

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

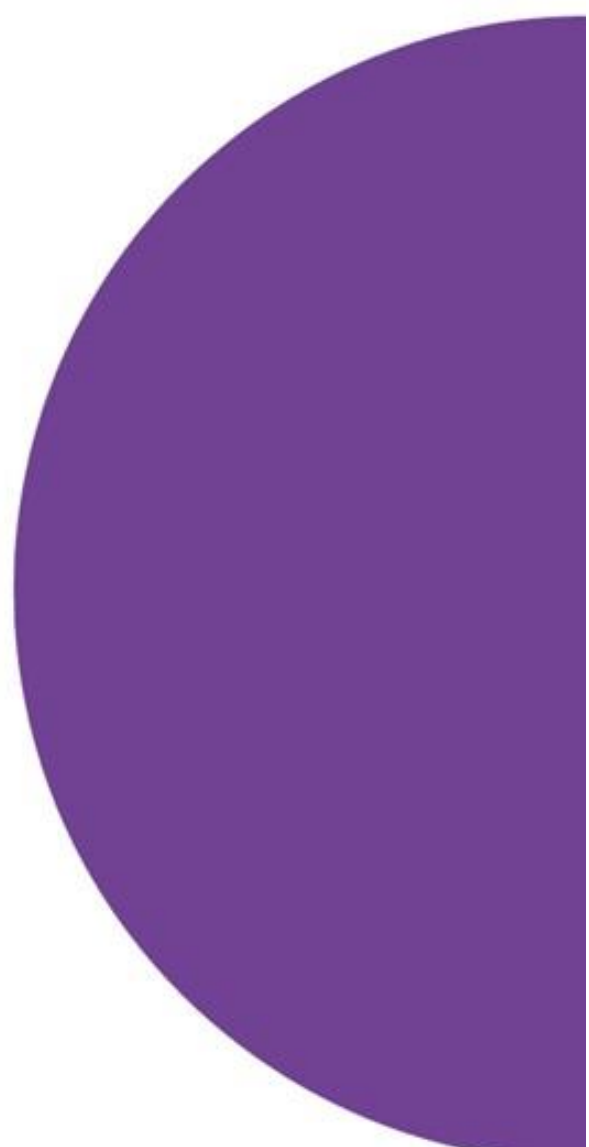
RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Leandra da Silva Leal

M

2021-2022





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

Relatório de Estágio Curricular

Leandra da Silva Leal

Farmácia Outeiro do Linho

janeiro a maio de 2022

St. Marina's University Hospital

maio a julho de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia comunitária: Dra. Débora Marques Vinha

Monitor Farmácia hospitalar: Dra. Tsvetelina Stefanova

setembro de 2022



Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 12 de agosto de 2022

Leandra da Silva Leal

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia e à Universidade do Porto agradeço a formação enquanto profissional de saúde, o meu crescimento ao longo destes cinco anos e toda a equipa docente e não docente que foi a principal responsável por todos os ensinamentos. Em especial, agradeço à professora Manuela Morato pela orientação na reta final do meu percurso.

À Associação de Estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto agradeço por ter sido escola e por me ter dado a oportunidade de crescer e me desenvolver no mundo do associativismo.

À equipa da Farmácia Outeiro do Linho agradeço por me ter feito sentir acolhida desde o primeiro dia e pelo gosto e dedicação com que ensinaram tudo o que podiam.

I am grateful to Tsevetelina Stefanova for all the work she put into explaining to me how the hospital pharmacy in another country operates, as well as for her kindness and patience in supporting me every step of the way while I went through the integration process.

Aos meus pais agradeço por terem sido sempre o motor da minha motivação e por estarem sempre presentes, mesmo estando longe.

À minha irmã agradeço o apoio incondicional e por acreditar sempre em mim mesmo quando eu já não o fazia.

A toda a minha família agradeço a compreensão e o orgulho que sempre demonstraram em mim.

Ao André agradeço pela paciência e a dedicação com que me ouviu e me ajudou a ultrapassar cada obstáculo.

Aos meus amigos, aos que aqui fiz e levo para a vida e os que já trazia, agradeço por terem sido a luz quando tudo parecia noite e escuridão. Por nunca me terem deixado sentir sozinha e acima de tudo por terem feito destes anos, os melhores da minha vida.

A todos, o meu mais sincero e eterno obrigada!

Resumo

O estágio curricular em Ciências Farmacêuticas é o culminar de cinco anos intensos de aprendizagens. No entanto, apesar de todos os conhecimentos adquiridos até então, só a prática permite a sua perfeita consolidação e a aquisição de ferramentas que permitem a aplicabilidade da teoria aprendida durante o curso.

O presente documento relata a minha passagem pela Farmácia Outeiro do Linho, em Valongo (de janeiro a maio de 2022). Durante o meu estágio em farmácia comunitária consegui perceber o importante papel do farmacêutico ao serviço da comunidade como profissional de saúde e da farmácia comunitária como unidade de prestação de cuidados de saúde primários. Neste documento consta ainda uma secção dedicada à minha experiência em farmácia hospitalar, pelo estágio realizado nesta área ao abrigo do programa Erasmus+, no *St. Marina's University Hospital*, em Varna (de maio a julho de 2022). No decorrer do meu segundo estágio, para além de obter conhecimento sobre as variadas funções desempenhadas pelo farmacêutico a nível hospitalar, tive também a oportunidade de compreender uma realidade diferente da profissão dada a sua inserção num sistema de saúde diferente.

Estando dividido em duas partes, numa primeira parte apresento algumas atividades desenvolvidas ao longo dos meus estágios. No que diz respeito à farmácia comunitária, abordo toda a logística envolvida na realização de testes rápidos de antigénio à COVID-19, o papel do magnésio na alteração dos valores da pressão arterial e ainda a problemática associada à síndrome do intestino irritável. A nível hospitalar é feita referência à preparação de fármacos anti-tumorais e à análise de protocolos de quimioterapia, é explicado também a pesquisa realizada sobre terapêuticas antirretrovirais disponíveis e ainda o papel dos ensaios clínicos no *St. Marina's University Hospital*.

A segunda parte versa sobre dois temas com os quais contactei ao longo do meu estágio e, por conseguinte, decidi dedicar-me a eles de uma forma mais aprofundada do ponto de vista científico. A suplementação com vitamina D e o uso de codeína para o tratamento da tosse em idades pediátricas foram os temas que escolhi estudar pelas dúvidas que levantaram no decorrer do meu estágio e pela sua importância no contexto da Farmácia Outeiro do Linho.

Índice Geral

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Índice Geral.....	iv
Índice de Figuras.....	v
Índice de Tabelas.....	v
Lista de Abreviaturas	vi
PARTE 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular	1
1 Secção A: Farmácia Comunitária.....	1
1.1 Contextualização do Estágio.....	1
1.2 Cronograma das atividades e sua explicação	2
1.2.1 Atividade 1: Testes rápidos de antigénio COVID-19.....	4
1.2.2 Atividade 2: Papel do Magnésio na diminuição da Pressão Arterial	6
1.2.3 Atividade 3: Síndrome do Intestino Irritável	9
2 Secção B: Farmácia Hospitalar	14
2.1 Contextualization.....	14
2.2 Schedule of activities and their explanation.....	15
2.3 Examples of developed activities	17
2.3.1 Preparation of anti-tumor drugs.....	17
2.3.2 Antiretroviral therapeutics research.....	19
2.3.3 Clinical Trials.....	22
2.3.4 ICH-E6 (R2) GCP Investigator Site Personnel Training.....	23
PARTE 2 - Temas de Desenvolvimento	25
3 Projeto I: Suplementação com Vitamina D	25
3.1.1 Vitamina D	25
3.1.2 Metabolismo da Vitamina D	26
3.1.3 Papel da Vitamina D no Organismo	27
3.1.4 Deficiência e Insuficiência de Vitamina D.....	30
3.1.5 Suplementação com Vitamina D	33
3.1.6 Interações	36
3.1.7 O Papel do Farmacêutico.....	37

3.2	Projeto II: Tratamento da Tosse em Pediatria	39
3.2.1	Tosse	39
3.2.2	Tratamento da Tosse em Idade Pediátrica com Codeína.....	41
3.2.3	O Papel do Farmacêutico.....	45
4	Conclusão Global.....	46
5	Bibliografia	47
6	Anexos.....	53

Índice de Figuras

Figura 1	<i>Cassete de TRAG (adaptado de (4))</i>	5
Figura 2 A - Colecalciferol (Vitamina D3) (adaptado de (25)) B - Ergocalciferol (Vitamina D3) (adaptado de (26)).....		25
Figura 3	<i>Metabolismo esquematizado da vitamina D (adaptado de (32))</i>	27
Figura 4	<i>Estrutura da Codeína (adaptado de (59))</i>	41
Figura 5	<i>Esquema do Metabolismo da Codeína (adptado de (64)).....</i>	42

Índice de Tabelas

Tabela 1	- Atividades desenvolvidas ao longo do estágio	2
Table 2	- Schedule of activities at St. Marina's Hospital	15
Table 3	- Mechanism of action of ART	20

Lista de Abreviaturas

3TC	Lamivudine
ABCB1	<i>ATP binding cassette subfamily B member 1</i>
ANF	Associação Nacional das Farmácias
ART	Antiretroviral therapy
CDK	Cinases dependentes de ciclinas
DBP	Proteína de ligação da vitamina D
ddl	Didanosine
DGS	Direção Geral da Saúde
DNA	Deoxyribonucleic acid
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FGF-23	Fator de Crescimento Fibroplástico
FODMAP	<i>Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols</i>
FPS	Fator de Proteção Solar
FTC	Emtricitabine
GCP	Good Clinical Practices
HIV	Human immunodeficiency virus
HT	Hipertensão
HTA	Hipertensão Arterial
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
NMDA	N-metil D-aspartato
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
NRTI	Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors
NVP	Nevirapine
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica



PAS	Pressão Arterial Sistólica
PTH	Hormona Paratirodeia
RANK	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B</i>
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i>
RT-PCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real
SII	Síndrome do Intestino Irritável
SII-D	Síndrome do Intestino Irritável marcado por episódios de Diarreia
SII-O	Síndrome do Intestino Irritável marcado por episódios de Obstipação
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
TNF	Fator de necrose tumoral
TRAG	Teste Rápido de Antigénio
UVB	Radiação Ultravioleta
VD	Recetor da vitamina D

PARTE 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular

1 Secção A: Farmácia Comunitária

1.1 Contextualização do Estágio

O meu estágio curricular decorreu na Farmácia Outeiro do Linho, localizada na Travessa Vasco da Gama, nº 21 do concelho de Valongo, pertencente ao distrito do Porto. A direção técnica da farmácia está ao encargo da Dra. Débora Marques da Costa Vinha, sua também proprietária. A equipa conta ainda com mais quatro farmacêuticos, sendo um deles a Farmacêutica Substituta, e ainda um técnico de farmácia. A farmácia está aberta de segunda a sábado, funcionando das 9h às 22h, exceto ao sábado, cujo horário de encerramento é às 19h.

O meu estágio decorreu do dia 10 de janeiro ao dia 10 de maio, tendo tido duas interrupções: a primeira do dia 10 ao dia 15 de março, correspondente ao período de isolamento por COVID-19; e o segundo período de 1 a 7 de maio, correspondendo à semana de férias a que os estudantes têm direito em estágios superiores a 3 meses.

Valongo é uma cidade-dormitório pelo que a localização da farmácia abrange um número significativo de habitações. Isto faz com que a mesma seja extremamente frequentada. A grande maioria dos utentes desloca-se a esta farmácia de forma regular para levantamento da sua prescrição habitual de medicação crónica. No entanto, existe também uma parte significativa de utentes com prescrições para tratamento de situações agudas, ou que entram na farmácia em busca de soluções simples e práticas para a resolução de problemas recorrentes no quotidiano.

A população cliente da farmácia é sobretudo de classe média-baixa pelo que na hora do atendimento são privilegiados produtos com o custo mais acessível e que ainda assim cumpram o efeito pretendido e consigam dar resposta à necessidade do utente. Os produtos cosméticos não têm muita representatividade no total de vendas da farmácia, sendo maioritariamente vendidos produtos prescritos pelo médico para tratamento de afeções menores da pele.

Para além do aconselhamento farmacêutico existem ainda outros serviços disponíveis na Farmácia Outeiro do Linho, como a medição de parâmetros bioquímicos (colesterolemia e glicemia) e ainda da pressão arterial. Na Farmácia Outeiro do Linho existem três profissionais aptos para a administração quer de injetáveis quer de vacinas. Durante o meu estágio surgiu um novo serviço, fruto da procura pela população: a realização de testes rápidos de antigénio à COVID-19.

1.2 Cronograma das atividades e sua explicação

Ao longo dos meses em que estive na Farmácia Outeiro do Linho, desempenhei as funções elencadas na tabela 1, para além de outras que apesar de não constarem na tabela, são exploradas ao longo deste documento.

Tabela 1 Atividades desenvolvidas ao longo do estágio.

Atividade	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio
Verificação e Receção de Encomendas					
Armazenamento de produtos farmacêuticos					
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos					
Controlo de prazos de validade					
Controlo de temperatura e humidade					
Preparação individualizada da medicação					
Observação de atendimentos					
Atendimento com supervisão					
Atendimento autónomo					
Testagem COVID-19					
Pressão arterial e toma de magnésio					
Divulgação de informação SII					

O início do meu estágio na Farmácia Outeiro do Linho foi marcado essencialmente por tarefas de *backoffice*, como a verificação de encomendas e o armazenamento de produtos farmacêuticos, neles incluídos os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e ainda os produtos da categoria de saúde e bem-estar (PSBE). A Farmácia Outeiro do Linho pertence a um grupo de compras, tirando daqui proveito de descontos na compra ao armazenista e maior facilidade e flexibilidade na gestão das suas encomendas.

O armazenamento dos produtos *over-the-counter* (OTC) pela sua menor rotatividade, assenta nos princípios FEFO (*first expired first out*) ao mesmo tempo que o arma-

zenamento dos medicamentos, para além das normas FEFO, também são muitas vezes sujeitos aos princípios FIFO (*first in first out*). Esta tarefa, aliada à verificação e receção de encomendas e à reposição de *stocks*, permitiu-me consolidar todos os nomes comerciais associados às diferentes substâncias ativas, ter a noção dos produtos disponíveis e ainda o conhecimento do seu lugar na farmácia, crucial para o meu desempenho mais tarde aquando do atendimento e aconselhamento farmacêutico.

Foi nesta altura que tive oportunidade de iniciar a observação de atendimentos, o que me permitiu um primeiro contacto muito ligeiro com o novo módulo de atendimento do SIFARMA®, *software* utilizado na farmácia.

Para além das responsabilidades convencionais atribuídas ao farmacêutico no âmbito da farmácia comunitária, foi-me também oferecida a oportunidade de assistir à dispensa hospitalar de, essencialmente, medicamentos utilizados na terapêutica de manutenção associada a tumores em fase de remissão. Este serviço que a farmácia disponibiliza surge ao abrigo do projeto São João Farma2Care (desenvolvido pelo Centro Hospitalar Universitário de São João em parceria com a Ordem dos Farmacêuticos (OF), a Associação Nacional das Farmácias (ANF) e a Associação de Distribuidores Farmacêuticos (ADIFA)).

Durante o período do meu estágio, a Farmácia Outeiro do Linho realizava a preparação individualizada da medicação (PIM) de apenas uma utente. Assim, pude também, numa fase inicial assistir e auxiliar na sua preparação e entender todos os processos adjacentes à mesma, bem como entender a importância de uma boa gestão da medicação num doente polimedicado.

Apesar de ter iniciado a observação de atendimentos numa fase muito precoce do meu estágio, foi em meados de abril que iniciei o atendimento com supervisão. A fase de observação foi essencial para dominar estratégias de interação com o utente e como gerir todo o processo de atendimento. A fase de atendimento e aconselhamento farmacêutico sob supervisão permitiu-me trabalhar competências de comunicação e de destreza tanto na utilização do *software* como da preparação do produtos para dispensa. Durante este período obtive também conhecimento no âmbito de alguns processos logísticos como é o caso dos diferentes tipos de receitas, em especial das receitas manuais, dos regimes especiais de comparticipação e ainda associados à dispensa de medicamentos psicotrópicos. Mais tarde iniciei o atendimento e aconselhamento farmacêutico de forma autónoma que pôs à prova toda a aprendizagem adquirida até então.

1.2.1 Atividade 1: Testes rápidos de antígeno COVID-19

Contextualização

A fase inicial do meu estágio em farmácia comunitária coincidiu com o início da realização de testes rápidos de antígeno (TRAG) à COVID-19 na Farmácia Outeiro do Linho. Assim sendo, as minhas funções consistiam sobretudo no agendamento dos testes e, aquando da sua realização, na verificação dos documentos preenchidos pelo utente, a elegibilidade para a participação do teste e, posteriormente, pela notificação ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) e ao próprio utente do resultado.

Desenvolvimento

De forma a uniformizar o processo de agendamento, em conjunto com a farmacêutica substituta elaborei um guia telefónico, onde constavam todas as questões necessárias para a marcação dos testes: recolha de dados pessoais, finalidade do teste e dificuldades de mobilidade (dado o espaço onde se realizavam os testes ser no piso inferior da farmácia com acesso apenas por escadas). Através do guia, eram também dadas todas as instruções necessárias quanto à localização da entrada para os testes e à obrigatoriedade do cumprimento de horário.

Durante este processo inúmeras foram as vezes em que houve necessidade de esclarecer dúvidas, que acabavam por ser frequentes entre a população. Estas eram sobretudo relativamente às diferenças entre os testes de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) e os TRAG. Todos os testes utilizados para a deteção do SARS-CoV-2 são testes moleculares capazes de detetar sequências de RNA viral através de testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT, do inglês *nucleic acid amplification tests*) (1). No caso do teste RT-PCR, este é considerado o teste *standard* para a deteção deste vírus dada a sua capacidade de detetar uma carga viral ínfima ao mesmo tempo que possui uma alta especificidade e sensibilidade (2).

Tal como na maioria das farmácias, a metodologia dos TRAG realizados na Farmácia Outeiro do Linho assentava numa imunocromatografia de fluxo lateral. Estes testes nada mais são que uma cromatografia em camada fina assente nos princípios da imunohistoquímica. Tratando-se de uma cromatografia, é essencial a fase estacionária, constituída por uma membrana polimérica onde se encontram os anticorpos marcados com nanopartículas de ouro coloidal (que permitem a observação da coloração vermelha) e os anticorpos que se irão ligar aos antígenos, no caso de um resultado positivo. Relativamente à fase móvel, esta é composta pela amostra em estudo e uma solução-tampão (1,3). Após a recolha nasofaríngea da amostra, e depois de ter sido mergulhada em solu-

ção-tampão, esta é inserida no poço existente na cassete de teste destinado ao efeito. Todas as cassetes são constituídas por uma tira que está dividida em três zonas distintas, como é possível observar na Figura 1. Em primeiro lugar temos a zona da tira que recebe a amostra e que pode ser modificada de forma a poder filtrar impurezas, a melhorar as propriedades da amostra e ajudá-la a migrar para a superfície seguinte. Na zona a seguir, designada zona do conjugado, a amostra hidrata os anticorpos marcados com nanopartículas de ouro coloidal e o analito (o antigénio das proteínas virais) e liga-se ao seu anticorpo correspondente. Após isto, a migração da amostra prossegue ao longo da membrana polimérica por meio de forças capilares. No final encontramos a terceira e última zona que é responsável pela absorção dos excessos de amostra.

No caso de estarem presentes antigénios na amostra (de proteína S ou N), à medida que esta flui através da membrana polimérica, os anticorpos vão sendo capturados pelos anticorpos específicos que estão imobilizados na linha de teste, dando origem a um resultado positivo (2).

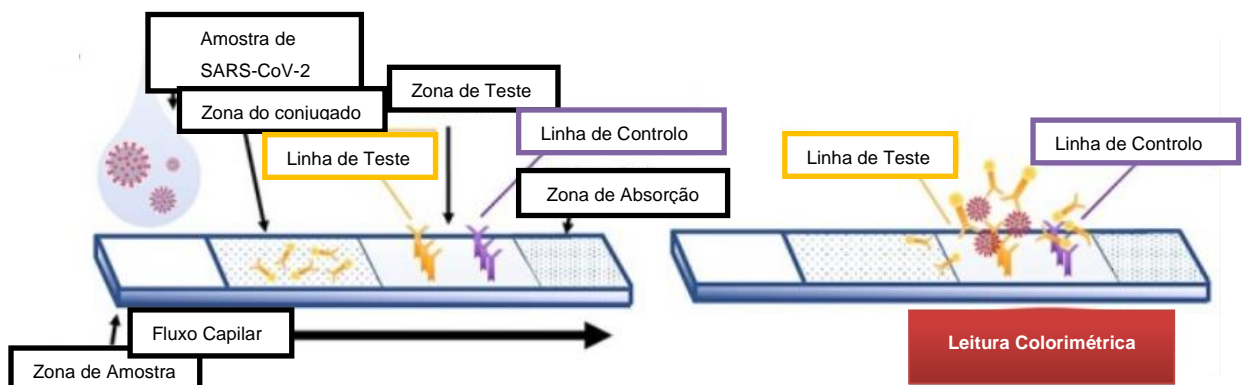


Figura 1 Cassete de TRAG (adaptado de (4))

Dada a conjectura vivida na altura, de constantes alterações às leis relativas a estes testes, houve também um grande esforço por parte de toda a equipa por forma a que nos mantivéssemos sempre o mais atualizados possível para conseguirmos dar respostas aos utentes que regularmente nos abordavam. A informação era obtida essencialmente por meio de circulares da ANF e do INFARMED.

Com o sucessivo aumento de casos positivos à COVID-19 em todo o território nacional e, conseqüentemente, em Valongo e, após o anúncio da operação de testagem à COVID-19 nas escolas públicas, a farmácia Outeiro do Linho foi contactada pelo Agrupamento de Escolas *Vallis Longus* com uma proposta de parceria neste sentido. Para este processo, o Agrupamento pôde contar com o apoio da Farmácia Outeiro do Linho que prontamente disponibilizou dois elementos da sua equipa para realizar a testagem em todas as escolas. Nesta fase tive também a oportunidade de acompanhar as desloca-

ções às escolas, ficando encarregue pelo tratamento dos dados pessoais das crianças testadas e posterior notificação ao SINAVE do resultado do teste. No decorrer da testagem tive um papel ativo como agente de saúde pública. De todas as vezes que uma criança mostrava mais resistência à realização do teste ou descrença em relação à necessidade do mesmo, coube-me explicar de forma adequada à idade o funcionamento do teste e a importância da realização do mesmo para mitigar a disseminação do vírus dentro da comunidade escolar. Por tantas outras vezes, assumimos também a missão de explicar à comunidade escolar em geral, da forma mais simplificada e correta que nos era possível, toda a metodologia envolvida na realização de um TRAG à COVID-19 e responder a todas as dúvidas que surgiam após um resultado positivo - o contacto à LinhaSaúde24, o período de isolamento, os sintomas e muitas outras questões.

Conclusão

A realização destes testes tem como primordial objetivo a confirmação rápida da infeção por SARS-CoV-2 de forma a prevenir da forma mais célere e eficaz possível novos contágios e a identificação de novas infeções após a exposição ao vírus. A nível pessoal, esta atividade fez-me entender o papel como agente de saúde pública que o farmacêutico também desempenha e ainda a importância e o auxílio que as farmácias prestaram a nível nacional no combate e controlo dos vários picos desta pandemia.

1.2.2 Atividade 2: Papel do Magnésio na diminuição da Pressão Arterial

Contextualização

Durante a minha passagem pela Farmácia Outeiro do Linho, uma das principais tarefas da parte da manhã era a determinação de parâmetros bioquímicos e da pressão arterial (PA). Num destes momentos, uma senhora, após apresentar valores de PA muito baixos, questionou a relação do sucedido com o facto de ter iniciado a toma de um suplemento à base de magnésio. Posto isto, e não sendo eu capaz de fornecer uma resposta imediata à utente, realizei uma pesquisa sucinta em artigos científicos sobre o tema na base de dados *PubMed*.

Através desta pesquisa, fui capaz de compreender que esta é uma questão que tem vindo a ser amplamente discutida e que até ao momento não reuniu ainda um consenso por parte da comunidade científica. Vários estudos têm vindo a ser realizados e muitas são as variáveis das quais dependem os resultados dos mesmos: forma farmacêutica e dose de magnésio administrado, se são utilizadas formulações orgânicas ou inorgânicas (5), a comparação entre grupos (normotensos vs. hipertensos) e se os indivíduos que participam dos estudos estão ou não a realizar terapêutica com anti-hipertensores (6).

Desenvolvimento

Papel do Magnésio no Organismo

Em condições normais, o magnésio é o quarto catião mais abundante no organismo, a seguir ao cálcio, ao potássio e ao sódio (5,7,8). Para além de ser reconhecida a sua elevada importância na atividade de inúmeras enzimas relacionadas com o metabolismo energético, este catião está também associado à regulação de colagénio, ao *turnover* de elastina da parede celular e à atividade da metaloproteinase na matriz (7). O magnésio protege as fibras elásticas da deposição de cálcio e é importante na manutenção da elasticidade dos vasos sanguíneos (7).

Considerado um antagonista natural do cálcio devido às suas propriedades químicas, o magnésio exerce um papel fundamental na modulação da homeostase do cálcio intracelular. Da mesma forma, os níveis reduzidos de magnésio intra e extracelular irão provocar o aumento da concentração de cálcio, o que irá levar ao aumento da vasoconstrição (7). Pela análise desta relação facilmente se conclui que níveis elevados de magnésio sérico irão potenciar a produção, pelas células endoteliais, de mediadores de vasodilatação local como é o caso das prostaciclina e do monóxido de nitrogénio, ao mesmo tempo que alteram a resposta vascular a um conjunto de substâncias vasoativas como sejam a endotelina-1, a angiotensina-II e as catecolaminas (8,9). Tendo isto em conta, é possível justificar o papel do magnésio na redução da resistência do sistema vascular e admitir os efeitos benéficos que este pode ter no controlo da hipertensão arterial (8).

O magnésio, quando em deficiência no organismo, rapidamente pode despoletar a produção de aldosterona e exacerbar a resposta inflamatória vascular ao mesmo tempo que inibe a atividade de várias enzimas com função antioxidante (7).

Gröber et al., em 2015, sugeriram que os valores de referência para o magnésio sérico se devem encontrar entre 0,76 – 1,15 mmol/L (9). De forma a que estes valores sejam mantidos, a dose diária de magnésio ingerida por um adulto deve ser de 420 mg, no caso de um homem, e de 320 mg no caso de uma mulher. Quando os valores séricos de magnésio se encontram abaixo de 0,75 mmol/L, estamos perante um caso de hipomagnesemia (9).

Magnésio e Controlo da Hipertensão Arterial (HTA)

Apesar de bem conhecido o papel do magnésio no organismo humano e de reconhecido o seu papel na vasodilatação, ainda não é consensual o seu benefício na redução da HTA (6).

Por esta razão, vários têm sido os estudos realizados no sentido de se entender de que forma a toma de magnésio oral pode impactar a tensão arterial. Uma revisão sis-

temática sobre o tema permitiu uma análise mais aprofundada do impacto do magnésio na HTA (6). A maioria dos estudos incluídos nesta revisão estabelecem quatro grupos a serem estudados de forma a discernir os efeitos do magnésio em pacientes com HTA:

- **Grupo 1:** indivíduos hipertensos não sujeitos a qualquer terapêutica;
- **Grupo 2:** pacientes com HTA não controlada mas sujeitos a terapêutica com anti hipertensores;
- **Grupo 3:** doentes com HTA controlada;
- **Grupo 4:** indivíduos normotensos.

Da análise das conclusões destes estudos, acaba por ser unânime que em pacientes hipertensos não tratados, há um decréscimo evidente da hipertensão totalmente influenciada pela dose de magnésio oral administrada, que neste caso deverá ser superior a 600 mg/dia. Quando administradas doses menores (entre 120-486 mg/dia), verifica-se na generalidade dos indivíduos uma diminuição da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD), mas nunca de ambas em simultâneo (6). Uma meta-análise de 22 ensaios demonstrou que a ingestão de suplementos de magnésio com doses superiores a 370 mg diários, durante 11,3 semanas em média, tem uma eficácia na redução da PAS e da PAD em pacientes hipertensos na ordem dos 3-4 mmHg e 2-3 mmHg respetivamente (6).

Para doentes hipertensos não sujeitos a qualquer terapêutica anti-hipertensora, compreende-se que devem ser administradas doses diárias superiores a 600 mg/dia a fim de se verificar uma diminuição consistente quer na PAS quer na PAD. Pelo facto de existirem estudos que contradizem esta teoria, surge uma outra que defende que este efeito apenas pode ser observado em pacientes que se encontrem previamente numa situação de défice de magnésio. Perante situações em que, através da dieta ou por fatores dependents da variabilidade interindividual, o indivíduo consegue fazer uma manutenção dos níveis adequados de magnésio, não se verificam melhorias significativas (6).

No que diz respeito aos indivíduos com HTA não controlada e submetidos a terapêutica nesse sentido, doses mais baixas de magnésio (entre os 240 - 607 mg/dia) permitem a observação de resultados positivos no que respeita à diminuição quer da PAS, quer da PAD (6).

Ao contrário do observado nos dois grupos anteriores, tanto para os hipertensos controlados como para os normotensos, não se verificaram alterações da HTA independente da dose administrada.

Outra questão que ainda motiva discussões nesta temática tem que ver com a forma em que é administrado o magnésio. Neste sentido, a maioria dos estudos comprovaram que a forma inorgânica do magnésio (MgO), apesar de ser considerada a forma

cuja absorção é mais difícil, é a que obtêm os melhores resultados. Apesar disto, mais importante que forma sob a qual é administrado o magnésio, é a dose administrada que realmente têm influência quando analisados os efeitos na diminuição da HTA (6).

Conclusão

Embora não se verifiquem alterações na tensão arterial em indivíduos com hipertensão controlada e em normotensos após a toma de magnésio oral em doses elevadas, estudos realizados em paralelo permitiram observar melhorias significativas a nível do magnésio em circulação, das lipoproteínas, do aumento da excreção de sódio, entre outras funções que diminuem o risco cardiovascular. São ainda notórios os benefícios do aumento deste catião em circulação uma vez que irá diminuir o risco cardiovascular (6).

Em indivíduos hipertensos submetidos a terapêutica anti-hipertensora, o magnésio poderá ser útil como coadjuvante na medida em que poderá permitir a instituição de um regime terapêutico com doses menores de anti-hipertensor.

Relativamente a pessoas hipertensas e que não realizam qualquer terapêutica com anti-hipertensores, apenas foi possível demonstrar uma melhoria significativa quando administradas doses superiores a 600 mg/dia. Em doses mais baixas registam-se benefícios para a saúde cardiovascular, para a função endotelial e para a excreção de sódio mas não em relação à diminuição da HTA concretamente.

No caso com o qual fui confrontada, sendo a senhora hipotensa, o facto de estar a realizar suplementação à base de magnésio, à partida não influencia os valores registados.

1.2.3 Atividade 3: Síndrome do Intestino Irritável

Contextualização

Durante os dois meses de atendimento na farmácia, observei a quantidade de vezes que os utentes recorrem à farmácia para resolver problemas “menores” relacionados com dificuldades na digestão, diarreia e/ou obstipação.

Muitas dessas vezes constatei que os utentes não compreendem que a queixa que apresentam, em alguns casos recorrentemente, pode ser um sinal de alerta para outros problemas que acabam por passar despercebidos, como é o caso da síndrome do intestino irritável (SII). Por esse motivo resolvi desenvolver um vídeo de consciencialização (Anexo II) sobre a temática a ser passado na farmácia e nas suas redes sociais.

Desenvolvimento

Epidemiologia

A prevalência global da SII não está ainda bem estabelecida devido aos diferentes critérios utilizados para o seu diagnóstico e, sobretudo, pela dificuldade de acesso aos

dados dos países com sistemas de saúde menos desenvolvidos. Ainda assim, estima-se que cerca de 5-10% da população mundial sofra de SII (10,11). Sabe-se que o sexo feminino é o mais afetado, sendo que existem outros fatores pessoais, sociais e psicológicos que ditam o risco do desenvolvimento desta patologia (10,11). Está descrito que o desenvolvimento da SII é mais provável antes dos 50 anos, em indivíduos sujeitos a eventos potenciadores de stress (como baixa qualidade de vida, ansiedade, depressão e comportamentos aditivos) (12).

Fisiopatologia e Diagnóstico

A SII pertence ao grupo das doenças gastrointestinais funcionais e dada a dificuldade do seu diagnóstico através dos métodos convencionais, rege-se pelos critérios de Roma IV para o efeito. Nestes critérios inclui-se a presença de dor abdominal recorrente (pelo menos uma vez por semana nos últimos três meses) relacionada com a defecação (podendo aliviar ou exacerbar), alteração na frequência de dejeções, alteração de forma das fezes (12).

Recentemente foi possível a subcategorização da SII. Desta forma encontramos 3 subtipos de SII: SII com maior prevalência de episódios de diarreia (SII-D), SII com maior prevalência de episódios de obstipação (SII-O) e uma terceira situação em que pode haver alternância entre os dois tipos de episódios (10,12).

Quando não é possível o diagnóstico por meio dos critérios de Roma IV pela ausência dos sintomas referidos, existem exames laboratoriais que devem ser requeridos consoante a suspeita do tipo de SII. No caso da SII-O, deve ser requerido um hemograma, análises gerais e em específico da função hepática e ainda a prova da proteína C-reativa e velocidade de sedimentação dos eritrócitos, a fim de avaliar a atividade inflamatória. Em casos cujo paciente apresenta sintomas de alarme e fatores de risco para cancro do cólon, deve ser ponderada a execução de uma colonoscopia. O diagnóstico torna-se mais complicado quando se suspeita de SII-D pela enorme quantidade de exames que devem ser realizados para que se consiga discernir a SII no meio de tantas outras doenças cujos sintomas são similares (11).

Até à data ainda não foi possível estabelecer os mecanismos fisiopatológicos da doença. No entanto, entendeu-se que o desenvolvimento deste distúrbio é multifatorial. Entre esses fatores encontramos (10–12):

- Dismotilidade Gastrointestinal: Em doentes com SII, após uma refeição, por vezes verifica-se o aumento do tónus cólico e dos movimentos de contração. Sendo estas respostas mediadas pelas vias colinérgicas, resultarão na ação de vários mediadores colinérgicos, entre eles a colecistoquinina. Nos casos da SII-D, há uma resposta excessiva à colecistoquinina que, aumentando os mo-

vimentos peristálticos, irá aumentar a velocidade do trânsito intestinal. Já na SII-O há o predomínio do trânsito intestinal mais lento.

- Hipersensibilidade Visceral: Recentemente tem vindo a ser estudada a hipersensibilização dos nervos intestinais que se pensa ser despoletada pela distensão e inchaço abdominal. A sensibilidade à distensão retal revelou-se um bom marcador de SII por permitir compreender o envolvimento dos recetores de pressão em indivíduos que sofrem de SII-D. Ainda neste campo, existem estudos que puderam comprovar o papel da ativação de mastócitos da mucosa com libertação de histamina e triptase na hipersensibilidade.
- Inflamação Intestinal: Apesar de no passado se desprezar o perfil inflamatório da SII, atualmente este é cada vez mais reconhecido. Por meio de estudos imunohistológicos verificou-se o aumento de células inflamatórias como mastócitos e linfócitos T ativados em pacientes com SII. Outra descoberta interessante foi a do papel da desgranulação dos mastócitos como potenciador da hipersensibilidade visceral, dada a proximidade dos mastócitos às terminações nervosas. Em alguns casos também é possível observar a ativação do sistema imunitário e o aumento, a nível sistémico, da concentração de citocinas pró-inflamatórias: TNF- α , IL-1 β , IL-6 ao mesmo tempo que se observa a redução de citocina anti-inflamatória, IL-10.
- Eixo Cérebro-Intestino: Cada vez mais surge evidência relativamente à comunicação bidirecional entre estes dois órgãos. Nesta comunicação destacam-se o nervo vago, pelo transporte das aferências viscerais e o eixo hipotálamo-hipófise, pela regulação dos níveis séricos de cortisol. Nas pessoas que sofrem de SII verificou-se uma alteração funcional cerebral devido à hiperestimulação dos circuitos cerebrais, conduzindo a uma deturpação das emoções e da modulação da dor. Embora os mecanismos que desencadeiam a alteração na função cerebral não estejam completamente esclarecidos, acredita-se que haja um envolvimento da componente relacionada com a resposta anormal ao stress, distúrbios psiquiátricos, ansiedade e depressão.

Para além de todos estes fatores existem outros que se pensa que podem estar envolvidos na fisiopatologia da SII. Um deles é a alteração no metabolismo da serotonina (5-HT). Este neurotransmissor tem um papel a nível da regulação da função sensitiva, motora e da secreção pelas células entéricas. Indivíduos com predominância de SII-D apresentam um elevado número destas células com marcação para a 5-HT acompanhados de níveis séricos elevados. Ao mesmo tempo quando realizada terapêutica com alvo

nos recetores da 5-HT foi constatada uma melhoria dos sintomas, o que acaba por suportar o papel da 5-HT na fisiopatologia da SII (12).

Outro fator preponderante é a alteração na microbiota verificada nos doentes com SII. Para além disso existe ainda evidência do envolvimento de fatores genéticos nesta doença, assim como o histórico de infeção gastrointestinal, a própria alimentação e/ou alergias alimentares. Em relação às alergias alimentares, um estudo veio revelar a possibilidade de haver uma forma de alergia alimentar atípica em utentes com SII em que não existe uma resposta mediada pela IgE e se verifica um aumento da ativação dos linfócitos intra-epiteliais e dos eosinófilos. Estes doentes ao apresentarem padrões de alergia alimentar não clássicos têm como consequência adicional o rompimento da barreira intestinal após a exposição com alergénios (13).

Terapêutica Farmacológica e Não Farmacológica

Apesar de não existirem opções farmacológicas direcionadas que sejam completamente eficazes no combate a esta patologia, está comprovado que na maioria dos doentes uma alteração do estilo de vida, sobretudo no que diz respeito à alimentação, é capaz de levar à redução dos sintomas e, por isso, deve ser sempre considerada com primeira abordagem. Quando desta abordagem inicial não surte qualquer tipo de efeito na melhoria da qualidade de vida do utente, o indicado é então avançar para o tratamento sintomático da SII com recurso a medicamentos (10).

No campo das medidas não farmacológicas, a primeira alteração do estilo de vida do doente tem que ver com a sua dieta: um doente com SII deve imediatamente optar por uma dieta pobre em oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAP, do inglês Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols). Os FODMAP são hidratos de carbono de cadeia curta que são fracamente absorvidos e altamente fermentáveis no intestino delgado, e por essa razão, esta dieta consiste na sua total abolição ou redução do seu consumo. São exemplos de alimentos com elevado teor de FODMAPs os cereais como trigo e seus derivados, cevada e centeio, alguns legumes, leite e derivados e ainda algumas frutas. O consumo dos FODMAP resulta no aumento da carga osmótica e da produção de gás, agravando os sintomas associados à SII. Nos casos da SII-D é ainda recomendada a retirada da lactose e do glúten da dieta e aconselhada a sua reinserção lenta até não se observarem sintomas (12).

No que diz respeito ao tratamento farmacológico este deve ser direcionado para o tipo de SII do paciente e será essencialmente sintomatológico.

Assim, para a SII-O a primeira linha de tratamento baseia-se em fármacos com propriedades laxantes, sendo mais usados os laxantes osmóticos (polietilenoglicol, lactulose,

etc) pela baixa agressividade com que atuam e é ainda recomendado o uso de fibras solúveis pouco fermentáveis (como é o caso do psílio e da ispagula, por exemplo) para evitar o agravamento dos sintomas (10,12).

No caso da SII-D, utiliza-se mais frequentemente a loperamida como terapêutica de primeira linha. Esta sendo um agonista dos recetores opióides μ irá inibir o peristaltismo e conseqüentemente aumentar o tempo de trânsito quer no intestino quer no cólon. Outro fármaco indicado nesta situação é a eluxadolina, agonista misto dos recetores opióides μ e κ e antagonista dos recetores opióides δ , tendo como função a diminuição da hipersensibilidade visceral (12).

No caso de doentes cuja principal queixa é a dor abdominal, são utilizados antiespasmódicos em SOS (butilescopolamina, por exemplo) e antidepressivos (tricíclicos como a nortriptilina, amitriptilina e imipramina e ainda inibidores seletivos da recaptção da serotonina). Uma outra ferramenta extremamente importante na SII é a utilização de probióticos, sendo os mais estudados compostos por *bifidobacterium longum* e/ou *Lactobacillus* com o propósito de repor a flora intestinal sendo assim possível a observação da melhoria dos sintomas nestes pacientes (12).

Conclusão

A realização desta atividade trouxe-me um leque enorme de conhecimentos que facilmente se podem aplicar no momento de aconselhamento numa farmácia. A análise criteriosa das queixas que o utente apresenta bem como a realização das perguntas adequadas são a chave para a indicação do melhor tratamento sintomatológico desta patologia tão frequente.

O facto de ter desenvolvido um vídeo sobre a temática foi com o intuito de ceder conhecimentos e ferramentas ao utente para uma melhor gestão da patologia e acima de tudo de uma identificação mais rápida do problema.

2 Secção B: Farmácia Hospitalar

2.1 Contextualization

My internship in Hospital Pharmacy took place at one of the largest hospitals in Northeastern Bulgaria, the Saint Marina's University Multidisciplinary Hospital for Active Treatment which is linked to the Medical University of Varna.

Given the structure and the potential of this hospital, it is considered a national reference for the diagnosis and specialized treatment of various pathologies. Therefore, at Saint Marina 's Hospital it is possible to find a wide range of departments and clinics such as oncology, pediatric, surgical, psychiatric, hematology and cardiology. There are also a great number of high-precision laboratories and specialized centers as well as the Cellular Transplantation Center cells, the laboratory for medical and molecular genetics and the laboratory for molecular pathology.

The hospital pharmacy is located on the first floor of the main building and from here it is possible to establish communication with all units and services of the hospital. Inside the Hospital Pharmacy we can find a division of spaces that responds to the services provided here and to the needs of employees:

Reception room: (this area can be divided into two different spaces: one for the extern patients and another for the representatives of the departments):

- extern patients: in this place the pharmacist receives and fulfills prescriptions mainly for hematology/oncology/HIV patients.
- representative of the departments: where the pharmacist receives the medicinal drug sheets from the clinics and dispatch of discharged medicinal products.

Assistant room: this room is assigned to the preparation of extemporaneous dosage forms.

Room with a robotic cytostatic dissolution system.

Warehouses: for the storage of flammable medicinal products, medicinal products (such as tablets, ampules, vials, etc) and for infusion materials.

Refrigerated storage chamber: for thermolabile medicines.

Lockable cabinet: for storing medicines containing poisonous and narcotic substances.

Computer room: where the entire dispensing procedure is done.

Clinical Research Facility: where the clinical trials are conducted and the protocols and drugs are stored.

Room with laminar boxes: for preparing cytostatic therapies for oncology, hematology and radiotherapy.

Concerning the work carried out in the pharmacy, there are 28 employees (11 masters of pharmacy, 14 bachelors, 2 cleaning employees and 1 administrative) who work on

an interchangeable and rotational basis in order to improve the quality and continuity of workflow.

2.2 Schedule of activities and their explanation

While I was at the hospital many were the activities (as presented in table 2) that allowed me to get to know the role of the pharmacist in a hospital pharmacy in Bulgaria.

Table 2 Schedule of activities at St. Marina's University Hospital

	May	June	July
Validation and supply of medicines			
Inventory			
Analysis of prescriptions			
Preparation of medication			
Prescription validation			
Temperature record of the clinical trial room			

While I was at the hospital many were the activities that allowed me to get to know the role of the pharmacist in a hospital pharmacy in Bulgaria.

Validation and supply of medicines

The validation and supply of the medicines was one of my main tasks during my internship and it is one of the most important tasks in the hospital pharmacy. When a new medicine or a weekly/monthly supply of medicines arrives at the pharmacy, every box needs to be verified and validated by using an electronic device that scans the 2D Data Matrix code present in each package. The data collected through this procedure is communicated to the Bulgarian Drug Agency and the main goal is to prevent deviations of drugs and counterfeit medicines from entering the formal supply chain. Once all the medicines are validated they are ready to be loaded and stored in the shelves and are able to be dispensed to the patients.

Inventory

In order to know the quantities of medicines that the hospital will need to order it is necessary to make the medicines count by therapeutic classes. During my internship I had the chance to do the accountability of the antiretroviral and anticancer drugs. This is

an internal procedure that occurs at the end of every month. In addition to this, the inventory is a useful method to do the confirmation of all available stock based on the data from the hospital's computer system.

Analysis of prescriptions

In Bulgaria the main act regulating the prescribing and dispensing medical products is Ordinance N4/2009. Besides the procedure for dispensing medical products, this document also regards the procedure for prescribing reimbursable medicinal products. At Saint Marina's Hospital the reimbursement is mainly assured by the National Health Insurance Fund and it is mostly used on psychotropic and opioid medicines.

Concerning the prescriptions, these are mainly for patients who are undergoing maintenance therapies and therefore the approach to deal with each prescription will vary depending on the drugs prescribed. These patients can go directly to the front of the pharmacy and all of them must carry their ID card apart from the prescription.

- When the medicines prescribed are for oncology/hematology, the pharmacy gets two copies of the prescription: one that was sent by the clinic to the pharmacy and the other that the patient brought. The pharmacist confirms the patient's documents and the prescription and after that dispenses the medicines.
- Regarding the antiretroviral medicines prescriptions, besides all the documentation aforementioned patients must present their Identification Card given by the Ministry of Health. This card contains all the previous therapeutic regimens and is especially useful to assess adherence to therapy.
- Prescriptions for narcotic and psychotropic have different associated colors depending on whether they are considered risk or high risk drugs. The Bulgarian Health System refers to narcotic/opioids as risk medicines (green prescriptions) and to psychotropics as high risk medicines (yellow prescriptions). When talking about these prescriptions, three copies must be generated: two of them are sent to the health inspection since they are highly regulated drugs and under surveillance.

In addition to these prescriptions, there are also the ones that arrive at the pharmacy by the hand of the clinics. Once the prescription is inserted on the computer system the pharmacist can generate a working sheet that gathers important information: the name of the prescribing unit, the number and date of the prescription and the drug needed. After validating this information, medicines are ready to be loaded and dispensed to the clinic that should present the prescription at the front of the pharmacy and it has to be signed by the pharmacist.

Preparation of medication

During my internship I also had the opportunity to observe and practice the preparation of some anti-tumor drugs.

So that this process can occur correctly, the clinic must send the prescription to the pharmacy the day before the preparation of the medicines. After receiving the prescription, the pharmacist verifies the prescribed therapeutic regimen and if everything is correct inserts it on the computer system. Thereafter, a label containing the patient's name and identification number and the drug information such as name, dosage and the preparation day is printed and it is placed on the final preparation container.

When this procedure is completed and the doctor confirms it, it is printed another sheet with the therapeutic regimen in which is included relevant information such as patient's name and age, department that prescribed and all the drug doses and final volumes that are necessary to prepare. Once everything is done and during all this process, it is important and essentially that the pharmacist verifies everything by signing all the drug sheets.

The preparation of these medicines takes place in the room with the laminar boxes and it is performed by a limited number of professionals who are properly equipped in order to maintain the sterile environment in the room. Thus, the prepared medications are sent to the units with the respective drug sheet while the other drug sheet is kept at the pharmacy.

2.3 Examples of developed activities

2.3.1 Preparation of anti-tumor drugs

Contextualization

Since St. Marina's Hospital is heavily focused on the diagnosis and treatment of oncological diseases, one of my key responsibilities during my internship was the preparation of chemotherapy medications. To do this procedure we need to have the drug sheet which contains the drug that needs to be prepared, the dosage, the final volume needed and the solvent that is used. Most of the time, the diluent vehicle used is sodium chloride 0,9% or glucose 5% depending on the drug.

Development

Anti-tumor drugs can be cytostatic or cytotoxic and can also be referred to as anti-neoplastic or chemotherapeutic drugs with the main purpose of stopping the uncontrolled growth of cells observed in malignant diseases or damaging these cells so they cannot continue their division. This is a very diverse group of medicines that by converting into

anticarcinogenic, teratogenic or mutagenic agents are able to inhibit mitosis through different mechanisms (14,15).

Some studies have been carried out towards the analysis of the health risk that the manufacturing, preparing and distribution of these drugs represents both for the health professional and for the patients (16).

At the laboratory of the Saint Marina Hospital's pharmacy professionals must use proper equipment so they can be protected and prevent possible contamination of the prepared medicines to ensure that preparation of the medication is accomplished complying with all security measures established.

In this hospital I had the chance to observe the preparation of the most common anti-tumor drugs used, one of them was Endoxan™.

Endoxan™ is the commercial name by which cyclophosphamide is usually known. Despite what was initially thought, cyclophosphamide does not attack directly and selectively cancer cells due to its activation by the cancer cells phosphamidases. This drug is not cell-cycle phase-specific and since this is an inactive prodrug, it has to undergo an enzymatic process of activation so it can perform the expected effects and inhibit protein synthesis through DNA and RNA crosslinking (17).

During this enzymatic process nitrogen mustard is produced and will damage the cells once it will induce the alkylation of DNA (17,18).

Nevertheless, cyclophosphamide can suffer inactivation by aldehyde dehydrogenase and for that reason the effect of this drug may vary depending on the proliferative potential of the cancer cells. In the presence of cells with high proliferative potential it is expected higher levels of aldehyde dehydrogenase and consequently are going to be more resistant to cyclophosphamide treatment (17).

Customarily, the dissolution of this drug is made with sodium chloride 0,9% but in this specific case when Endoxan™ is prepared for children, doctors at St. Marina's Hospital prefer to use glucose 5%.

The preparation of this medicine involved sequential steps:

1. After making sure that I was under aseptic conditions in a laminar flux box, I removed the necessary amount from the vial containing the concentrate solution of Endoxan™ using a calibrated syringe.
2. Then I slowly injected the concentrate into an infusion bottle filled with 0.9% sodium chloride solution.
3. The last step was to homogenize the preparation.

Apart from Endoxan™ there are a various number of other chemotherapeutic drugs that are prepared in the laboratory. Although their main objective is the treatment of neoplasms, the criteria for using each one varies depending on the therapeutic objective in-

tended for each patient. In order to better understand the therapeutic schemes I was working with, I was proposed to analyze the “Chemotherapy Protocols 2016 - Current Protocols and Targeted Therapies”.

Other examples of drugs prepared in the pharmacy’s laboratory are:

Oxaliplatin/Carboplatin: the mechanism of action are similar to Endoxan™ since they are both alkylating agents and are able to block DNA transcription and replication (19).

Pemetrexed: is used for treating non-small cell lung cancer in adults. This drug inhibits the formation of precursor purine and pyrimidine nucleotides which consequently blocks DNA and RNA formation (19).

Capecitabine/Gemcitabine: these medicines can be included in the antimetabolite categorie. By converting into 5-FU it becomes a structural analogue of the nitrogenous bases of the DNA. Since these elements can not be incorporated into the DNA the duplication of the genetic material will be ceased. Capecitabine and Gemcitabine are often used together in order to improve therapeutic results (19).

Irinotecan/Topotecan: the main purpose of these medicines is to inhibit Topoisomerase I enzyme that is responsible for the DNA replication.

Etoposide: is an inhibitor of the Topoisomerase II enzyme that also plays an essential role in the replication of the DNA (19).

Conclusion

This activity was extremely important for my development as a healthcare professional since it was the first time that I was able to deal with anti-tumor drugs and therapeutic regimens aimed at oncology.

The analysis of the “Chemotherapy Protocols 2016 - Current Protocols and Targeted Therapies” allowed me to consolidate the knowledge acquired during the course and to understand its applicability in a hospital context.

2.3.2 Antiretroviral therapeutics research

Contextualization

Aiming for a better understanding of the mechanism of action corresponding to drugs of the antiretroviral class and given the significance they have in the hospital where I did my internship, I was given the opportunity to deepen my knowledge of them by doing some research work in this matter using sources of information from de Food and Drugs Administration (FDA).

Development

The World Health Organisation European Region refers to HIV/SIDA as “*chronic lifelong disease with no known cure*”, for that reason people living with HIV need to go under antiretroviral therapies (ART) for the rest of their lives in order to improve length and quality of life, not just for the patient but also for the society since the transmission of the virus is reduced (20).

Before starting ART patients have to be carefully evaluated. This management starts with the initial patient evaluation that includes the confirmation of the positive result to HIV and intends to evaluate the clinical stage of the infection based on the CD4 cells count. Besides this, the patient evaluation should also include information about medical history, physical and laboratory examinations and clinical and immunological staging. Patient counselling is also required as well as the monitoring of the patient’s health. When everything is ensured the patient can undergo ART but its maintenance is crucial to prevent and treat opportunistic infections. During all the process it is vital that the patient gets all the psychological support to manage the impact of the disease in mental health and also adherence support to guarantee that the treatment is done correctly (20).

The established criteria for starting ART relies on the results of two different CD4 cell counts (7 days apart):

- If the patient is consider at stage 1 or 2, should start treatment if CD4 cells <200/mm;
- For stages 3 and 4 treatment should be started regardless of CD4 count.

ART includes medicines from various classes as presented in table 3.

Table 3 Mechanism of action of ART medicines

ART medicines	Mechanism of action
Nucleoside/nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)	Via phosphorylation NRTIs produce active metabolites such as diphosphate or triphosphate. This metabolite competes with natural nucleosides and they are incorporated into the viral DNA which stops the replication procedure (21).

<p>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)</p>	<p>NNRTIs bind directly and not competitively to reverse transcriptase at the same allosteric site. This connection leads to a conformational change in HIV-1 reverse transcriptase, which reduces its ability to bind to nucleosides and blocks the viral DNA replication (21).</p>
<p>Protease Inhibitors (PIs)</p>	<p>HIV protease is extremely important in the HIV life cycle as it is responsible for the formation of mature virions through cleavage of polyprotein precursors. PIs inhibit the formation of mature virions (21).</p>
<p>Fusion Inhibitors</p>	<p>Prevents conformational changes by binding to the gp41 portion of the HIV-1 viral envelope protein, which prevents the fusion of the viral and CD4 cell membranes (21).</p>
<p>CCR5 Antagonists</p>	<p>CCR5 is a co-receptor present on the surface of the viral membrane used in the entry of the virus into the host cell. Antagonists block the entry of the vírus (21).</p>
<p>Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTIs)</p>	<p>Blocks the integration of the viral DNA into the cellular DNA by binding to the integrase enzyme's magnesium moiety (21).</p>
<p>Post-attachment Inhibitors.</p>	<p>There is only one medicine approved. It is a humanized monoclonal antibody that prevents HIV from merging with the host cell by binding CD4 (21).</p>

These medicines can be divided into first and second-line regimens. When we are talking about first-line regimens, it is recommended the combination of two NRTIs and one NNRTI. For exemple (20,22):

- It can be used with lamivudine (3TC) or emtricitabine (FTC) along with zidovudine (ZDV) combined with efavirenz (EFV);

- Another possibility for first-line regimen is tenofovir (TDF) or abacavir (ABC) in combination with lamivudine (3TC) or emtricitabine (FTC)) as NRTI along with efavirenz (EFV).

Many studies have been proving that the combination of TDF/FTC has shown better results probably due to the reduced side-effects of the TDF.

When the first line regimen doesn't present the expected result or for some reason the patient has to give up on these regimens (due to resistance to ART, hypersensitive effects, side effects, etc) a second-line regimen should be studied. Usually, the PI class is reserved for these situations (20,22).

When the first line regimen with ZDV + 3TC + EFV fails the second line regimen assigned is:

- lopinavir/ritonavir fixed combination (LPV/r);
- Other drugs from PI class combined with didanosine and abacavir;
- Another option is to combine LPV/r with tenofovir and abacavir.

When the first-line regimen is TDF + FTC + EFV the approach when it fails is LPV/r combined with didanosine and abacavir or zidovudina.

When the first-line treatment is done with ABC + 3TC + EFV the second-line regimen includes LPV/r combined with didanosine and zidovudine or it can be a combination of LPV/r along with zidovudine and tenofovir (20,22).

Conclusion

While doing this research I was able to acquire new knowledge and consolidate the concepts about ART that I studied during my degree. This was a very important activity to improve my role in the hospital and understand the therapeutic schemes for HIV that I was dealing with while dispensing it in the hospital pharmacy.

2.3.3 Clinical Trials

Contextualization

At St. Marina's Hospital there is a Clinical Research Facility where some clinical trials are conducted. While I was in the hospital I got to observe and understand the crucial role that a pharmacist has in what beholds the clinical trials management.

Development

At St. Marina's Hospital the pharmacist is the health professional that is responsible for the reception, storage and dispensing of the medicines that are undergoing clinical trials. At the end of the trial, it is the pharmacist's responsibility to properly destroy the

medicines. All these procedures are performed according to the European's Medicine Agency's (EMA) guideline for good clinical practice and all national regulations in force.

Throughout the reception of the medicines the pharmacist must confirm the integrity of the kits containing the medicines for the trials, the temperature conditions of the shipment and any other detail that may compromise the drug's quality and safety. The data from the shipment is stored in an USB drive that is given to the pharmacist along with the medicines. Using a specific digital platform pharmacists can assess all the shipment data to ensure that everything occurred in perfect conditions. After validating the entire process all the documents are signed and filed in the Clinical Trials room.

Since the pharmacy is the unit in charge of storage of the kits for the clinical trials, everyday the temperature of the room where the medicines are stored is registered by the pharmacist. Once the kits are dispensed to the services where the trials take place, the unit is responsible for collecting the results and sending them to the respective sponsor of the trial.

2.3.4 ICH-E6 (R2) GCP Investigator Site Personnel Training

With the main goal of broadening my understanding of the entire bureaucratic process involved in the development of clinical trials, while I was observing clinical trial management, I was proposed to take a three hours online training introduced by the Bulgarian Association of Clinical Research.

When studies are conducted on human beings, they must have well-controlled parameters. In order to ensure that, every study carried out in humans must follow the GCP which is a standardized document for ethical and scientific quality for designing, recording, and reporting the results of these studies.

The principles of the GCP have their origin in the Declaration of Helsinki which is a document that assures that the well-being, safety, rights, and confidentiality of the participants are always protected, and the data collected in the trial as well as the reported results are credible and accurate (23).

GCP also defines all features of the study and the protocols together with the entities that must be involved and their functions, rights and responsibilities. According to GCP, so that a study can be carried out, among other things, it must present:

Institutional Review Board / Independent Ethics Committee (IRB/IEC): their main purpose is to guarantee that the interests and security of the participants prevail (23).

Investigator: is someone properly qualified and is going to be responsible for conducting the trial and coordinating the team. In addition, he is also in charge of the accountability of the investigational products (23).



Sponsor: an individual or organization which is responsible for the initiation, management and can also be financing the clinical trial (23).

In the European Union, the coordination and harmonization of activities concerning the GCP is the European Medicines Agency's responsibility.

Conclusion

This activity allowed me to understand all procedures and legal issues involved in the performance of Clinical Trials. The most important thing was to observe and understand the crucial role of the pharmacist following the GCP.

PARTE 2 - Temas de Desenvolvimento

3 Projeto I: Suplementação com Vitamina D

3.1.1 Vitamina D

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, precursora de hormonas esteróides que se apresenta sob duas isoformas: colecalciferol (vitamina D₃), apresentada a figura 2A, e ergocalciferol (vitamina D₂), apresentada na figura 2B. As duas formas são estruturalmente distinguíveis pela presença de uma dupla ligação entre os carbonos 22 e 23 do colecalciferol que não existe no ergocalciferol. Adicionalmente, a forma colecalciferol possui um grupo metilo na posição do carbono 24 (24–26).

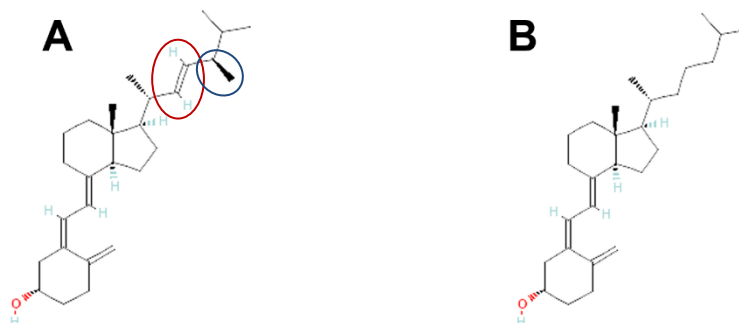


Figura 2 A - Colecalciferol (Vitamina D₃) (adaptado de (25)) **B** - Ergocalciferol (Vitamina D₂) (adaptado de (26))

Atualmente, é cada vez mais recorrente a busca por suplementos à base desta vitamina e a nível global verificam-se cada vez mais défices desta vitamina na população.

Estima-se que 30% da população mundial tenha deficiência de vitamina D e este valor aumenta para os 60% quando nos referimos à insuficiência desta vitamina (27). Apesar da apresentação destes valores em vários estudos, estes podem não ser os valores reais uma vez que não existem estudos suficientes relativos a populações de países sub-desenvolvidos (28).

Vários são os fatores que contribuem para as taxas crescentes de níveis inadequados de vitamina D e são também extensamente conhecidas as consequências que disso advêm.

Sabe-se que o risco de carência de vitamina D é especialmente elevado em grávidas, pessoas com peles mais pigmentadas, pessoas obesas e pessoas com exposição solar insuficiente (27). Para além dos grupos mencionados, a *Declaração Portuguesa de Vitamina D* reforça que os idosos e outras pessoas com exposição solar muito limitada (por exemplo, quando internadas em cuidados continuados de longa duração),

assim como mulheres em idade pós-menopáusia, se apresentam como grupos de elevado risco para níveis inadequados de vitamina D (29). Pela mesma razão são mais suscetíveis ao desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário (com aumento do *turnover* ósseo) o que se pode refletir num risco aumentado de fratura óssea e de osteoporose, no caso das mulheres (29).

3.1.2 Metabolismo da Vitamina D

Em condições naturais, o aporte de vitamina D ao organismo humano pode ser assegurado tanto através da radiação UVB como da alimentação (28).

Aquando da exposição solar, a radiação UVB num comprimento de onda entre os 290-320 nm, ao incidir na epiderme tem a capacidade de converter fotoquimicamente a 7-desidrocolesterol na forma precursora de vitamina D₃, que por ação do calor dá origem à vitamina D₃ (Figura 3) (30).

Ambas as isoformas da vitamina D são biologicamente inativas e, portanto, têm de ser submetidas a duas etapas metabólicas para que ocorra a sua bioativação. Após a transformação ocorrida na pele, a vitamina D é libertada para a corrente sanguínea onde circula ligada à proteína de ligação da vitamina D (DBP). Parte da vitamina D acaba por ser incorporada em quilomícrons e armazenada no tecido adiposo (30). A outra parte, por processos de transporte ativo, quando atinge o intestino delgado é absorvida. Estudos recentes demonstraram que a vitamina D não sofre apenas absorção pelas células do epitélio intestinal como é também excretada por estas para o lúmen. Os mesmos estudos comprovaram também que este efluxo catalisado pela *ATP binding cassette subfamily B member 1* (ABCB1) mostra-se fundamental para o controlo dos níveis plasmáticos de vitamina D (quanto maior o efluxo da vitamina D, menor será a sua concentração sérica) (30,31).

Através do transporte pela DBP, a vitamina D atinge o fígado, onde sofre a sua primeira metabolização pela 25-hidroxilase (CYP2R1 e CYP3E4), cujo resultado é a obtenção de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D ou calcidiol). Deste primeiro passo resulta a forma de vitamina D mais abundante em circulação e que, por essa razão, é utilizada na análise dos níveis séricos da vitamina. Contudo, esta forma continua a não possuir qualquer atividade biológica, carecendo de um segundo processo de ativação. Este dá-se a nível renal e, por ação da enzima 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase (CYP27B1), a 25(OH)D é convertida em 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D ou calcitriol), com atividade biológica (31,32).

É a forma ativa da vitamina D, a 1,25(OH)₂D, que será absorvida pelas células-alvo uma vez que estas possuem o recetor específico para a vitamina D, o VDR, a nível nuclear. Desta ligação resulta a dimerização do VDR com o recetor X retinóide (RXR),

dando origem a um complexo. Este complexo liga-se ao elemento de resposta da vitamina D (VDRE) do DNA, regulando assim a transcrição nuclear dos genes-alvo e conduzindo assim a alterações nos processos fisiológicos (32), tal como está representado na Figura 3.

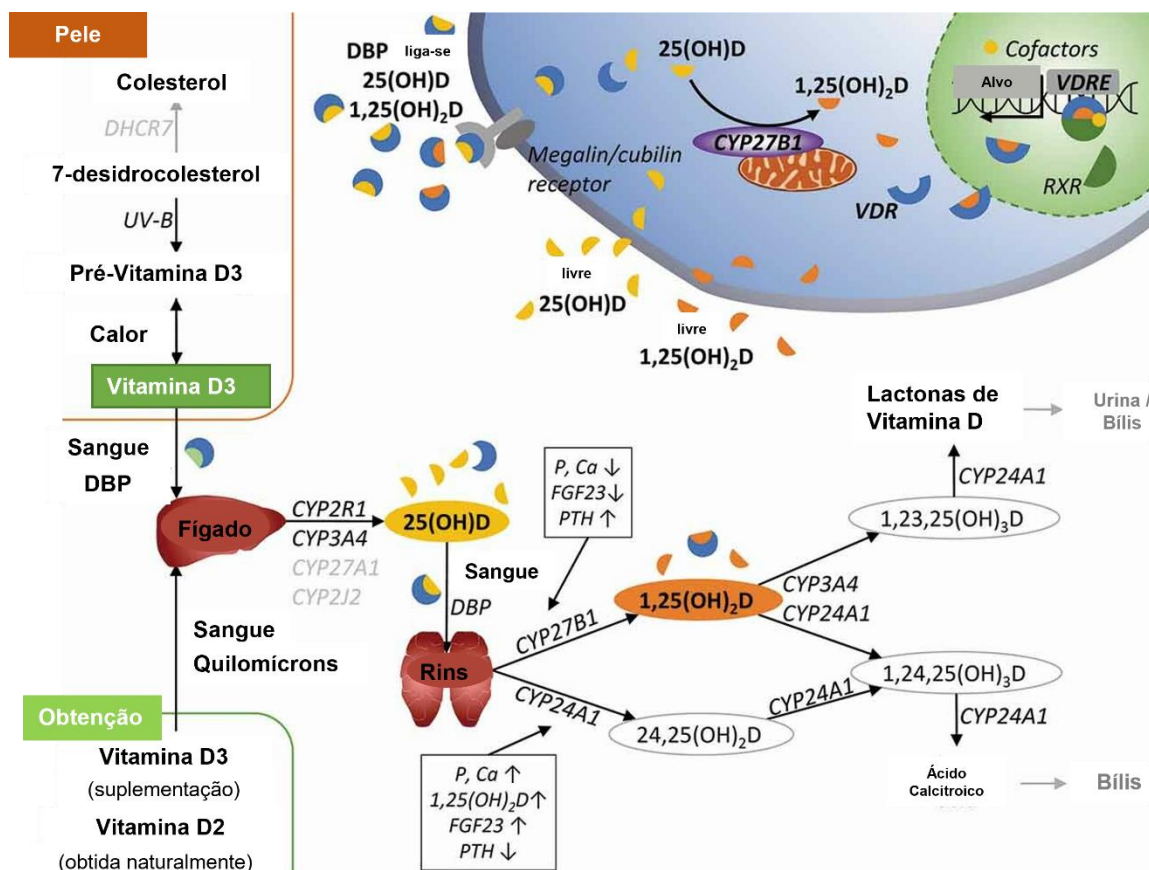


Figura 3 Metabolismo esquematizado da vitamina D (adaptado de (32))

3.1.3 Papel da Vitamina D no Organismo

3.1.3.1 Papel da Vitamina D na Remodelação Óssea

O papel que a vitamina D desempenha no organismo humano é já amplamente conhecido. Aos dias de hoje, sabe-se que esta vitamina tem uma função crucial na regulação dos níveis de cálcio e fósforo, minerais extremamente importantes na remodelação óssea.

No que diz respeito à remodelação óssea, a atividade da 1,25(OH)₂D está intimamente relacionada com os níveis plasmáticos de cálcio. Perante uma situação de hipocalcemia, a 1,25(OH)₂D juntamente com a hormona paratiroideia (PTH) vão estimular a mobilização do cálcio do osso para o plasma. Este efeito da 1,25(OH)₂D deve-se essencialmente à estimulação do ativador do recetor do ligando NF-kB, conhecido como

RANKL (do inglês *Receptor Activator of NF- κ B Ligand*) que tem como papel o aumento da ativação dos osteoclastos. Adicionalmente, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ desempenha uma ação reguladora da osteoprotegerina (OPG), reduzindo a sua produção e, conseqüentemente, aumentando a osteoclastogénese (que é inibida pela OPG). Por outro lado, quando se registam concentrações normais de cálcio, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vai estimular o crescimento e a mineralização óssea, ações que são justificadas pela sua ação direta nos osteoblastos uma vez que expressam o VDR (32).

A vitamina D desempenha também um importante papel regulador na libertação da PTH, uma vez que ao inibi-la previne a excessiva mobilização do cálcio do osso para a corrente sanguínea. Quando o aporte de vitamina D não é suficiente para garantir o normal funcionamento do organismo, a resposta é no sentido do aumento a produção de PTH, o que conseqüentemente induz uma maior hidroxilação de calcidiol a calcitriol. Ou seja, há uma compensação por parte do organismo pela ausência de vitamina D obtida exogenamente (33). Desta forma, a PTH tem vindo também a ser tida em conta quando se pretende a avaliação dos níveis de vitamina D uma vez que valores exacerbados de PTH podem indiciar um défice da vitamina (33).

3.1.3.2 Outras funções da Vitamina D no Organismo

Ao longo dos últimos anos, a comunidade científica tem vindo a reconhecer o papel crucial da vitamina D em várias funções do organismo, para além da homeostasia do cálcio.

Sabe-se hoje que a vitamina D, na forma ativa de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, está envolvida na prevenção do desenvolvimento de tumores malignos e tem igual relevância a nível dos sistemas cardiovascular e imunitário (34).

3.1.3.2.1 Prevenção do Desenvolvimento de Tumores Malignos

No que diz respeito ao envolvimento da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e dos seus análogos no cancro, há muito tempo se sabe que esta tem a capacidade de abrandar o crescimento descontrolado de células malignas, parando o ciclo celular na fase G₀/G₁. Isto é possível uma vez que várias células cancerígenas expressam o VDR e ainda CYP27B1 e CYP24A1 (responsáveis pelo metabolismo da vitamina D). Desta forma as células cancerígenas são capazes de regular localmente o metabolismo da vitamina D. Tendo isto em conta, vários são os estudos que comprovam que tumores cujas células expressam VDR têm um melhor prognóstico e maior probabilidade de sobrevivência (34).

Estudos realizados *in vitro* permitiram também corroborar esta teoria uma vez que foram demonstrados os efeitos anti proliferativos. Em células que expressam um VDR funcional, na presença de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, verifica-se uma abundância de células cujo ciclo celular foi interrompido na fase G₀/G₁. Isto, por meio de um feedback negativo, vai ter como

consequência a diminuição das ciclinas e das cinases dependentes de ciclinas (CDK), importantes para o prosseguimento do ciclo celular enquanto se dá o aumento de expressão de inibidores das CDK. Todos estes eventos provocam uma diminuição generalizada da atividade das CDK. A par disto, comprovaram-se também os efeitos na apoptose, que requerem o VDR nuclear, bem como os efeitos benéficos da vitamina D no controlo da migração e invasão celular e na inflamação associada ao cancro (34).

3.1.3.2.2 Sistema Cardiovascular

A nível cardiovascular, estudos efetuados em ratos geneticamente modificados com deleção do gene codificador tanto do recetor de vitamina D como da enzima CYP27B1, constataram que nestes animais os níveis séricos de renina e, por conseguinte, de angiotensina II estavam aumentados, o que se traduz num aumento da hipertensão e da hipertrofia cardíaca, aumentando assim o risco cardiovascular. Estudos observacionais realizados em humanos permitiram também entender que níveis baixos de 1,25(OH)₂D estão diretamente relacionados com o aumento do risco cardiovascular (34).

3.1.3.2.3 Sistema Imunitário

No que concerne ao sistema imunitário, sabe-se que os monócitos e os macrófagos expressam VDR e CYP27B1 e são, portanto, capazes de produzir 1,25(OH)₂D. Ao contrário do que acontece no rim em que a CYP27B1 é regulada pela PTH, a nível do sistema imunitário esta enzima sofre regulação por citocinas tais como TNF- α , IFN- γ , IL-2 e IL-15 que vão amplificar a atividade da CYP27B1. Desta forma, é aumentada a produção de 1,25(OH)₂D que se liga ao seu recetor (VDR) e estimula a expressão dos genes envolvidos na resposta inata do sistema imunitário, como os recetores *toll-like* 2 e 4 (TLR2 e TLR4) e CD14, sendo esta a resposta potenciada. A 1,25(OH)₂D induz ainda a formação de péptidos antimicrobianos que exercem um efeito protetor contra uma panóplia variada de agentes patogénicos. Para além da função protetora, estes péptidos também atuam modulando a atividade imunológica através de efeitos anti ou pró-inflamatórios nas diferentes células, consoante o ambiente inflamatório em que se encontram.

Ao contrário do que ocorre com a resposta inata, a resposta adaptativa do sistema imunitário é suprimida pela produção de 1,25(OH)₂D. Esta resposta, baseia-se na ação dos linfócitos B e T e na sua capacidade de produzir citocinas e imunoglobulinas. Ambos os tipos de linfócitos expressam VDR e CYP27B1, mas contrariamente ao que sucede com os monócitos, aqui a 1,25(OH)₂D vai bloquear a atividade da CYP27B1 e, por esta razão, a diferenciação dos monócitos em células dendríticas imaturas e posteriormente em células dendríticas maduras, não ocorre. Em suma, a vitamina D é crucial para prevenir uma resposta exagerada ao nível da imunidade adaptativa (35).

Todos estes fatores são sugestivos da função protetora da vitamina D a nível do sistema imunitário e do papel que desempenha contra a patogenicidade de doenças autoimunes e inflamatórias (34).

3.1.4 Deficiência e Insuficiência de Vitamina D

Segundo as *guidelines* para o consumo de vitamina D, publicadas pela *Endocrine's Society*, é possível considerar-se deficiência em vitamina D quando, após análise, os valores de 25(OH)D se encontram inferiores a 20ng/ml. Já no que diz respeito à situação de insuficiência esta pode ser considerada quando nos deparamos com valores de vitamina D entre os 21 e os 29ng/ml. Para um indivíduo se encontrar dentro daquilo que são os valores padronizados para o correto aporte de vitamina D a todas as funções fisiológicas, os níveis desta devem ultrapassar os 30ng/ml (36).

Considerando as normas da Direção-Geral da Saúde (DGS) para Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D (2019), em Portugal fala-se de insuficiência de vitamina D se os níveis plasmáticos de 1,25(OH)₂D se encontrarem entre os 12-20ng/ml em idade pediátrica e 20-30ng/ml no adulto; para determinar um caso de deficiência, a concentração plasmática de 1,25(OH)₂D deve ser inferior a 12ng/ml nas crianças e inferior a 20ng/ml nos adultos (37).

Discernir uma situação de insuficiência de vitamina D de uma situação de deficiência torna-se particularmente difícil quando não existem, globalmente, valores de referência consensuais. Várias são os valores apontados por diferentes entidades para a designação de ambas as situações, contudo, dado que estes se baseiam nos níveis necessários para a absorção ótima de cálcio e fósforo e que ao mesmo tempo permitam os níveis mínimos de PTH, a comunidade científica concorda que estes se devem encontrar entre os 30-32ng/ml (38).

3.1.4.1 Causas da carência de Vitamina D

Apesar de ser expectável que em países com menor latitude e com mais tempo disponível de exposição solar durante o ano se verifiquem níveis mais satisfatórios de vitamina D na população, tal não parece estar a acontecer. Isto pode justificar-se de variadas maneiras: exposição solar insuficiente, estilo de vida sedentário presente nas populações de países mais desenvolvidos e o uso excessivo de cremes com fator de proteção solar (FPS) superior a 30 que inibem a síntese cutânea de vitamina D em cerca de 95% (38). Outra justificação plausível passa pelo aporte reduzido de vitamina D através da alimentação uma vez que esta via é uma das principais fontes de obtenção de vitamina D₂. Apesar de, em inúmeros países, ter começado a surgir a prática do enriquecimento de alguns alimentos como cereais e laticínios com a vitamina em questão, o aporte desta continua a ser insuficiente (39).

O facto de o indivíduo possuir um tipo de pele mais pigmentado também irá dificultar a síntese cutânea da vitamina D ao mesmo tempo que a obesidade também se apresenta como um fator de risco para o desenvolvimento de níveis deficientes de vitamina D.

Paralelamente, algumas doenças comprometem os níveis séricos ótimos da vitamina D uma vez que influenciam a sua absorção a nível intestinal, como são exemplos a doença inflamatória intestinal e a doença celíaca (38).

Para além disto, existem também alguns fármacos, sobretudo da classe dos anti-convulsivantes que acabam por ser responsáveis por interferir com o metabolismo da vitamina D. Alguns destes fármacos, como é o caso da fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxacarbazepina e pirimidona, diminuem os níveis de vitamina D uma vez que induzem a atividade do citocromo P450, nomeadamente da enzima CYP24 que é a responsável pelo metabolismo da forma ativa da vitamina D (40).

3.1.4.2 Consequências da Deficiência em Vitamina D

A deficiência em vitamina D é apontada como sendo a principal responsável pela desmineralização óssea e pela deformação da cartilagem hipertrófica e do osso, conduzindo ao desenvolvimento de doenças como o raquitismo (nas crianças) e osteomalacia (nos adultos) (41).

No que diz respeito ao raquitismo, esta é uma doença caracterizada por níveis anormais de cálcio e fósforo que, conseqüentemente, irão despoletar anormalidades na diferenciação e maturação dos condrócitos, células fundamentais para a integridade óssea. Nesta condição, ocorre uma mineralização deficiente do osso prejudicando o seu crescimento e levando a deformações características da doença (42).

Dado que os níveis destes minerais são regulados pela vitamina D, pela PTH e pelo FGF-23, o raquitismo também pode ser resultado de falhas na ação ou no metabolismo destes. Consoante a sua etiologia, o raquitismo pode ser classificado de duas formas diferentes: raquitismo calciopénico (se estiver relacionado com distúrbios na homeostase do cálcio), raquitismo fosfopénico (quando relacionado com complicações que envolvem o fósforo) (43).

Apesar de diferentes origens, ambos os cenários acabam por conduzir a situações de hipofosfatemia. No primeiro caso devido ao desenvolvimento de hipertireoidismo secundário e no segundo devido a problemas funcionais no túbulo renal que acabam por alterar o mecanismo de excreção do fosfato. A acumulação de fosfato no organismo é o responsável pelas deformações ósseas observadas no raquitismo, independentemente do seu tipo (43).

O raquitismo calciopénico está estritamente relacionado com a vitamina D. É possível falar-se de raquitismo por deficiência de cálcio quando não há um aporte adequado deste mineral por meio da alimentação ou então a sua absorção não está a decorrer como seria expectável. Por outro lado, esta forma de raquitismo pode também ser designada como “dependente de Vitamina D” (VDDR: *Vitamin D dependente rickets*). Esta subdivide-se em três categorias (42):

1. VDDR1: em que há uma falha na ativação do calcitriol devido à incapacidade do organismo em produzir ou 25(OH)D ou a sua forma ativa, 1,25(OH)₂D;
2. VDDR2: existe uma resistência ao calcitriol uma vez que o seu recetor VDR não se encontra funcional devido a mutações no recetor ou na ligação recetor-DNA;
3. VDDR3: resulta da inativação incorreta dos metabolitos da vitamina D.

Segundo as normas da DGS, o diagnóstico do raquitismo deve ser realizado tendo por base exames físicos, testes bioquímicos e a confirmação por estudos radiológicos (37).

O reflexo da deficiência de vitamina D no adulto é a osteomalacia. A osteomalacia caracteriza-se pelo desvirtuamento da mineralização do osteoide e pode ocorrer tanto nos adultos como nas crianças, a par do raquitismo (44).

Devido à baixa quantidade de vitamina D disponível no organismo, os processos de mineralização do osso estão comprometidos levando a uma maior propensão para a fratura do osso e para a fraqueza muscular (44).

O diagnóstico deste problema é ligeiramente mais complicado uma vez que os seus sintomas não são específicos (44).

Recentemente tem-se vindo a estudar o impacto da carência de vitamina D no desenvolvimento de diabetes mellitus do tipo 2 (DMT2) e na resistência à insulina. À data, existe evidência científica suficiente que permite suportar a ideia de que níveis baixos de vitamina D contribuem para a patogenicidade da resistência à insulina e DMT2. Embora ainda não esteja totalmente clarificado o mecanismo através do qual se verifica o benefício da vitamina D em pessoas em risco de progressão de prediabetes para DMT2, foi verificado o retardamento desta evolução, em cerca de 10% dos casos (45).

Dada a lipossolubilidade da vitamina D, é esperado que em indivíduos obesos, a vitamina seja mais retida no tecido adiposo (quando comparado com um indivíduo com índice de massa corporal normal), diminuindo assim a concentração da vitamina circulante. Isto, aliado a outros fatores como polimorfismos no recetor VDR, são apontados como possíveis justificações dos níveis diminuídos de 25(OH)D que se verificam nas pessoas com síndromes metabólicas. Em contrapartida, verificou-se que a suplementação com vitamina D reflete-se numa redução significativa dos triglicéridos e ainda do colesterol

associado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do inglês *low density lipoprotein*), bem como numa maior sensibilidade à insulina (45,46).

3.1.5 Suplementação com Vitamina D

Quando se aborda o tema da suplementação e não existe uma comprovação analítica da necessidade da mesma, é imperativo entender quais as razões que podem estar por detrás da carência de vitamina D.

Numa fase inicial, deve ser privilegiada a implementação de medidas não farmacológicas que passam normalmente por aumentar a exposição solar e por introduzir na dieta alimentos naturalmente ricos em vitamina D. São exemplos destes alimentos, os peixes gordos como atum e salmão, também o camarão, os ovos e margarina. Os cogumelos que crescem sob a luz solar também são fontes preciosas de vitamina D, principalmente da isoforma D2 (47).

Num estudo realizado por *Chun et al.*, foi averiguado qual das isoformas da vitamina D possuía melhores efeitos em termos de elevação dos níveis de 25(OH)D. Até ao momento acreditava-se que a isoforma D3 seria a melhor opção dado que a sua elevada afinidade para as DBP a faziam ter um tempo de semi-vida maior. Embora se reconheça a eficácia de ambas as isoformas, compreendeu-se que o facto da vitamina D2, ao circular livremente pelo organismo, mesmo tendo um tempo de semi-vida mais curto, permite uma maior eficácia a nível do osso (48). Este estudo avaliou durante 16 semanas o impacto de ambas as isoformas da vitamina D nos níveis de 25(OH)D livre e o impacto destes na morfologia do osso em ratos. Os resultados demonstraram que independentemente da forma de vitamina D ingerida (D2 ou D3), os níveis totais de 25(OH)D eram equivalentes (48). No entanto, quando analisados os níveis de 25(OH)D livres, estes duplicavam quando era ingerida a forma D2. Consequentemente, os ratos que ingeriam a forma D2 apresentavam também maior densidade óssea (48). Apesar disto, em Portugal os suplementos comercializados continuam a possuir vitamina D3 e os resultados continuam a ser satisfatórios.

O mesmo estudo referido anteriormente, corrobora a teoria da ineficiência da administração de doses elevadas por longos períodos. Isto é justificável pela existência de várias 25-hidroxilases hepáticas que rapidamente convertem a vitamina D na forma 25(OH)D, mesmo que esta exista em menor quantidade. Desta forma, torna-se mais eficiente a administração de quantidades mais pequenas, na ordem dos 600-800ng/ml de forma a obter-se rapidamente níveis suficientes de vitamina D (entre 15-20ng/ml) (48).

A indicação da suplementação com vitamina D está dependente de múltiplos fatores, nomeadamente dos resultados laboratoriais da quantificação de 25(OH)D. De acordo com conteúdo abordado ao longo deste documento, sabe-se que existem frações da po-

pulação cujo benefício da suplementação é consensual. Aqui incluem-se sobretudo idosos que pela idade avançada ou pelas condições de saúde, que muitas vezes lhes impossibilitam uma adequada exposição solar, está comprovado que a suplementação não só mantém, como também aumenta a densidade óssea e a força muscular, diminuindo o risco de fraturas e quedas.

3.1.5.1.1 Suplementação no adulto e no idoso

A norma da DGS preconiza que a dose diária de vitamina D para idosos até aos 70 anos deve ser de 600 UI e aumenta para os 800 UI quando se ultrapassam os 80 anos (37).

É consensual que a dose diária para a prevenção da deficiência em vitamina D deva estar compreendida entre os 400 e as 800 UI de colecalciferol num adulto. Quando se verificam problemas ósseos, a dose recomendada passa a ser de 800-1000 UI/dia, principalmente nos idosos. Tomas diárias abaixo dos 700 UI são pouco eficazes na prevenção do risco de fratura e para a fratura da anca recomenda-se a combinação de suplementação de vitamina D com cálcio (41).

A suplementação de 600 UI/dia é indicada quando existe histórico de alterações no metabolismo do cálcio e da vitamina D e de deficiência de vitamina D. Indivíduos em risco para a deficiência em vitamina D, como é o exemplo daqueles que sofrem de doença renal crónica, síndromes metabólicas e exposição solar inadequada, aos quais se somam ainda as pessoas cujos exames são sugestivos de níveis insuficientes de vitamina D (aumento da PTH, hipocalcemia, hipofosfatemia, fraturas e osteoporose) devem fazer a toma diária de 600 UI (41).

Situações de maior gravidade clínica como é o caso das fraturas e da osteoporose exigem um maior aporte de vitamina D por meio da suplementação. Nestes casos, o normal é a suplementação com doses entre 1000-2000 UI/dia (37). Com vista ao aumento da adesão à terapêutica nestas pessoas e em indivíduos que se apresentam frequentemente em situações recorrentes de défice de vitamina D, podem ser prescritas doses de 50 000 UI uma vez por semana durante 8 semanas, seguido de um período em que a toma se mantém de 50 000 UI, mas a cada duas semanas durante 6 anos (27,37). Em alternativa, para evitar casos de reincidência, pode ser feita a suplementação com 5000 UI/dia durante dois meses e posteriormente com uma dose de manutenção de 2000-3000 UI/dia (27).

3.1.5.2 Suplementação nas crianças

Para a prevenção do raquitismo é globalmente aceite que a dose diária de suplementação com vitamina D deve ser, no mínimo de 400 UI juntamente com 500mg/dia de cálcio (41).

Após o diagnóstico de raquitismo numa criança entre um ano de idade e os 10 anos, é aconselhada a terapêutica com 2000 UI durante 3 meses (37).

Para os recém-nascidos a suplementação deve ser diária com 400UI uma vez que o leite materno não aporta vitamina D essencial nesta fase desenvolvimento. Para serem garantidos no mínimo 400 UI ao bebé, o indivíduo que amamenta deve ingerir no mínimo 6400 UI/dia (47).

Para a correção, o mais precocemente possível, dos níveis insuficientes de vitamina D nas crianças está também descrita a toma de 2000 UI/dia durante 6-8 semanas. Outra alternativa é a toma de 50 000 UI uma vez por semana durante 6 semanas, sem que haja o risco de toxicidade (49).

3.1.5.3 Suplementação durante a gravidez

Uma revisão baseada em 22 ensaios clínicos randomizados, com a participação de um total de 3725 grávidas demonstrou que a suplementação é particularmente interessante na grávida uma vez que diminui o risco de pré-eclampsia. Também é sabido que uma mulher em fase de gestação apresenta níveis mais baixos de vitamina D quando comparada com uma mulher não grávida (45).

Assim, é aconselhável a suplementação com 4000 UI/dia durante a gravidez, permitindo com estas quantidades a manutenção dos níveis 25(OH)D próximos dos 50ng/ml (27).

3.1.5.4 Toxicidade da Vitamina D

A literatura define que a ingestão diária de vitamina D não deve ultrapassar os 4000 UI. Este valor foi definido após se ter estudado os efeitos da toma crónica de 3800 UI/dia que se identificou como sendo o valor mínimo a partir do qual surge o risco de desenvolvimento de hipercalcemia em adultos saudáveis. Apesar disto, a toxicidade provocada pela vitamina D é um evento muito raro (27).

No entanto, considerando as diferenças fisionómicas entre as crianças e os adultos, o limite superior de segurança no caso destes últimos pode ser elevado até 10000 UI/dia. Este valor atende também ao facto de em indivíduos obesos a suplementação vitamínica ser, por norma, 2 a 3 superior à necessária num adulto com índice de massa corporal normal (27).

Achados clínicos que permitem identificar um caso de toxicidade por vitamina D podem ser: hipercalciúria, hipercalcemia e deposição mineral no tecido liso.

Os valores de vitamina D a partir dos quais se pode falar de toxicidade podem variar significativamente se for tido em consideração o estado inicial do doente (dependendo se se encontrava numa situação de deficiência, insuficiência ou até mesmo de sufici-

ênica), também a idade e o sexo podem ter um papel importante na determinação dos valores seguros para a toma de vitamina D (37,41).

É igualmente importante monitorizar possíveis efeitos adversos gastrointestinais (37).

3.1.6 Interações

Aquando do início da suplementação com vitamina D, é de extrema importância garantir que o indivíduo está apenas a realizar a toma de um suplemento (de preferência o indicado pelo médico ou farmacêutico) e que não há a sobreposição de outro com a mesma vitamina D ou que a possua em combinação com outras vitaminas, para evitar a sobredosagem.

Como já foi abordado, existem fármacos que podem ver a sua atividade alterada pela interação com a vitamina D ou, por outro lado, serem os responsáveis pela adulteração da eficácia pretendida do suplemento vitamínico. Para além do exemplo dos anticonvulsivantes, anteriormente explorado, existem outros:

3.1.6.1 Sequestradores de ácidos biliares

Esta classe, sobretudo a colestiramina, interfere com a absorção da vitamina D, diminuindo os níveis de colesterol uma vez que a este se ligam ácidos biliares a nível do trato gastrointestinal. Devido a esta ligação a reabsorção dos ácidos biliares é inibida. Como existem metabolitos da vitamina D presentes nos ácidos biliares, ao aumentar a sua excreção as reservas de vitamina D ficam comprometidas (50).

3.1.6.2 Estatinas

As estatinas interferem com o metabolismo da vitamina D pela sua atividade amplamente conhecida a nível da redução dos níveis do colesterol. Diferentes estatinas atuam em diferentes momentos da síntese do colesterol, que se sabe ser essencial para a formação das formas ativas da vitamina D (50).

3.1.6.3 Antibióticos

Nesta classe destacam-se a rifampicina e a isoniazida, fármacos bastante utilizados no tratamento da tuberculose. O benefício da vitamina D no tratamento da tuberculose é já conhecido há muito tempo e, dada a estreita relação, o défice de vitamina D aumenta a suscetibilidade para a infeção por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e a reativação da infeção latente (50).

A vitamina D tem a capacidade de modular a atividade dos macrófagos e de aumentar a produção de proteínas antimicrobianas, como é exemplo a catelicidina. Assim, o tratamento com rifampicina e com isoniazida alteram a função da vitamina D uma vez que uma induz o CYP3E4 e outra inibe-o, respetivamente (50,51)

3.1.6.4 Corticosteroides

As aplicações dos corticosteroides são variadas e na globalidade, bem conhecidas. A literatura identifica a osteoporose como uma das consequências que advêm do uso prolongado dos glucocorticoides e vai mais longe apontando possíveis alterações no metabolismo da vitamina D como causa primordial. Apesar de terem sido realizados inúmeros estudos no sentido de se tentar compreender o mecanismo pelo qual o uso de glucocorticoides, em específico de prednisona, e se terem registados valores menores na concentração de 25(OH)D em indivíduos em terapêutica com a mesma, a relação direta não pode ser comprovada. Assume-se então como razão, o facto de o tratamento com estes fármacos induzirem uma maior fotossensibilidade nestes indivíduos o que tem um impacto direto na produção de vitamina D (50).

3.1.6.5 Agentes Imunossupressores

Relativamente à interação com a vitamina D, destacam-se dois agentes imunossupressores: a ciclosporina e o tacrolimus. A ciclosporina interfere com o metabolismo da vitamina D pela inibição da CYP27B1; ao inibir esta enzima influencia negativamente a expressão do recetor VDR e da CYP24 prejudicando diretamente os níveis circulatórios de 25(OH)D. Já no que concerne ao tacrolimus, este condiciona os níveis de 25(OH)D devido ao facto de sofrer metabolização pela CYP3E4 e CYP3E5 (50).

3.1.6.6 Agentes Quimioterápicos

Apesar de não existirem muitos estudos que possam corroborar a interação de alguns fármacos utilizados em quimioterapia com o défice de vitamina D, pensa-se que esta interação exista dado que estes fármacos são metabolizados pela CYP3E4. A mesma justificação se aplica aos fármacos antirretrovirais (50).

3.1.7 O Papel do Farmacêutico

Tendo em conta a frequência e a leviandade com que os utentes se dirigem às farmácias em busca de suplementos, que muitas das vezes não conseguem discernir concretamente a sua real necessidade e a sua função, o farmacêutico é fundamental numa vertente de educação para a saúde. Referindo particularmente a procura por suplementos à base de vitamina D, cabe ao farmacêutico a busca por respostas que permitam identificar a necessidade de suplementação já que, na generalidade das vezes, não existe um diagnóstico clínico com a realização de exames adequados para a perceção da doença. A par disto, antes de partir para a dispensa do suplemento é importante instruir o utente quanto a medidas não farmacológicas que este deve adotar visando a reposição de níveis adequados de vitamina D.

Aquando da dispensação de um suplemento, é importante que seja efetuado o correto aconselhamento relativamente ao uso do mesmo para que se possam evitar episódios de sobredosagem bem como de interações resultantes da toma concomitante com outros fármacos, quer seja a nível da atuação do fármaco quer seja ao nível da atuação do suplemento. É assim importante que o utente seja esclarecido sobre todas as precauções que deve tomar.

Dada a dificuldade reconhecida num diagnóstico rápido da necessidade da vitamina D com a qual fui confrontada durante o meu estágio, resolvi elaborar uma apresentação para efeitos de formação interna da equipa da Farmácia Outeiro do Linho (Anexo II). Na apresentação abordei exemplos de suplementos comercializados que poderiam dar resposta às necessidades dos utentes que nos procuravam nesse sentido.

3.2 Projeto II: Tratamento da Tosse em Pediatria

Vulgarmente em contexto de farmácia comunitária, o farmacêutico depara-se com prescrições de substâncias contraindicadas para o tratamento da tosse em crianças.

No decorrer do meu estágio, várias foram as vezes que chegaram até mim prescrições de codeína para crianças e jovens em idade pediátrica. Posto isto, decidi debruçar-me sobre esta temática de forma a entender o mecanismo pelo qual a codeína se pode apresentar como um problema para a saúde da população mais jovem.

3.2.1 Tosse

A tosse define-se como sendo um evento respiratório em que se observa uma alteração temporária do padrão normal de respiração eupneica, permitindo uma expiração forçada. O objetivo deste mecanismo é a eliminação de corpos estranhos ao organismo, químicos e muco, presentes nas vias aéreas. Uma tosse normal compreende três fases respiratórias (52):

1. Fase de inspiração: permite o enchimento dos pulmões com volume adequado de ar;
2. Fase de compressão: ocorre contração muscular exercida pela respiração contra a glote cerrada. Esta fase é essencial para aumentar a pressão intrapulmonar;
3. Fase de expiração: nesta fase a glote abre para permitir a circulação do ar expirado a alta velocidade.

3.2.1.1 Classificação do tipo de tosse

Até ao momento não foi ainda estabelecida uma forma universal para a classificação dos diferentes tipos de tosse. Assim, segundo a classe médica, a tosse pode ser classificada tendo em conta a sua duração e etiologia. A tosse também pode ser considerada seca ou produtiva consoante haja, ou não, a produção de secreções (na garganta, no nariz ou nos brônquios e pulmões) (53). Por fim, a tosse pode ainda ser classificada tendo por base características fisiológicas e padrões e propriedades do som emitido (54).

Considera-se tosse crónica numa criança, quando esta se manifesta por um período superior a 4 semanas. Apesar de normalmente se fazer um paralelismo entre a tosse no adulto e a tosse na criança, a verdade é que a fisionomia e o grau de desenvolvimento de uma criança em nada se equiparam a um adulto. Neste sentido, uma revisão realizada por *Kantar, 2015* refere precisamente o facto de tanto as vias aéreas como o reflexo da tosse serem menos controlados pelo sistema neurológico das crianças e o facto de estas apresentarem uma maior vulnerabilidade para várias infeções devido ao estado imaturo do seu sistema imunitário (55).

A etiologia da tosse em idade pediátrica pode englobar problemas de saúde como asma, traqueobroncomalacia, bronquite bacteriana prolongada (BBP) ou problemas sistêmicos. Para além disso, a tosse pode surgir em contexto de pós-infeção ou pode ainda ser uma combinação das causas apresentadas (53,56).

Como já é amplamente conhecido, a tosse crónica numa criança pode surgir por diversos motivos e levar ao desenvolvimento de problemas respiratórios. Como tal, é essencial um bom diagnóstico do problema e direcionar a terapêutica nesse sentido, seguindo as *guidelines* e todas as recomendações existentes para o tratamento da tosse em crianças (56).

3.2.1.2 Mecanismo Fisiopatológico

O mecanismo da tosse pode ser ativado por um reflexo sensorial ou pode ser ativado voluntariamente pelo indivíduo, sob o controlo volitivo e cognitivo. Quando falamos em tosse induzida, referimo-nos à ação reflexa que normalmente é despoletada por estímulos irritantes que ativam as fibras nervosas sensoriais da mucosa das vias aéreas. Estes estímulos podem ser provocados por infeções, pela presença de muco ou corpos estranhos (52,57).

As fibras sensoriais quando recebem o estímulo, transmitem a informação aos circuitos do tronco cerebral que são os responsáveis pela alteração do ciclo respiratório normal para um padrão motor de tosse (52).

Os mecanismos fisiopatológicos da tosse estudados até hoje, sugerem que esta resulta de um conjunto complexo de processos neurobiológicos envolvendo o sistema nervoso central e periférico (52).

3.2.1.2.1 Neurofisiologia Periférica

Estudos realizados em animais, em porquinhos-da-Índia, permitiram observar que o início do motor da tosse se dava pela estimulação de dois subtipos de fibras sensoriais periféricas: fibras A δ mielinizadas e fibras nociceptivas C não-mielinizadas. Os corpos celulares de ambas as fibras surgem de diferentes gânglios vagais e pensa-se que as terminações periféricas de ambas se situem predominantemente nas principais vias aéreas: laringe, traqueia e grandes brônquios (52).

A tosse mediada pela estimulação das fibras A δ é despoletada por estímulos mecânicos tal como a aspiração de partículas, acumulação de secreções e pela acidificação da mucosa, como acontece após a aspiração de conteúdo gástrico. Por outro lado, o mecanismo motor da tosse ativado pelas fibras nociceptivas C pode ser desencadeado pela irritação causada por substâncias químicas ou mediadores de inflamação (52).

3.2.1.2.2 Neurofisiologia Central

As fibras vagais envolvidas na tosse expressam vários canais de iões e recetores necessários para a transdução dos diversos estímulos sensoriais e para a formação, condução e regulação dos potenciais de ação e da sua projeção para o tronco cerebral de forma a coordenar, a nível central, o padrão motor da tosse. Este facto comprova-se pela existência de neurónios sensitivos que têm as suas terminações no núcleo do bulbo raquidiano. A par disto, estudos baseados em imagens de cérebros funcionais permitiram demonstrar uma elevada atividade cerebral, em várias regiões do cérebro, nomeadamente nas áreas sensitivas primárias e secundárias do córtex, aquando da inalação de agentes provocadores da tosse (52).

Os mesmos estudos referidos no tópico anterior, corroboram o envolvimento dos recetores do glutamato (mediados pelo N-metil D-Aspartato (NMDA) pós-sináptico) e possivelmente dos recetores da neuroquinina (NK) no mecanismo da tosse uma vez que, quando bloqueados, surgem efeitos antitússicos.

A tosse é controlada cognitivamente por mecanismos neuronais corticais discriminativos e afetivos. O elemento discriminativo permite ao doente fazer uma avaliação do estímulo da tosse (intensidade e localização da origem da tosse) e proceder a uma resposta motora da tosse. Já o sistema neuronal afetivo impõe no indivíduo o poder de julgamento da tosse levando-o a, consoante se sentiu melhor ou pior, decidir como atuar perante a tosse: se a suprime ou se vai a potenciar (54).

3.2.2 Tratamento da Tosse em Idade Pediátrica com Codeína

O uso de codeína em pediatria há muito que gera controvérsia devido às questões de segurança que se colocam. Em crianças é maioritariamente utilizada como analgésico no pós-operatório da amigdalectomia ou adenoidectomia, e como supressor da tosse (58). E estrutura da codeína encontra-se representada na Figura 4.

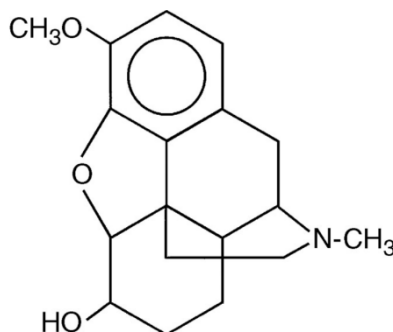


Figura 4 Estrutura da Codeína (adaptado de (59))

A codeína atua diretamente no centro da tosse na medula, suprimindo o reflexo da tosse e aumentando o seu limite (60).

3.2.2.1 Farmacocinética da Codeína

Quando em administração oral, o volume de distribuição da codeína é 3,5L/kg e a taxa de ligação deste fármaco às proteínas plasmáticas está compreendida entre 7 e 25%. O tempo de semi-vida da codeína no plasma pode variar entre 2,5 e 4 horas (61).

No que diz respeito à sua eliminação/excreção, sabe-se que em 24 horas o organismo tem a capacidade de eliminar 86% do fármaco, sendo a via renal a principal via de excreção. Na urina, a codeína é excretada na forma de norcodeína e pode ser encontrada ainda na forma de morfina livre ou conjugada.

Assim, estima-se que a clearance sistêmica da codeína seja de aproximadamente 15ml/min/kg (61).

A absorção da codeína dá-se sobretudo a nível do trato gastrointestinal sendo o seu pico de concentração plasmática atingindo 60 a 90 minutos após a ingestão (62).

3.2.2.1.1 Metabolismo da Codeína

A codeína trata-se de um pro-fármaco com uma afinidade para os recetores μ -opioides 200 vezes inferior à da morfina, sendo, portanto, classificado com um opioide fraco. Aquando da sua administração, cerca de 80% sofre processos de glucuronidação pela UGT2B7, que convertem a codeína a codeína-6-glucuronídeo (forma inativa), outra sofre N-desmetilação pela CYP3A4 dando origem à norcodeína. Por fim, 5-10% do fármaco inicial sofre O-desmetilação pela CYP2D6 originando o metabolito ativo, a morfina, como apresentado na Figura 5 (63).

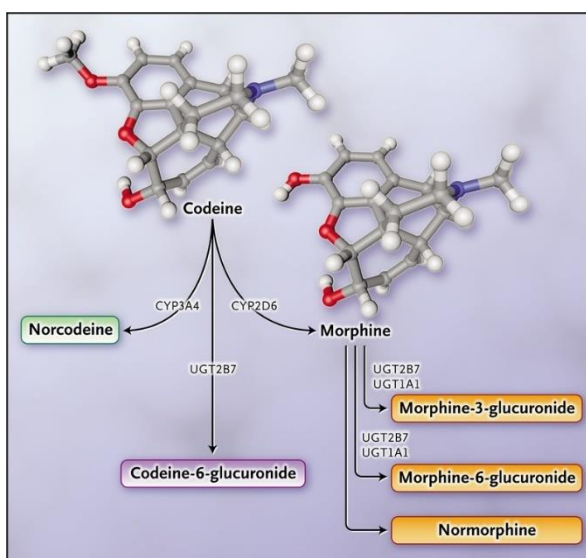


Figura 5 Esquema do Metabolismo da Codeína (adaptado de (64))

3.2.2.1.2 Polimorfismos da CYP2D6

São os polimorfismos associados à CYP2D6 que determinam o risco associado à utilização da codeína. Isto acontece uma vez que esta variabilidade vai interferir com a velocidade com que a codeína é metabolizada. *Palmer et al.*, em 2005 observou que existem mais de 100 polimorfismos associados a este complexo enzimático e, foi mais longe, esclarecendo quais os alelos em que ocorre mutação quando se observa um aumento da metabolização. Por outro lado, esclareceu também quais os alelos mutados quando o metabolismo da codeína é mais lenta ou não existe de todo (65). Assim,

- Quando estão presentes os alelos CYP2D6*1, *2, *33, *35 é conferida à enzima a sua normal atividade. Indivíduos com este fenótipo são metabolizadores rápidos.
- Os alelos mutados *3, *4, *5, *6 e *9 inativam a CYP2D6, o que significa que não ocorre a metabolização da codeína. São por isso designados metabolizadores lentos.
- As variantes *10, *17 e *41 têm atividade intermédia e, por isso, diz-se que são metabolizadores intermédios.
- Quando um indivíduo apresenta múltiplas cópias dos genes funcionais, apresentam um fenótipo de metabolização ultra rápida (63).

As crianças que manifestaram reações adversas mais graves apresentaram evidências de serem “metabolizadoras ultra rápidas” da codeína, o que leva a concentrações mais elevadas de morfina no organismo (66). Os metabolizadores ultra rápidos convertem entre 5 a 30 vezes mais codeína que o normal (67).

3.2.2.2 Doses terapêuticas

Lynn et al., avaliou a farmacodinâmica e farmacocinética de opióides em recém-nascidos e crianças, e demonstrou que efeitos como a depressão respiratória podem ser minimizados se houver a manutenção das concentrações plasmáticas de morfina abaixo dos 20 ng/L (68). No entanto, apesar de se saber isto, é muito difícil haver um controlo deste parâmetro e, em contexto de farmácia comunitária, esta dificuldade é exacerbada pela imprevisibilidade associada à metabolização da codeína.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) limita a dose de codeína para o tratamento da tosse em crianças em 0,25 mg/kg/dia divididos em três a quatro tomas diárias (61). No entanto, apesar de existirem valores de dose por parte da OMS, entidades como a EMA e a FDA posicionam-se contra a utilização da codeína independentemente da dose, em crianças com menos de 12 anos. O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA estabelece também que o uso da codeína é contraindicado para

crianças até aos 18 anos que sofram de problemas respiratórios ou que foram sujeitas a cirurgia de remoção das amígdalas ou adenóides, pelo risco acrescido do desenvolvimento de problemas respiratórios (69).

3.2.2.3 Consequências do uso da codeína em crianças

Os eventos adversos que ocorrem em crianças após o consumo de codeína devem-se às elevadas concentrações de morfina no organismo. Este forte analgésico é o principal responsável por provocar depressão respiratória uma vez que, devido às suas propriedades físico-químicas, consegue atravessar a barreira hematoencefálica muito lentamente (70).

O oxigénio essencial para a atividade metabólica cerebral é transportado até este órgão pelo sangue arterial. A concentração de oxigénio disponível neste sangue é dependente diretamente da atividade respiratória e é maior que no espaço extracelular do cérebro. Assim sendo, a passagem de oxigénio do sangue para o tecido cerebral depende do gradiente de concentração, que varia consoante haja mais ou menos oxigénio no sangue. A transferência de oxigénio, para além de depender do gradiente, também está sujeita ao estado em que se encontram as veias que irrigam este órgão pois quanto mais contraídas, mais difícil será a passagem de oxigénio. Para além destes fatores, é importante ter em conta que o oxigénio continua a ser requerido em outras partes do organismo para garantir a atividade metabólica (71).

A morfina ao atuar nos recetores μ -opioides provoca uma depressão do sistema nervoso central o que tem, como consequência, entre outras, as alterações na função cardiovascular como a diminuição da pressão de perfusão e o aumento do tónus das veias cerebrais periféricas (71).

A depressão respiratória é o efeito adverso mais severo e pode ser fatal. Outros eventos relatados foram apneia do sono obstrutiva e outros relacionados com um excesso de morfina: sonolência e confusão. Como a nível do trato gastrointestinal também existem recetores μ -opioides, podem ser observados algumas reações adversas como vômitos e náuseas (72).

3.2.2.3.1 Uso da Codeína durante a Amamentação

Um estudo efetuado por *Finley et. al* sobre a concentração de fármacos analgésicos no leite materno permitiu fazer a associação entre a toma de 360 mg/dia por parte da mãe e níveis estimados de codeína e morfina no leite materno de 350 ng/mL e 42 ng/mL, respetivamente. Deste modo, foi possível justificar os níveis aumentados de sedação em lactentes cujas lactantes se encontravam sob terapêutica com codeína (73,74).

Após terem sido reportados alguns eventos fatais decorrentes da toma de codeína durante o período de amamentação (75) a FDA e a EMA, tendo por base fatores como o

polimorfismo associado à CYP2D6 tanto da mãe como do bebê e ainda a dificuldade na previsão da taxa de clearance do bebê que impedem uma avaliação adequado do risco da toma deste medicamento, determinou que o uso de codeína não é indicado em mulheres em período de amamentação (69,74).

3.2.3 O Papel do Farmacêutico

O uso da codeína deve ser sujeito a uma análise crítica e extensiva tendo em conta o balanço entre o risco e o benefício da sua utilização.

O uso deste fármaco é contraindicado na população até aos 12 anos de idade devido aos graves efeitos que pode provocar a nível da depressão respiratória. Para além dos efeitos adversos conhecidos, um outro grave problema associado ao uso da codeína é a sua imprevisibilidade em termos de eficácia. Sabe-se que 5 a 10% da população foi identificada como sendo um metabolizador lento da codeína (62), o que significa que o efeito do fármaco nestas pessoas será nulo. Uma percentagem de 10% dos caucasianos encaixa-se no padrão de metabolização ultra-rápida pelo que a probabilidade de se verificarem efeitos adversos graves será extremamente elevada pelo aumento da concentração de morfina em circulação nestas pessoas (62,76).

Considerando todos estes aspetos, a EMA estabeleceu então que o uso de codeína deve ser limitada apenas ao tratamento da dor moderada aguda, a crianças com idade superior a 12 anos e quando o tratamento com paracetamol ou ibuprofeno não tem efeito no alívio da dor. Existe também a contraindicação do uso da codeína para crianças e jovens com menos de 18 anos que se saiba previamente que possuam algum problema respiratório ou se tiverem sido submetidas à remoção das amígdalas ou dos adenoides devido a apneia do sono obstrutiva (66,77).

De uma forma geral, os antitússicos requerem especial atenção quando utilizados em crianças. Vários são os riscos associados à utilização dos mesmos e, por isso, cabe ao farmacêutico a avaliação da prescrição que lhe chega às mãos bem como o aconselhamento adequado de produtos farmacêuticos *over the counter*, que não devem ser usados de forma rotineira em idades pediátricas, sobretudo em crianças com idades inferiores a dois anos.

Relativamente a medicamentos que se tornam mais controversos, como a codeína, é importante que, aquando da prescrição destes, o farmacêutico seja crítico, instrua o utente quantos aos riscos associados à toma daquele medicamento e esteja apto a oferecer uma alternativa mais segura.

4 Conclusão Global

O estágio em farmácia comunitária é um estágio rico em experiências e provas. Todos os dias somos confrontados com aquelas que são as funções essenciais para o bom funcionamento da farmácia, desde as tarefas de *backoffice* até ao aconselhamento no balcão. Apesar de muitas vezes menosprezado é no *backoffice* que começa a grande aprendizagem associada ao estágio, seja pelo primeiro contacto com a maioria dos produtos farmacêuticos ou pela primeira interação com o SIFARMA®.

O início do atendimento e conseqüente aconselhamento põe à prova todos os nossos conhecimentos teóricos, as nossas competências de interação com o público e ainda as nossas capacidades de investigação rápida, mas eficaz em fontes de informação fidedigna de forma a podermos prestar sempre o melhor cuidado ao utente.

A maior parte do conteúdo desenvolvido no presente documento é resultado da minha experiência em farmácia comunitária. Tratam-se de temas que, aos dias de hoje, qualquer farmacêutico se pode deparar e para os quais não existe uma resposta uniformizada, suscitando dúvidas e inseguranças no momento do atendimento.

Por fim, reitero a importância que o estágio em farmácia comunitária tem no sentido de permitir o entendimento daquele que é o papel do farmacêutico ao serviço da comunidade e os desafios que a ele são colocados diariamente.

Relativamente ao estágio em farmácia hospitalar, este revelou-se uma experiência extremamente enriquecedora a todos os níveis. Neste estágio tive a oportunidade de conhecer e trabalhar em seio de um sistema de saúde diferente do português e, por isso, perceber dinâmicas hospitalares dispares das portuguesas. Ao mesmo tempo, por ser um hospitalar com grande enfoque no tratamento e diagnóstico de doenças oncológicas e infecciosas, permitiu-me o contacto com fármacos e esquemas terapêuticos com os quais não tinha trabalhado até à data.

Acredito que após o estágio me sinto mais próxima da profissão farmacêutica e de tudo o que está associado ao seu exercício.

5 Bibliografia

1. Somborac Bačura A, Dorotić M, Grošić L, Džimbeg M, Dodig S. Current status of the lateral flow immunoassay for the detection of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swabs. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021 Jun 15;31(2):230–9.
2. Sule WF, Oluwayelu DO. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. *Pan Afr Med J*. 2020;35(Suppl 2):121.
3. Abingdon Health. What is a Lateral Flow Test and how does the technology work? [Internet]. 2022 [citado 2022 Out 3]. Available from: 3. <https://www.abingdonhealth.com/services/what-is-lateral-flow-immunoassay/>
4. Mahmoudinobar F, Britton D, Montclare JK. Protein-based lateral flow assays for COVID-19 detection. *Protein Engineering, Design and Selection*. 2021 Fev 15;34.
5. Schutten JC, Joris PJ, Mensink RP, Danel RM, Goorman F, Heiner-Fokkema MR, et al. Effects of magnesium citrate, magnesium oxide and magnesium sulfate supplementation on arterial stiffness in healthy overweight individuals: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019 Dez 28;20(1):295.
6. Rosanoff A, Costello RB, Johnson GH. Effectively Prescribing Oral Magnesium Therapy for Hypertension: A Categorized Systematic Review of 49 Clinical Trials. *Nutrients*. 2021 Jan 10;13(1):195.
7. Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 11;19(6):1724.
8. Banjanin N, Belojevic G. Changes of Blood Pressure and Hemodynamic Parameters after Oral Magnesium Supplementation in Patients with Essential Hypertension—An Intervention Study. *Nutrients*. 2018 Mai 8;10(5):581.
9. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015 Set 23;7(9):8199–226.
10. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dez 22;2(1):16014.
11. Sebastián Domingo JJ. Irritable bowel syndrome. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2022 Jan;158(2):76–81.
12. Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia N de N e MD, Caetano AC, Palmela C, Pires E, Rodrigues JP. Síndrome do Intestino Irritável I Do diagnóstico à terapêutica. 2021.

13. Annette Fritscher-Ravens et al. Many patients with irritable bowel syndrome have atypical food allergies not associated with immunoglobulin E. *Gastroenterology* . 2019 Jul;
14. Anttila J v., Shubin M, Cairns J, Borse F, Guo Q, Mononen T, et al. Contrasting the impact of cytotoxic and cytostatic drug therapies on tumour progression. *PLoS Comput Biol*. 2019 Nov 18;15(11):e1007493.
15. Mansoori B, Mohammadi A, Davudian S, Shirjang S, Baradaran B. The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review. *Adv Pharm Bull*. 2017 Set 25;7(3):339–48.
16. Mateo González-Román M, Hidalgo García PP, Peña Otero D. Cytostatic drugs and risk of genotoxicity in health workers. A literature review. *Enfermería Clínica (English Edition)*. 2021 Jul;31(4):247–53.
17. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Nov 29;6(11):638–47.
18. Singh RK, Kumar S, Prasad DN, Bhardwaj TR. Therapeutic journey of nitrogen mustard as alkylating anticancer agents: Historic to future perspectives. *Eur J Med Chem*. 2018 Mai;151:401–33.
19. Muhammad T. Amjad, Anusha Chidharla, Anup Kasi. *Cancer Chemotherapy. StatPearls*. 2022 Jan;
20. Eramova Irina, Matic Srdan, Munz Monique, World Health Organization. Regional Office for Europe. *HIV/AIDS treatment and care : clinical protocols for the WHO European region*. World Health Organization Europe; 2007. 496 p.
21. Dionne B. *Key Principles of Antiretroviral Pharmacology*. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Set;33(3):787–805.
22. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 Jun 16;
23. EMA/CHMP/ICH. *Guideline for good clinical practice E6(R2)*. 2018.
24. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. *Vitamin D Deficiency*. 2022.
25. National Center for Biotechnology Information. *PubChem Compound Summary for CID 5280793, Ergocalciferol*. 2022.
26. National Center for Biotechnology Information. *PubChem Compound Summary for CID 5280795, Cholecalciferol*. 2022.
27. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun 17;18(2):153–65.

28. Cashman KD, Sheehy T, O'Neill CM. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *Eur J Nutr.* 2019 Fev 17;58(1):433–53.
29. Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Declaração Portuguesa da Vitamina D. 2009.
30. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med.* 2018 Abr 16;50(4):1–14.
31. Margier M, Collet X, May C, Desmarchelier C, André F, Lebrun C, et al. ABCB1 (P-glycoprotein) regulates vitamin D absorption and contributes to its transintestinal efflux. *The FASEB Journal.* 2019 Fev 17;33(2):2084–94.
32. Eder K, Grundmann SM. Vitamin D in dairy cows: metabolism, status and functions in the immune system. *Arch Anim Nutr.* 2022 Jan 2;76(1):1–33.
33. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Out 18;1430(1):44–79.
34. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):365–408.
35. Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022 Abr 29;23(2):265–77.
36. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911–30.
37. Direção-Geral da Saúde. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D [Internet]. Available from: www.dgs.pt
38. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D– Importância da Avaliação Laboratorial. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* 2013 Jan;8(1):32–9.
39. Wilson LR, Tripkovic L, Hart KH, Lanham-New SA. Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D2 or vitamin D3 in future fortification strategies. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2017 Ago 28;76(3):392–9.
40. Miratashi Yazdi SA, Abbasi M, Miratashi Yazdi SM. Epilepsy and vitamin D: a comprehensive review of current knowledge. *Rev Neurosci.* 2017 Fev 1;28(2):185–201.
41. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging Clin Exp Res.* 2021 Jan 28;33(1):19–24.

42. Gentile C, Chiarelli F. Rickets in Children: An Update. *Biomedicines*. 2021 Jun 27;9(7):738.
43. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Dez 21;3(1):17101.
44. Uday S, Högl W. Nutritional rickets and osteomalacia: A practical approach to management. *Indian Journal of Medical Research*. 2020;152(4):356.
45. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Fev 23;18(2):96–110.
46. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. *Curr Diab Rep*. 2019 Out 10;19(10):101.
47. Johnson MA, Kimlin MG. Vitamin D, Aging, and the 2005 Dietary Guidelines for Americans. *Nutr Rev*. 2006 Set;64(9):410–21.
48. Chun RF, Hernandez I, Pereira R, Swinkles L, Huijs T, Zhou R, et al. Differential Responses to Vitamin D2 and Vitamin D3 Are Associated With Variations in Free 25-Hydroxyvitamin D. *Endocrinology*. 2016 Set 1;157(9):3420–30.
49. Demetriou ETW, Trivison TG, Holick MF. Treatment with 50000 IU Vitamin D2 Every Other Week and Effect on Serum 25-Hydroxyvitamin D2, 25-Hydroxyvitamin D3, and Total 25-Hydroxyvitamin D in Aclinical Setting. *Endocrine Practice*. 2012 Mai;18(3):399–402.
50. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug–Vitamin D Interactions. *Nutrition in Clinical Practice*. 2013 Abr 10;28(2):194–208.
51. Patti G, Pellegrino C, Ricciardi A, Novara R, Cotugno S, Papagni R, et al. Potential Role of Vitamins A, B, C, D and E in TB Treatment and Prevention: A Narrative Review. *Antibiotics*. 2021 Nov 5;10(11):1354.
52. Chung KF, McGarvey L, Song WJ, Chang AB, Lai K, Canning BJ, et al. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Dez 30;8(1):45.
53. Weinberger M, Hurvitz M. Diagnosis and management of chronic cough: similarities and differences between children and adults. *F1000Res*. 2020 Jul 22;9:757.
54. Lee KK, Davenport PW, Smith JA, Irwin RS, McGarvey L, Mazzone SB, et al. Global Physiology and Pathophysiology of Cough. *Chest*. 2021 Jan;159(1):282–93.
55. Kantar A. Update on Pediatric Cough. *Lung*. 2016 Fev 11;194(1):9–14.
56. Kantar A, Bernardini R, Paravati F, Minasi D, Sacco O. Chronic cough in preschool children. *Early Hum Dev*. 2013 Out;89:S19–24.
57. Higenbottam T. Chronic Cough and the Cough Reflex in Common Lung Diseases. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002 Mai;15(3):241–7.

58. He T, Lardieri AB, Morgan JA. Pharmacist and Pediatrician Knowledge of Codeine Use in Children. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2018 Jul 1;23(4):293–7.
59. Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in paediatric medicine. *Br J Anaesth*. 2001 Mar;86(3):413–21.
60. Manti S, Tosca MA, Licari A, Brambilla I, Foiadelli T, Ciprandi G, et al. Cough Remedies for Children and Adolescents: Current and Future Perspectives. *Pediatric Drugs*. 2020 Dez 15;22(6):617–34.
61. World Health Organization, INCHEM. Codeine (PIM 40).
62. Fleming ML, Wanat MA. To Prescribe Codeine or Not to Prescribe Codeine? *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014 Set 7;28(3):251–4.
63. Chidambaran V, Sadhasivam S, Mahmoud M. Codeine and opioid metabolism. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017 Jun;30(3):349–56.
64. Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New Evidence about an Old Drug — Risk with Codeine after Adenotonsillectomy. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jun 6;368(23):2155–7.
65. Palmer SN, Giesecke NM, Body SC, Shernan SK, Fox AA, Collard CD, et al. Pharmacogenetics of Anesthetic and Analgesic Agents. *Anesthesiology*. 2005 Mar 1;102(3):663–71.
66. European Medicines Agency. Restrições relativas à utilização da codeína no alívio da dor em crianças – o CMDh aprova a recomendação do PRAC [Internet]. 2013. Available from: www.ema.europa.eu
67. Madadi P, Koren G. Pharmacogenetic insights into codeine analgesia: implications to pediatric codeine use. *Pharmacogenomics*. 2008 Set;9(9):1267–84.
68. Thigpen JC, Odle BL, Harirforoosh S. Opioids: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates, Infants, and Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019 Out 22;44(5):591–609.
69. European Medicines Agency. Codeine not to be used in children below 12 years for cough and cold. 2015.
70. Lötsch J, Dudziak R, Freynhagen R, Marschner J, Geisslinger G. Fatal Respiratory Depression after Multiple Intravenous Morphine Injections. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(11):1051–60.
71. Kiyatkin EA. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: Morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology*. 2019 Jun;151:219–26.



72. Dean L, Kane M. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editores. 2012.
73. Findlay JWA, DeAngelis RL, Kearney MF, Welch RM, Findlay JM. Analgesic drugs in breast milk and plasma. Clin Pharmacol Ther. 1981 Mai;29(5):625–33.
74. Ito S. Opioids in Breast Milk: Pharmacokinetic Principles and Clinical Implications. The Journal of Clinical Pharmacology. 2018 Out;58:S151–63.
75. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. The Lancet. 2006 Ago;368(9536):704.
76. INFARMED. Codeína - Restrição da utilização em crianças no alívio da dor. 2013.
77. U.S. Food and Drug Administration. Safety review update of codeine use in children; new Boxed Warning and Contraindication on use after tonsillectomy and/or adenoidectomy. 2013.

6 Anexos

Anexo I. Formações externas frequentadas durante o estágio na Farmácia Outeiro do Linho

Data	Tema	Entidade Formadora	Duração
22 de fevereiro	Aconselhamento em Dermocosmética em Farmácia Comunitária	Uriage e NowScience	3 horas
24 de março	Curso Geral da Bioderma	Bioderma	8 horas
7 de abril	Da clínica à prática na realidade da Farmácia: Estados de ansiedade e distúrbios do sono	Cooprofar	1 hora
7 de abril	Da clínica à prática na realidade da Farmácia: Patologia inflamatória	Cooprofar	1 hora
11 de abril	Webinar Escovas e Acessórios	Elgydium	1 hora

Anexo II. PowerPoint apresentado à equipa da farmácia Outeiro do Linho no âmbito da formação interna sobre suplementação com vitamina D.

Vitamina D

Quando indicar a suplementação?
Que suplementos aconselhar?

Leandra Leal
Formação Interna Farmácia Outeiro do Linho, 13 de maio

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Outeiro Linho
farmácia

Vitamina D

Vitamina D2
Ergocalciferol

Vitamina D3
Colecalciferol

A **vitamina D** pode ser obtida através da alimentação/suplementação.

Também ocorre síntese de vitamina D₃ a nível **cutâneo**, decorrente da exposição solar (**UVB**).

Quer a forma D₂ como a D₃ da vitamina D, são **inertes**. Para ser **ativada** tem de sofrer duas etapas de hidroxilação:

1. A primeira no fígado: Vitamina D → [25(OH)D]
2. A segunda no rim: [25(OH)D] → [1,25(OH)2D]

FORMA ATIVADA

O papel da Vitamina D



Cálcio

Manutenção dos níveis de cálcio, uma vez que influencia a sua absorção intestinal, bem como a reabsorção óssea.



Sistema Imunitário

Papel crucial no sistema imunitário através da produção de péptidos com função antibacteriana, como a catelicidina.



Estrutura Óssea Músculos

A vitamina D é essencial para o crescimento e remodelação ósseos. Tal como é para modulação do crescimento celular e neuromuscular.

Deficiência de Vitamina D

Quais as causas associadas à deficiência?
Quais os sintomas e consequências?

Deficiência de Vitamina D

< 12 ng/ml

< 20 ng/ml

Causas

1. Exposição solar **limitada**;
2. **Alimentação pobre** em Vitamina D;
3. **Alterações na absorção** de vitamina D no trato gastrointestinal;
4. Incapacidade (renal ou hepática) de **conversão** da vitamina D na sua forma ativa.

Grupos Susceptíveis

1. Pessoas com idade **>65** anos a viver em unidades de internamento de cuidados continuados de longa duração e manutenção (superior a 90 dias).
3. Pessoas com síndrome de **má absorção intestinal**, **doença renal crónica** ou **insuficiência hepática**;
4. Pessoas com história prévia de **deficiência de vitamina D**.

Deficiência de Vitamina D

Consequências

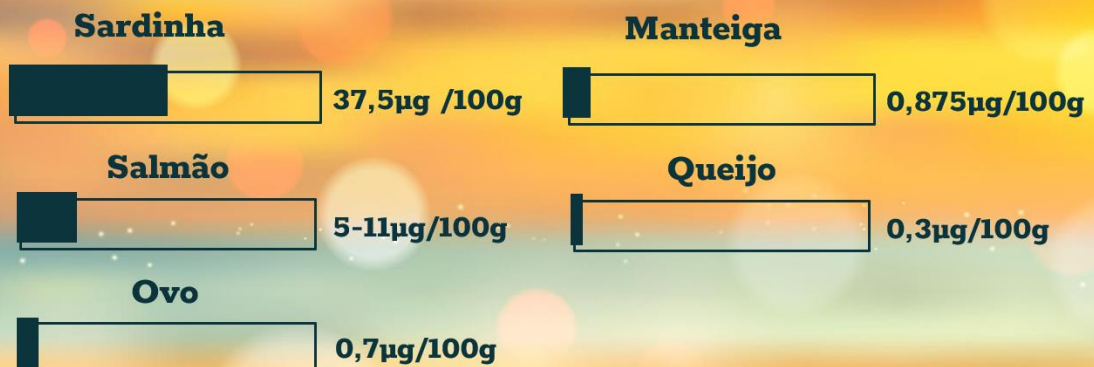
1. Osteopenia, osteoporose e osteomalacia, aumento do risco de quedas e de fraturas.
2. Risco de desenvolvimento de doença oncológica, cardiovascular, autoimune e infecciosa.
3. Pré-eclampsia, caries dentárias na infância, periodontite, diabetes mellitus tipo 2 e doenças neurológicas.

O papel do Farmacêutico

- Educação para a saúde no sentido de aumentar o aporte de Vitamina D: Ingestão de ovos e peixes gordos, exposição solar moderada, entre outros.
- Avaliar a necessidade de suplementação.
- Aconselhamento do melhor suplemento em função das necessidades do utente.



Vitamina D nos Alimentos



Suplementação com Vitamina D

Crianças

- Saudáveis até aos 12 meses: **400 UI/dia**



Posologia:
0,5 ml por dia

- Terapêutica do raquitismo infantil; idade >12 meses e <10 anos: **2000UI/dia durante 3 meses**



Posologia:
2-8 gotas por dia
(1.334-5.336 UI de vitamina D3)

MSRM

Suplementação com Vitamina D

Adultos

- Com déficit de vitamina D (s/ suplementação prévia): **400 UI/dia**
- Com deficiência documentada de vitamina D: **600 UI/dia**



Posologia:
1 cápsula por dia

- Na prevenção e no tratamento da deficiência em vitamina D.

Posologia:
1 comprimido a cada 28 dias

MSRM



Suplementação com Vitamina D

Adultos

- Com fraturas prévias ou osteoporose: 1000-2000UI/dia

Posologia:
1 cápsula por dia

Precauções



↑ **Vitamina D**

Estrogénios, Isoniazida

↓ **Vitamina D**

Anticonvulsivantes (fenobarbital e fenitoína),
orlistato, rifampicina e colestiramina.

Contraindicações

1. Hipercalcemia, hipercalcúria, litíase cálcica.

Precauções



Cálcio

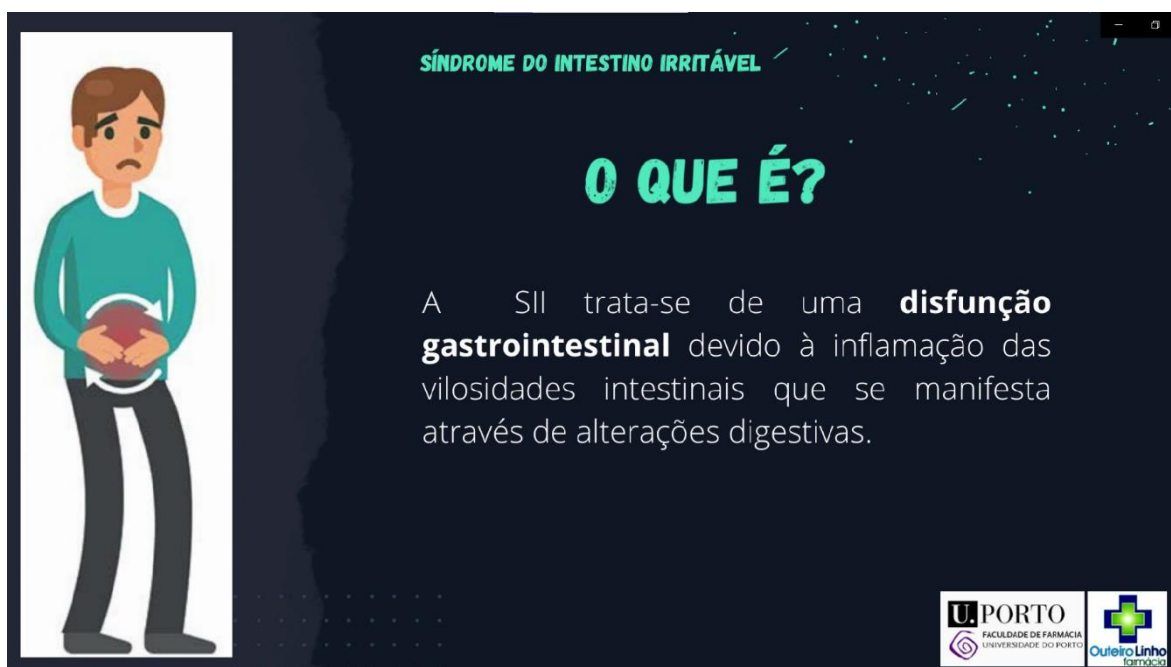
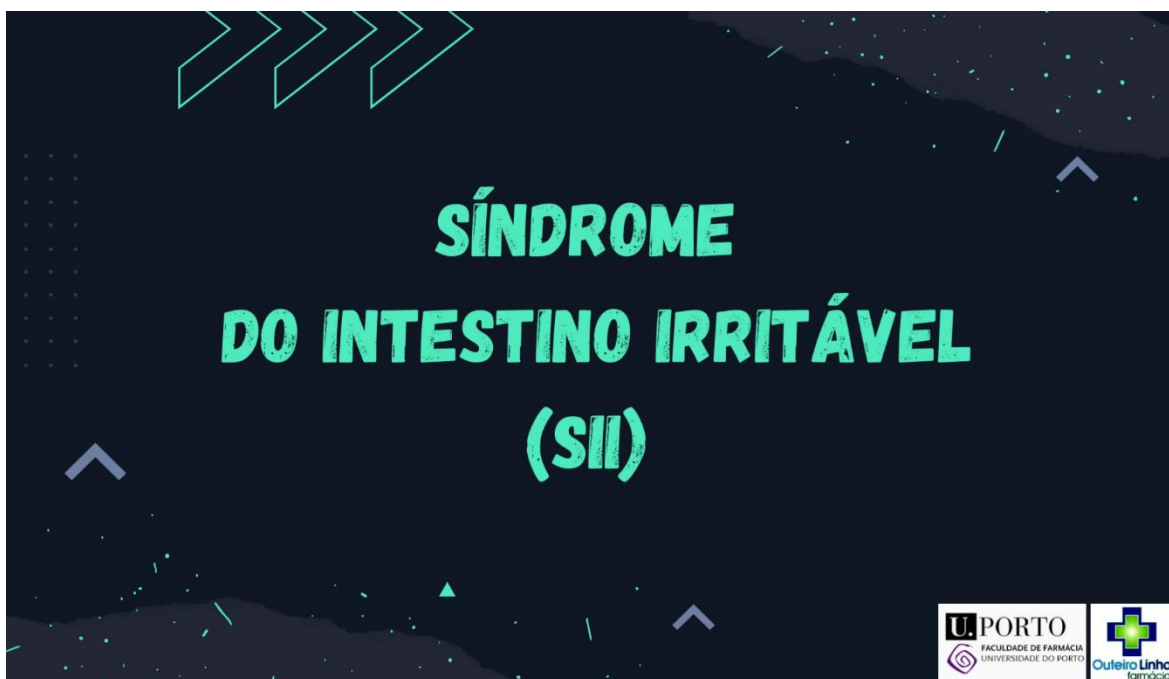
Calcipotriol + Digoxina – aumentam os níveis de cálcio para valores que podem ser prejudiciais.

Antagonistas dos canais de cálcio (nifedipina, verapamilo, diltiazem e amlodipina) podem sofrer alterações.

Obrigada pela atenção!

Leandra Leal

ANEXO III. Frames do vídeo de consciencialização sobre Síndrome do Intestino Irritável.




SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL




Devido à inflamação, o tecido muscular do intestino é mais sensível e reage mais intensamente a estímulos habituais, como a **alimentação** e o **stress**.



SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL




A sua prevalência mundial ronda os **11%**.



10% dos portugueses sofrem da SII.



A SII afeta mais o sexo **feminino**.



SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

A QUE SINTOMAS DEVO ESTAR ATENTO?



Irregularidades no trânsito intestinal: **diarreia** e/ou **obstipação**;



Inchaço abdominal
Gases



Alterações na evacuação
(número de evacuações e consistência das fezes)

Desconforto/dor abdominal



SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

Infeções Gastrointestinais

Uso indevido de Antibióticos

Ausência da prática de exercício físico

QUE FATORES PODEM PROVOCAR ESTA SÍNDROME?

Stress

Ansiedade

Cirurgia abdominal



Alterações da microbiota

entre outros...



SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

O QUE POSSO FAZER PARA ALIVIAR OS SINTOMAS?



SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

O QUE POSSO FAZER PARA ALIVIAR OS SINTOMAS?

- **Dieta Low FODMAP***

Baseia-se na **restrição total** ou **redução** do consumo dos FODMAP durante um período de 6 a 8 semanas. Após este período são reintroduzidos gradualmente alguns destes alimentos de forma a identificar aqueles **tolerados pelo doente**.


- **Dieta sem Glúten**

Consulte o seu nutricionista!

*FODMAP: são hidratos de carbono de cadeia curta que são fermentados pelas bactérias do intestino grosso, levando ao desenvolvimento de sintomas como gases, dor abdominal e diarreia.



SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

O QUE POSSO FAZER PARA ALIVIA-LOS SINTOMAS?

No caso da Síndrome do Intestino Irritável com **Diarreia**

Antidiarreicos

Imodium rapid

Imodium plus

PORTO FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DO PORTO

Outeiro Linho farmácia

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

O QUE POSSO FAZER PARA ALIVIA-LOS SINTOMAS?

No caso da Síndrome do Intestino Irritável com **Obstipação**

Laxantes

Duphalac

Puresennide

Movicol

Dulcosoft

Atenção: o uso de laxantes de contacto não está indicado na Síndrome do Intestino Irritável uma vez que o mecanismo de ação destes potencia a irritação da mucosa gastrointestinal, agravando os sintomas.

PORTO FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DO PORTO

Outeiro Linho farmácia

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

O QUE POSSO FAZER PARA ALIVIAR OS SINTOMAS?

Probióticos*



UL-250
250 mg, cápsulas
Saccharomyces boulardii
Via oral
30 cápsulas

UL-250



SYMBIOSYS
alforex[®]
para a SII

Reduz comprovadamente os sintomas da Síndrome do Intestino Irritável

Incluiendo:
• Inchaço e gases
• Dor abdominal
• Diarreia e obstipação

30 cápsulas
3 meses para 1 mês

Symbiosis alforex



ATYFLOR[®]

Suplemento alimentar
com extracto natural de uma seleção de
bactérias benéficas e Heteropolysaccharides

30 Cápsulas

Atyflor


*Os Probióticos são microrganismos vivos essenciais para a reposição e normal funcionamento da microbiota intestinal.




SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

Probióticos

Os probióticos têm um **papel crucial** na **regulação da microbiota intestinal**.



Composta por vírus, fungos e bactérias, que habitam o trato gastrointestinal e cuja função é a produção de elementos essenciais ao bom funcionamento do organismo.

- Quando estes microrganismos entram em **desequilíbrio**,
- desenvolvem-se distúrbios como a **Síndrome do Intestino**
- **Irritável**.




Em caso de dúvida, não hesite em falar com o seu farmacêutico.



Leandra Leal

Estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas