doentes de género masculino e três doentes de género feminino, com idades entre os 21-70 anos, representando uma prevalência de 0,55%. As RAM's têm como medicamentos suspeitos fármacos pertencentes a diferentes grupos terapêuticos, entre eles fármacos para o aparelho locomotor (Ranelato de Estrôncio, Alopurinol) e fármacos para o sistema nervoso central (Carbamazepina). Esta RAM encontra-se descrita no RCM de todos os medicamentos referidos. No caso da notificação com o Ranelato de Estrôncio como medicamento suspeito, a causalidade da reação é identificada como "Provável". A

causalidade das quatro reações de hipersensibilidade ao Alopurinol é identificada como “Provável” e “Definitiva”. Por fim, a causalidade das duas reações de hipersensibilidade à Carbamazepina é identificada como “Definitiva”. Quanto à gravidade da reação nos sete casos reportados, todos são classificados como “Grave”, uma vez que levou à hospitalização e pôs em risco a vida do doente.

Por último, os dois casos de DILI reportados foram descritos em dois doentes de género masculino, com idades entre os 70-85 anos, representando uma prevalência de 0,16%. As RAM's têm como medicamentos suspeitos fármacos pertencentes a diferentes grupos terapêuticos, entre eles fármacos anti-infecciosos (Sulfametoxazol + Trimetoprim) e fármacos do sangue (Dabigatrano). Esta RAM encontra-se descrita no RCM de todos os medicamentos referidos. No caso da notificação com o Dabigatrano como medicamentos suspeitos, a causalidade da reação é identificada como “Provável”. Para a notificação com o Sulfametoxazol + Trimetoprim como medicamentos suspeitos, a causalidade identificada é “Definitiva”. Relativamente à gravidade da reação dos dois casos reportados, todos são classificados como “Grave”, uma vez que levou à hospitalização e pôs em risco a vida do doente.

A tabela 5 apresenta um resumo das características das notificações de reações de SJS, NET, DRESS e DILI reportadas à UFC durante o período de janeiro de 2009 a dezembro de 2014.

Tabela 5 – Resultados.

| RAM | Género | Idade | Medicamento Suspeito | Conhecimento Prévio | Causalidade | Gravidade |
|-------|-----------|-------|---|---------------------|-------------|-----------|
| | Masculino | 36 | Nevirapina | Descrito | Possível | Grave |
| SJS | Masculino | 63 | Dabigatrano; Sulfametoxazol + Trimetoprim; Celecoxib | Não Descrito | Provável | Grave |
| | Feminino | 76 | Sulfametoxazol + Trimetoprim | Descrito | Definitiva | Grave |
| NET | Masculino | 63 | Dabigatrano; Sulfametoxazol + Trimetoprim; Celecoxib | Não Descrito | Provável | Grave |
| | Masculino | 38 | Alopurinol | Descrito | Definitiva | Grave |
| | Feminino | 66 | Ranelato de estrôncio | Descrito | Provável | Grave |
| | Masculino | 70 | Carbamazepina | Descrito | Definitivo | Grave |
| DRESS | Feminino | 47 | Alopurinol | Não Descrito | Definitivo | Grave |
| | Masculino | 27 | Alopurinol | Não Descrito | Provável | Grave |
| | Masculino | 21 | Carbamazepina | Descrito | Definitivo | Grave |
| | Masculino | 66 | Alopurinol | Descrito | Definitivo | Grave |
| | Feminino | 65 | Alopurinol | Descrito | Provável | Grave |
| | Masculino | 70 | Dabigatrano | Descrito | Provável | Grave |
| DILI | Masculino | 85 | Sulfametoxazol + Trimetoprim | Descrito | Definitivo | Grave |

8. Conclusão

Para a presente análise de reações de hipersensibilidade a medicamentos, os dados recolhidos pertencem a um período de janeiro de 2009 a dezembro de 2014 e foram cedidos pela UFC. Foram reportadas um total de 1278 notificações de RAM, das quais 3 relativas a SJS (prevalência de 0,23%), 2 relativas a NET (prevalência de 0,16%), 7 relativas a DRESS (prevalência de 0,55%) e 2 relativas a DILI (prevalência de 0,16%). A ocorrência destas RAM's incide maioritariamente numa população masculina e com uma média de idades de 57 anos. A notificação das reações de hipersensibilidade a medicamentos é conduzida maioritariamente por médicos. Os medicamentos com suspeita de desencadear RAM foram maioritariamente fármacos anti-infecciosos (Nevirapina, Sulfametoxazol + Trimetoprim), fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (Celecoxib), fármacos do sangue (Dabigatrano), fármacos para o aparelho locomotor (Alopurinol, Ranelato de Estrôncio) e fármacos para o sistema nervoso central (Carbamazepina).

Todas as notificações reportadas possuem um grau de gravidade de “Grave” e todas apresentam conhecimento prévio, à exceção das reações de SJS e NET associadas com a administração de Dabigatrano. A causalidade das RAM relativamente ao medicamento suspeito é maioritariamente “Definitiva” e “Provável”, o que revela uma forte ligação entre a administração do fármaco suspeito com a ocorrência de RAM.

Concluindo, unidades de farmacovigilância, como a UFC, onde são reportadas reações adversas a medicamentos representam uma fonte muito importante de informação da segurança dos medicamentos após a sua introdução no mercado e o seu uso sob condições não controladas. Desta forma é possível concluir à cerca da segurança dos medicamentos para a população, procedendo à sua retirada do mercado se assim for necessário.

Bibliografia

[1] - **Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013.** [consultado a 12-01-2017]. Disponível em http://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/05/Diretiva_2013_55_EU.pdf.

[2] - POMBEIRO A. - **Técnicas e Operações Unitárias em Química Laboratorial.** 4ª Edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. 972-31-0366-4.

[3] - KONGKAEW C., NOYCE P.R., ASHCROFT D.M. - **Hospital Admissions Associated with Adverse Drug Reactions: A Systematic Review of Prospective Observational Studies.** *The Annals of Pharmacotherapy*, 42 (2008) 1017-1025.

[4] - EDWARDS I.R, ARONSON J.K. - **Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management.** *The Lancet*, 356 (2000) 1255-1259.

[5] - COSTA, M.J. - **Caracterização de reacções adversas a medicamentos notificadas à Unidade de Farmacovigilância do Norte pelo Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de São João do Porto.** FMUP 2012.

[6] - AHMAD S.R. - **Adverse drug event monitoring at the Food and Drug Administration.** *J Gen Intern Med*, 18 (2003) 57-60.

[7] - IASELLA CARLO J., JOHNSON HEATHER J., DUNN MICHAEL A. - **Adverse Drug Reactions Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic).** *The Clinics Liver*, 16 (2016) 1089-3261.

[8] - MONTASTRUC J.L. *et al.* - **Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods.** *Joint Bone Spine*, 73 (2006) 629-632.

[9] - **Diretiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010.** [consultado a 22-01-2017]. Disponível em https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf.

[10] - **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment.** [consultado a 29-01-2017]. Disponível em http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOCausality_assessment.pdf.

[11] - WEDI B. - **Definitions and mechanisms of drug hypersensitivity.** *Expert Reviews Clin. Pharmacol*, 3 (2010) 539-551.

[12] - MARTINS GONÇALO M.M. - **Cutaneous adverse drug reactions contributions to understand pathophysiologic mechanisms involved in delayed reactions.** FMUC 2014.

[13] - WONG A., MALVESTITI A.A., HAFNER M.F.S. - **Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review.** Rev Assoc Med Bras, 62 (2016) 468-473.

[14] - MOCKENHAUPT M. *et al.* - **Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study.** Journal of Investigative Dermatology, 128 (2008) 35-44.

[15] - JOHNSON J., ELLINGROD V., KROETZ D., KUO G. - **Pharmacogenomics: Applications to Patient Care.** 3ª Edição. Kansas: American College of Clinical Pharmacy, 2015.

[16] - CHOUDHARY S. *et al.* - **Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome.** The Journal of clinical and aesthetic dermatology, 6 (2013) 31-37.

[17] - SHIOHARA T, KANO Y. - **Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management.** Expert Opinion on Drug Safety, 16 (2017) 139-147.

[18] - MENTER T, TZANKOV A. - **Drug Reaction, Eosinophilia, and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome associated with allopurinol leading to acute necrotizing eosinophilic myocarditis and death due to papillary muscle rupture.** J Allergy Clin Immunol Pract, 4 (2016) 1262-1264.

[19] - DEVARBHAVI H. - **An Update on Drug-induced Liver Injury.** Journal Of Clinical And Experimental Hepatology, 2 (2012) 247-259.

[20] - GOODMAN ZD. - **Phenotypes and Pathology of Drug-Induced Liver Disease.** The Clinics Liver, 21 (2016) 89-101.

[21] - KULLAK-UBLICK G.A. *et al.* - **Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment.** BMJ, 66 (2017) 1154-1164.

[22] - <https://www.meddra.org>. [consultado a 03-09-2017]

[23] - GAHR M. *et al.* - **Drug-Induced Liver Injury Associated With Antidepressive Psychopharmacotherapy: An Explorative Assessment Based on Quantitative Signal Detection Using Different MedDRA Terms.** The Journal of Clinical Pharmacology, 56 (2016) 769-778.

Imagem de capa - <https://pixabay.com/pt/cura-droga-frio-dose-a-doenca-1006810/>
[consultado a 03-09-2017]

Anexos

Anexo I - Ficha de Preparação de Manipulados



**Ficha de Preparação de Medicamentos
Manipulados**

Pomada de Ácido salicílico a 6%

Forma Farmacêutica: Pomada propriamente dita

Data de Preparação: 27 de Fevereiro de 2017

Nº Lote:07/17 Quantidade a preparar: 100 g

| <u>Matérias-Primas</u> | <u>Lote nº</u> | <u>Origem</u> | <u>Farmacopeia</u> | <u>Quantidade para 100 g (ml)</u> | <u>Quantidade calculada</u> | <u>Quantidade pesada</u> | <u>Rubrica Operador e data</u> | <u>Rubrica Supervisor e data</u> |
|------------------------|----------------|---------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Ácido salicílico | 150346 | Acofarma | FP 9 | 6 g | 6 g | 6 g | 11.01.2017 | 27.02.2017 |
| Vaselina sólida | 121112 | acofarma | FP 9 | 93g | 93g | 93 g | 11.01.2017 | 27.02.2017 |
| Vaselina líquida | 130702 | Acofarma | FP 9 | qb g | 1 g | 1 g | 11.01.2017 | 27.02.2017 |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

Fontes bibliográficas: FGP 2001 e FP 9

Operador: Rita Data: 27.02.2017

Diretor Técnico: _____ Data: 27.02.2017

IMP.10

Preparação

| | |
|--|------|
| 1. limpar a placa de espatulação com álcool a 70. | Rita |
| 2. após pesagem das matérias primas, incorporar aos poucos, por espatulação, o ácido salicílico na vaselina líquida. | Rita |
| 3. incorporar, por espatulação, a mistura preparada no ponto anterior em pequenas quantidades na vaselina sólida. | Rita |
| 4. espatular até obtenção de uma pomada com aspecto homogéneo. | Rita |
| 5. lavar a placa de espatulação e os restantes utensílios utilizados. | Rita |
| 6. secar o material. | Rita |
| 7. Proceder ao controlo de qualidade. | Rita |
| 8. Embalar e rotular. | Rita |
| 9. | |
| 10. | |
| 11. | |
| 12. | |
| 13. | |
| 14. | |
| 15. | |

IMP.10

Operador: Rita Data : 27.02.2017

Diretor Técnico: _____ Data: 27.02.2017

Aparelhagem usada: Balança Analítica**Embalagem**

Tipo de Embalagem: Boião de plástico

Capacidade do recipiente: 100 g

| <u>Material de Embalagem</u> | <u>Nº Lote</u> | <u>Origem</u> |
|-------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Boião de plástico | | Aponorm |
| | | |
| | | |

Condições de Conservação: Embalagem estanque e opaca, ao abrigo da luz e em local seco e fresco.

Prazo de Utilização: 90 dias

Rotulagem

- 1) Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
- 2) Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Farmácia Oudinot – Rua Eng. Oudinot, 28 3800-172 Aveiro Telefone: 234 423 644
 Dir. Téc.: Dra. Mariana Lopes Pinho Médico Prescritor:
 Utente:

Pomada de Ácido salicílico a 6%

Quantidade dispensada: 100g

Uso externo

Data de Preparação: 27.02.2017

Prazo de utilização: 90 dias

Condições de Armazenamento: Frasco bem fechado, temperatura ambiente.

Nº lote: 7/17

Manter fora do alcance das crianças.

IMP.10

Operador: Rita Data: 27.02.2017

Diretor Técnico: _____ Data: 27.02.2017

Verificação

| <u>Ensaio</u> | <u>Especificações</u> | <u>Resultado</u> | <u>Operador</u> |
|----------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------|
| aspecto | homogénea | conforme | Rita |
| cor | branca | conforme | Rita |
| odor | característico a vaselina | conforme | Rita |
| quantidade | 50 g +/- 5% | conforme | Rita |
| | | | |

Aprovado XRejeitado Operador: Rita

Supervisor: _____

Dados de identificação

Nome do utente: Maria de Lurdes GAspar Sequeira OLiveira

Médico Prescritor: Dr. Pedro Masson Batista

Anotações:

Operador: Rita Data: 27.02.2017

Diretor Técnico: _____ Data: 27.02.2017

IMP.10

Anexo 2 - Estratificação do risco cardiovascular

CHECKSAÚDE

Estratificação do Risco Cardiovascular em 4 categorias.
(Refere-se a risco a 10 anos de evento cardiovascular fatal ou não fatal).



Factores que influenciam o prognóstico.

| Factores de Risco | Lesão Subclínica nos Órgãos-Alvo | Doenças Clínicas Associadas (DCA) | Diabetes mellitus |
|--|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Valores de pressão de pulso (diastol) - Idade (homens > 55 anos, mulheres > 65 anos) - Tabagismo - Glic. II 102-125 - Tolerância diminuída à glicose - Dislipidemia - História familiar de doença cardiovascular - Promete < 55 anos; Mulheres < 65 anos) - Obesidade (IMC > 30 kg/m² ou > 102 cm nas mulheres) - Sedentarismo | <ul style="list-style-type: none"> - Hipertrofia do ventrículo esquerdo (por ECG, > 125 mm²) - Microalbuminúria (> 30 mg/24h) - Ultra-estrutural evidência radiológica ou TAC indicando placa aterosclerótica (femoral e ilíaca, aorta, coronária) - Índice de pressão de pulso < 0,9 - Aumento da creatinina plasmática (> 1,3 mg/dL nos homens, 1,2-1,4 mg/dL nas mulheres) - Taxa de filtração glomerular (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²) ou de creatinina < 2,0 mg/min. | <ul style="list-style-type: none"> - Doença cardiovascular (IAM, angina, infarto, AVC, doença coronária, doença arterial periférica) - Doença cardíaca (miocárdio, aneurisma, insuficiência cardíaca) - Doença renal (insuficiência diabética ou crônica) > 1,4 mg/dL nos homens e > 1,2 mg/dL nos mulheres > 300 mg/24h) - Doença arterial periférica (trombose ou aneurisma) | <ul style="list-style-type: none"> - Glic. II > 126 mg/dL ou Glic. pp > 198 mg/dL |

Adaptado de ESC/ESC, 2007

Pressão Arterial (mmHg)

| Outros factores que influenciam o prognóstico | PAS 120-129 ou PAD 80-84 | PAS 130-139 ou PAD 85-89 | PAS 140-159 ou PAD 90-99 | PAS 160-179 ou PAD 100-109 | PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110 |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Sem outros factores de risco | Risco médio | Risco adicional médio | Risco adicional baixo | Risco adicional moderado | Risco adicional alto |
| 1-2 factores de risco | Risco adicional baixo | Risco adicional baixo | Risco adicional moderado | Risco adicional moderado | Risco adicional muito alto |
| 3 ou mais factores de risco, ou síndrome metabólica ou lesão subclínica nos órgãos-alvo ou diabetes | Risco adicional moderado | Risco adicional alto | Risco adicional alto | Risco adicional alto | Risco adicional muito alto |
| Doença cardiovascular ou renal estabelecida | Risco adicional muito alto |

Risco Adicional: ■ Baixo (<15%) ■ Moderado (15-20%) ■ Alto (20-30%) ■ Muito Alto (>30%)

PAS: Pressão Arterial Sistólica PAD: Pressão Arterial Diastólica

Síndrome Metabólica: definida por 3 dos seguintes 5 factores – obesidade abdominal, anomalia da glicemia em jejum; FA < 130/85 mmHg, C-HDL < 40 mg/dL nos homens e 40 mg/dL nas mulheres; TG > 150 mg/dL. As categorias Baixo, Moderado, Alto e Muito Alto referem-se ao risco a 10 anos de um evento cardiovascular fatal ou não fatal. As células com o termo "adicional" indicam um risco superior à Média. A linha a tracejado indica como a definição de hipertensão pode variar, de acordo com os níveis de RCV Global.

Adaptado de ESC/ESC, 2007

Score de risco cardiovascular em 10 anos

CHECKSAÚDE

Tabela Score: Risco a 10 anos de Doença Cardiovascular fatal em populações de baixo risco



Instruções para o uso da tabela:

- Use esta tabela para doentes sem manifestações clínicas evidentes de doença aterosclerótica, ou seja, que não tenham diabetes, lesões nos órgãos-alvo ou outras doenças clínicas associadas.
- Procure na tabela a célula que melhor descreve o seu doente em termos de sexo, idade e tabagismo. Em seguida, procure a célula mais próxima da respectiva PA sistólica e do valor de colesterol total. A cor da célula corresponde ao risco absoluto de morte por doença cardiovascular a 10 anos.
- O efeito da exposição aos factores de risco durante longos períodos de tempo pode ser determinado observando a tabela de baixo para cima na respectiva coluna. Esta análise pode ser usada para aconselhamento a indivíduos mais jovens.
- Os indivíduos que apresentarem risco baixo devem ser aconselhados a manter o seu nível. Os que apresentarem um risco igual ou superior a 3% ou que não atingirem este nível no prazo de 6 meses (mas antes de atingirem os 65 anos) devem ser alvo da máxima atenção.
- Para definir o risco relativo de um indivíduo, deve ser comparada a sua categoria de risco com a de um indivíduo não fumador da mesma idade, sexo, pressão arterial sistólica < 140 mmHg e colesterol total < 190 mg/dL.
- Esta tabela pode ser usada como indicador do efeito que as alterações em alguns factores de risco podem produzir na transição de uma categoria de risco para outra, por exemplo, quando o indivíduo pára de fumar ou reduz outros factores de risco.
- Em qualquer faixa etária, o risco parece menor para as mulheres do que para os homens mas, actualmente, morrem mais mulheres que homens de DCV. O risco das mulheres não é menor mas sim diferido em 10 anos.
- É importante referir que o RCV total pode ser superior ao indicado na tabela (consultar a tabela de risco por categoria de cor) nos seguintes casos:
 - à medida que o indivíduo se aproxima da categoria etária seguinte;
 - indivíduos assintomáticos com evidência de aterosclerose pré-clínica;
 - indivíduos com história de DCV prematura;
 - indivíduos com um grau significativo de disfunção renal;
 - indivíduos com níveis baixos de HDL, elevados de triglicéridos, tolerância diminuída à glucose e níveis elevados de proteína C-reativa, fibrinogénio, homocisteína, apolipoproteína B e LP(a);
 - indivíduos com obesidade abdominal e sedentários;
 - indivíduos com diabetes. **(multiplicar por 2 o risco calculado, nos homens e por 4, nas mulheres).**
- indivíduos com doença cerebrovascular **(multiplicar por 1,5 o valor do risco calculado).**
- estratos sociais mais desfavorecidos.

| Pressão Arterial Sistólica (mmHg) | Mulheres | | | | Homens | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------|---|-----------|---|---------------|----|-----------|----|----|----|----|----|----|
| | Não Fumadoras | | Fumadoras | | Não Fumadores | | Fumadores | | | | | | |
| 180 | 4 | 5 | 6 | 7 | 9 | 11 | 12 | 14 | 15 | 17 | 20 | 23 | 26 |
| 160 | 3 | 3 | 4 | 5 | 6 | 6 | 7 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 19 |
| 140 | 2 | 2 | 2 | 3 | 4 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 11 | 13 |
| 120 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 5 | 5 | 6 | 8 | 9 |
| 180 | 3 | 3 | 3 | 4 | 5 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 12 | 15 |
| 160 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 11 |
| 140 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 9 |
| 120 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 6 |
| 180 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 160 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 |
| 140 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 120 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 |
| 180 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | |
| 160 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | |
| 140 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | |
| 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | |
| 180 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | |
| 160 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | |
| 140 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | |
| 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |



Adaptado de DGS, 2006 e ESC, 2007.

MOD DFC-FD107 01

Tabela de avaliação de IMC

CHECKSAÚDE

Tabela de Avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC)

Aplicável a idades superiores a 18 anos



Peso (kg)

| Estatura (m) | 44 | 46 | 48 | 50 | 52 | 54 | 56 | 58 | 60 | 62 | 64 | 66 | 68 | 70 | 72 | 74 | 76 | 78 | 80 | 82 | 84 | 86 | 88 | 90 | 92 | 94 | 96 | 98 | 100 | 102 | 104 | 106 | 108 | 110 | 112 | |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 2.00 | 11.0 | 11.5 | 12.0 | 12.5 | 13.0 | 13.5 | 14.0 | 14.5 | 15.0 | 15.5 | 16.0 | 16.5 | 17.0 | 17.5 | 18.0 | 18.5 | 19.0 | 19.5 | 20.0 | 20.5 | 21.0 | 21.5 | 22.0 | 22.5 | 23.0 | 23.5 | 24.0 | 24.5 | 25.0 | 25.5 | 26.0 | 26.5 | 27.0 | 27.5 | 28.0 | |
| 1.98 | 11.2 | 11.7 | 12.2 | 12.8 | 13.3 | 13.8 | 14.3 | 14.8 | 15.3 | 15.8 | 16.3 | 16.8 | 17.3 | 17.9 | 18.4 | 18.9 | 19.4 | 19.9 | 20.4 | 20.9 | 21.4 | 21.9 | 22.4 | 23.0 | 23.5 | 24.0 | 24.5 | 25.0 | 25.5 | 26.0 | 26.5 | 27.0 | 27.5 | 28.1 | 28.6 | |
| 1.96 | 11.5 | 12.0 | 12.5 | 13.0 | 13.5 | 14.1 | 14.6 | 15.1 | 15.6 | 16.1 | 16.7 | 17.2 | 17.7 | 18.2 | 18.7 | 19.3 | 19.8 | 20.3 | 20.8 | 21.3 | 21.9 | 22.4 | 22.9 | 23.4 | 23.9 | 24.4 | 25.0 | 25.5 | 26.0 | 26.6 | 27.1 | 27.6 | 28.1 | 28.6 | 29.2 | |
| 1.94 | 11.7 | 12.2 | 12.8 | 13.3 | 13.8 | 14.3 | 14.9 | 15.4 | 15.9 | 16.5 | 17.0 | 17.5 | 18.1 | 18.6 | 19.1 | 19.7 | 20.2 | 20.7 | 21.3 | 21.8 | 22.3 | 22.9 | 23.4 | 23.9 | 24.4 | 25.0 | 25.5 | 26.0 | 26.6 | 27.1 | 27.6 | 28.2 | 28.7 | 29.2 | 29.8 | |
| 1.92 | 11.9 | 12.5 | 13.0 | 13.6 | 14.1 | 14.6 | 15.2 | 15.7 | 16.3 | 16.8 | 17.4 | 17.9 | 18.4 | 19.0 | 19.5 | 20.1 | 20.6 | 21.2 | 21.7 | 22.2 | 22.8 | 23.3 | 23.9 | 24.4 | 25.0 | 25.5 | 26.0 | 26.6 | 27.1 | 27.7 | 28.2 | 28.8 | 29.3 | 29.8 | 30.4 | |
| 1.90 | 12.2 | 12.7 | 13.3 | 13.9 | 14.4 | 15.0 | 15.5 | 16.1 | 16.6 | 17.2 | 17.7 | 18.3 | 18.8 | 19.4 | 19.9 | 20.5 | 21.1 | 21.6 | 22.2 | 22.7 | 23.3 | 23.8 | 24.4 | 24.9 | 25.5 | 26.0 | 26.6 | 27.1 | 27.7 | 28.3 | 28.8 | 29.4 | 29.9 | 30.5 | 31.0 | |
| 1.88 | 12.4 | 13.0 | 13.6 | 14.1 | 14.7 | 15.3 | 15.8 | 16.4 | 17.0 | 17.5 | 18.1 | 18.7 | 19.2 | 19.8 | 20.4 | 20.9 | 21.5 | 22.1 | 22.6 | 23.2 | 23.8 | 24.3 | 24.9 | 25.4 | 26.0 | 26.6 | 27.2 | 27.7 | 28.3 | 28.9 | 29.4 | 30.0 | 30.6 | 31.1 | 31.7 | |
| 1.86 | 12.7 | 13.3 | 13.9 | 14.5 | 15.0 | 15.6 | 16.2 | 16.8 | 17.3 | 17.9 | 18.5 | 19.1 | 19.7 | 20.2 | 20.8 | 21.4 | 22.0 | 22.5 | 23.1 | 23.7 | 24.3 | 24.9 | 25.4 | 26.0 | 26.6 | 27.2 | 27.8 | 28.3 | 28.9 | 29.5 | 30.1 | 30.6 | 31.2 | 31.8 | 32.4 | |
| 1.84 | 13.0 | 13.6 | 14.2 | 14.8 | 15.4 | 15.9 | 16.5 | 17.1 | 17.7 | 18.3 | 18.9 | 19.5 | 20.1 | 20.7 | 21.3 | 21.9 | 22.4 | 23.0 | 23.6 | 24.2 | 24.8 | 25.4 | 26.0 | 26.6 | 27.2 | 27.8 | 28.4 | 28.9 | 29.5 | 30.1 | 30.7 | 31.3 | 31.9 | 32.5 | 33.1 | |
| 1.82 | 13.3 | 13.9 | 14.5 | 15.1 | 15.7 | 16.3 | 16.9 | 17.5 | 18.1 | 18.7 | 19.3 | 19.9 | 20.5 | 21.1 | 21.7 | 22.3 | 22.9 | 23.5 | 24.1 | 24.7 | 25.3 | 25.9 | 26.5 | 27.1 | 27.7 | 28.3 | 28.9 | 29.5 | 30.1 | 30.7 | 31.3 | 31.9 | 32.5 | 33.1 | 33.8 | |
| 1.80 | 13.6 | 14.2 | 14.8 | 15.4 | 16.0 | 16.6 | 17.3 | 17.9 | 18.5 | 19.1 | 19.8 | 20.4 | 21.0 | 21.6 | 22.2 | 22.8 | 23.5 | 24.1 | 24.7 | 25.3 | 25.9 | 26.5 | 27.1 | 27.8 | 28.4 | 29.0 | 29.6 | 30.2 | 30.9 | 31.5 | 32.1 | 32.7 | 33.3 | 34.0 | 34.6 | |
| 1.78 | 13.9 | 14.5 | 15.1 | 15.8 | 16.4 | 17.0 | 17.7 | 18.3 | 18.9 | 19.6 | 20.2 | 20.8 | 21.5 | 22.1 | 22.7 | 23.4 | 24.0 | 24.6 | 25.2 | 25.9 | 26.5 | 27.1 | 27.8 | 28.4 | 29.0 | 29.7 | 30.3 | 30.9 | 31.6 | 32.2 | 32.8 | 33.5 | 34.1 | 34.7 | 35.3 | |
| 1.76 | 14.2 | 14.9 | 15.5 | 16.1 | 16.8 | 17.4 | 18.1 | 18.7 | 19.4 | 20.0 | 20.7 | 21.3 | 22.0 | 22.6 | 23.2 | 23.9 | 24.5 | 25.2 | 25.8 | 26.5 | 27.1 | 27.8 | 28.4 | 29.1 | 29.7 | 30.4 | 31.1 | 31.8 | 32.4 | 33.0 | 33.6 | 34.2 | 34.9 | 35.5 | 36.2 | |
| 1.74 | 14.5 | 15.2 | 15.9 | 16.5 | 17.2 | 17.8 | 18.5 | 19.2 | 19.8 | 20.5 | 21.1 | 21.8 | 22.5 | 23.1 | 23.8 | 24.4 | 25.1 | 25.8 | 26.4 | 27.1 | 27.7 | 28.4 | 29.1 | 29.7 | 30.4 | 31.0 | 31.7 | 32.4 | 33.0 | 33.7 | 34.4 | 35.0 | 35.7 | 36.3 | 37.0 | |
| 1.72 | 14.9 | 15.5 | 16.2 | 16.9 | 17.6 | 18.3 | 18.9 | 19.6 | 20.3 | 21.0 | 21.6 | 22.3 | 23.0 | 23.7 | 24.3 | 25.0 | 25.7 | 26.4 | 27.0 | 27.7 | 28.4 | 29.1 | 29.8 | 30.4 | 31.1 | 31.8 | 32.5 | 33.2 | 33.9 | 34.6 | 35.3 | 36.0 | 36.7 | 37.4 | 38.1 | 38.8 |
| 1.70 | 15.2 | 15.9 | 16.6 | 17.3 | 18.0 | 18.7 | 19.4 | 20.1 | 20.8 | 21.5 | 22.1 | 22.8 | 23.5 | 24.2 | 24.9 | 25.6 | 26.3 | 27.0 | 27.7 | 28.4 | 29.1 | 29.8 | 30.5 | 31.2 | 31.9 | 32.6 | 33.3 | 34.0 | 34.7 | 35.4 | 36.1 | 36.8 | 37.6 | 38.3 | 39.0 | 39.7 |
| 1.68 | 15.6 | 16.3 | 17.0 | 17.7 | 18.4 | 19.1 | 19.8 | 20.5 | 21.3 | 22.0 | 22.7 | 23.4 | 24.1 | 24.8 | 25.5 | 26.2 | 26.9 | 27.6 | 28.3 | 29.0 | 29.7 | 30.5 | 31.2 | 32.0 | 32.7 | 33.4 | 34.1 | 34.8 | 35.6 | 36.3 | 37.0 | 37.7 | 38.5 | 39.2 | 40.0 | 40.6 |
| 1.66 | 16.0 | 16.7 | 17.4 | 18.1 | 18.9 | 19.6 | 20.3 | 21.0 | 21.8 | 22.5 | 23.2 | 24.0 | 24.7 | 25.4 | 26.1 | 26.9 | 27.6 | 28.3 | 29.0 | 29.7 | 30.5 | 31.2 | 32.0 | 32.7 | 33.5 | 34.2 | 34.9 | 35.7 | 36.4 | 37.2 | 37.9 | 38.7 | 39.4 | 40.2 | 40.9 | 41.6 |
| 1.64 | 16.4 | 17.1 | 17.8 | 18.6 | 19.3 | 20.1 | 20.8 | 21.6 | 22.3 | 23.1 | 23.8 | 24.5 | 25.3 | 26.0 | 26.8 | 27.5 | 28.3 | 29.0 | 29.7 | 30.5 | 31.2 | 32.0 | 32.8 | 33.5 | 34.3 | 35.1 | 35.8 | 36.6 | 37.3 | 38.1 | 38.9 | 39.6 | 40.4 | 41.2 | 41.9 | 42.7 |
| 1.62 | 16.8 | 17.5 | 18.3 | 19.1 | 19.8 | 20.6 | 21.3 | 22.1 | 22.9 | 23.6 | 24.4 | 25.1 | 25.9 | 26.7 | 27.4 | 28.2 | 29.0 | 29.7 | 30.5 | 31.3 | 32.0 | 32.8 | 33.6 | 34.4 | 35.2 | 35.9 | 36.7 | 37.5 | 38.3 | 39.1 | 39.8 | 40.6 | 41.4 | 42.2 | 43.0 | 43.8 |
| 1.60 | 17.2 | 18.0 | 18.8 | 19.5 | 20.3 | 21.1 | 21.9 | 22.7 | 23.4 | 24.2 | 25.0 | 25.8 | 26.6 | 27.3 | 28.1 | 28.9 | 29.7 | 30.5 | 31.3 | 32.0 | 32.8 | 33.6 | 34.4 | 35.3 | 36.1 | 36.9 | 37.7 | 38.5 | 39.3 | 40.1 | 40.9 | 41.7 | 42.5 | 43.3 | 44.1 | 44.9 |
| 1.58 | 17.6 | 18.4 | 19.2 | 20.0 | 20.8 | 21.6 | 22.4 | 23.2 | 24.0 | 24.8 | 25.6 | 26.4 | 27.2 | 28.0 | 28.8 | 29.6 | 30.4 | 31.2 | 32.1 | 32.9 | 33.7 | 34.5 | 35.3 | 36.2 | 37.0 | 37.8 | 38.6 | 39.4 | 40.3 | 41.1 | 41.9 | 42.7 | 43.6 | 44.4 | 45.2 | 46.0 |
| 1.56 | 18.1 | 18.9 | 19.7 | 20.5 | 21.4 | 22.2 | 23.0 | 23.8 | 24.7 | 25.5 | 26.3 | 27.1 | 27.9 | 28.8 | 29.6 | 30.4 | 31.2 | 32.1 | 32.9 | 33.7 | 34.6 | 35.4 | 36.3 | 37.1 | 37.9 | 38.8 | 39.6 | 40.5 | 41.3 | 42.2 | 43.0 | 43.9 | 44.7 | 45.5 | 46.4 | 47.2 |
| 1.54 | 18.6 | 19.4 | 20.2 | 21.1 | 21.9 | 22.8 | 23.6 | 24.5 | 25.3 | 26.1 | 27.0 | 27.8 | 28.7 | 29.5 | 30.4 | 31.2 | 32.0 | 32.9 | 33.7 | 34.6 | 35.4 | 36.4 | 37.2 | 38.1 | 39.0 | 39.8 | 40.7 | 41.6 | 42.4 | 43.3 | 44.1 | 45.0 | 45.9 | 46.7 | 47.6 | 48.5 |
| 1.52 | 19.0 | 19.9 | 20.8 | 21.6 | 22.5 | 23.4 | 24.2 | 25.1 | 26.0 | 26.8 | 27.7 | 28.6 | 29.5 | 30.2 | 31.1 | 32.0 | 32.9 | 33.8 | 34.7 | 35.6 | 36.4 | 37.3 | 38.2 | 39.1 | 40.0 | 40.9 | 41.8 | 42.7 | 43.6 | 44.4 | 45.3 | 46.2 | 47.1 | 48.0 | 48.9 | 49.8 |
| 1.50 | 19.6 | 20.4 | 21.3 | 22.2 | 23.1 | 24.0 | 24.9 | 25.8 | 26.7 | 27.6 | 28.4 | 29.3 | 30.2 | 31.1 | 32.0 | 32.9 | 33.8 | 34.7 | 35.6 | 36.4 | 37.3 | 38.2 | 39.1 | 40.0 | 40.9 | 41.8 | 42.7 | 43.6 | 44.4 | 45.3 | 46.2 | 47.1 | 48.0 | 48.9 | 49.8 | |
| 1.48 | 20.1 | 21.0 | 21.9 | 22.8 | 23.7 | 24.7 | 25.6 | 26.5 | 27.4 | 28.3 | 29.2 | 30.1 | 31.0 | 32.0 | 32.9 | 33.8 | 34.7 | 35.6 | 36.5 | 37.4 | 38.3 | 39.3 | 40.2 | 41.1 | 42.0 | 42.9 | 43.8 | 44.7 | 45.7 | 46.6 | 47.5 | 48.4 | 49.3 | 50.2 | 51.1 | |
| 1.46 | 20.6 | 21.6 | 22.5 | 23.5 | 24.4 | 25.3 | 26.3 | 27.2 | 28.1 | 29.1 | 30.0 | 31.0 | 31.9 | 32.8 | 33.8 | 34.7 | 35.7 | 36.6 | 37.5 | 38.5 | 39.4 | 40.3 | 41.3 | 42.2 | 43.1 | 44.1 | 45.0 | 46.0 | 46.9 | 47.9 | 48.8 | 49.7 | 50.7 | 51.6 | 52.5 | |
| 1.44 | 21.2 | 22.2 | 23.1 | 24.1 | 25.1 | 26.0 | 27.0 | 28.0 | 28.9 | 29.9 | 30.9 | 31.8 | 32.8 | 33.8 | 34.7 | 35.7 | 36.7 | 37.6 | 38.6 | 39.5 | 40.5 | 41.5 | 42.4 | 43.4 | 44.4 | 45.3 | 46.3 | 47.3 | 48.2 | 49.2 | 50.2 | 51.1 | 52.1 | 53.0 | 54.0 | |
| 1.42 | 21.8 | 22.8 | 23.8 | 24.8 | 25.8 | 26.8 | 27.8 | 28.8 | 29.8 | 30.7 | 31.7 | 32.7 | 33.7 | 34.7 | 35.7 | 36.7 | 37.7 | 38.7 | 39.7 | 40.7 | 41.7 | 42.7 | 43.6 | 44.6 | 45.6 | 46.6 | 47.6 | 48.6 | 49.6 | 50.6 | 51.6 | 52.6 | 53.6 | 54.6 | 55.5 | |
| 1.40 | 22.4 | 23.5 | 24.5 | 25.5 | 26.5 | 27.6 | 28.6 | 29.6 | 30.6 | 31.6 | 32.7 | 33.7 | 34.7 | 35.7 | 36.7 | 37.8 | 38.8 | 39.8 | 40.8 | 41.8 | 42.9 | 43.9 | 44.9 | 45.9 | 46.9 | 48.0 | 49.0 | 50.0 | 51.0 | 52.0 | 53.1 | 54.1 | 55.1 | 56.1 | 57.1 | |

■ Baixo peso ■ Peso normal ■ Pré-obesidade ■ Obesidade classe I ■ Obesidade classe II ■ Obesidade classe III

Adeptado de Organização Mundial de Saúde, 2000

ncsp.psicfcti.06.br

Anexo 3 - Tabela de medicação

| Medicação | Jejm | Peq. Almoço | Almoço | Jantar | Ao Deitar |
|---|------|-------------|--------|--------|-----------|
| Carvedilol 6,25mg | | 1 | | 1 | |
| Esomeprazol 20mg | 1 | | | | |
| Gabapentina 400mg | | 1 | | 1 | |
| Gliclazida 30mg | | 1 | 2 | | |
| Losartan 100mg | 1 | | | | |
| Metformina 1000mg | | | 1 | | |
| Clopidogrel 75m | | | | 1 | |
| Sinvastatina 20mg | | | | | 1 |
| Trental (Pentoxifilina) | | 1 | | 1 | |
| Vipdomet (Metformina 1000mg + Alogliptina 12,5mg) | | 1 | | 1 | |

SOS

| Medicação | Jejm | Peq. Almoço | Almoço | Jantar | Ao Deitar |
|---------------------------|------|-------------|--------|-------------------------|-----------|
| Mycostatin (Nistatina) | | 5 ml | 5 ml | 5 ml | |
| Naproxeno 500mg | | 1 | | 1 | |
| Tram-u-ron OD | | | | 1 (2 se tiver dores) | |